

Aus der Frauenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Dietl

**Die Wertigkeit der klinischen, apparativen und
laborchemischen Untersuchungen in der Nachsorge
des Mammakarzinoms**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Stephanie Scheuch
aus Sailauf

Würzburg, Juli 2002

Referent: Prof. Dr. med. H. Caffier

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Sütterlin

Dekan: Prof. Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.2003

Die Promovendin ist Ärztin.

Gliederung

1. Einleitung	1
2. Fragestellung	5
3. Patientinnen und Methodik	6
4. Ergebnisse	12
4.1. Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs	12
4.1.1. Alter der Patientinnen	12
4.1.2. Zeitdauer seit Primärtherapie	13
4.1.3. Primäres Tumorstadium	13
4.1.4. Primärtherapie	15
4.1.5. Anlass der Nachsorgeuntersuchungen	16
4.1.6. Beschwerden der Patientinnen	17
4.1.7. Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung	17
4.1.8. Vorstellungsgründe der Patientinnen	17
4.2. Diagnose einer Reaktivierung im Nachsorgejahr 1994	19
4.2.1. Reaktivierungsart und vorausgegangene Primärtherapie	22
4.2.2. Metastasierungsorte	24
4.2.3. Abhängigkeit der Reaktivierung vom TN-Stadium	24
4.2.3.1. Abhängigkeit von der primären Tumorgroße	24
4.2.3.2. Abhängigkeit vom Nodalstatus	25
4.3. Nachuntersuchung von 1995 bis 1996	26
4.3.1. Zeitraum der Nachuntersuchung und Reaktivierungen	26
4.3.2. Befunde, die zur Diagnose einer Reaktivierung im Rahmen der Nachuntersuchung führten	27
4.3.3. Art des Rezidivs und vorausgegangene Primärtherapie des Mammakarzinoms	29
4.3.4. Metastasierungsorte	31
4.4. Wertigkeit der einzelnen Untersuchungen in der Nachsorge des Mammakarzinoms	32
4.4.1. Klinische Untersuchungen	32

4.4.2. Apparative Untersuchungen	35
4.4.3. Laborchemische Befunde	44
4.4.3.1. Blutbild, Leberwerte und alkalische Phosphatase.....	44
4.4.3.2. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)	48
4.4.3.3. Tumormarker CEA und CA 15-3.....	49
5. Diskussion.....	51
6. Zusammenfassung	69
Literatur	71
Anhang.....	79

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit 45 000 Neuerkrankungen jährlich [33] das häufigste Malignom der Frau [50] und in den westlichen Industrieländern die führende Todesursache unter den Krebskrankheiten [1, 78]. Die Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse beliefen sich in Deutschland 1992 auf 18 343 Frauen, das sind knapp 4% aller und 18% der Malignom bedingten Todesfälle bei Frauen [17].

Während Cato der Ältere [6] in seinem Werk „de agri cultura“ (entstanden 175-150 v. Chr.) empfahl, auf das Geschwür der Brust zerriebenen Kohl zu geben, der heilen werde, operierte Archigines aus Apameia [60] bereits Brustkrebs. Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich seitdem vielfältig weiterentwickelt. Neben den operativen Methoden wie brusterhaltende Operationen oder Mastektomie haben sich die adjuvante Strahlentherapie und die adjuvante Systemtherapie etabliert [17]. Trotzdem weisen Frauen mit behandeltem Mammakarzinom zeitlebens ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv auf. [61, 78]. Mit den besseren Überlebenschancen haben sich auch Fragen für Prädiktoren einer erfolgreichen Therapie ergeben.

Die wesentlichen Prognosefaktoren ergeben sich beim primären Mammakarzinom aus dem Stadium der Erkrankung, das heißt der Tumorgröße, dem axillären Lymphknotenstatus und dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Letztere bedingen eine ausgesprochen ungünstige Prognose, weshalb eine Metastasensuche bei jeder Patientin mit einem primären Mammakarzinom durchzuführen ist [17]. Der axilläre Lymphknotenbefall ist der wichtigste Prognosefaktor des primären Mammakarzinoms. Etwa 50% aller Mammakarzinome gehen mit einem axillären Lymphknotenbefall einher, und die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert eng mit dem Rezidiv- und Sterberisiko [9, 17, 35].

Etwa 40% der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen erleiden nach der Primärbehandlung eine erneute Tumormanifestation. Dazu gehören lokoregionale Rezidive, Zweitkarzinome in der kontralateralen Brust und Fernmetastasen, die spezielle diagnostische Maßnahmen erfordern [17].

Die frühzeitige Diagnose der Krankheitsreaktivierung nach der Primärbehandlung ist ein direktes Ziel der Nachsorge [11], da Frauen mit einem lokoregionalen Rezidiv oder

einem kontralateralen Mammakarzinom eine kurative Therapiechance haben [17]. Die Verlängerung der Überlebenszeit – nach Diagnose einer Fernmetastasierung – ist dagegen nur sekundäres Ziel der Nachsorge [11] und der Erfolg bis heute nicht bewiesen.

In Hinblick auf die Nachsorgeinhalte müssen jedoch folgende Kenntnisse berücksichtigt werden:

- Es gibt bis heute keine Parameter, die eine Unterscheidung zwischen den nach der Primärbehandlung geheilten und nicht geheilten Frauen ermöglichen.
- Frauen mit einem lokoregionalen Rezidiv oder einem kontralateralen Mammakarzinom haben eine kurative Therapiechance.
- Bei Patientinnen mit Fernmetastasen ist eine Kuration meist nicht mehr möglich. Die bisherigen Erfahrungen haben gezeigt, dass die Früherkennung von Metastasen und deren frühzeitige Behandlung die Prognose nicht verbessern können.

Diese Erkenntnisse haben zu einem deutlichen Wandel der Nachsorgeinhalte geführt. Insbesondere wird heute eine programmierte Nachsorge unter Verwendung technischer Untersuchungen zur Metastasensuche nicht mehr vertreten [17]. Nach den Konsensus-Empfehlungen, die 1995 erarbeitet wurden, ergeben sich folgende Schwerpunkte in der Nachsorge [5]:

- Sorgfältige Anamnese und eingehende, über das übliche Maß hinausgehende somatische Untersuchung. Insbesondere ist nach Symptomen eines Tumorrezidivs zu fahnden. Bei symptomatischen Patientinnen ist eine weitere Diagnostik erforderlich.
- Menschliche Betreuung, Vermitteln von Zuversicht, Beratung bei psychosexuellen Problemen.
- Beratung über Rehabilitationshilfen und -maßnahmen.
- Erkennung und Behandlung von Therapie- bzw. Krankheitsfolgen wie z.B. durch Operation, Bestrahlung oder Zytostatika.
- Erkennung und Behandlung von Rezidiven bzw. Progressionen.
- Vorsorge hinsichtlich anderer Krebskrankheiten.

Viele Arbeitsgruppen haben diese Erkenntnisse bereits in ihr Betreuungskonzept aufgenommen [15, 17, 24, 31, 35, 37, 44, 53, 55, 58, 68, 71, 78, 79].

Wegen der Unterschiedlichkeit der klinischen Manifestationen der Krankheit und ihrer Prognose ist es schwierig, allgemeine Richtlinien für die Nachsorge aufzustellen. Nach Ansicht vieler Autoren [10, 14, 43] sollten vielmehr die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen und die Kosten-Nutzen-Relation der einzelnen Maßnahmen Berücksichtigung finden. Demzufolge sollte im Rahmen der Kostendämpfung im Gesundheitswesen die Wertigkeit verschiedener Untersuchungen kritisch beurteilt werden [12]. Mapelli schlägt vor, die Kosten, die ein minimales Follow-up spart, in andere Screeningprogramme zu stecken [50].

Auf der Consensus-Konferenz zur Nachsorge 1995 [22] wurden zur Qualitätssicherung des Follow-ups folgende Punkte erarbeitet:

- Der volle Informationsaustausch zwischen Ärzten und Patienten ist zu garantieren.
- Die Kontinuität in der Betreuung der Nachsorge ist zu sichern.
- Explizite Praxisrichtlinien sind notwendig, um gegensätzliche Meinungen der Ärzte zu minimieren.
- Unterstützende Selbsthilfegruppen für Patientinnen sind zu etablieren.

Insgesamt differieren die Nachsorgeempfehlungen sehr stark. So sind viele Autoren [2, 8, 12, 22, 30, 31, 33, 37, 52, 64, 66, 70] der Meinung, dass routinemäßig durchgeführte, aufwendige apparative und laborchemische Untersuchungen keinen Nutzen bringen. Die Trefferquote sei gering, da die falsch-positiven Untersuchungsbefunde die richtig-positiven übertreffen würden [75]. Außerdem verkürze das vorzeitige Wissen um die Metastasierung und damit das Wissen um die Unheilbarkeit der Erkrankung die Zeit des Wohlbefindens. Die Früherkennung und Frühbehandlung der Metastasierung bringe keinen Überlebensvorteil, da die Behandlung von Fernmetastasen immer palliativ sei [21, 30, 55, 67, 70, 76, 78, 80].

Das Schwergewicht der Behandlung liegt somit auf der Erhaltung der Lebensqualität. Es gibt keine eindeutigen Daten, dass Patientinnen mit erhöhtem Risiko für ein Tumorrezidiv einer aufwendigeren Nachsorge bedürfen. Ciatto [8] empfiehlt daher nur einfache und preisgünstige Tests, die der Früherkennung eines Rezidivs dienen. Gallmeier und Mitarbeiter [18,19] sowie Hölzel und Mitarbeiter [33] geben an, dass

durch genaue Anamnese und körperliche Untersuchung 96% der auftretenden Rezidive entdeckt werden könnten. Pandaya und Mitarbeiter [57] entdeckten 73% der Rezidive durch Anamnese, Symptome und Selbstuntersuchung der Patientinnen sowie durch klinische Untersuchung. Bei den restlichen 27% der Patientinnen konnte das Rezidiv nur durch weitere Untersuchungen, wie laborchemische Analysen, Röntgenaufnahmen des Thorax, des Skeletts und der Mammae sowie Skelettszintigraphien diagnostiziert werden.

Im Mittelpunkt der Diskussion zu der Nachsorge bei primär therapiertem Mammakarzinom stehen das intensive Nachsorgeregime mit klinischer Untersuchung und routinemäßigem Gebrauch von bildgebenden Suchverfahren (Röntgenaufnahme, Szintigraphie, Sonographie) sowie laborchemischer Untersuchungen einschließlich Tumormarker gegenüber dem minimalen Nachsorgeregime mit klinischer Untersuchung, routinemäßiger Mammographie und Gebrauch weiterer bildgebender Verfahren nur bei symptomatischen Patienten oder klinischen Auffälligkeiten.

Befürworter des intensiven Nachsorgeregimes sind der Ansicht, dass durch den routinemäßigen Gebrauch der apparativen und laborchemischen Untersuchungen Reaktivierungen frühzeitig erkannt würden und durch frühzeitige Therapie die Lebensqualität verbessert würde.

Anhänger des minimalen Nachsorgeregimes halten dem entgegen, dass die genaue Anamnese und klinische Untersuchung bei asymptomatischen Patientinnen ausreichen, und sich die Anwendung apparativer bzw. laborchemischer Untersuchungen auf symptomatische Patienten erstrecken sollte, da so nahezu alle Reaktivierungen gefunden werden könnten.

2 Fragestellung

Ziel der nachfolgenden prospektiven Studie war, die einzelnen apparativen und laborchemischen Untersuchungen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, eine Reaktivierung oder eine Metastasierung zu entdecken, neu einzuschätzen.

Es sollte zunächst die Wertigkeit der anamnestischen Hinweise und Untersuchungen in der Nachsorge des Mammakarzinoms bei der Entdeckung von lokoregionären oder kontralateralen Rezidiven und Fernmetastasierungen beurteilt werden. Es sollte ermittelt werden, welche der apparativen bzw. laborchemischen Untersuchungen in der Nachsorge im Studienzeitraum auffällig bzw. unauffällig waren, und ob von den Patientinnen richtungsweisende Beschwerden geklagt wurden. Durch nachfolgende Untersuchungen im weiteren Verlauf sollte die Krankheitsentwicklung der Patientinnen festgestellt werden. Auf der Grundlage dieser Befunde (gesund oder krank) sollten die klinische Untersuchung, die Röntgenuntersuchungen einschließlich Mammographie, die sonographischen Untersuchungen, die Szintigraphien und die laborchemischen Untersuchungen einschließlich der Tumormarker bezüglich ihrer Spezifität, Sensitivität und der prädiktiven Wertigkeit bzw. der Testeffizienz bewertet werden.

3 Patientinnen und Methodik

Von den 775 Patientinnen, die sich 1994 anlässlich der Nachsorge eines primär therapierten Mammakarzinoms in der Nachsorgesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Würzburg vorstellten, wurden 701 in die nachfolgende, prospektive Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren:

- Primäre Metastasierung des Karzinoms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Bekannte Metastasierung zu Beginn der Studie, das heißt, Erstdiagnose der Metastasierung vor dem 01.01.1994.

Für die Studienpatientinnen lag der Zeitpunkt der Primärtherapie minimal 3 Monate, maximal 28 Jahre zurück.

Das Zeitschema der Nachsorge sah- je nachdem, wie viele Jahre seit der Primärtherapie vergangen waren- unterschiedlich aus und ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Zeitschema der vorliegenden Studie für die Nachsorgeuntersuchungen der Patientinnen nach primär therapiertem Mammakarzinom. * = halbjährlich der organerhaltend therapierten Brust (BET), jährlich kontralaterale Brust nach Ablatio oder BET.

	<i>1. und 2. Jahr nach Primärtherapie</i>	<i>3. Jahr nach Primärtherapie</i>	<i>4. und 5. Jahr nach Primärtherapie</i>	<i>Ab 5. Jahr nach Primärtherapie</i>
<i>Anamnese und eingehende klinische Untersuchung</i>	alle 3 Monate	alle 4 Monate	alle 6 Monate	jährlich
<i>Mammographie</i>	halbjährlich bzw. jährlich *	jährlich	jährlich	jährlich
<i>Röntgenaufnahme des Thorax</i>	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich
<i>Leberwerte/ BKS</i>	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich
<i>Tumormarker</i>	alle 3 Monate	alle 4 Monate	alle 6 Monate	jährlich

Alle anderen Untersuchungen, wie Röntgenaufnahmen des Skeletts, Skelettszintigraphien, Oberbauchsonographien etc. wurden bei Symptomen bzw. klinischem Verdacht durchgeführt.

Bei jeder Vorstellung zur Nachsorge wurde von den Ärzten ein Erhebungsbogen verwendet, auf dem Folgendes erfasst wurde:

- Stammdaten zur Patientenidentifikation

- Jahr und Art der Primärtherapie sowie das Primärstadium des Tumors
- Zustand nach Reaktivierung (ja/ nein). Falls bereits eine Reaktivierung aufgetreten war, wurden Reaktivierungsjahr und –lokalisierung festgehalten.
- Das Intervall zur letzten Nachsorge: Kam die Patientin termingerecht, vorzeitig oder nach dem vereinbarten Nachsorgetermin?
- Kam die Patientin auf eine Überweisung des niedergelassenen Gynäkologen, des Hausarztes oder aus eigener Veranlassung?
- Hatte die Patientin Beschwerden, die auf ein Tumorrezidiv hinwiesen? Ergaben sich Besonderheiten in der Anamnese? Wenn ja, wo waren diese Beschwerden lokalisiert? Wurde eine Gewichtsabnahme, eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder ein Leistungsknick von der Patientin angegeben?
- Dokumentation der durchgeführten Untersuchungen am jeweiligen Nachsorgetermin.
- Dokumentation des Untersuchungsergebnisses und der Konsequenz für die neue Terminfestlegung: wurde ein regelrechter Termin bzw. vorgezogener Termin in einem / drei / sechs Monaten vereinbart? Bestand Reaktivierungsverdacht und wurden deshalb Zusatzuntersuchungen bzw. eine stationäre Abklärung veranlasst? Bestand eine sichere Reaktivierung und erfolgte die stationäre Aufnahme zur Therapie?
- Wurden tumorunabhängige Erkrankungen festgestellt?

Routinemäßig wurden die folgenden Laboruntersuchungen durchgeführt: Leberwerte und die BKS wurden jährlich, die Tumormarker je nach zurückliegendem Zeitraum des Primärtumorjahres dreimonatlich bis jährlich bestimmt (siehe Tabelle 1). Als Normbereiche wurden für GOT und GPT 16 U/ dl, für die γ GT 18 U/ dl, für die AP 170 U/ dl festgelegt. Als Normbereich für das Blutbild galt: Hb 12-16 g/ dl, Hämatokrit 37 - 48%, Erythrozyten 3,9 - 5,3 Millionen/ μ l, MCV 84 - 98 fl, MCH 28 - 34 pg, MCHC 32 - 37 g/ dl, Thrombozyten 140 - 345 Tausend/ μ l, Leukozyten 3800 - 10500/ μ l. Bei den Tumormarkern wurden für CEA 5 ng/ dl und für CA 15-3 25 mU/ ml als Grenzwerte festgesetzt. Für die BKS nach Westergren wurden Werte bis 10 mm in der ersten und bis 20 mm in der zweiten Stunde als normal angesehen. Als auffällig wurden die Laboruntersuchungen gewertet, wenn sie die oben genannten Normbereiche überschritten.

Anhand der Krankenblätter wurden eventuell fehlende Daten der Patientinnen zur vorangegangenen Therapie auf den Erfassungsbögen ergänzt. Im Anschluss an die Untersuchungen im Jahr 1994 wurde der Krankheitsverlauf der Patientinnen über zwei Jahre im Rahmen der routinemäßigen Nachuntersuchung weiter verfolgt. So wurde ermittelt, ob die Patientinnen rezidivfrei blieben, eine Reaktivierung entwickelten oder verstorben waren. Mit Hilfe dieses Follow-ups wurde beurteilt, welche Untersuchungen in der Nachsorge 1994 in der Lage waren, die Reaktivierung tatsächlich anzuzeigen und welche Untersuchungen falsch-positiv bzw. falsch-negativ waren.

Für die statistischen Auswertungen, die im Rechenzentrum der Universität Würzburg erfolgten, wurden die Daten verschlüsselt auf Datenträger des Rechenzentrums Würzburg übertragen.

Die zu den einzelnen Fragestellungen verwendeten statistischen Tests sind im Folgenden aufgeführt:

Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um zu bestimmen, ob eine Beziehung zwischen Testergebnis (positiv oder negativ) und dem Gesundheitszustand der Patientinnen (gesund oder krank) besteht. Er wurde auch angewendet, um den Zusammenhang zwischen der Reaktivierungshäufigkeit und dem TNM-Stadium bzw. den einzelnen apparativen und laborchemischen Untersuchungen zu prüfen. Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests ist der Chi-Quadrat-Wert, der einem p-Wert zugeordnet wird, welcher angibt, ob es eine sichere Korrelation der beiden untersuchten Größen gibt ($p = 0$) oder ob ein Zusammenhang ausgeschlossen ist ($p = 1$). Es wurde in der Zusammenarbeit mit Frau Dr. Haubitz, Rechenzentrum in Würzburg, definiert, dass für $p \leq 0,05$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen Testergebnis und Gesundheitszustand der Patientinnen besteht.

Für die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests wird ein einzelnes Untersuchungsergebnis dem Gesundheitszustand der Patientin gegenüber gestellt (siehe Tabelle 2). Die Patientinnen sind jedoch zum Teil mehrfach 1994 zur Nachsorge erschienen, da der Zeitpunkt der Primärtherapie der Patientinnen unterschiedlich lange (3 Monate bis 28 Jahre) zurück lag und somit die Patientinnen minimal einmal jährlich (Primärtherapie ≥ 5 Jahre zurück) bis maximal fünfmal pro Jahr (Primärtherapie ≤ 1 Jahr zurück) sich zur Nachsorgeuntersuchung vorstellten. Aus diesen Einzelergebnissen wurde mit der

Konfigurationsfrequenzanalyse ein Gesamtergebnis errechnet. Das Gesamtergebnis gilt als positiv, sobald mindestens ein Einzelergebnis positiv ist. Nur wenn alle Einzelergebnisse negativ sind, ist auch das Gesamtergebnis negativ.

Tabelle 2: allgemeines Schema der Vierfeldertafeln. Das Schema ist der Literatur [65] entnommen.

	<i>keine Reaktivierung</i>	<i>Reaktivierung</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Untersuchung unauffällig</i>	d	b	b+d
<i>Untersuchung auffällig</i>	c	a	a+c
<i>Gesamt</i>	c+d	a+b	a+b+c+d

Zu den einzelnen Untersuchungsmethoden wurden Spezifität, Sensitivität sowie der positive und negative prädiktive Wert und die Testeffizienz angegeben.

Die Sensitivität eines Tests ist definiert als die Fähigkeit eines Tests, Personen mit der fraglichen Krankheit *vollständig* herauszufiltern. Sie errechnet sich aus dem Quotienten positives Testergebnis durch tatsächlich Kranke (vgl. Tabelle 2):

$$a / (a+b).$$

Die Spezifität bezeichnet die Fähigkeit eines Tests, *ausschließlich* Patienten mit der fraglichen Krankheit zu erfassen. Sie errechnet sich aus dem Quotienten negatives Testergebnis zu Nichtkranke (vgl. Tabelle 2):

$$d / (c+d).$$

Sensitivität und Spezifität stehen meist in umgekehrtem Verhältnis zueinander, d.h. je spezifischer ein Test, desto unvollständiger die Erfassung und umgekehrt. Die perfekte Untersuchung hätte sowohl eine Spezifität als auch eine Sensitivität von 100%.

Der negative prädiktive Wert ist definiert als Anteil der Gesunden unter den Personen mit negativem Testergebnis (vgl. Tabelle 2):

$$d / (b+d).$$

Der positive prädiktive Wert ist definiert als Anteil der Kranken unter den Personen mit positivem Testergebnis (vergl. Tabelle 2):

$$a / (a+c).$$

Die Testeffizienz drückt den Anteil der richtigen Testresultate aus und errechnet sich aus der Summe von positivem plus negativem prädiktivem Wert (vergl. Tabelle 2):

$$\mathbf{a / (a+c) + d / (b+d)}.$$

Der ideale Test hätte die Testeffizienz = 2 [65].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungsergebnisse (auffällig oder unauffällig) für jeden Patienten vor dem Hintergrund des Resultates der Nachuntersuchung ausgewertet. Die zeitliche Obergrenze der Nachuntersuchung betrug 2 Jahre. Es wurde festgestellt, ob die Patientinnen ein lokoregionäres/ kontralaterales Rezidiv bzw. eine Metastasierung aufwiesen bzw. entwickelten. War dies der Fall, so galten die Patientinnen als krank, ansonsten wurden sie als gesund bezeichnet.

Als falsch-positiver Befund bei den einzelnen Untersuchungen wurde ein auffälliges Untersuchungsergebnis bei einer im oben genannten Sinn gesunden Patientin bezeichnet. Der Anteil falsch-positiver Testergebnisse FP ergibt sich also aus (vergl. Tabelle 2):

$$\mathbf{FP = c / (c+d) = 100\% - \text{Spezifität.}}$$

Als falsch-negativer Befund wurde ein unauffälliges Untersuchungsergebnis bei einem im oben genannten Sinn kranken Patienten bezeichnet. Der Anteil falsch-negativer Testergebnisse FN ergibt sich entsprechend aus (vergl. Tabelle 2):

$$\mathbf{FN = b / (a+b) = 100\% - \text{Sensitivität.}}$$

Die oben erwähnte Nachuntersuchung während der Jahre 1995/ 96 diente somit insbesondere der Prüfung, ob die 1994 erhaltenen Ergebnisse tatsächlich falsch-positiv bzw. falsch-negativ waren.

Histogramme wurden zur Darstellung der Altersverteilung der Patientinnen, der Jahre nach Primärtherapie und des Zeitraums der Nachuntersuchung der Patientinnen verwendet. Mit der Normverteilung wurde geprüft, ob die Altersverteilung der Patientinnen bzw. die Zusammenstellung der Jahre nach Primärtherapie der Gaußschen Glockenkurve entsprechen. Die Quantile dient der Zählung der Werte einer Variablen. Sie wurde zur Erstellung der Tabellen, die z.B. für die Histogramme notwendig waren, verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs

4.1.1 Alter der Patientinnen

Das Alter der 701 Patientinnen, die 1994 wegen eines Mammakarzinoms nachgesorgt und in die Studie aufgenommen wurden, lag zwischen 27 und 91 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Altersgipfel lag zwischen 50 und 74 Jahren. Der Mittelwert des Alters der Patientinnen betrug 60,3 Jahre. Die Werte waren normalverteilt.

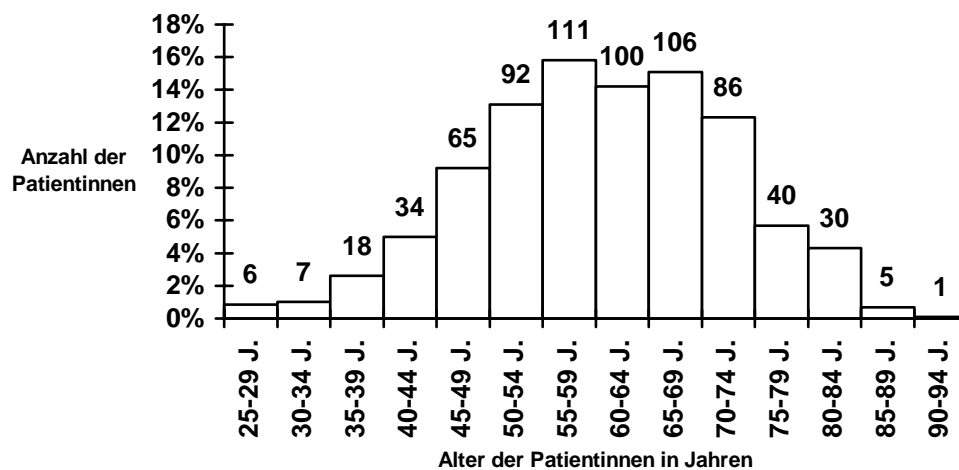


Abbildung 1: Altersverteilung der Studienpatientinnen, die 1994 wegen eines Mammakarzinoms nachgesorgt worden sind. Die Zahlen auf den Säulen geben die absolute Anzahl von Patientinnen pro Altersgruppe an.

4.1.2 Zeitdauer seit Primärtherapie

Zum Zeitpunkt der Untersuchung 1994 lag das Jahr der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Primärtherapie bei den 701 Studienpatientinnen minimal 3 Monate und maximal 28 Jahre zurück. Die Verteilung der Patientinnen nach dem Nachsorgejahr, in dem sie sich befanden, ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Bei fast 83% der 701 Patientinnen lag die Primärtherapie weniger als 10 Jahre zurück. Der Mittelwert des Intervalls seit der Primärtherapie betrug 5,6 Jahre.

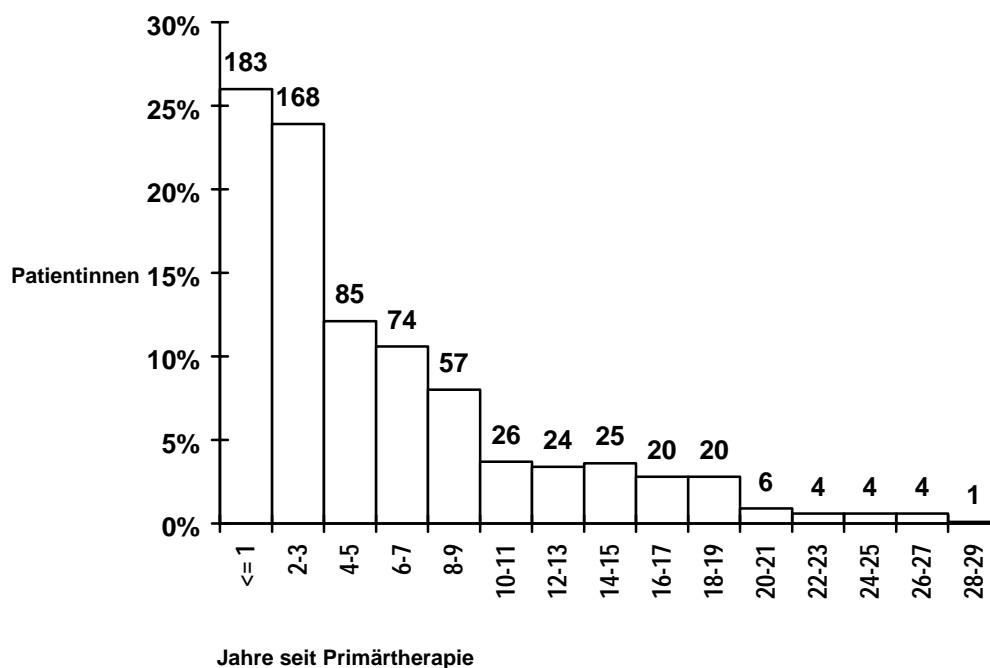


Abbildung 2: Verteilung der Studienpatientinnen nach dem Nachsorgejahr seit Diagnose des Primärtumors. Auf den Säulen ist die absolute Anzahl von Patientinnen pro Nachsorgejahr angegeben.

4.1.3 Primäres Tumorstadium

Gemäß der TNM-Klassifikation wiesen die Nachsorgepatientinnen die folgenden primären Tumorstadien auf, die im einzelnen für das T-Stadium in Tabelle 3 und für das N-Stadium in Tabelle 4 aufgelistet sind.

Tabelle 3: Primäres T-Stadium der 701 Studienpatientinnen mit Mammakarzinom. Die Definition der T-Stadien ist der Literatur [51] entnommen.

<i>Stadium</i>		<i>Anzahl der Patientinnen</i>	
<i>Tis/ T0</i>	Carcinoma in situ/ kein Anhalt für Primärtumor	21	3%
<i>T1</i>	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung	360	51%
<i>T2</i>	Tumor mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung	214	31%
<i>T3</i>	Tumor mehr als 5cm in größter Ausdehnung	31	4%
<i>T4</i>	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut	34	5%
<i>Tx</i>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	41	6%
<i>Gesamt</i>		701	100%

Mehr als 80% der Frauen wiesen das Stadium T1 oder T2 auf. Die anderen T-Stadien einschließlich T0 und Tx waren mit annähernd gleicher Häufigkeit von ca. 5% vertreten.

Tabelle 4: Primäres N-Stadium der 701 Studienpatientinnen mit Mammakarzinom. Die Definition der N-Stadien ist der Literatur [51] entnommen.

<i>Stadium</i>		<i>Anzahl der Patientinnen</i>	
<i>N0</i>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	428	61%
<i>N1</i>	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten	181	26%
<i>N2</i>	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert	49	7%
<i>Nx</i>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	43	6%
<i>Gesamt</i>		701	100%

Mehr als die Hälfte der Frauen wies das Stadium N0, mehr als ein Viertel der Frauen wies das Stadium N1 auf. Die übrigen Stadien N2 und Nx waren mit annähernd gleicher Häufigkeit von ca. 6% vertreten.

Ein klinisch gesichertes M0-Stadium wiesen 94% (658 Patientinnen) auf, 6% wurden primär als Mx eingestuft. Das Stadium M1 war ein Ausschlusskriterium.

4.1.4 Primärtherapie

Die Art der Primärtherapie ist in nachfolgendem Flussdiagramm (Abbildung 3) dargestellt. Die Patientinnen wurden alle operativ behandelt, wovon 286 Frauen (41%) einer brusterhaltenden Therapie, 415 Frauen (59%) einer Ablatio der Brust zugeführt wurden. Mit einer Radiatio wurden nahezu alle Patientinnen mit brusterhaltender Therapie (BET) und 227 Frauen (55%) mit Ablatio behandelt. Eine Systemtherapie – Hormon- oder Chemotherapie – wurde überwiegend bei den Patientinnen mit Ablatio und nur bei wenigen mit BET durchgeführt.

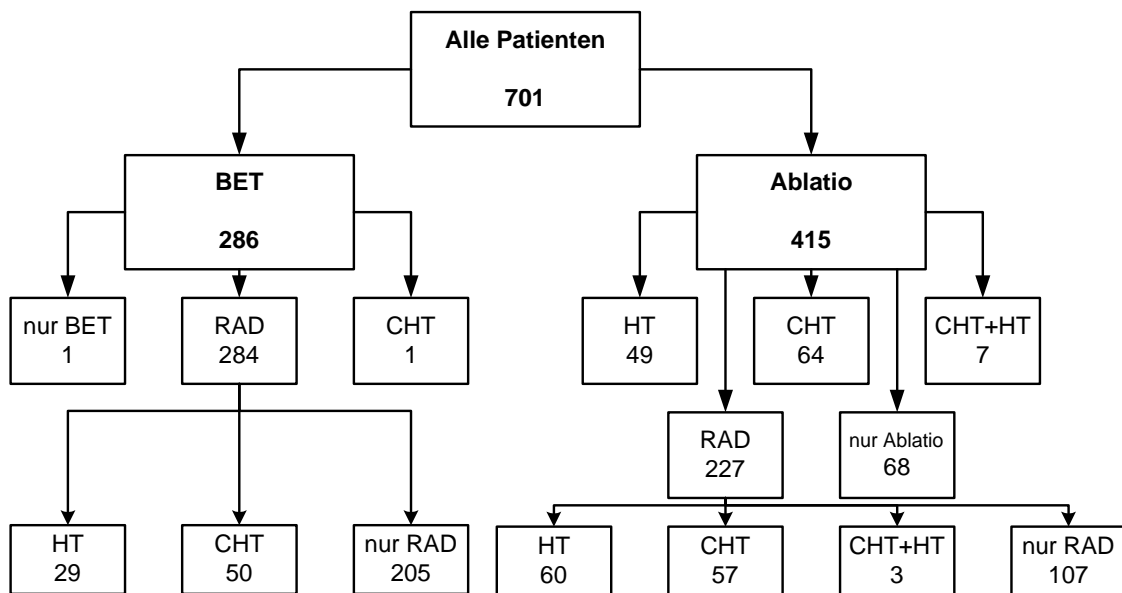


Abbildung 3: Art der Primärtherapie der 701 Studienpatientinnen mit Mammakarzinom. Es wurden nachfolgende Abkürzungen verwendet: BET (brusterhaltende Therapie), RAD (Radiatio, Strahlentherapie), CHT (Chemotherapie), HT (Hormontherapie). Die Zahlen geben die Anzahl der Patientinnen mit der entsprechenden Therapie wieder.

4.1.5 Anlass der Nachsorgeuntersuchungen

Je nachdem, wie lange die Primärtherapie der Patientinnen zurück lag, stellten sich die Patientinnen minimal einmal jährlich bis maximal fünfmal im Nachsorgejahr 1994 zur Nachsorgeuntersuchung vor. Die Vorstellungsgründe der Patientinnen, bezogen auf die Anzahl der Patientinnen bzw. die Anzahl der Vorstellungstermine, sind in Tabelle 5 dargestellt. Von den Studienpatientinnen kamen 85% an über 90% der Termine aus eigener Veranlassung. Die übrigen 15% der Patientinnen wurden an 9% der Vorstellungstermine von niedergelassenen Ärzten überwiesen.

Tabelle 5: Vorstellungsgründe der Studienpatientinnen, bezogen auf Patientinnen bzw. Vorstellungstermine im Nachsorgejahr 1994

<i>Anlass der Vorstellung</i>	<i>Zahl der Patientinnen</i>		<i>Gesamtzahl der Termine</i>	
<i>Überweisung durch den Gynäkologen</i>	29	4%	35	3%
<i>Überweisung durch den Hausarzt</i>	79	11%	87	6%
<i>Eigene Veranlassung der Patientinnen</i>	593	85%	1274	91%
<i>Gesamt</i>	701	100%	1396	100%

4.1.6 Beschwerden der Patientinnen

Im Verlauf der Nachsorge gaben 82 Frauen (11,6%) Beschwerden an, die einmal oder auch mehrfach geäußert wurden. Diese sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Hälfte dieser Patientinnen gab Beschwerden im Bereich der Brust/ Brustwand oder Axilla an, etwa ein Drittel der Patientinnen äußerte Beschwerden in den Knochen und Gelenken. Wenige Patientinnen klagten über Beschwerden der Atemwege, gynäkologische bzw. urologische Beschwerden oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes (2-5%). Mehrere Beschwerden gleichzeitig wurden von 7% der Patientinnen angegeben.

Tabelle 6: Beschwerden der Mammakarzinompatientinnen im Nachsorgejahr 1994

<i>Geklagte Beschwerden</i>	<i>Anzahl der Patientinnen (%)</i>	
<i>Beschwerden an Brust/ Brustwand/ Axilla</i>	40	49%
<i>Gynäkologische Beschwerden</i>	3	4%
<i>Beschwerden in Knochen/ Gelenken</i>	25	31%
<i>Beschwerden der Atemwege</i>	2	2%
<i>Reduzierter Allgemeinzustand (AZ)</i>	4	5%
<i>Urologische/ abdominale Beschwerden</i>	2	2%
<i>Mehrere der genannten Beschwerden gleichzeitig</i>	6	7%
<i>Gesamt</i>	82	100%

4.1.7 Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung

Von den 701 Patientinnen, die sich 1994 in der Nachsorge vorstellten, kamen 34 (5%) vor dem vereinbarten Kontrolltermin. Davon hatten 25 Beschwerden. Ohne Beschwerden kamen 9 Patientinnen aus privaten zeitlichen Gründen vor dem vereinbarten Termin. Wie im Abschnitt 4.1.6. dargestellt, klagten von den 701 Studienpatientinnen 82 (12%) über Beschwerden. Dies war jedoch nur für etwa ein Drittel der Patientinnen ein Grund, sich frühzeitig vorzustellen. Das heißt, 57 Patientinnen mit Beschwerden kamen erst zum geplanten Termin.

4.1.8 Vorstellungsgründe der Patientinnen

Vom Gynäkologen wurden 29 (4%) Frauen überwiesen. Von diesen hatten 5 Beschwerden, die folgendermaßen verteilt waren: 3 hatten lokoregionale Beschwerden, 1 Patientin Beschwerden an Knochen/ Gelenken und 1 weitere Patientin lokoregional, in den Atemwegen und an Knochen bzw. Gelenken. Die 24 Frauen, die ohne Beschwerden

vom niedergelassenen Gynäkologen überwiesen worden waren, kamen zu routinemäßigen apparativen Untersuchungen, wie Mammographie und Röntgenaufnahme des Thorax. Einige wenige kamen nur zur Tumormarkerbestimmung bzw. um sich eine zweite Meinung einzuholen. Diese Patientinnen wurden zusätzlich auch klinisch untersucht.

Vom Hausarzt wurden 79 (11%) Patientinnen überwiesen. Von diesen hatten 9 Beschwerden: 6 äußerten lokoregionale Beschwerden, 2 Beschwerden in Knochen und Gelenken und 1 klagte über einen reduzierten Allgemeinzustand. Die 70 Patientinnen ohne Beschwerden wurden zur routinemäßigen Mammographie bzw. zur Röntgenuntersuchung des Thorax überwiesen, um eine zweite Meinung einzuholen oder generell zur Durchführung der Nachsorge. Auch diese Patientinnen wurden zusätzlich klinisch untersucht.

4.2 Diagnose einer Reaktivierungen im Nachsorgejahr 1994

Als Lokalrezidiv wird ein erneutes Auftreten von Tumormanifestationen nach brusterhaltender Therapie in der Brust (intramammäres Rezidiv) oder nach Mastektomie im Bereich der Brustwand (Thoraxwandrezidiv) bzw. der Narbe (Narbenrezidiv) bezeichnet. Ein regionales Rezidiv ist eine sekundäre Tumormanifestation in der homolateralen axillären bzw. infraklavikulären Region.

Von den 701 Studienpatientinnen, die sich 1994 wegen eines Mammakarzinoms zur Nachsorge vorstellten, fand sich bei 15 Patientinnen ein Lokalrezidiv, bei jeweils 4 Patientinnen ein regionäres (axilläres) Rezidiv bzw. ein Lokalrezidiv und gleichzeitig ein regionäres Rezidiv, bei 4 Patientinnen ein kontralaterales Rezidiv und bei einer Patientin ein kontralaterales und gleichzeitig ein regionäres Rezidiv. Bei 29 Patientinnen kam es zu einer Fernmetastasierung. Die Befunde, die zur Diagnose der Reaktivierung führten, sind in Abbildung 4 und 5 dargestellt.

Von den **28 Frauen mit lokoregionärem/kontralateralem Rezidiv** gaben 20 Patientinnen (71%) Beschwerden an. Bei allen Patientinnen mit Beschwerden war die klinische Untersuchung wegweisend zur Diagnose der Reaktivierung. Bei 11 dieser Patientinnen waren die Tumormarker erhöht: bei 6 Frauen waren beide Tumormarker erhöht, bei 5 Frauen war nur das CA 15-3 erhöht, CEA lag im Normbereich. Keine Beschwerden gaben 8 Frauen (29%) an. Bei diesen wurde bei 5 Patientinnen (63%) durch die auffällige klinische Untersuchung das Rezidiv vermutet. In dieser Gruppe waren bei allen Patientinnen die Tumormarker im Normbereich. Bei 3 Patientinnen (37%) führte die routinemäßig durchgeführte Mammographie zur Diagnose der Reaktivierung. Von diesen Patientinnen war bei 2 Frauen das CEA und bei einer Patientin das CA 15-3 erhöht.

Von den **29 Patientinnen mit einer Fernmetastasierung** gaben 15 Patientinnen (52%) richtungsweisende Beschwerden an, die bei 12 Frauen Anlass für die jeweiligen apparativen Untersuchungen waren. Bei 9 dieser symptomatischen Patientinnen war zumindest einer der Tumormarker erhöht. Bei 2 Patientinnen wurde aufgrund eines Lokalrezidivs ein Screening zur Metastasensuche veranlasst. Bei beiden Patientinnen waren CEA und CA 15-3 erhöht. Bei einer Patientin wurde aufgrund der Beschwerden eine Punktionszytologie durchgeführt, die zur Diagnose der Metastasierung führte. Bei

dieser Patientin waren beide Tumormarker erhöht. Von den 14 Patientinnen ohne Beschwerden (48%) war bei 6 Patientinnen der Anstieg der Tumormarker, bei 2 Patientinnen der Anstieg der alkalischen Phosphatase, bei 3 Patientinnen das Lokalrezidiv und bei 3 Patientinnen die auffällige Klinik mit Tumormarkeranstieg Anlass für die weiterführenden Untersuchungen, die zur Diagnose der Fernmetastasierung führten.

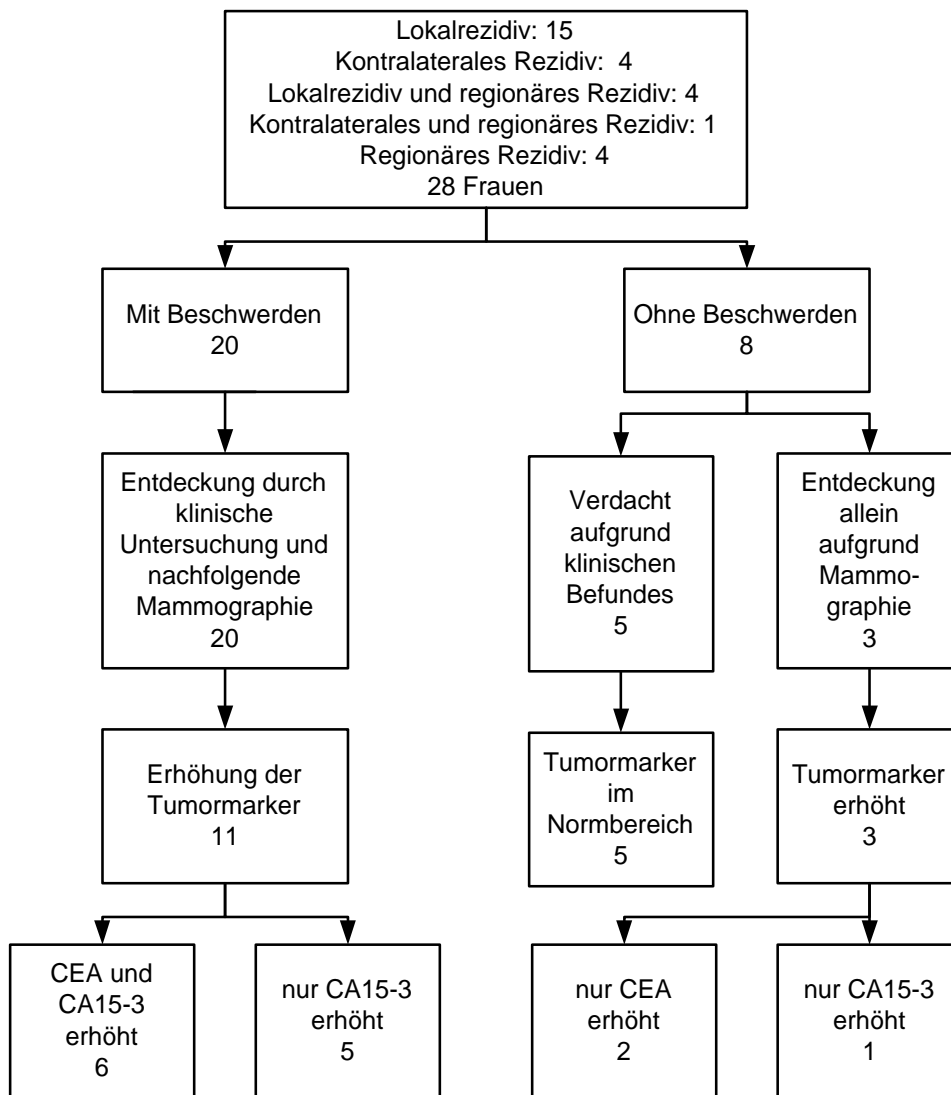


Abbildung 4: Befunde, die zur Diagnose der lokoregionalen/ kontralateralen Reaktivierung im Nachsorgejahr 1994 bei den 701 Studienpatientinnen mit Mammakarzinom führten. Die Zahlen geben die Anzahl der Patientinnen wieder.

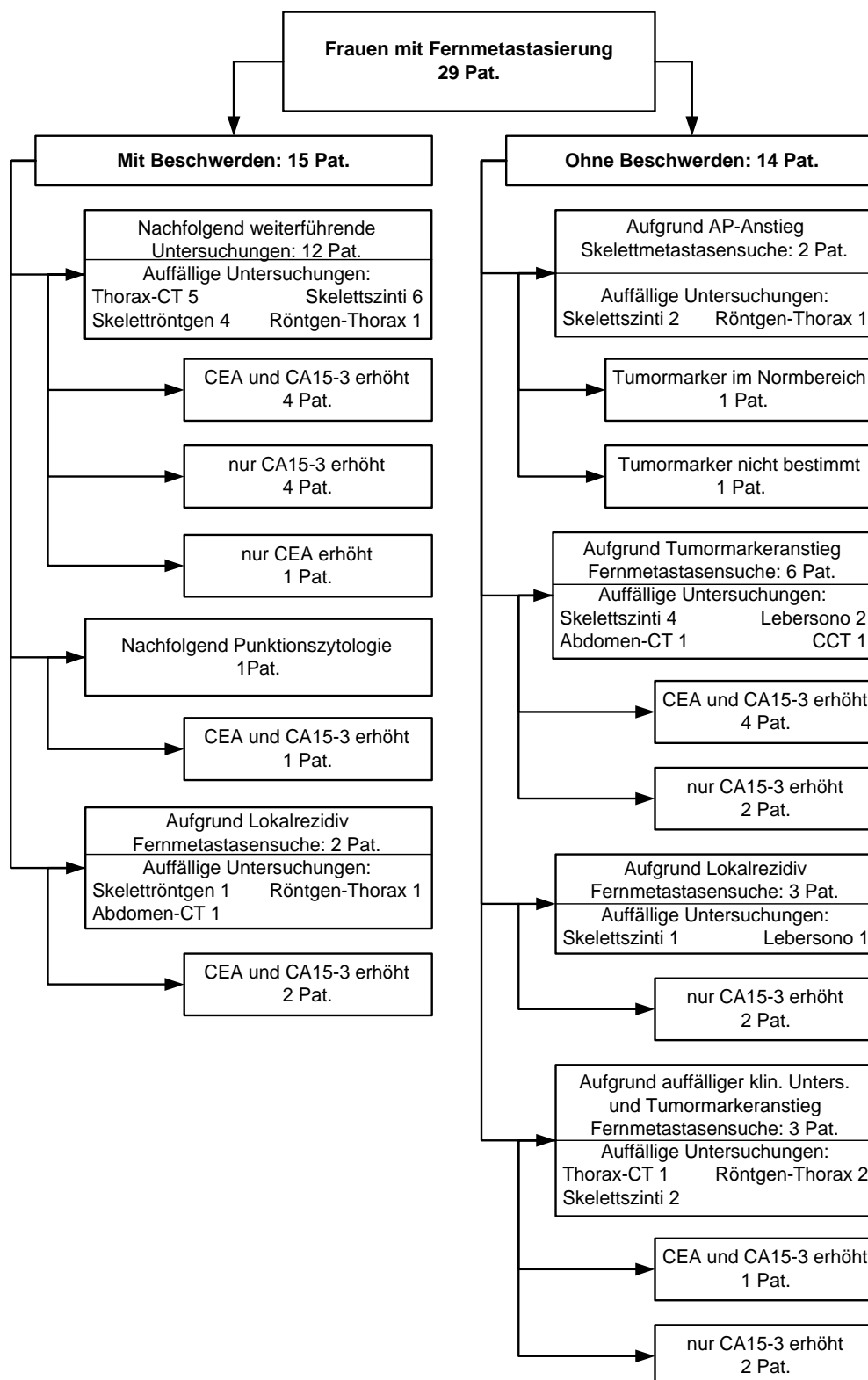


Abbildung 5: Befunde, die zur Diagnose der Fernmetastasierung im Nachsorgejahr 1994 bei den Mammakarzinompatientinnen führten. Mehrfachnennungen für auffällige Untersuchungen pro Patientin sind möglich. Die Zahlen geben die Anzahl der Patientinnen (Pat.) wieder.

4.2.1 Reaktivierungsart und vorangegangene Primärtherapie

Die Art des Rezidivs (Lokalrezidiv, regionäres oder kontralaterales Rezidiv) und die vorangegangene Primärtherapie des Mammakarzinoms der Patientinnen sind in Abbildung 6 dargestellt. Man erkennt, dass von den 15 Patientinnen mit Lokalrezidiv 9 Frauen im Rahmen der Primärtherapie mit einer Ablatio der Brust behandelt worden waren. Bei 4 Frauen handelte es sich um ein regionäres Rezidiv. Bei weiteren 4 Patientinnen handelte es sich um ein Lokalrezidiv und gleichzeitig regionäres Rezidiv. Von diesen waren 3 Patientinnen im Rahmen der Primärtherapie einer Ablatio mammae zugeführt worden. Diese Kenntnis ist wichtig für die Bewertung der Mammographie unter Abschnitt 4.4.2 (insbesondere hinsichtlich der Sensitivität und der falsch-negativen Befunde), da bei 16 von diesen insgesamt 17 Patientinnen eine Mammographie auf der ursprünglichen Tumorseite wegen der bereits durchgeführten Ablation der Brust nicht durchführbar bzw. bezüglich der regionären Rezidive nicht aussagekräftig war. Die Mammographie wurde in regelmäßigen Abständen routinemäßig durchgeführt, auch bei Frauen mit Ablatio in der Tumorthherapie auf der nicht betroffenen Gegenseite, um ein kontralaterales Rezidiv frühzeitig zu entdecken.

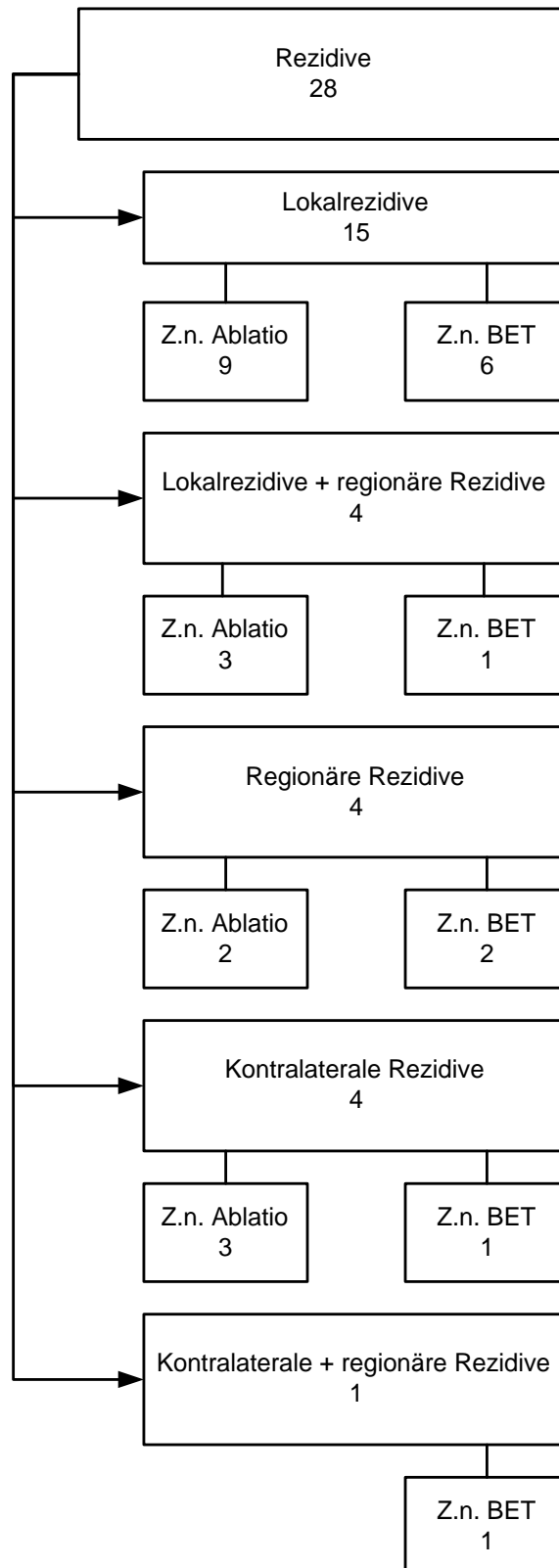


Abbildung 6: Art des Rezidivs und vorausgegangene Primärtherapie des Mammakarzinoms bei den Studienpatientinnen im Nachsorgejahr 1994. Als Abkürzungen wurden verwendet: BET = brusterhaltende Therapie, Z.n. = Zustand nach. Die Zahlen geben die Anzahl der Patientinnen wieder.

4.2.2 Metastasierungsorte

Die in Abschnitt 4.2 geschilderten 29 Fernmetastasierungen des Mammakarzinoms bei den Patientinnen waren an unterschiedlichen Körperstellen lokalisiert und sind im folgenden aufgeführt.

3 Patientinnen bekamen	Lungenmetastasen
1 Patientin bekam	eine Lymphangiosis carcinomatosa (Lunge)
12 Patientinnen bekamen	Skelettmetastasen (davon 6 im Thoraxbereich)
4 Patientinnen bekamen	Lungen- und Skelettmetastasen
2 Patientinnen bekamen	Lebermetastasen
1 Patientin bekam	Leber- und Skelettmetastasen
1 Patientin bekam	Lungen-, Skelett- und Lebermetastasen
1 Patientin bekam	Lungenmetastasen, eine Meningiosis carcinomatosa und Nebennierenmetastasen
1 Patientin bekam	Hautmetastasen
1 Patientin bekam	eine supraclaviculäre Metastase und
2 Patientinnen bekamen	kontralaterale axilläre Metastasen.

4.2.3 Abhängigkeit der Reaktivierung vom TN-Stadium

4.2.3.1 *Abhängigkeit der Reaktivierung von der primären Tumorgroße*

Um die Abhängigkeit der Reaktivierung von Tumorgroße bzw. Nodalstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose statistisch zu beurteilen, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die Assoziation zwischen T-Stadium und einer Reaktivierung in der Nachsorge zeigt Tabelle 7. Wie erwartet, war ein höheres T-Stadium des Primärtumors mit einer größeren Reaktivierungshäufigkeit verbunden. Der Zusammenhang ist mit $p = 0,02$ hoch signifikant. Aus den Berechnungen wurden die 41 Patientinnen ausgeschlossen, die ein unklares Primärtumorstadium (Tx) aufwiesen.

Tabelle 7: Häufigkeit des Nachweises eines lokoregionären/ kontralateralen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom T-Stadium des Primärtumors der 701 Studienpatientinnen mit Mammakarzinom. Aus der Berechnung wurden 41 Patientinnen ausgeschlossen, da sie ein unklares Primärtumorstadium (Tx) aufwiesen.

	<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>Gesamt</i>
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
<i>Keine Reaktivierung</i>	20 95%	330 92%	183 86%	26 84%	24 71%	583 88%
<i>Reaktivierung</i>	1 5%	30 8%	31 14%	5 16%	10 29%	77 12%
<i>Gesamt</i>	21 100%	360 100%	214 100%	31 100%	34 100%	660 100%

4.2.3.2 Abhängigkeit der Reaktivierung vom Nodalstatus

Den Zusammenhang zwischen Nodalstatus und Reaktivierung in der Nachsorge zeigt Tabelle 8. Wie erwartet, war bei primär positivem Nodalstatus eine Reaktivierung häufiger als bei primär negativem Nodalstatus. Dieser Zusammenhang ist mit $p < 0,05$ hoch signifikant. Die 43 fehlenden Werte erklären sich daraus, dass 43 Frauen einen unklaren Nodalstatus (Nx) aufwiesen.

Tabelle 8: Häufigkeit des Nachweises eines lokoregionären/ kontralateralen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus des Primärtumors der 701 Studienpatientinnen mit Mammakarzinom. Aus der Berechnung wurden 43 Patientinnen ausgeschlossen, da sie einen unklaren Nodalstatus (Nx) aufwiesen.

	<i>Lymphknotenstatus negativ (N0)</i>	<i>Lymphknotenstatus positiv (N1)</i>	<i>Gesamt</i>
	n / %	n / %	n
<i>Keine Reaktivierung</i>	394 92%	187 81%	581
<i>Reaktivierung</i>	34 8%	43 19%	77
<i>Gesamt</i>	428 100%	230 100%	658

4.3 Nachuntersuchung von 1995 bis 1996

4.3.1 Zeitraum der Nachuntersuchung von 1995 bis 1996 und Reaktivierungen

Um zu beurteilen, ob es sich bei auffälligen apparativen oder laborchemischen Befunden in der Nachsorge 1994 um falsch-positive oder falsch-negative Befunde gehandelt hatte, wurden die Patientinnen 1995 bis 1996 nachuntersucht. Über das Nachsorgejahr 1994 hinaus konnten 576 Patientinnen, entsprechend 82% des ursprünglichen Gesamtkollektivs, im weiteren Verlauf beobachtet werden. Nicht nachuntersucht werden konnten 125 (18%) Patientinnen. Von diesen stellten sich 86 (69%) Frauen ohne Angabe von Gründen nicht mehr in der Nachsorge der Universitätsfrauenklinik Würzburg vor, 2 (2%) verstarben, 19 (15%) gingen zur weiteren Nachsorge zu einem niedergelassenen Kollegen und 9 (7%) weitere Frauen kamen nach der Therapie nur noch zur 1. Tumornachsorge und entschlossen sich dann zur weiteren Nachsorge bei einem niedergelassenen Arzt. Von 9 (7%) Frauen waren die Unterlagen unvollständig und wurden deshalb in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt.

Der Zeitraum der Nachuntersuchung lag zwischen einem halben Monat und 26 Monaten nach dem letzten Nachsorgetermin 1994 und ist in Abbildung 7 dargestellt. Für mehr als die Hälfte der Patientinnen (56%) beschränkte sich der Zeitraum der Nachuntersuchung auf maximal 12 Monate. Um die Patientinnen nicht zu beunruhigen, wurde auf eine zusätzliche Wiedereinbestellung für Studienzwecke verzichtet.

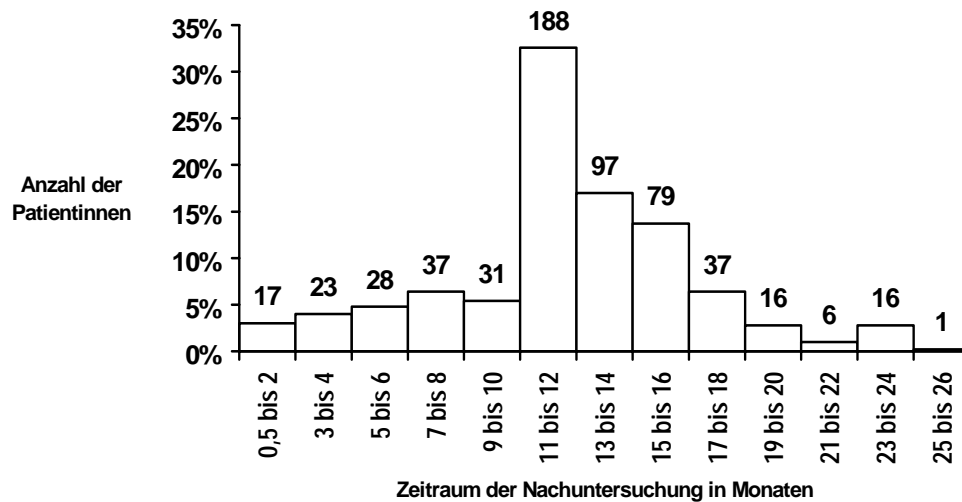


Abbildung 7: Zeitraum der Nachuntersuchung der Patientinnen mit Mamma-
karzinom nach dem letzten Vorstellungstermin im Nachsorgejahr 1994. Die Zahlen
auf den Säulen geben die Anzahl der Patientinnen wieder.

Während der Nachuntersuchung 1995 bis 1996 entwickelten

- 10 (1,4%) Patientinnen ein Lokalrezidiv
- 3 Patientinnen ein regionäres Rezidiv
- 1 Patientin ein kontralaterales Rezidiv
- 1 Patientin ein Lokalrezidiv und regionäres Rezidiv und
- 19 (2,7%) Patientinnen eine Metastasierung.

2 Frauen, die bereits in der Nachsorge 1994 ein Rezidiv entwickelt hatten, bekamen – nach ausreichender Therapie des Rezidivs – im Verlauf der Nachuntersuchung 1995 bis 1996 erneut ein Rezidiv. Diese beiden erneuten Rezidive sind unter den 15 Rezidiven der Nachuntersuchung 1995 bis 1996 subsumiert.

4.3.2 Befunde, die zur Diagnose einer Reaktivierung im Rahmen der Nachuntersuchungen in den Jahren 1995 und 1996 führten

Betrachtet man die einzelnen klinischen, apparativen und laborchemischen Untersuchungen, die bei der Feststellung des Rezidivs/ der Metastase in der Nachuntersuchung 1995 bis 1996 pathologisch verändert waren, so lassen sich folgende Feststellungen machen:

9 Lokalrezidive sowie

1 Lokalrezidiv und gleich-

zeitig regionäres Rezidiv wurden durch klinische Auffälligkeiten und nachfolgend auffälliger Mammographie oder Sonographie der Mamma gesichert. Dabei waren bei 3 Patientinnen gleichzeitig die Tumormarker erhöht.

1 Lokalrezidiv

sowie

1 kontralaterales Rezidiv wurden ausschließlich durch auffällige Befunde in der Mammographie erkannt. Bei keiner Patientin waren die Tumormarker erhöht.

3 regionäre Rezidive

wurden durch die auffällige klinische Untersuchung mit nachfolgendem Thorax-CT und Probeentnahme gesichert. Dabei waren bei 1 Patientin die Tumormarker erhöht.

10 (53%) Metastasierungen konnten anhand der Beschwerden der Patientin oder der klinischen Untersuchung vermutet und mit weiterführenden apparativen Untersuchungen nachgewiesen werden. Bei 8 Patientinnen waren gleichzeitig die Tumormarker erhöht. Bei

9 (47%) Metastasierungen ohne auffällige Klinik wurde aufgrund erhöhter Tumormarker eine Metastasensuche durchgeführt.

4.3.3 Art des Rezidivs in der Nachuntersuchung und vorausgegangene Primärtherapie des Mammakarzinoms

Die Art des Rezidivs (Lokalrezidiv, regionäres oder kontralaterales Rezidiv) und die vorausgegangene Primärtherapie des Mammakarzinoms sind in Abbildung 8 dargestellt. Man erkennt, dass mehr als der Hälfte der Lokalrezidive und allen regionären Rezidiven eine Ablation der Brust in der Primärtherapie vorausgegangen war. Um die Mammographie unter Abschnitt 4.4 richtig zu bewerten ist zu berücksichtigen, dass der Großteil des Patientinnenkollektivs primär einer Ablation der Brust zugeführt worden war (siehe auch Abschnitt 4.1.4).

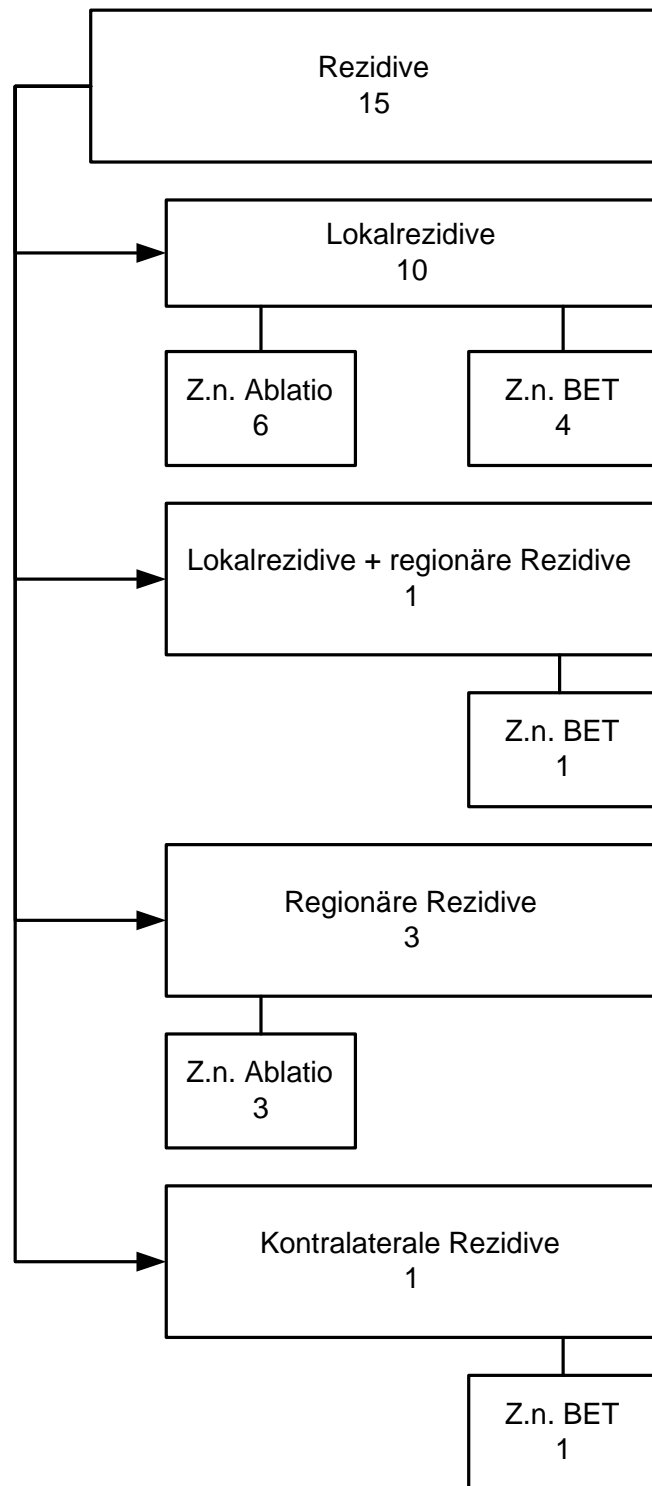


Abbildung 8: Art des Rezidivs (Lokalrezidiv, regionäres oder kontralaterales Rezidiv) bei den Studienpatientinnen in der Nachuntersuchung und vorausgegangene Primärtherapie des Mammakarzinoms. Als Abkürzungen wurden verwendet: BET = brusterhaltende Therapie, Z.n. = Zustand nach. Die Zahlen geben die Anzahl der Patientinnen wieder.

4.3.4 Metastasierungsorte in der Nachuntersuchung

Die im Abschnitt 4.3.2 geschilderten 19 Fernmetastasierungen in der Nachuntersuchung waren bei den Patientinnen an unterschiedlichen Körperstellen lokalisiert und sind im folgenden aufgeführt.

3 Patientinnen bekamen	Lungenmetastasen
8 Patientinnen bekamen	Skelettmetastasen
1 Patientin bekam	eine Lungen- und Skelettmetastase und
jeweils 1 Patientin bekam	Lebermetastasen
	eine supraclaviculäre Metastase
	eine Meningiosis carcinomatosa
	eine ZNS- und Magenmetastasierung
	eine ZNS- und mediastinale Lymphknotenmetastasierung
	eine Leber-, Pankreas-, Nebennieren- und Becken-
	metastasierung bzw.
	eine Pleuracarcinose.

4.4 Wertigkeit der einzelnen Untersuchungen in der Nachsorge des Mammakarzinoms

Die Nachuntersuchung diene u.a. der Evaluierung des Gesundheitszustandes der Patientinnen. Eine Patientin wurde im Sinne der Studie als gesund gewertet, wenn sie weder in der Nachsorge 1994 noch in der Nachuntersuchung eine Reaktivierung ihres Tumorleidens aufwies. Vice versa wurde eine Patientin als krank gewertet, wenn sie in der Nachsorge oder in der Nachuntersuchung eine Reaktivierung aufwies. Im folgenden sind die Untersuchungsergebnisse der Nachsorge 1994 (auffällig oder unauffällig) diesem evaluierten Gesundheitszustand gegenüber gestellt.

4.4.1 Klinische Untersuchungen

Der Zusammenhang zwischen Untersuchungsbefund der Brust/ Brustwand und Nachweis eines Lokal- bzw. kontralateralen Rezidivs sowie zwischen Untersuchungsbefund der Axilla und Nachweis eines regionären Rezidivs sind in Tabelle 11 dargestellt.

Von den 25 Patientinnen mit Lokalrezidiv/ kontralateralem Rezidiv zeigten 22 Auffälligkeiten in der Untersuchung der Brust/ Brustwand (Sensitivität der Brustwanduntersuchung = 88%), von den 11 Patientinnen mit regionärem Rezidiv zeigten alle Auffälligkeiten in der Untersuchung der Axilla (Sensitivität der Axillauntersuchung = 100%). Die Spezifität der Untersuchung der Brust/ Brustwand betrug 95%, die Spezifität der Untersuchung der Axilla belief sich auf 97%. Der Zusammenhang zwischen Untersuchungsbefund der Brustwand und Nachweis eines Brust-/ Brustwand- bzw. kontralateralen Rezidivs sowie zwischen Untersuchungsbefund der Axilla und Nachweis eines regionären Rezidivs sind mit einem p-Wert $p < 0,05$ hoch signifikant. Der Anteil der Gesunden unter den Patientinnen mit unauffälligem Untersuchungsbefund der Brust/ Brustwand bzw. unauffälligem Untersuchungsbefund der Axilla (negativer prädiktiver Wert) betrug 99% bzw. 100%. Der Anteil der Patientinnen mit Rezidiv unter den Patientinnen mit auffälligem Untersuchungsergebnis der Brust / Brustwand bzw. der Axilla (positiver prädiktiver Wert) belief sich auf 37% bzw. 35%. Die Testeffizienz der Untersuchung der Brust/ Brustwand (1,36) war der Testeffizienz der Axillauntersuchung annähernd gleich (1,35). Die 37 Frauen mit suspekten Befunden in der Brustwanduntersuchung ohne Reaktivierung (5% falsch-positive Befunde) wiesen Hautveränderungen wie Rötung, Induration etc. bzw. Raumforderungen auf, die mit

Hilfe vorzeitiger Kontrollen, Mammographien, Sonographien der Mamma oder Probeexzisionen als benigne eingestuft werden konnten. Bei den 20 Patientinnen mit malignitätsverdächtigen Befunden bei der axillären Untersuchung ohne regionäres Rezidiv (3% falsch-positive Befunde) handelte es sich zumeist um Raumforderungen, die durch vorzeitige Kontrolluntersuchungen, Sonographien oder eine Punktionszytologie als benigne gewertet werden konnten. Bei 6 Frauen mit Lokalrezidiv war die Untersuchung der Axilla auffällig, ohne dass histologisch eine axilläre Beteiligung nachgewiesen werden konnte.

Die 3 falsch-negativen Befunde bei der Untersuchung der Brustwand (12%) erklären sich daraus, dass bei diesen Patientinnen die Reaktivierung noch nicht tastbar war. Durch die Mammographie konnte die Reaktivierung jedoch in einem sehr frühen Stadium nachgewiesen werden. Falsch-negative Befunde bei der Untersuchung der Axilla gab es nicht.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Untersuchungsbefund der Brust/ Brustwand und dem Nachweis eines Lokal- bzw. kontralateralen Rezidivs sowie zwischen Untersuchungsbefund der Axilla und dem Nachweis eines regionären Rezidivs bei Mammakarzinompatientinnen. Die Abkürzung U. wurde für Untersuchung verwendet. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert. Testeffizienz der Brustwand = 1,36. Testeffizienz der Axilla = 1,35.

	<i>Patientinnen ohne Rezidiv</i>		<i>Patientinnen mit Rezidiv</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälliger Untersuchung der Brustwand</i>	638	99% ⁽¹⁾	3	1%	641	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger Untersuchung der Brustwand</i>	37	63%	22	37% ⁽²⁾	59	100%
<i>Patientinnen mit unauffälliger Untersuchung der Axilla</i>	667	100% ⁽¹⁾	0	-	667	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger Untersuchung der Axilla</i>	20	65%	11	35% ⁽²⁾	31	100%
<i>Spezifität der Untersuchung der Brustwand</i>					95%	
<i>Sensitivität der Untersuchung der Brustwand</i>					88%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse bei U. der Brustwand</i>					5%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse bei U. der Brustwand</i>					12%	
<i>Spezifität der Untersuchung der Axilla</i>					97%	
<i>Sensitivität der Untersuchung der Axilla</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse bei U. der Axilla</i>					3%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse bei U. der Axilla</i>					0	

4.4.2 Apparative Untersuchungen

Punktionszytologie

Der Zusammenhang zwischen dem Befund der Punktionszytologie und dem Nachweis eines Lokal-/ kontralateralen Rezidivs (Punktionszytologie der Mamma) bzw. einer Metastasierung (Punktionszytologie außerhalb der Mamma) ist in Tabelle 12 dargestellt.

Die Punktionszytologie der Mamma und die Punktionszytologien außerhalb der Mamma (z.B. supraclavikulär oder axillär) wurden nur als Zusatzuntersuchung durchgeführt, um Tastbefunde hinsichtlich ihrer Dignität einzustufen.

Bei den Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv bzw. Metastasierung waren alle durchgeführten Punktionszytologien positiv (Sensitivität = 100%). Die Spezifität der Punktionszytologien betrug ebenfalls 100%. Der Anteil der Gesunden unter den Patientinnen mit unauffälligem Untersuchungsergebnis der Punktionszytologien (negativer prädiktiver Wert) belief sich auf 100%, ebenso wie der Anteil der Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv bzw. Metastasierung bei auffälligem Ergebnis der Punktionszytologien (positiver prädiktiver Wert). Die Testeffizienz der Punktionszytologien betrug jeweils 2. Falsch-negative bzw. falsch-positive Befunde gab es bei den Punktionszytologien infolge der vorausgegangenen klinischen Selektion nicht.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen dem Befund der Punktionszytologie und dem Nachweis eines Lokal-/ kontralateralen Rezidivs (Punktionszytologie der Mamma) bzw. einer Metastasierung (Punktionszytologie außerhalb der Mamma) bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Die Punktionszytologien wurden nur als Zusatzuntersuchung bei auffälliger klinischer Untersuchung durchgeführt. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert, ⁽³⁾ nach klinischer Selektion. Testeffizienz der Zytologien jeweils = 2.

	<i>Patientinnen ohne lokoregionäres Rezidiv bzw. Metastasierung</i>		<i>Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv bzw. Metastasierung</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälliger Punktionszytologie der Mamma</i>	18	100% ⁽¹⁾	0	-	18	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger Punktionszytologie der Mamma</i>	0	-	8	100% ⁽²⁾	8	100%
<i>Patientinnen mit unauffälligen Punktionszytologien außerhalb der Mamma</i>	5	100% ⁽¹⁾	0	-	5	100%
<i>Pat. mit auffälligen Punktionszytologien außerhalb der Mamma</i>	0	-	3	100% ⁽²⁾	3	100%
<i>Spezifität der Punktionszytologie der Mamma⁽³⁾</i>					100%	
<i>Sensitivität der Punktionszytologie der Mamma⁽³⁾</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Punktionszytologie der Mamma⁽³⁾</i>					0	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Punktionszytologie der Mamma⁽³⁾</i>					0	
<i>Spezifität der Punktionszytologie außerhalb der Mamma⁽³⁾</i>					100%	
<i>Sensitivität der Punktionszytologie außerhalb der Mamma⁽³⁾</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Punktionszytologie außerhalb der Mamma⁽³⁾</i>					0	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Punktionszytologie außerhalb der Mamma⁽³⁾</i>					0	

Sonographie der Mamma und Mammographie

Die Sonographie der Mamma wurde zur nicht-invasiven Abklärung auffälliger Tastbefunde eingesetzt, die Mammographie wurde in regelmäßigen Abständen routinemäßig durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen suspekten Befunden in der Sonographie der Mamma und der Mammographie und dem Nachweis eines lokoregionären/ kontralateralen Rezidivs ist in Tabelle 13 dargestellt.

Von den Patientinnen mit lokoregionärem/ kontralateralem Rezidiv zeigten 4 suspekte Befunde in der Sonographie der Mamma (Sensitivität nach klinischer Selektion = 80%) bzw. 7 malignitätsverdächtige Befunde in der Mammographie (Sensitivität = 78%). Die Spezifität der Sonographie der Mamma betrug nach klinischer Selektion 94%, die Spezifität der Mammographie belief sich auf 96%. Der Zusammenhang zwischen suspekten Befunden in der Sonographie der Mamma und der Mammographie und dem Nachweis eines lokoregionären/ kontralateralen Rezidivs ist mit $p < 0,05$ hoch signifikant. Der Anteil der Gesunden unter den Patientinnen mit unauffälligen Untersuchungsbefund der Sonographie der Mamma bzw. der Mammographie (negativer prädiktiver Wert) betrug 97% bzw. 99%. Der Anteil der Patientinnen mit Rezidiv unter den Frauen mit suspektem Untersuchungsbefund in der Sonographie der Mamma bzw. Mammographie (positiver prädiktiver Wert) belief sich auf 67% bzw. 27%. Die Testeffizienz betrug für die Sonographie der Mamma nach Selektion 1,64, die Testeffizienz der Mammographie (ohne Selektion) betrug 1,26. Bei den 2 sonographischen Veränderungen ohne lokoregionäres / kontralaterales Rezidiv (falsch-positive Befunde = 6%) handelte es sich um Raumforderungen oder Verdichtungen, die in einer vorzeitigen Kontrolluntersuchung bzw. in einer Punktionszytologie als Raumforderungen benigner Natur identifiziert werden konnten. Die 19 mammographischen Veränderungen ohne lokoregionäres/ kontralaterales Rezidiv (falsch-positive Befunde = 4%) waren Verdichtungen und/ oder Verkalkungen, die bei 6 Patientinnen in (vorzeitigen) Kontrollmammographien keine Veränderung zeigten bzw. bei 13 Patientinnen durch Probeexzisionen als benigne eingestuft werden konnten. Die Sonographie der Mamma war in einem Fall falsch-negativ (20%) bei auffälligem Tastbefund. Das Rezidiv wurde mittels Probeexzision gesichert. Die 2 Patientinnen mit falsch-negativen Befunden der Mammographie (22%) hatten ein sehr dichtes

Drüsenparenchym, so dass die Mammographie nicht ausreichend beurteilt werden konnte.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen suspekten Befunden in der Sonographie der Mamma bzw. der Mammographie und dem Nachweis eines lokoregionären/ kontralateralen Rezidivs bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert, ⁽³⁾ nach klinischer Selektion. Testeffizienz der Sonographie der Mamma = 1,64, Testeffizienz der Mammographie = 1,26.

	<i>Patientinnen ohne lokoregionäres/ kontralaterales Rezidiv</i>		<i>Patientinnen mit lokoregionärem/ kontralateralem Rezidiv</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälliger Sonographie der Mamma</i>	29	97% ⁽¹⁾	1	3%	30	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger Sonographie der Mamma</i>	2	33%	4	67% ⁽²⁾	6	100%
<i>Patientinnen mit unauffälliger Mammographie</i>	495	99% ⁽¹⁾	2	1%	497	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger Mammographie</i>	19	73%	7	27% ⁽²⁾	26	100%
<i>Spezifität der Sonographie der Mamma⁽³⁾</i>					94%	
<i>Sensitivität der Sonographie der Mamma⁽³⁾</i>					80%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Sonographie der Mamma⁽³⁾</i>					6%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Sonographie der Mamma⁽³⁾</i>					20%	
<i>Spezifität der Mammographie</i>					96%	
<i>Sensitivität der Mammographie</i>					78%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Mammographie</i>					4%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Mammographie</i>					22%	

Röntgenaufnahme des Thorax

Eine Röntgenaufnahme des Thorax wurde routinemäßig jährlich bzw. bei Rezidivverdacht durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen dem Befund der Röntgenaufnahme des Thorax und dem Nachweis einer Metastasierung im Thoraxbereich (Lungen- und/ oder Skelettmetastasierung) ist in Tabelle 14 dargestellt.

Von den 17 Patientinnen mit Metastasierung im Thoraxbereich wiesen 16 auffällige Befunde in der Röntgenaufnahme des Thorax auf (Sensitivität = 94%). Die Spezifität der Röntgenaufnahme des Thorax betrug 98%. Der Zusammenhang zwischen dem Befund der Röntgenaufnahme des Thorax und dem Nachweis einer Metastasierung im Thoraxbereich ist mit dem p-Wert $p < 0,05$ hoch signifikant. Der Anteil der Gesunden unter den Patientinnen mit unauffälliger Röntgenaufnahme des Thorax (negativer prädiktiver Wert) betrug 99%. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung im Thoraxbereich unter den Frauen mit auffälligem Röntgenbefund des Thorax (positiver prädiktiver Wert) belief sich auf 64%. Die Testeffizienz betrug 1,63. Bei den 9 Patientinnen mit auffälligen Befunden ohne Metastasierung (falsch-positive Befunde = 2%) handelte es sich zumeist um Verdichtungen, Verschattungen oder Raumforderungen in der Lunge, die sich bei 6 Patientinnen in vorzeitigen Kontrollaufnahmen nicht mehr darstellten bzw. im Verlauf unverändert blieben. Bei 3 Patientinnen wurde zur Abklärung ein CT veranlasst, das bei 2 Patientinnen einen unauffälligen Befund erbrachte und bei 1 Patientin nach Bronchoskopie mit Probeentnahme zur Diagnose eines M. Boeck führte. Der falsch-negative Befund der Röntgenaufnahme des Thorax (6%) fiel bei Atembeschwerden der Patientin auf. Die Lungenmetastasierung wurde im CT nachgewiesen.

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen dem Befund der Röntgenaufnahme des Thorax und dem Nachweis einer Metastasierung im Thoraxbereich (Lungen- und/ oder Skelettmetastasierung) bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert. Testeffizienz der Röntgenaufnahme des Thorax = 1,63.

	<i>Patientinnen ohne Metastasierung im Thoraxbereich</i>		<i>Patientinnen mit Metastasierung im Thoraxbereich</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälligem Röntgenbefund des Thorax</i>	522	99% ⁽¹⁾	1	1%	523	100%
<i>Patientinnen mit auffälligem Röntgenbefund des Thorax</i>	9	36%	16	64% ⁽²⁾	25	100%
<i>Spezifität der Röntgenaufnahme des Thorax</i>					98%	
<i>Sensitivität der Röntgenaufnahme des Thorax</i>					94%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Röntgenaufnahme des Thorax</i>					2%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Röntgenaufnahme des Thorax</i>					6%	

Skelettszintigraphie und Röntgenaufnahme des Skeletts

Die Skelettszintigraphie und Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden nur bei klinischem Verdacht bzw. auffälligen Röntgenbefunden durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen dem Befund in der Skelettszintigraphie bzw. in der Röntgenaufnahme des Skeletts und dem Nachweis einer Skelettmetastasierung ist in Tabelle 15 dargestellt. Von den Patientinnen mit Metastasierung zeigten 16 auffällige Befunde in der Skelettszintigraphie (Sensitivität der Skelettszintigraphie nach klinischer/ radiologischer Selektion = 100%) und 6 Patientinnen auffällige Befunde im Röntgenbild des Skeletts (Sensitivität des Röntgenbildes des Skeletts nach klinischer Selektion = 55%). Die Spezifität der Skelettszintigraphie betrug 93%, die Spezifität der Röntgenaufnahme des Skeletts belief sich auf 79%. Der Zusammenhang zwischen einem malignitätsverdächtigem Befund in der Skelettszintigraphie und dem Nachweis einer Skelettmetastasierung ist mit $p < 0,05$ hoch signifikant. Der Zusammenhang zwischen dem Befund in der Röntgenaufnahme des Skeletts und dem Nachweis einer Skelettmetastasierung ist mit $p = 0,115$ nicht signifikant. Der Anteil der Gesunden unter den Patien-

tinnen mit unauffälliger Skelettszintigraphie (negativer prädiktiver Wert) betrug 100%. Der Anteil der Gesunden unter den Patientinnen mit unauffälligem Röntgenbefund des Skeletts (negativer prädiktiver Wert) belief sich auf 69%. Der Anteil der Patientinnen mit Skelettmetastasierung unter den Frauen mit auffälliger Skelettszintigraphie (positiver prädiktiver Wert) betrug 84%, im Gegensatz zu den Frauen mit auffälliger Röntgenaufnahme des Skeletts (67%). Die Testeffizienz nach Selektion betrug für die Skelettszintigraphie 1,84, für das Röntgenbild des Skeletts 1,36. Bei den 3 auffälligen Befunden in der Skelettszintigraphie ohne Metastasierung (7% falsch-positive Befunde) handelte es sich um Mehranreicherungen, die im Verlauf unverändert blieben. Bei den 3 malignomverdächtigen Röntgenbefunden des Skeletts ohne Metastasierung (21% falsch-positive Befunde) handelte es sich um Verdichtungen bzw. Osteolyse-ähnliche Bildveränderungen, die in Kontrollaufnahmen nicht mehr nachweisbar waren, im längeren Verlauf unverändert blieben oder mittels CT als unauffällig eingestuft werden konnten. Falsch-negative Befunde gab es in der Skelettszintigraphie nicht. Die Röntgenaufnahme des Skeletts war bei 5 Patientinnen falsch-negativ (45%). Die Röntgenaufnahmen wurden aufgrund von entsprechenden Beschwerden der Patientinnen (2) bzw. aufgrund eines Tumormarkeranstiegs (3) zur Fernmetastasensuche veranlasst. Bei diesen Patientinnen wurde die Metastasierung durch die Skelettszintigraphie gesichert.

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen dem Befund in der Skelettszintigraphie bzw. in der Röntgenaufnahme des Skeletts und dem Nachweis einer Skelettmetastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Die Skelettszintigraphie und die Röntgenaufnahmen des Skeletts wurden nur bei klinischem Verdacht bzw. auffälligen Röntgenbefunden durchgeführt. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert, ⁽³⁾ nach klinischer/ radiologischer Selektion. Testeffizienz der Skelettszintigraphie = 1,84, Testeffizienz des Skelettröntgenbildes = 1,36, jeweils nach Selektion.

	<i>Patientinnen ohne Skelettmetastasierung</i>		<i>Patientinnen mit Skelettmetastasierung</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälliger Skelettszintigraphie</i>	43	100% ⁽¹⁾	0	-	43	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger Skelettszintigraphie</i>	3	16%	16	84% ⁽²⁾	19	100%
<i>Patientinnen mit unauffälligem Befund im Skelettröntgenbild</i>	11	69% ⁽¹⁾	5	31%	16	100%
<i>Patientinnen mit auffälligem Befund im Skelettröntgenbild</i>	3	33%	6	67% ⁽²⁾	9	100%
<i>Spezifität der Skelettszintigraphie⁽³⁾</i>					93%	
<i>Sensitivität der Skelettszintigraphie⁽³⁾</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Skelettszintigraphie⁽³⁾</i>					7%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Skelettszintigraphie⁽³⁾</i>					0	
<i>Spezifität der Röntgenaufnahme des Skeletts⁽³⁾</i>					79%	
<i>Sensitivität der Röntgenaufnahme des Skeletts⁽³⁾</i>					55%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Röntgenaufnahme des Skeletts⁽³⁾</i>					21%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Röntgenaufnahme des Skeletts⁽³⁾</i>					45%	

CT und Leber-sonographie

Eine Computertomographie (CT) des Thorax bzw. des Abdomens wurde nur zur Abklärung auffälliger Röntgenbefunde bzw. Leber-sonographien durchgeführt. Die Leber-sonographie wurde nur bei auffälligem Tastbefund bzw. Anstieg der Cholestaseparameter, Tumormarker bzw. der Leberwerte durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen einem malignitätsverdächtigem Befund im CT bzw. der Leber-sonographie und dem Nachweis einer Metastasierung ist in Tabelle 16 dargestellt.

Von den Patientinnen mit Metastasierung zeigten 5 einen auffälligen Befund im CT (Sensitivität = 100%). Bei allen Patientinnen mit Lebermetastasierung war die Leber-sonographie auffällig (Sensitivität = 100%). Die Spezifität des CT betrug 75%, die Spezifität der Leber-sonographie belief sich auf 96%. Diese scheinbar höhere Spezifität

der Leberultrasonographie resultiert aus der höheren Untersuchungszahl. Der Zusammenhang zwischen dem Befund im CT und Nachweis einer Metastasierung im Thorax oder Abdomen ist mit $p = 0,05$ signifikant. Der Zusammenhang zwischen dem Befund in der Leberultrasonographie und Nachweis einer Lebermetastasierung ist mit $p < 0,05$ hoch signifikant. Der Anteil der Gesunden unter den Patientinnen mit unauffälligem Befund im CT bzw. in der Leberultrasonographie (negativer prädiktiver Wert) betrug jeweils 100%. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung im Thorax bzw. Abdomen unter den Patientinnen mit suspektem Befund im CT (positiver prädiktiver Wert) belief sich auf 83%. Der Anteil der Patientinnen mit Lebermetastasierung unter den Patientinnen mit malignitätsverdächtigem Befund in der Leberultrasonographie (positiver prädiktiver Wert) betrug 75%. Die Testeffizienz des CT betrug 1,83, die der Leberultrasonographie 1,75. Bei einer Patientin mit auffälligem Befund im CT ohne Metastasierung (25% falsch-positive Befunde) bestand aufgrund des CT's und der Klinik Metastasierungsverdacht, in der Bronchus-PE wurde jedoch ein M. Boeck nachgewiesen. Bei einer Patientin mit auffälligem Befund in der Leberultrasonographie ohne Metastasierung (4% falsch-positive Befunde) handelte es sich um Raumforderungen, die sich bei einer Kontrolluntersuchung nicht mehr nachweisen ließen. Der scheinbar höhere Anteil an falsch-positiven Befunden im CT gegenüber der Leberultrasonographie resultiert aus den geringeren Untersuchungszahlen. Falsch-negative Befunde gab es im CT bzw. in der Leberultrasonographie nicht.

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen malignitätsverdächtigem Befund in der Computertomographie (CT) bzw. in der Leberultrasonographie und dem Nachweis einer Metastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Ein CT des Thorax bzw. des Abdomens wurde nur zur Abklärung auffälliger Röntgen- bzw. Leberultrasonographiebefunde durchgeführt. Die Leberultrasonographie wurde nur bei auffälligem Tastbefund bzw. Anstieg der Cholestaseparameter, Tumormarker bzw. der Leberwerte durchgeführt. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert, ⁽³⁾ nach radiologischer/ sonographischer bzw. klinischer/ laborchemischer Selektion. Testeffizienz des CT = 1,83, Testeffizienz der Leberultrasonographie = 1,75. Der scheinbar höhere Anteil falsch-positiver Befunde im CT gegenüber der Leberultrasonographie resultiert aus den kleineren Untersuchungszahlen.

	<i>Patientinnen ohne Metastasierung</i>		<i>Patientinnen mit Metastasierung</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälligem CT</i>	3	100% ⁽¹⁾	0	0%	3	100%
<i>Patientinnen mit auffälligem CT</i>	1	17%	5	83% ⁽²⁾	6	100%
<i>Patientinnen mit unauffälliger Leberultrasonographie</i>	22	100% ⁽¹⁾	0	0%	22	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger Leberultrasonographie</i>	1	25%	3	75% ⁽²⁾	4	100%
<i>Spezifität des CT⁽³⁾</i>					75%	
<i>Sensitivität des CT⁽³⁾</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse des CT⁽³⁾</i>					25%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse des CT⁽³⁾</i>					0	
<i>Spezifität der Leberultrasonographie⁽³⁾</i>					96%	
<i>Sensitivität der Leberultrasonographie⁽³⁾</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der Leberultrasonographie⁽³⁾</i>					4%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der Leberultrasonographie⁽³⁾</i>					0	

4.4.3 Laborchemische Befunde

4.4.3.1 *Blutbild, Leberwerte und alkalische Phosphatase*

Blutbild

Blutbildkontrollen wurden nur selten durchgeführt, z.B. wenn eine Patientin anämisch zu sein schien.

Der Zusammenhang zwischen den Werten des Blutbildes und dem Nachweis einer Metastasierung ist in Tabelle 17 dargestellt.

Nur bei 5 Patientinnen mit Metastasierung wurde ein Blutbild abgenommen. Davon wiesen 3 Patientinnen Veränderungen des Blutbildes auf (Sensitivität = 60%). Die Spezifität des Blutbildes belief sich auf 64%. Der Zusammenhang zwischen den Werten des Blutbildes und dem Nachweis einer Metastasierung ist mit $p = 0,596$ nicht signifikant. Der Anteil der Patientinnen ohne Metastasierung unter den Patientinnen mit unauffälligem Blutbild (negativer prädiktiver Wert) betrug 78%. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung unter den Patientinnen mit auffälligem Blutbild (positiver prädiktiver Wert) belief sich auf 43%. Die Testeffizienz des Blutbildes betrug 1,21. Bei den 4 Blutbildveränderungen ohne Metastasierung (36% falsch-positive Befunde) handelte es sich um Entzündungen unterschiedlicher Ätiologie. Bei 2 Patientinnen (40% falsch-negative Befunde) war das Blutbild bei einer Knochenmetastasierung im Femur bzw. Leber- und Skelettmetastasierung unauffällig.

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen den Werten des Blutbildes (BB) und dem Nachweis einer Metastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Blutbildkontrollen wurden nur selten durchgeführt, z.B. wenn eine Patientin anämisch zu sein schien. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert, ⁽³⁾ nach klinischer Selektion. Testeffizienz des BB = 1,21.

	<i>Patientinnen ohne Metastasierung</i>		<i>Patientinnen mit Metastasierung</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälligem BB</i>	7	78% ⁽¹⁾	2	22%	9	100%
<i>Patientinnen mit auffälligem BB</i>	4	57%	3	43% ⁽²⁾	7	100%
<i>Spezifität des BB</i> ⁽³⁾					64%	
<i>Sensitivität des BB</i> ⁽³⁾					60%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse des BB</i> ⁽³⁾					36%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse des BB</i> ⁽³⁾					40%	

GOT, GPT, AP und γ GT

Die GOT, GPT, AP und γ GT wurden einmal jährlich bestimmt.

Der Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und der Gamma-Glutamyltransferase (γ GT) und dem Nachweis einer Lebermetastasierung bzw. dem Serum-

spiegel der alkalischen Phosphatase (AP) und dem Nachweis einer Leber- und/ oder Skelettmetastasierung bei Mammakarzinompatientinnen ist in Tabelle 18 dargestellt.

Von den Patientinnen mit Lebermetastasierung wiesen alle eine auffällige GOT, GPT und γ GT auf (Sensitivität der GOT, GPT und γ GT jeweils 100%). Von den Patientinnen mit Leber- und Skelettmetastasierung wiesen 5 eine auffällige AP auf (Sensitivität der AP 29%). Die Spezifität der GOT, GPT und der AP lag zwischen 92% und 96%, die Spezifität der γ GT betrug 66%. Der Chi-Quadrat-Test wurde bei der GOT, GPT und der γ GT nicht angewendet, da eine Lebermetastasierung sehr selten war (nur 0,5% der Patientinnen mit Leberwertbestimmung hatte eine Lebermetastasierung) und daher bei den GOT-, GPT- und γ GT-Werten in 99% der Fälle keine Metastasierung vorhergesagt worden wäre. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der AP und dem Nachweis einer Leber- und/ oder Skelettmetastasierung ist mit $p < 0,05$ hoch signifikant. Der Anteil der Patientinnen ohne Metastasierung unter den Patientinnen mit unauffälligem Serumspiegel der GOT, GPT AP oder γ GT (negativer prädiktiver Wert) betrug 98% bis 100%. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung unter den Patientinnen mit auffälligem Serumspiegel der GOT, GPT, AP oder γ GT (positiver prädiktiver Wert) belief sich auf 2% bis 18%. Die Testeffizienzen der einzelnen Laborparameter (GOT = 1,12, GPT = 1,07, AP = 1,16, γ GT = 1,02) waren annähernd gleich. Die Werte der GOT, GPT und der AP waren zu 4% bis 8% falsch-positiv, die Werte der γ GT waren zu 34% falsch-positiv. Falsch-negative Ergebnisse gab es bei der GOT, GPT und γ GT nicht. Die Ergebnisse der AP waren zu 71% falsch-negativ.

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und der Gamma-Glutamyltransferase (γ GT) und dem Nachweis einer Lebermetastasierung bzw. dem Serumspiegel der alkalischen Phosphatase (AP) und dem Nachweis einer Leber- und/ oder Skelettmetastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert. Testeffizienzen: GOT=1,12, GPT=1,07, AP=1,16, γ GT=1,02.

	<i>Patientinnen ohne Metastasierung</i>		<i>Patientinnen mit Metastasierung</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälliger GOT</i>	641	100% ⁽¹⁾	0	-	641	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger GOT</i>	30	88%	4	12% ⁽²⁾	34	100%
<i>Patientinnen mit unauffälliger GPT</i>	614	100% ⁽¹⁾	0	-	614	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger GPT</i>	57	93%	4	7% ⁽²⁾	61	100%
<i>Patientinnen mit unauffälliger AP</i>	627	98% ⁽¹⁾	12	2%	639	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger AP</i>	23	82%	5	18% ⁽²⁾	28	100%
<i>Patientinnen mit unauffälliger γGT</i>	446	100% ⁽¹⁾	0	-	446	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger γGT</i>	226	98%	4	2% ⁽²⁾	230	100%
<i>Spezifität der GOT</i>					96%	
<i>Sensitivität der GOT</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der GOT</i>					4 %	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der GOT</i>					0	
<i>Spezifität der GPT</i>					92%	
<i>Sensitivität der GPT</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der GPT</i>					8%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der GPT</i>					0	
<i>Spezifität der AP</i>					96%	
<i>Sensitivität der AP</i>					29%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der AP</i>					4%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der AP</i>					71%	
<i>Spezifität der γGT</i>					66%	
<i>Sensitivität der γGT</i>					100%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der γGT</i>					34%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der γGT</i>					0	

4.4.3.2 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

Die BKS (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) wurde einmal jährlich bestimmt. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der BKS und dem Nachweis einer Reaktivierung ist in Tabelle 19 dargestellt.

Von den Patientinnen mit Reaktivierung zeigten 54 eine Erhöhung der BKS in der ersten Stunde (Sensitivität der BKS nach 1h = 75%) und 61 eine Erhöhung in der zweiten Stunde (Sensitivität der BKS nach 2h = 85%). Die Spezifität der BKS in der ersten Stunde betrug 26%, die Spezifität der BKS in der zweiten Stunde belief sich auf 15%. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der BKS und dem Nachweis einer Reaktivierung ist mit einem $p = 0,888$ für die BKS nach 1h und $p = 1$ für die BKS nach 2h nicht signifikant. Der Anteil der Patientinnen ohne Reaktivierung unter den Frauen mit unauffälligen Werten der BKS (negativer prädiktiver Wert) nach 1h bzw. nach 2h war annähernd gleich und betrug für die BKS nach 1h 90%, für die BKS nach 2h 89%. Der Anteil der Patientinnen mit Reaktivierung unter den Frauen mit erhöhten Werten der BKS (positiver prädiktiver Wert) belief sich bei der BKS nach 1h genauso wie bei der BKS nach 2h auf 11%. Die Testeffizienzen waren annähernd gleich (BKS nach 1h = 1,01, BKS nach 2h = 1,00). Die Ergebnisse der BKS waren nach 1h zu 74%, nach 2h zu 85% falsch-positiv. Die BKS-Werte waren nach 1h zu 25%, nach 2h zu 15% falsch-negativ.

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der BKS (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) nach 1 Stunde (1h) bzw. nach 2 Stunden (2h) und dem Nachweis einer Reaktivierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert. Testeffizienzen: BKS 1h = 1,01, BKS 2h = 1,00.

	<i>Patientinnen ohne Reaktivierung</i>		<i>Patientinnen mit Reaktivierung</i>		<i>Gesamt</i>	
	n	%	n	%	n	%
<i>Patientinnen mit unauffälliger BKS 1h</i>	157	90% ⁽¹⁾	18	10%	175	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger BKS 1h</i>	437	89%	54	11% ⁽²⁾	491	100%
<i>Patientinnen mit unauffälliger BKS 2h</i>	92	89% ⁽¹⁾	11	11%	103	100%
<i>Patientinnen mit auffälliger BKS 2h</i>	502	89%	61	11% ⁽²⁾	563	100%
<i>Spezifität der BKS 1h</i>					26%	
<i>Sensitivität der BKS 1h</i>					75%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der BKS nach 1h</i>					74%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der BKS nach 1h</i>					25%	
<i>Spezifität der BKS 2h</i>					15%	
<i>Sensitivität der BKS 2h</i>					85%	
<i>Falsch-positive Ergebnisse der BKS nach 2h</i>					85%	
<i>Falsch-negative Ergebnisse der BKS nach 2h</i>					15%	

4.4.3.3 Tumormarker CEA und CA 15-3

Die Tumormarker CEA und CA 15-3 wurden einmal jährlich bestimmt.

Der Zusammenhang zwischen erhöhten Serumwerten der Tumormarker und dem Nachweis einer Metastasierung ist in Tabelle 20 dargestellt.

Von den Patientinnen mit Metastasierung zeigten 14 Patientinnen ein erhöhtes CEA (Sensitivität des CEA = 33%) und 27 ein erhöhtes CA 15-3 (Sensitivität von CA 15-3 = 64%). Die Sensitivität des CA 15-3 war somit höher als die Sensitivität des CEA. Die Spezifität des CEA betrug 89%, die Spezifität des CA 15-3 belief sich auf 92%. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Serumwerten der Tumormarker und dem Nachweis einer Metastasierung ist mit $p < 0,05$ hoch signifikant. Der Anteil der Patientinnen ohne

Metastasierung unter den Frauen mit im Normbereich liegenden Werten der Tumormarker (negativer prädiktiver Wert) war für CEA 95%, für CA 15-3 97%. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung unter den Frauen mit erhöhten Werten der Tumormarker (positiver prädiktiver Wert) belief sich bei CEA auf 17%, bei CA 15-3 auf 35%. Die Testeffizienz des CEA betrug 1,12, die des CA 15-3 1,32. Die Tumormarker CEA und CA 15-3 waren etwa zu gleichen Teilen falsch-positiv (11% bzw. 8%). CEA war zu 67% falsch-negativ, CA 15-3 war zu 36% falsch-negativ.

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen erhöhten Serumwerten der Tumormarker CEA (carcino-embryonales Antigen) bzw. CA 15-3 und dem Nachweis einer Metastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Als Fußnoten wurden verwendet: ⁽¹⁾ negativer prädiktiver Wert, ⁽²⁾ positiver prädiktiver Wert. Testeffizienzen: CEA= 1,12, CA 15-3 = 1,32.

	<i>Patientinnen ohne Metastasierung</i>		<i>Patientinnen mit Metastasierung</i>		<i>Gesamt</i>
	n	%	n	%	n
<i>CEA unauffällig</i>	551	95% ⁽¹⁾	28	5%	579
<i>CEA auffällig</i>	69	83%	14	17% ⁽²⁾	83
<i>CA 15-3 unauffällig</i>	570	97% ⁽¹⁾	15	3%	585
<i>CA 15-3 auffällig</i>	50	65%	27	35% ⁽²⁾	77
<i>Spezifität des CEA</i>					89%
<i>Sensitivität des CEA</i>					33%
<i>Falsch-positive Ergebnisse des CEA</i>					11%
<i>Falsch-negative Ergebnisse des CEA</i>					67%
<i>Spezifität des CA 15-3</i>					92%
<i>Sensitivität des CA 15-3</i>					64%
<i>Falsch-positive Ergebnisse des CA 15-3</i>					8%
<i>Falsch-negative Ergebnisse des CA 15-3</i>					36%

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit der einzelnen Nachsorgeuntersuchungen im Hinblick auf ihre Fähigkeit, eine Reaktivierung anzuzeigen, untersucht. Aufgrund eines diagnostischen Tests, der positiv oder negativ ausfallen kann, wird auf eine Reaktivierung des Mammakarzinoms geschlossen bzw. angenommen, eine Reaktivierung liege nicht vor [65]. Wichtige bedingte Wahrscheinlichkeiten, die die Brauchbarkeit eines diagnostischen Tests zur Erkennung einer Reaktivierung charakterisieren, sind Spezifität, Sensitivität, negativer und positiver prädiktiver Wert. Ist der diagnostische Test ideal, so gilt, dass Spezifität und Sensitivität jeweils einen Wert von 100% erreichen. Für einen Routinetest sollte der Anteil der falsch-negativen Ergebnisse möglichst gering und damit die Sensitivität möglichst hoch sein. Sollte der Test positiv ausfallen, ist unter Umständen fraglich, ob das positive Testergebnis durch die erwartete Krankheit hervorgerufen wurde. Ein veranlasster Zusatztest sollte somit eine möglichst große Spezifität haben und damit den Anteil der falsch-positiven Ergebnisse möglichst gering halten. Somit lassen sich aufgrund der oben genannten Wahrscheinlichkeiten die Untersuchungen hinsichtlich ihrer Eignung für eine Tumornachsorge diskutieren.

Im Mittelpunkt der Diskussion zur Nachsorge des Mammakarzinoms stehen die Anwendung des intensiven Nachsorgeregimes gegenüber der Anwendung des minimalen Nachsorgeregimes. Während bei beiden Nachsorgeverfahren die klinische Untersuchung und die Mammographie feste Bestandteile sind, verwendet die intensive Nachsorge routinemäßig bildgebende Suchverfahren (Röntgenaufnahme, Szintigraphie, Sonographie) sowie laborchemische Untersuchungen einschließlich Tumormarker. Die minimale Nachsorge greift dagegen nur bei entsprechenden Symptomen der Patientinnen auf weitere bildgebende Verfahren zurück.

Befürworter des intensiven Nachsorgeregimes [86] sind der Ansicht, dass durch den routinemäßigen Gebrauch der apparativen und laborchemischen Untersuchungen Reaktivierungen früher erkannt würden und die Lebensqualität verbessert würde. Anhänger des minimalen Nachsorgeregimes halten dem entgegen, dass durch genaue Anamnese und klinische Untersuchung mit Anwendung apparativer bzw. laborchemischer Untersuchungen nur bei symptomatischen Patienten nahezu alle Reaktivierungen gefunden werden können. Der routinemäßige Gebrauch der weiterführenden Untersuchungen sei

daher bei asymptomatischen Patienten sinnlos. Sinnvoll sparen könne man nur, wenn man das Verhältnis von Kosten und Nutzen analysiere [19]. Vor allem hinsichtlich des Nutzens für die Patienten wird die intensive versus minimale Nachsorge häufig diskutiert.

Die GIVIO-Gruppe [20] in Italien veröffentlichte 1994 die Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie, in der zwei unterschiedliche Nachsorgeprogramme bezüglich Gesamtüberlebenszeit und Lebensqualität verglichen wurden: Das erste Programm basierte auf routinemäßig durchgeführten ärztlichen Untersuchungen und einer Serie diagnostischer Maßnahmen, um Metastasen zu entdecken. Dieses wurde verglichen mit einem zweiten, minimalen Programm, das auf einer routinemäßigen ärztlichen Untersuchung basierte und bei dem diagnostische Tests nur durchgeführt wurden, wenn sie klinisch indiziert waren. In dieser Studie fanden sich bei einer medianen Nachsorge von 71 Monaten keine Differenzen bezüglich der Gesamtüberlebenszeit. Die entdeckten Metastasierungen im asymptomatischen Stadium betragen bei intensiver Nachsorge 31%, bei minimaler Nachsorge 21%. Die mittlere Zeit bis zur Entdeckung der Metastasierung belief sich bei intensiver Nachsorge auf 53,39 Monate, bei Minimal-Nachsorge auf 54,07 Monate (gerechnet ab der primären chirurgischen Therapie). Die einzige Differenz war das höhere Vorkommen von kontralateralem Brustkrebs bei intensiver Nachsorge. Fragen, u.a. bezüglich allgemeiner Gesundheit, Lebensqualität, emotionalem Wohlbefinden und Zufriedenheit mit der Nachsorge wurde in beiden Regimen gleich beantwortet. Trotzdem antworteten 70% der Patientinnen – unabhängig davon, welchem Nachsorgeschema sie zugeteilt waren –, dass sie die intensive Nachsorge bevorzugten. Die GIVIO-Gruppe interpretiert dies als generelles Vertrauen in jede medizinische Intervention bzw. als psychologischen Nutzen, weil die Patienten eine engmaschige Nachsorge erwarten. Dennoch ist die Gruppe der Meinung, dass Brustkrebspatientinnen nicht von häufigen diagnostischen Tests profitieren. Eine intensive Nachsorge verbrache nicht nur mehr Geldmittel [50], sie induziere auch weitere Tests, da die durchgeführten Tests auch zweifelhafte Befunde lieferten [38, 48, 83]. Sie empfehlen deshalb eine minimale Nachsorge mit klinischer Überwachung und jährlicher Mammographie.

Ähnliche Ergebnisse erzielte Marco Rosselli del Turco et al. [63] in einer ebenfalls prospektiven randomisierten Studie. Obwohl in der intensiven Nachsorgegruppe die Metastasierung früher entdeckt wurde, war keine Reduzierung der Mortalitätsrate ersicht-

lich. Dies konnte in einem Update 10 Jahre später bestätigt werden [56]. Strobel [77] zieht daraus den Schluss, dass „weniger“ in der Nachsorge nicht gleichbedeutend mit „schlechter“ ist.

Die Empfehlungen in der Literatur für die Nachsorge des Mammakarzinoms sind vielfältig: Bocardo und Mitarbeiter [3] halten, wie viele andere Autoren [2, 12, 18, 20, 31, 33, 40, 46, 63, 64, 67, 68, 69, 80, 83, 84], eine Nachsorge mit Anamnese, gründlicher körperlicher Untersuchung und jährlicher Mammographie für ausreichend. Weitere Untersuchungen werden hier nur bei Symptomen der Patientinnen veranlasst. Ciatto [8] empfiehlt die Palpation der Brust bzw. der Brustwand, Mammasonographie und gegebenenfalls Aspirationszytologie für die ablatierte und eine Mammographie für die erhaltene und kontralaterale Brust und greift nur bei Symptomen auf weitere apparative Untersuchungen zurück. Gleiches empfehlen Kleeberg [44] und Musumeci [52]. Kunkler und Mitarbeiter [45] empfehlen für Patientinnen mit brusterhaltender Therapie eine jährliche Anamnese, klinische Untersuchung und Mammographie für wenigstens 12 Jahre. Dies sei klinisch effektiv.

Es ist jedoch ein Streitpunkt, ob die frühe Entdeckung der Metastasen von wesentlicher klinischer Relevanz ist. Loomer und Mitarbeiter [48] stellen die Empfehlung, häufige und kostspielige Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren zur Aufdeckung von Metastasen durchzuführen, in Frage, da der metastasierte Brustkrebs unheilbar sei, ungeachtet des Ausmaßes der Krankheit bei Entdeckung. Rosselli del Turco [64] nimmt an, dass die frühe Entdeckung von kontralateralem Brustkrebs oder eines lokoregionären Rezidivs die Prognose beeinflussen kann, da in diesen beiden Fällen eine höhere Heilungsrate erreicht werden kann. Jedoch gebe es keinen Beweis, dass die frühe Diagnose einer Metastase die Überlebenszeit beeinflussen kann. In ihrer Studie kamen Rosselli del Turco und Mitarbeiter [64] zu dem Ergebnis, dass die Röntgenaufnahme des Thorax und des Skeletts eine intrathorakale bzw. knöcherne Metastase 6 Monate vor der klinischen Symptomatik aufdecken kann, jedoch blieb dies ohne Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensrate. Wandt und Mitarbeiter [85] geben bei allen Routineuntersuchungen zu bedenken, dass trotz der heutigen therapeutischen Möglichkeiten auch eine frühzeitige Kenntnis der Lebermetastasierung keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen hat.

Das in der vorliegenden Arbeit prospektiv untersuchte Kollektiv aus 701 Mammakarzinompatientinnen wies keine Metastasierung vor Studienbeginn auf. Erwartungsgemäß zeigte sich eine Zunahme der Reaktivierungshäufigkeit mit ansteigendem T-Stadium des Primärtumors. Ebenso ließ sich bei den Patientinnen mit Lymphknotenbefall bei Diagnose des Primärtumors häufiger eine Reaktivierung nachweisen als bei nodalnegativen Patientinnen. Die Mehrzahl der Frauen (85%) kam wegen einer geplanten Routineuntersuchung. Die übrigen (15%) kamen aufgrund einer Überweisung vom Gynäkologen bzw. vom Hausarzt.

Nur wenige Patientinnen (82) von den insgesamt 701 Studienpatientinnen gaben im Verlauf des Nachsorgejahres 1994 Beschwerden an. Dennoch war dies nur für ein Drittel von ihnen ein Grund, sich frühzeitig vorzustellen. Das heißt, 57 Patientinnen mit Beschwerden kamen erst zum geplanten Termin. Eine sorgfältige Anamnese sowie eine über das übliche Maß hinausgehende körperliche Untersuchung scheinen von großer Bedeutung [31] zu sein. Gleichzeitig sollte man die Patientinnen zur Selbstuntersuchung anleiten und sie ermutigen, Auffälligkeiten dem Arzt mitzuteilen [15, 36] und in diesem Fall nicht bis zu dem nächsten vorgegebenen Nachsorgetermin zu warten [67]. Grunfeld und Mitarbeiter [25] berichten, dass in ihrer Studie die meisten Reaktivierungen von den Patientinnen selbst entdeckt worden seien, die oft vor dem nächsten geplanten Nachsorgetermin ihren Arzt aufgesucht hätten.

Klinische Untersuchungen

Von den insgesamt 43 Patientinnen mit Rezidiv (28 Patientinnen mit Rezidiv in der Nachsorge 1994 (vergl. Abschnitt 4.2) und 15 Patientinnen mit Rezidiv in der weiteren Nachuntersuchung (vergl. Abschnitt 4.3.1)) wiesen 25 Patientinnen ein Lokalrezidiv, 7 ein regionäres Rezidiv, 5 ein kontralaterales Rezidiv, 5 ein Lokalrezidiv mit gleichzeitigem regionärem Rezidiv und eine Patientin ein kontralaterales Rezidiv mit gleichzeitigem regionärem Rezidiv des Mammakarzinoms auf.

Die klinische Untersuchung wurde in dieser Arbeit, wie in vielen Richtlinien [2, 3, 12, 83] empfohlen, je nach Zeitdauer seit Primärtherapie drei- bzw. sechsmonatlich bzw. jährlich durchgeführt. Bei 38 der insgesamt 43 Patientinnen mit Rezidiv (88%) wurde das Rezidiv durch die Beschwerden und die klinische Untersuchung mit nachfolgend weiterführenden Untersuchungen entdeckt. Betrachtet man die klinischen Untersuchun-

gen ohne Anamnese und Beschwerden der Patientinnen, so war die Sensitivität der Untersuchung der Brust/ Brustwand (88%) zur Entdeckung eines Lokal- bzw. kontralateralen Rezidivs hoch. Die Sensitivität der Untersuchung der Axilla zur Entdeckung der regionären Reaktivierungen betrug 100%. Der Voraussagewert des positiven Tests belief sich auf 37% bzw. 35%. Das bedeutet, dass Patientinnen mit auffälligem Tastbefund zu 37% ein Lokalrezidiv oder kontralaterales Rezidiv und zu 35% eine regionäre Reaktivierung aufweisen. Die Testeffizienzen, also die Anteile der richtigen Untersuchungsergebnisse, waren für die Untersuchung der Brust/ Brustwand (1,36) bzw. für die Untersuchung der Axilla (1,35) annähernd gleich. Chatal und Mitarbeiter [7] halten die Palpation für die Methode der Wahl zusammen mit der Sonographie und Punktionszytologie bzw. Mammographie für die erhaltene und kontralaterale Brust. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit den Ergebnissen vieler Autoren [2, 13, 31, 33, 41, 42, 66, 68, 70, 80], die berichten, dass durch Anamnese, körperliche Untersuchung, und Gespräch 70-90% der lokalen Tumorprogressionen entweder direkt festgestellt oder vermutet werden könnten. Progressionen, die weder durch Anamnese noch durch die körperliche Untersuchung entdeckt werden könnten, lägen in der Größenordnung von 10-30%. In der vorliegenden Studie wurde bei 5 Patientinnen mit Rezidiv (12%) dieses durch routinemäßig durchgeführte Mammographien erkannt. Die Spezifität der Untersuchung der Brust/ Brustwand (95%) und der Untersuchung der Axilla (97%) war hoch. Der negative prädiktive Wert betrug 99% für die Brust/ Brustwand und 100% für die Untersuchung der Axilla. Das bedeutet, dass die Patientinnen mit unauffälligem Untersuchungsergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit (99% bzw. 100%) gesund sind.

Von den insgesamt 48 Patientinnen mit Metastasierung (29 Patientinnen mit Metastasierung im Nachsorgejahr 1994 (vergl. Abschnitt 4.2) und 19 Patientinnen mit Metastasierung in der weiteren Nachuntersuchung bis 1996 (vergl. Abschnitt 4.3.1)) waren bei 28 Patientinnen (58%) die Beschwerden der Patientinnen bzw. die klinische Untersuchung Anlass weiterführender apparativer Untersuchungen, die zur Diagnose der Metastasierung führten. Bei den übrigen 20 Patientinnen (42%) führten apparative Untersuchungen, die aufgrund erhöhter Tumormarker (15 Patientinnen) bzw. aufgrund eines Anstiegs der alkalischen Phosphatase (2 Patientinnen) oder aufgrund eines Lokalrezidivs (3 Patientinnen) zur Fernmetastasensuche veranlasst worden waren, zur Diagnose der

Metastasierung. Damit sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht vergleichbar mit den Ergebnissen von Feige und Mitarbeiter [16] bzw. Umbach und Mitarbeiter [80], wonach etwa 40% der Fernmetastasierungen durch die klinische Untersuchung diagnostiziert werden könnten, da in der vorliegenden Studie die Beschwerden der Patientinnen mit berücksichtigt sind und somit die Anzahl der klinisch erkannten Tumorprogressionen höher liegt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen niedrigere Werte für die Entdeckung systemischer Tumorprogressionen als Berichte verschiedener Autoren [2, 31, 33, 66, 68] (58% versus 70-90%). Dies kann an der statistischen Unsicherheit aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl der Metastasierungen in der vorliegenden Studie liegen.

Apparative Untersuchungen

Betrachtet man den Stellenwert der einzelnen apparativen Untersuchungen in der Literatur, so kann man hier erhebliche Unterschiede feststellen. Diese werden im folgenden mit den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen diskutiert.

Punktionszytologien

Die Punktionszytologie der Mamma bzw. außerhalb der Mamma wurde in der vorliegenden Arbeit nur verwendet, um rasch unklare Raumforderungen zu differenzieren. Hierdurch kam es zu einer starken Selektion, die Untersuchungszahlen waren gering.

Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität waren unter der oben genannten Einschränkung sehr hoch (jeweils 100%) (vergl. Tabelle 12 unter Abschnitt 4.4.2). Diese Ergebnisse stimmen mit Berichten von Wandt und Mitarbeitern [83] überein, die bei palpatorisch oder mammographisch suspekten Befunden eine Sensitivität und Spezifität über 95% fanden. Die Voraussagewerte des positiven und negativen Tests der Punktionszytologien beliefen sich auf 100%. Das bedeutet, dass alle Patientinnen mit unauffälliger Punktionszytologie gesund waren und alle Patientinnen mit auffälliger Punktionszytologie eine Reaktivierung erlitten hatten. Die Testeffizienzen der Punktionszytologien erreichten unter oben genannter Selektion jeweils den Höchstwert von 2.

Allgemein wird die Punktionszytologie in der Literatur als Zusatzuntersuchung bei auffälligen Palpations-, Sonographie- oder Mammographiebefunden für die genaueste Untersuchung zur Diagnose von Lokalrezidiven gehalten [8, 44]. Indikation und Wer-

tigkeit der Punktionszytologien in der vorliegenden Studie decken sich demnach mit den in der Literatur beschriebenen Daten.

Sonographie der Mamma

In der vorliegenden Studie wurde die Sonographie der Mamma zur nicht-invasiven Abklärung auffälliger Tastbefunde eingesetzt, also nur nach vorausgegangener klinischer Selektion. Mit dieser Einschränkung waren die Sensitivität (80%) und die Spezifität (94%) hoch (vergl. Tabelle 13 unter Abschnitt 4.4.2). Der Vorhersagewert des negativen Tests (97%) und die Testeffizienz (1,64) waren ebenfalls hoch. Auf der Konsensuskonferenz in Bari 1994 [12] hielt man alle Routinetests bis auf die Mammographie für sinnlos. Die Mammasonographie bliebe speziellen Fragen vorbehalten [31], wie der Unterscheidung zwischen Zyste oder solider Raumforderung bei positivem Palpationsbefund [44].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen (vorbehaltlich der geringen Untersuchungszahlen), dass bei selektivem Einsatz der Sonographie eine hohe Spezifität erreicht wird, der Anteil der falsch-negativen Befunde jedoch noch relativ hoch ist (20%).

Mammographie

Ziel der Mammographie ist die Frühdiagnose eines mit großer Chance kurativ behandelbaren Zweitumors bzw. intramammären Rezidivs.

In der vorliegenden Studie handelte es sich bei den insgesamt 43 Patientinnen mit Rezidiv bei 25 Patientinnen um ein Lokalrezidiv, das bei 15 Patientinnen mit einer Ablation der Brust im Rahmen der Primärtherapie behandelt worden war. Bei 7 Patientinnen handelte es sich um axilläre Rezidive und bei 5 Patientinnen um ein Lokalrezidiv mit gleichzeitig axillärer Reaktivierung, das bei 3 Patientinnen mit einer Ablatio im Rahmen der Primärtherapie behandelt worden war. Aus diesem Grund war die Mammographie in Hinblick auf 58% der Rezidive keine verfügbare Methode. Die Sensitivität war aus diesem Grund mit 78% relativ niedrig. Die Mammographie war in 19 Fällen falsch-positiv, verifiziert bei 13 Patientinnen durch Probeexzision (benigne Befunde) und bei 6 Patientinnen durch Verlaufskontrolle. Der positive prädiktive Wert und die Testeffizienz waren sehr niedrig, jedoch sind die Werte aufgrund der geringen Stichprobe (nur bei 42% der Rezidive war die Mammographie bei brusterhaltender primärer Tumorthherapie eine verfügbare Methode) mit einer hohen statistischen Unsicherheit versehen.

Bei 5 Patientinnen (12%) mit Rezidiv wurde dieses allein durch die routinemäßig durchgeführte Mammographie erkannt. Diese Patientinnen hatten weder entsprechende Beschwerden noch einen auffälligen Tastbefund (vergleiche Abbildung 4 unter Abschnitt 4.2 sowie Abschnitt 4.3.2). Die Spezifität der Mammographie (96%) war ebenso wie der Voraussagewert des negativen Tests (99%) hoch.

Ciatto [8] hält die Mammographie ebenso wie Umbach [80] für den sensitivsten Test zur Entdeckung von Brustkrebs. Die Mammographie ist deshalb auch nach Meinung anderer Autoren [12, 66, 67] der einzige apparative Test, der als Screening bei asymptomatischen Patientinnen durchgeführt werden sollte. Rissanen und Mitarbeiter [62] halten die Mammographie für sensitiver als die klinische Untersuchung und die Mamasonographie, um Malignome in der kontralateralen Brust zu entdecken. In ihrer Studie waren 39% der lokoregionären Rezidive nicht palpabel und wurden erst durch die Mammographie entdeckt. In der vorliegenden Arbeit war der Prozentsatz der nicht palpablen Rezidive mit 12% deutlich niedriger.

Röntgenaufnahme des Thorax

Nach der Vereinbarung der bayerischen Tumorzentren Erlangen, München, Regensburg und Würzburg [2], die nach der Initiierung der hier vorgestellten Studie getroffen wurde, wird die röntgenologische Untersuchung des Thorax nur bei begründetem Reaktivierungsverdacht wie entsprechenden Symptomen durchgeführt. In Übereinstimmung mit den Beschlüssen der Konsensus Konferenz [12] sei bei beschwerdefreien Patienten nach Ansicht verschiedener Autoren [3, 20, 25, 30, 55, 83] eine Röntgenaufnahme des Thorax nicht erforderlich.

In der vorliegenden Studie wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax routinemäßig jährlich bzw. bei klinischem Rezidivverdacht zusätzlich durchgeführt. Bei allen Patientinnen mit Metastasierung war die Röntgenaufnahme des Thorax veranlasst worden, da die Patientinnen entweder entsprechende Symptome bzw. klinische Auffälligkeiten hatten, oder weil aufgrund eines Anstiegs der Tumormarker eine Metastasensuche begonnen wurde, oder weil bei einer Metastasierung in einem anderen Organsystem eine zusätzliche Lungenbeteiligung ausgeschlossen werden sollte. Von insgesamt 48 Patientinnen mit Metastasierung lag bei 17 Patientinnen die Metastasierung im Thoraxbereich, entweder ossär (Rippen/ Brustwirbelsäule) oder in der Lunge. Die Spezifität (98%), die Sensitivität (94%) und der Voraussagewert des negativen Tests (99%) waren hoch

(vergl. Tabelle 14 unter Abschnitt 4.4.2). Auch die Testeffizienz (1,63) war hoch. Der Anteil der falsch-negativen Ergebnisse war niedrig (6%), der Anteil der falsch-positiven Befunde ebenfalls (2%). Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung im Thoraxbereich unter den Patientinnen mit suspektem Röntgen Thorax Befund (positiver prädiktiver Wert) belief sich auf 64%.

Feige und Mitarbeiter [16] halten die Röntgenaufnahme des Thorax für ein zuverlässiges Verfahren, frühzeitig Metastasen aufzuzeigen. Sie gebe große Information und sei von den Kosten vertretbar. Deshalb sei sie vor allem bei asymptomatischen Patienten geeignet. Auch Winchester und Mitarbeiter [87] vertreten diese Meinung.

Løgager und Mitarbeiter [47] halten die routinemäßige Röntgenuntersuchung des Thorax wegen der unbefriedigenden Kosten-Nutzen-Relation – ebenso wie andere Autoren [32, 33] – und wegen der hohen Häufigkeit falsch-positiver Befunde [70], die weitere teure Ergänzungsuntersuchungen nach sich ziehen würden, für nicht gerechtfertigt. Sie bliebe deshalb Patienten mit Verdacht auf Reaktivierung oder pulmonalen Symptomen vorbehalten [44, 55, 63, 66, 80, 81].

Horton [35] macht die Häufigkeit einer Röntgenaufnahme des Thorax am primären Tumorstadium fest. Ihm zufolge sei die Röntgenaufnahme des Thorax bei asymptomatischen Patientinnen mit Stadium I und II (lokalisierte Stadien) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schwer zu rechtfertigen, da positive Befunde selten seien, und die Diagnose von Lungenmetastasen mit der Unheilbarkeit der Erkrankung verbunden sei. Hingegen sei das Auftreten intrathorakaler Metastasierung bei Patientinnen im Stadium III (inflammatorisches Mammakarzinom) und IV (systemisch metastasierter Brustkrebs) so häufig, dass die regelmäßige radiographische Kontrolle gerechtfertigt sei, denn die Behandlungsergebnisse bei Pleuraerguß, Perikardmetastasierung und mediastinaler Krankheit seien besser, wenn die Behandlung frühzeitig begonnen werde.

Rosselli del Turco und Mitarbeiter [64] teilen die Auffassung, dass die Röntgenuntersuchung des Thorax die Metastasierung früher als die klinische Untersuchung erkennt. In der Fünfjahresüberlebensrate zeigt sich jedoch in der Literatur kein signifikanter Unterschied [33, 66].

In der vorliegenden Studie war zwar die Röntgenaufnahme des Thorax sehr aussagekräftig (Testeffizienz = 1,63), aber alle Patientinnen mit Metastasierung im Thoraxbereich hatten entsprechende klinische Hinweise auf eine Tumorprogression, die Anlass

zur Röntgenaufnahme des Thorax gaben (Sensitivität = 94%). Bei diesen Patientinnen war also in keinem Fall eine Röntgenuntersuchung des Thorax routinemäßig durchgeführt und daher die Metastasierung „zufällig“ entdeckt worden.

Skelettszintigraphie

Für die Wertigkeit der Skelettszintigraphie argumentieren die einzelnen Autoren ähnlich wie für die Röntgenaufnahme des Thorax. Bocardo und Mitarbeiter [3] halten die Skelettszintigraphie bei asymptomatischen Patientinnen für generell nutzlos. Nach der Vereinbarung der bayerischen Tumorzentren in Erlangen, München, Regensburg und Würzburg [2] als auch nach den Beschlüssen der Konsensus-Konferenz [12] wird ihre Durchführung nur bei Reaktivierungsverdacht oder Krankheitssymptomen, nicht jedoch als Routineuntersuchung empfohlen. Viele Autoren [20, 26, 44, 46, 55, 74, 87] bestätigen dies. Hellriegel und Mitarbeiter [31] halten die Skelettszintigraphie bei Beschwerdefreiheit der Patientin für nicht erforderlich. Zum einen sei das Kosten-Nutzen-Verhältnis ungünstig [52, 73, 74, 87], zum anderen liefere sie zu 22% [70] bzw. zu 27% [16] falsch-positive Befunde. Bei vorheriger Selektion lag der Anteil der falsch-positiven Befunde in dieser Arbeit deutlich niedriger (7%. Vergl. Tabelle 15 unter Abschnitt 4.4.2). Schapira [70], Hölzel [34] sowie Schünemann und Mitarbeiter [72] beschränken die Skelettszintigraphie auf Risikopatienten, bei allen anderen sei die genaue Suche nach Symptomen und die körperliche Untersuchung ausreichend.

In der vorliegenden Studie wurde die Skelettszintigraphie nur selektiv entweder bei klinischem Verdacht oder aufgrund eines Anstiegs der Tumormarker bzw. der alkalischen Phosphatase oder aber aufgrund eines Lokalrezidivs zur Fernmetastasensuche durchgeführt. Der Voraussagewert des positiven Testergebnisses (84%) war ebenso wie die Spezifität (93%), die Sensitivität (100%) der Voraussagewert des negativen Testergebnisses (100%) und die Testeffizienz (1,84) unter den oben genannten Bedingungen hoch. Die Wertigkeit dieses Tests ist unter oben genannter Selektion groß.

Die Skelettszintigraphie entdeckt zwar eine Metastasierung zu einem früheren Zeitpunkt, die Fünfjahresüberlebensrate wird aber dadurch nicht verändert [64]. Die Annahme, dass eine möglichst frühe Metastasendiagnose bessere therapeutische Ergebnisse erziele, ist bisher nicht belegt worden [66, 74, 76, 78, 87].

Röntgenaufnahme des Skeletts

Die Röntgenaufnahme des Skeletts wird allgemein in der Literatur nur bei klinischem Verdacht empfohlen [2, 35]. Auch in der vorliegenden Studie wurde die Röntgenaufnahme des Skeletts nur bei klinischem oder szintigraphischem Verdacht auf eine Skelettmetastasierung selektiv durchgeführt. Trotz dieser Einschränkung waren Sensitivität (55%) und Spezifität (79%) sowie der Voraussagewert des negativen (69%) und des positiven (67%) Testergebnisses niedrig (vergl. Tabelle 15 unter Abschnitt 4.4.2). Die Röntgenaufnahme des Skeletts war zu 45% falsch-negativ, obwohl sie gezielt bei entsprechenden Symptomen der Patientinnen veranlasst worden war. Bei diesen Patientinnen wurde die Metastasierung durch die Skelettszintigraphie gesichert. Der Zusammenhang zwischen dem Befund im Röntgenbild des Skeletts und dem Nachweis einer Skelettmetastasierung war nicht signifikant. Die Testeffizienz war somit trotz vorheriger Selektion mit 1,36 sehr niedrig. Der Anteil der falsch-positiven Ergebnisse (21%) war hoch. Hierbei handelte es sich um osteolyse-ähnliche Bildveränderungen, die in Kontrollaufnahmen nicht mehr nachweisbar waren bzw. im längeren Verlauf unverändert blieben.

Lebersonographie

Auch die Lebersonographie sei nach Meinung vieler Autoren [3, 12, 20, 46] für den Routinegebrauch wertlos und bei beschwerdefreien Patienten nicht erforderlich [31, 85]. Da die Leber als erster Metastasierungsort relativ selten sei, sei die Trefferquote bei asymptomatischen Patienten gering [33, 35, 66]. Außerdem sei eine möglichst frühe Kenntnis der Lebermetastasierung bei den heutigen Therapiemöglichkeiten ohne Wert, da die frühzeitige Kenntnis ohne Einfluss auf die Überlebenszeit sei [33, 44, 66, 85].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Lebersonographie nur bei auffälligem Tastbefund der Leber bzw. Anstieg der Cholestaseparameter bzw. der Leberwerte oder bei Oberbauchbeschwerden bei insgesamt 23 Patientinnen durchgeführt (vergl. Tabelle 16 unter Abschnitt 4.4.2). In Übereinstimmung mit oben genannten Autoren [33, 35, 66] war eine Lebermetastasierung in der vorliegenden Studie selten (4 Patientinnen in der Nachsorge 1994 und 2 Patientinnen in der Nachuntersuchung 1995/ 96). Die Ergebnisse der Lebersonographie wurden bei der statistischen Berechnung nur den Patientinnen mit Lebermetastasierung gegenüber gestellt. Unter dieser wesentlichen Einschränkung waren die Spezifität (96%) und die Sensitivität (100%) sowie der Voraussagewert des ne-

gativen Testergebnisses (100%) und die Testeffizienz (1,75) hoch. Der Voraussagewert des positiven Testergebnisses belief sich auf 75%.

Die Ergebnisse zeigen zwar eine hohe Effizienz der Leber-sonographie, jedoch nur in Verbindung mit den oben genannten Voraussetzungen. Eine Bewertung der Untersuchung ohne Selektion ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

CT des Thorax bzw. des Abdomens

Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (im folgenden CT abgekürzt) und die Magnetresonanztomographie (MRT) seien ebenfalls als Routineuntersuchungen bei unauffälligen Patienten nicht zu empfehlen [2, 3, 8, 31]. Sie könnten zwar prinzipiell eine Reaktivierung des Mammakarzinoms darstellen, es sei aber häufig keine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen möglich [8]. Der Nutzen bestehe eher in der Kenntnis der Ausdehnung der Reaktivierung.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein CT nur zur Abklärung von z.B. auffälligen Röntgenbildern benutzt. Aufgrund der geringen Fallzahlen (9) lassen sich keine gesicherten Analysen durchführen. Unter dieser Einschränkung zeigten sich eine hohe Sensitivität (100%) (vergl. Tabelle 16 unter Abschnitt 4.4.2) und hohe Voraussagewerte des negativen (100%) und des positiven (83%) Testergebnisses sowie eine hohe Testeffizienz (1,83). Das CT war in einem Fall falsch-positiv. Hierbei handelte es sich bei einer Patientin um eine metastasenverdächtige Struktur, die sich in der Bronchus-PE als M. Bock herausstellte.

Laborchemische Untersuchungen

Betrachtet man den Stellenwert der einzelnen Laboruntersuchungen in der Nachsorge des Mammakarzinoms gehen die Meinungen über deren Nutzen in der Literatur stark auseinander.

Crivellari und Mitarbeiter [13] halten die AP für den geeignetsten Laborparameter, Patienten mit Reaktivierung von Patienten ohne Reaktivierung zu trennen. Ihre Bestimmung sei kostengünstig und sie könne zu einem hohen Prozentsatz eine Leber- und Knochenmetastasierung vorhersagen. Die Routinetestung anderer Laborparameter sei jedoch nicht gerechtfertigt.

Wandt und Mitarbeiter [85] befinden die γ GT und die Transaminasen als die aussagekräftigsten Laboruntersuchungen in Hinblick auf Lebermetastasen. AP und LDH seien bei Lebermetastasen nie allein erhöht gewesen.

Schapira und Mitarbeiter [70] halten die AP für unbrauchbar in der Diagnostik von Lebermetastasen. Wandt [83] sieht den Nutzen der AP höchstens als Zusatzinformation, da nur 50% der Knochenmetastasen mit einer Erhöhung der AP einhergingen. Zudem sei die AP zu 30% falsch-positiv. Transaminasen hingegen seien in bis zu 90% mit dem Auftreten von Lebermetastasen korreliert. Erhöhte Transaminasen, γ GT, AP, BSG und ein auffälliges Blutbild wiesen ebenso wie ein erhöhtes CEA auf eine Fernmetastasierung hin. Eine möglichst frühzeitige Kenntnis nütze aber den Patienten wenig, da sie beim derzeitigen Stand der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms weder ein besseres Ansprechen auf die Therapie noch ein längeres Überleben trotz sofortiger Therapie zur Folge habe. Sie sei außerhalb klinischer Studien nur dazu geeignet, die Patienten früher als notwendig mit diesem Wissen zu konfrontieren.

Andere sehen die allgemeinen Labortests wie Blutbild, BSG und Leberwerte als zu unspezifisch und sehr wenig sensitiv. Deswegen seien sie kaum zum Screening in der Nachsorge asymptomatischer Frauen geeignet [20, 33, 41, 55, 66]. Hannisdal und Mitarbeiter [26] fanden keine Änderung der acht untersuchten Bluttests (Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, AP, γ GT, LDH, Alanin-Amino-Transferase) bei lokoregionalen Reaktivierungen.

Umbach und Mitarbeiter [80] beschrieben, dass nur in einem von 92 Fällen Serumanalysen zur Entdeckung der Fernmetastasen führten.

Blutbild

Eine Untersuchung des Blutbildes wurde nur selten durchgeführt, z. B. wenn die Patientinnen anämisch zu sein schienen. Von den 16 Patientinnen, bei denen das Blutbild bestimmt wurde, wiesen 5 Frauen eine Metastasierung auf (vergl. Tabelle 17 unter Abschnitt 4.4.3) Die Rate der falsch-positiven Befunde war auch unter der oben genannten Einschränkung in der Bestimmung des Blutbildes hoch (36%), die Testeffizienz (1,21) ebenso wie der Voraussagewert des positiven Tests trotz Selektion niedrig (43%). Der Zusammenhang zwischen auffälligen Werten des Blutbildes und dem Nachweis einer Metastasierung war nicht signifikant. Aufgrund der überwiegend unspezifischen Verän-

derungen ist in Übereinstimmung mit der Literatur [20, 33, 41, 55, 66] von einem Screening mit dem Blutbild bei asymptomatischen Frauen abzuraten.

GOT, GPT, AP und γ GT

Die GOT, GPT, AP und γ GT wurden einmal jährlich bestimmt. Von den Patientinnen mit Lebermetastasierung wiesen alle eine auffällige GOT, GPT und γ GT auf (jeweils 100% Sensitivität). Der Voraussagewert des positiven Testergebnisses der GOT (12%), der GPT (7%) und der γ GT (2%) war sehr niedrig (vergl. Tabelle 18 unter Abschnitt 4.4.3). Da eine Lebermetastasierung in der vorliegenden Studie jedoch sehr selten war, lassen sich diese Daten mit in der Literatur beschriebenen geringen Sensitivität dieser Laborwerte [33, 41, 55, 66, 80] nicht vergleichen.

Die AP wurde bei den statistischen Berechnungen den Patientinnen mit Leber- und/oder Skelettmetastasierung gegenüber gestellt. Die Sensitivität war mit 29% gering, ebenso wie der Voraussagewert des positiven Testergebnisses (18%). Die Spezifität der GOT, GPT und AP war hoch (92-96%). Der damit geringe Anteil falsch-positiver Ergebnisse steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Wandt [83] und Schapira [70], die von 30% falsch-positiven Befunden der AP in Bezug auf eine Skelettmetastasierung berichteten. Die Spezifität der AP in der vorliegenden Studie war zwar hoch (96%), so dass bei unauffälliger AP mit hoher Wahrscheinlichkeit von Reaktivierungsfreiheit ausgegangen werden kann. Der Anteil der *falsch*-negativen Ergebnisse belief sich jedoch auf 71%. Damit erscheint eine routinemäßige Bestimmung der AP nicht sinnvoll. Auch die Testeffizienzen der GOT (1,12), GPT (1,07), der AP (1,16) und der γ GT (1,02) waren sehr niedrig. Allgemein wird in der Literatur [3, 12, 20, 33, 41, 55, 66] kein Nutzen in der Routinetestung der Laborparameter GOT, GPT, AP und γ GT gesehen.

BKS

Die BKS wurde in der vorliegenden Arbeit einmal jährlich bestimmt. Von den Patientinnen mit Reaktivierung war die BKS in der ersten Stunde bei 75% bzw. in der zweiten Stunde bei 85% erhöht (vergl. Tabelle 19 unter Abschnitt 4.4.3). Die Spezifität der BKS (26% nach der ersten und 15% nach der zweiten Stunde) war ebenso wie der Voraussagewert des positiven Testergebnisses (jeweils 11%) gering. Feige und Mitarbeiter [16] halten die BKS für den unspezifischsten Tumormarker und berichten in ihrer Studie über 43% falsch-positiver Ergebnisse. In der vorliegenden Studie lag der Anteil der

falsch-positiven Ergebnisse weit höher (74% in der ersten und 85% in der zweiten Stunde). Die Testeffizienzen (beide um 1,0) waren gering. Die in der Literatur [3, 12, 20, 33, 66, 80] vertretene Ansicht, nach der kein Nutzen in einer routinemäßigen Bestimmung der BKS gesehen wird, kann mit den Daten der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Tumormarker

Von allen Laborparametern sind die Tumormarker die am häufigsten diskutierten Parameter in der Nachsorge des Mammakarzinoms.

Gallmeier und Mitarbeiter [18] halten die regelmäßige Bestimmung von Tumormarkern dann für indiziert, wenn sie bei florider Erkrankung erhöht waren und nach Behandlung wieder abfallen. Für die Kranken sind sie aber erst dann erheblich, wenn das eventuell entdeckte Rezidiv behandelbar ist. Die Tumormarkerbestimmung stelle für den Patienten eine Belastung dar, wegen der ständigen Blutabnahmen, des frühen Wissens um die unheilbare Krankheit und der ständigen Sorge um das Ergebnis der Untersuchungen [18].

In der vorliegenden Studie war eine Metastasierung nur selten mit einer Tumormarkererhöhung verbunden. Dies mag daran liegen, dass die Tumormarker routinemäßig einmal jährlich bestimmt wurden und somit der Zeitraum zwischen Tumormarkerbestimmung und Diagnose der Metastasierung in vielen Fällen sehr groß war. Bei den Patientinnen mit nachgewiesener Metastasierung war das CEA zu 33%, das CA 15-3 zu 64% erhöht (vergl. Tabelle 20 unter Abschnitt 4.4.3). Damit stimmen diese Ergebnisse mit den Berichten der Literatur [28, 49, 54, 82] überein, wonach CA 15-3 sensitiver sei als CEA. Die Spezifitäten von CEA (89%) und CA 15-3 (92%) waren ebenso wie die Voraussagewerte des negativen Tests (CEA 95%, CA 15-3 97%) in der vorliegenden Arbeit annähernd gleich. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasierung unter den Patientinnen mit Tumormarkererhöhung betrug für CEA 17%, für CA 15-3 35%.

Maffei und Mitarbeiter [49] berichten ebenso wie Chatal und Mitarbeiter [7] und Barak und Mitarbeiter [1] in ihren Studien über 15% [49] bzw. 16% [1] falsch-positiver Ergebnisse des CA 15-3 und 5% [49] bzw. 7% [7] falsch-positiver Ergebnisse des CEA. Im Vergleich dazu war in der vorliegenden Arbeit das CA 15-3 zu 8%, das CEA zu 11% falsch-positiv. Die Testeffizienz des CEA (1,12) bzw. des CA 15-3 (1,32) war in der vorliegenden Studie gering.

Nach den Ergebnissen von Sauer [67] als auch von Liberati und der GIVIO-Gruppe [46] könnten ansteigende Tumormarker eine Manifestation von Fernmetastasen ankündigen. Eine frühzeitige Therapie bei Frühentdeckung der Fernmetastasen könne jedoch den Verlauf der Erkrankung nicht signifikant modifizieren [10, 33, 39, 46]. Zudem können Tumormarker auch bei z.B. entzündlichen Erkrankungen wie M. Crohn erhöht sein. Falsch-positive Befunde führen dann zu einer Verunsicherung der Patientinnen [7, 27, 59]. Um dies zu vermeiden, sollten CA 15-3 Bestimmungen mit anderen klinischen bzw. instrumentellen Untersuchungen verbunden sein [4]. Liberati [46] empfiehlt eine regelmäßige Bestimmung der Tumormarker bei asymptomatischen Patientinnen nur in Ausnahmefällen. Vorbehaltlich der seltenen Bestimmung der Tumormarker in der vorliegenden Studie, war der Anteil der falsch-positiven Befunde um ein vielfaches höher als der Anteil der richtig-positiven Befunde. Eine routinemäßige Testung der Tumormarker erscheint nach diesen Daten nicht sinnvoll.

Abschließende Diskussion

Sauer und Mitarbeiter stellen fest, dass – abgesehen davon, dass Krankheitsfreiheit nie zweifelsfrei bewiesen werden könne – technische Untersuchungen sicher nicht das geeignete Mittel zur psychologischen Führung der Frauen seien [66, 68].

Hier seien der persönliche Einsatz des Nachsorgearztes und sein Engagement gefragt, die Frauen umfassend zu beraten, was insbesondere die Fragen der familiären, psychosozialen und beruflichen Rehabilitation einschlieÙe [5]. Viel Aufklärungsarbeit sei notwendig, um den betroffenen Frauen und den nachsorgenden Ärzten klar zu machen, dass eine Frau, die sich subjektiv wohl fühlt und keinerlei auf die Reaktivierung der Tumorerkrankung hinweisende Symptome hat, als „tumorfrei“ zu gelten habe (auch ohne Durchführung zahlreicher apparativer Untersuchungen) [68].

Eine frühzeitige Entdeckung der Fernmetastasierung vergrößere nach Ansicht weiterer Autoren [5, 20, 29, 30, 78] nur den Zeitraum, in der die Metastase überwacht würde.

Man sollte somit die Lebensqualität der Patientinnen in den Vordergrund der Nachsorge stellen und auf die Bedürfnisse und Ängste der Patientinnen eingehen. Neuhaus und Mitarbeiter [53] fanden in ihrer Studie, dass 65,5% der Patientinnen mit Mammakarzinom keine Angst vor einer Metastasierung und 74,2% keine Angst vor einem frühen Tod hätten. Ausgeprägter sei die Angst vor einem lokoregionärem Rezidiv nach Brust-

erhaltender Therapie (79,3%). Schlafstörungen, Alpträume und depressive Verstimmungszustände stünden bei den seelischen Belastungen im Vordergrund.

Grilli und Mitarbeiter [23] berichten, dass sich die Patientinnen wünschten, immer von dem selben Arzt betreut zu werden. Die Patientinnen fühlten sich oft allein gelassen und weitergereicht von einem Spezialisten zum nächsten. Die Patientinnen wollten gründlich informiert sein.

Die Erfassungsbögen der vorliegenden Studie gingen nicht so weit, dass man die psychosozialen Hintergründe mit bewerten könnte. Daher ist zu diesen wichtigen Punkten keine Vergleichsmöglichkeit gegeben.

Von den Untersuchungen, die ohne Selektion routinemäßig durchgeführt wurden, war die Röntgenuntersuchung des Thorax am effizientesten, gefolgt von den klinischen Untersuchungen der Brust/ Brustwand bzw. der Axilla und der Mammographie (vergl. Tabelle 21 im Anhang). Von den Laborparametern war des CA 15-3 am effizientesten, insgesamt war die Effizienz der Laborparameter jedoch gering. Einschränkend muss zur Röntgenuntersuchung des Thorax gesagt werden, dass alle Patientinnen mit Metastasierung im Thoraxbereich richtungsweisende Befunde/ Symptome hatten.

Von den Untersuchungen, die nur nach klinischer/ radiologischer/ laborchemischer Selektion und zum Teil in sehr seltenen Fällen durchgeführt wurden, waren die Punktionzytologien/ Stanzbiopsien am effizientesten, gefolgt von der Skelettszintigraphie und dem CT. Darauf folgen die Leberultraschalluntersuchung, die Sonographie der Mamma, das Röntgenbild des Skeletts und das Blutbild (vergl. Tabelle 21 im Anhang).

6 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der Diskussion zur Nachsorge des Mammakarzinoms stehen das intensive Nachsorgeregime mit klinischer Untersuchung und routinemäßigem Gebrauch von bildgebenden Suchverfahren (Röntgenaufnahmen, Szintigraphie, Sonographie) sowie laborchemischer Untersuchungen einschließlich Tumormarker gegenüber dem minimalen Nachsorgeregime mit klinischer Untersuchung, routinemäßiger Mammographie und Gebrauch weiterer apparativer Verfahren nur bei symptomatischen Patienten oder klinischem Tumorverdacht. Anhand von 701 Patientinnen mit Brustkrebs und beendeter Primärtherapie sowie Metastasenfreiheit zu Studienbeginn wurden in der vorliegenden prospektiven Arbeit die einzelnen klinischen, bildgebenden und laborchemischen Untersuchungen in der Nachsorge hinsichtlich ihrer Effizienz bei der Entdeckung einer Reaktivierung bewertet.

Allgemeine Ergebnisse waren, dass nur wenige Patientinnen von sich aus Beschwerden angaben. Schon deshalb sollte großer Wert auf die Anamnese und die klinische Untersuchung gelegt werden. Die Beschwerden waren nur für 1/3 der Patientinnen ein Grund, sich frühzeitig vorzustellen. Die Patientinnen sollten ermuntert werden, Auffälligkeiten dem Arzt mitzuteilen und in diesem Fall nicht bis zum nächsten vorgegebenen Nachsorgetermin warten.

Ein lokoregionales bzw. kontralaterales Rezidiv wurde bei insgesamt 43 Patientinnen nachgewiesen. Zu 88% konnte das Rezidiv durch Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung vermutet und mit nachfolgenden weiterführenden Untersuchungen gesichert werden. Bei 5 Patientinnen (12% der Rezidive) wurde das Rezidiv allein durch die routinemäßig durchgeführte Mammographie erkannt.

Von den 48 Patientinnen mit Metastasierung wurde die Reaktivierung bei 58% durch entsprechende Symptome der Patientinnen oder durch die klinische Untersuchung vermutet und in weiterführenden Untersuchungen gesichert. Durch Untersuchungen, die aufgrund erhöhter Tumormarker, aufgrund eines Anstiegs der alkalischen Phosphatase oder anderer Enzyme bzw. aufgrund eines Lokalrezidivs zur Fernmetastasensuche veranlasst wurden, konnten 42% der Metastasierungen gesichert werden.

Bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungen lässt sich bezüglich ihrer Effizienz, eine Reaktivierung zu entdecken, folgendes feststellen:

Von den Untersuchungen, die *ohne klinische Selektion* routinemäßig oder bei Symptomen zusätzlich durchgeführt wurden, zeigte die Röntgenaufnahme des Thorax die größte Effizienz, gefolgt von den klinischen Untersuchungen der Brust/ Brustwand bzw. der Axilla und der Mammographie. Von den Laborparametern war das CA 15-3 am effizientesten. Insgesamt war die Effizienz der Laborparameter jedoch gering. Einschränkung ist zu sagen, dass alle Patientinnen mit Metastasierung im Thoraxbereich auch entsprechende Befunde/ Symptome hatten, die Anlass zur Röntgenaufnahme des Thorax gaben.

Von den Untersuchungen, die nur *nach klinischer/ radiologischer/ laborchemischer Selektion* und zum Teil in sehr seltenen Fällen durchgeführt wurden, waren die Punktionzytologien/ Stanzbiopsien am effizientesten, gefolgt von der Skelettszintigraphie und dem CT. Diesen folgten die Leberultraschalluntersuchung, die Sonographie der Mamma, Röntgenaufnahmen des Skeletts und das Blutbild.

Den Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge scheint beim Mammakarzinom eine Nachsorge, die auf einer sorgfältigen Anamnese, eingehender Beurteilung des lokoregionären Bereichs, gründlicher körperlicher Untersuchung und routinemäßigem Einsatz der Mammographie beruht, gerechtfertigt. Nur bei sich daraus ergebendem klinischen Verdacht auf eine Reaktivierung erscheinen weiterführende Untersuchungen indiziert, da – unselektioniert eingesetzt- ihre Effizienz gering ist.

Literatur

- 1 Barak M., Steiner M., Finkel B., Abrahamson J., Antal S., Gruener N.: CA 15-3, TPA and MCA as markers for breast cancer. *Eur. J. Cancer* 1990; 26/ 5: 577-580
- 2 Basisdaten Mammakarzinom. *Bayerisches Ärzteblatt* 1995; 8: 1-16
- 3 Boccardo F., Bruzzi P., Cionini L., Confalonieri C., Fossati R., Gion M., Guiseppetti G. M., Paradiso A., Parma E., Racanelli A., Rosselli Del Turco M., Saccozzi R., Sinistrero G., Zola P., Filardo G., Grilli R.: Appropriateness of the use of clinical and radiologic examinations and laboratory tests in the follow-up of surgically-treated breast cancer patients: Results of the working group on the clinical aspects of follow-up. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2: 57-59
- 4 Bombardieri E., Pizzichetta M., Veronesi P., Seregni E., Bogni A., Maffioli L., Saccani Jotti G., Bassetto M. A., Zurrada S., Costa A.: CA 15-3 Determination in patients with breast cancer: clinical utility for the detection of distant metastases. *Eur. J. Cancer* 1993; 29/ 1: 144-146
- 5 Bruntsch U.: Zur Nachsorge von Krebs-Patienten. Neue Konzepte gewinnen Gestalt. *MMW* 1995; 137/ 13: 196-197
- 6 Cato Marcus Porcius (maior): *De agri cultura*. 175-150 v. Chr. Kapitel CLXV
- 7 Chatal J. F., Chupin F., Ricolleau G., Tellier J. L., Le Mevel A., Fumoleau P., Godin O., Le Mevel B. P.: Use of serial carcinoembryonic antigen assays in detecting relapses in breast cancer involving high risk of metastasis. *Eur. J. Cancer* 1981; 17: 233-238
- 8 Ciatto S.: Detection of breast cancer local recurrences. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2: 23-26
- 9 Clark G. M., Sledge G. W., Osborne C. K., McGuire W. L.: Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5/ 1: 55-61

- 10 Cocconi G.: Follow-up of patients with breast cancer. JAMA 1994; 272/ 21: 1657- 1658
- 11 Cocconi G.: The natural history of operable breast cancer after primary treatment. Ann. Oncol. 1995; 6/ 2: 11-21
- 12 Consensus conference on „Follow-up of Breast Cancer Patients“. Ann. Oncol. 1995; 6/ 2: 69-70
- 13 Crivellari D., Price K. N., Hagen M., Goldhirsch A. et al.: Routine tests during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer. Ann. Oncol. 1995; 6/ 2: 769-776
- 14 Delbrück H.: Häufig unterschätzt: Nachsorge beim Mammakarzinom. Cancer Care 1995; 3: 12-15
- 15 Dewar J. A., Kerr G. R.: Value of routine follow up of women treated for early carcinoma of the breast. Br. Med. J. 1985; 291: 1464-1467
- 16 Feige A., Roose E., Haubitz I., Wulf K.-H.: Die Wertigkeit von Tumormarkern und klinischen Befunden für die Verlaufskontrolle des Mammakarzinoms. Gynäkol. Prax. 1984; 8: 269-274
- 17 Feige A., Rempen A., Würfel W., Caffier H., Jawny: Frauenheilkunde. Urban & Schwarzenberg Verlag, München 1997; 428-477
- 18 Gallmeier W. M., Keding G.: Nachsorge bei Krebs-Patienten. MMW 1994; 136/ 40: 610-616
- 19 Gallmeier W. M., Sack H.: Kosten-Nutzen-Überlegungen in der Onkologie. MMW 1994; 136/ 15: 215-216
- 20 Ghezzi P. et GIVIO Investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. JAMA 1994; 271/ 20: 1587-1592
- 21 Gion M., Barioli P., Mione R., Cappelli G., Vignati G., Fortunato A., Saracchini S., Biasioli R., Gulisano M.: Tumor markers in breast cancer follow-up: a potentially useful parameter still awaiting definitive assessment. Ann. Oncol. 1995; 6/ 2: 31-35

- 22 Grilli R. on behalf of the Consensus Conference Organizing Committee: A shared effort toward better quality of care. The Consensus Conference on breast cancer follow-up. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2: 5-9
- 23 Grilli R., Mosconi M., The GIVIO investigators: The patients point of view. *Ann. Oncol.* 1995; 6 Suppl 2: 65-68
- 24 Grunfeld E., Mant D., Vessey M. P., Yudkin P.: Evaluating primary care follow-up of breast cancer: methods and preliminary results of three studies. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2: 47-52
- 25 Grunfeld E., Mant D., Yudkin P., Adewuyi-Dalton R., Cole D., Stewart J., Fitzpatrick R., Vessey M.: Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *Br. Med. J* 1996; 313: 665-669
- 26 Hannisdal E., Gundersen S., Kvaløy S., Lindegaard M. W., Aas M., Finnanger A. M., Jørgensen O. G., Theodorsen L., Høst H.: Follow-up of breast cancer patients Stage I-II: a baseline strategy. *Eur. J. Cancer* 1993; 29A/ 7: 992-997
- 27 Hayes D. F.: Tumor markers for breast cancer. *Ann. Oncol.* 1993; 4: 807-819
- 28 Hayes D. F., Zurawski V. R., Kufe D. W.: Comparison of circulating CA 15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4/ 10: 1542-1550
- 29 Heidemann E.: Mammakarzinom. Symptomorientierte Nachsorge. *T & E Gynäkologie* 1997; 10: 462-465
- 30 Hellriegel K. P., Schulz K. D.: Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen; Empfehlungen einer Konsensus-Tagung. *MMW* 1996; 138/ 7: 99-101
- 31 Hellriegel K. P., Schulz K. D.: Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen-Empfehlungen der Konsensustagung in Berlin. *Fortschr. Med.* 1996; 114/ 5: 43-48
- 32 Hietanen P. S.: Measurement and practical aspects of quality of life in breast cancer. *Acta Oncologica* 1996; 35/ 1: 39-42

- 33 Hölzel D., Mahl G., Sauer H., Schmid L., Ulrich G.: Nachsorge-Basisdaten. Mammakarzinom-Manual Tumorzentrum München 1996; 68-81
- 34 Hölzel D., Thieme Ch.: Die Skelettszintigraphie in der Nachsorge des Mammakarzinoms. Dtsch. Med. Wschr. 1986; 111: 1191-1199
- 35 Horton J.: Follow-up of breast cancer patients. Cancer 1984; 53/ 3: 790-797
- 36 Hughes L. E., Courtney S. P.: Follow-up of patients with breast cancer. Br. Med. J. 1985; 290/ 6477: 1229-1230
- 37 Illiger H. J.: Sinn und Unsinn der Tumornachsorge. MMW 1988; 130/ 26: 509-513
- 38 Kagan A. R., Steckel R. J.: Routine imaging studies for the posttreatment surveillance of breast and colorectal carcinoma. J. Clin. Oncol. 1991; 9/ 5: 837-842
- 39 Kallioniemi O. P., Oksa H., Aaran R.-K., Hietanen T., Lehtinen M., Koivula T.: Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer. Br. J. Cancer 1988; 58: 213-215
- 40 Kattlove H., Liberati A., Keeler E., Brook R. H.: Benefits and costs of screening and treatment for early breast cancer. JAMA 1995; 273/ 2: 142-148
- 41 Kindler M., Steinhoff G.: Follow-up of breast cancer patients. Oncology 1989; 46: 360-365
- 42 Kinne D. W.: Staging and follow-up of breast cancer patients. Cancer 1991; 67/ 4: 1196-1198
- 43 Klaff R. E.: Follow-up of patients with breast cancer. JAMA 1994; 272/ 21: 1658
- 44 Kleeberg U. R.: Nachsorge bei Patientinnen mit Mammakarzinom. MMW 1995; 137/ 13: 198-202
- 45 Kunkler I., Kerr G., Jack W.: Intensity of surveillance after breast conservation. J. Clin. Onkol. 1997; 15/ 11:3420
- 46 Liberati A. on behalf of the GIVIO investigators: The GIVIO trial on the impact of follow-up care on survival and quality of life in breast cancer patients. Ann. Oncol. 1995; 6/ 2: 41-46

- 47 Løgager V. B., Vestergaard A., Herrstedt J., Thomsen H. S., Zedeler K., Dombernowsky P.: The limited value of routine chest x-ray in the follow-up of stage II breast cancer. *Eur.J. Cancer* 1990; 26/ 5: 553-555
- 48 Loomer L., Brockschmidt J. K., Muss H. B., Saylor G.: Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. *Cancer* 1991; 67/ 1: 55-60
- 49 Maffei S., Rudoni M., Antonini G., Sacchetti G., Krengli M.: CA 15-3 in associazione a CEA e TPA nel follow-up del carcinoma mammario. *Minerva Medica* 1990; 81/ 11: 759- 763
- 50 Mapelli V., Dirindin N., Grilli R.: Economic evaluation of diagnostic follow-up after primary treatment for breast cancer. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2: 61-64
- 51 Martius G., Breckwoldt M., Pfleiderer A.: *Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996; 2.Auflage: 543
- 52 Musumeci R.: Radiologic procedures for the diagnosis of distant recurrences of breast cancer. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2: 27-29
- 53 Neuhaus W., Lanij B., Bolte A.: Krankheitsverarbeitung bei Mammakarzinom-Patientinnen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1994; 54: 564-568
- 54 Nicolini A., Colombini C., Luciani L., Carpi A., Giuliani L.: Evaluation of serum CA 15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 1991; 64: 154-158
- 55 Pace B. W., Tinker M. A.: Follow-up of patients with breast cancer. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1994; 37/ 4: 998-1002
- 56 Palli D., Russo A., Saieva C., Ciatto S., Rosselli del Turco M., Distante V., Pacini P.: Intensive versus clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. *JAMA* 1999; 281/ 17: 1586
- 57 Pandya K. J., McFadden E. T., Kalish L. A., Tormey D. C., Taylor S. G., Falkson G.: A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on eastern cooperative oncology group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. *Cancer* 1985; 55/ 1: 202-205
- 58 Paradiso A., Nitti P., Fezza P., Scorpiglione N. on behalf of G.S.Bio.Ca.M.: A survey in Puglia: the attitudes and opinions of specialists, general physicans and patients on follow-up practice. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2:53-56

- 59 Paulick R., Caffier H.: Klinische Bedeutung erhöhter CEA-Werte in der Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1985; 45: 774-779
- 60 Pollak K.: *Die Heilkunde der Antike*. R. Löwit, Wiesbaden 1978;: 179
- 61 Queißer W., Lochbühler H., Filzmayer P., Trede M., Braun-Munzinger U., Härter G.: Programmierte Nachsorge beim Mammakarzinom. *Dtsch. Med. Wschr.* 1982; 107/ 23: 890-895
- 62 Rissanen T. J., Mäkäräinen H. P., Apaja-Sarkkinen M. A., Lindholm E. L.: Mammography and ultrasound in the diagnosis of contralateral breast cancer. *Acta Radiologica* 1995; 36: 358-366
- 63 Rosselli del Turco M., Palli D., Cariddi A., Ciatto S., Pacini P., Distante V.: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. *JAMA* 1994; 271/ 20: 1593-1597
- 64 Rosselli del Turco M., Palli D., Cariddi A., Ciatto S., Pacini P., Distante V.: The efficacy of intensive follow-up testing in breast cancer cases. *Ann. Oncol.* 1995; 6/ 2: 37-39
- 65 Sachs L.: *Angewandte Statistik*. Springer Verlag, Berlin 1992, 7. Auflage: 84-86
- 66 Sauer H.: Neuorientierung in der Nachsorge des Mammakarzinoms aus der Sicht der bayerischen Tumorzentren. *Bayerisches Ärzteblatt* 1995/ 8: 14-16
- 67 Sauer H.: Neue Nachsorgerichtlinien beim Mammakarzinom. *Geburtsh. U. Frauenheilk.* 1996; 56: M141-M143
- 68 Sauer H., de Waal J. C., Hölzel D., Lutz L., Mahl G., Rauthe G., Schmid L., Schünemann H., Sittek H., Sommer H., Stieber P., Untch M., von Rottkay P.: Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Mammakarzinome*. 1998, 7.Auflage; 81-95
- 69 Scanlon E. F., Oviedo M. A., Cunningham M. P., Caprini J. A., Khandekar J. D., Cohen E., Robinson B., Stein E.: Preoperative and follow-up procedures on patients with breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 977-979

- 70 Schapira D. V., Urban N.: A minimalist policy for breast cancer surveillance. JAMA 1991; 265/ 3: 380-382
- 71 Schmidt-Matthiesen H., Bastert G., Granitzka S., Schmid H.: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumoren und des Mammakarzinoms. Gynäkologische Onkologie. Schattauer Verlag, Stuttgart 1995; 5. Auflage; 3-13
- 72 Schünemann H., Jourdain M.: Stellenwert der Skelettszintigraphie in der Nachsorge des Mammakarzinoms. Dtsch. Med. Wschr. 1989; 114/ 1: 3-8
- 73 Schünemann H., Langecker P. J., Ellgas W., Leonhardt A., Merkl H.: Value of bone scanning in the follow-up of breast cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1990; 116: 486-491
- 74 Schuster R., Lenzhofer R., Pirich K., Dudzak R., Gabl F.: Ist die routinemäßige Skelettszintigraphie in der Nachsorge des Mammakarzinoms gerechtfertigt? Dtsch. Med. Wschr. 1984; 109: 1639-1642
- 75 Schweiger A.: In der Mammakarzinom-Nachsorge spielt der Hausarzt eine zentrale Rolle. Fortschr. Med. 1996; 114/ 5: 20
- 76 Stierer M., Rosen H. R.: Influence of early diagnosis on prognosis of recurrent breast cancer. Cancer 1989; 64: 1128-1131
- 77 Strobel E.: Nachsorge bei Brustkrebs: weniger ist oft mehr. Fortschr. Med. 1995; 113/ 6: 9-10
- 78 Tomiak E., Piccart M.: Routine follow-up of patients after primary therapy for early breast cancer: changing concepts and challenges for the future. Ann. Oncol. 1993; 4: 199-204
- 79 Tomin R., Donegan W. L.: Screening for recurrent breast cancer- its effectiveness and prognostic value. J. Clin. Oncol. 1987; 5/ 1: 62-67

- 80 Umbach G. E., Holzki C., Perschmann U., Schnürch H. G., Bender H. G.: Erfahrungen in der Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1988; 48: 292-298
- 81 Vestergaard A., Herrstedt J., Thomsen H. S., Dombernowsky P., Zedeler K.: The value of yearly chest x-ray in patients with stage I breast cancer. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1989; 25/ 4: 687-689
- 82 Vizcarra E., Lluch A., Cibrián R., García-Conde J.: CA 15-3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. Oncology 1994; 51:491-496
- 83 Wandt H., Brunsch U., Gallmeier W. M.: Nachsorge beim Mammakarzinom. Dtsch. med. Wschr. 1989; 114: 1030-1036
- 84 Wandt H. Nachsorge beim Mammakarzinom – Ärztliche Untersuchung und Mammographie genügen. Fortschr. Med. 2000; 142/35: 20-21
- 85 Wandt H., Gallmeier W. M.: Leberultrasonographie in der Mammakarzinom-Nachsorge. Dtsch. Med. Wschr. 1988; 113/ 21: 877-878
- 86 Wertheimer M. D.: Against minimalism in breast cancer follow-up. JAMA 1991; 265/ 3: 396-397
- 87 Winchester D. P., Sener S. F., Khandekar J. D., Oviedo M. A., Cunningham M. P., Caprini J. A., Burkett F. E., Scanlon E. F.: Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer. Cancer 1979; 43/ 3: 956-960

Anhang

Tabelle 21: Übersicht über Sensitivität, Spezifität, falsch-positive und falsch-negative Werte, negative und positive prädiktive Werte sowie Testeffizienz der einzelnen Untersuchungen in der Nachsorge bei Mammakarzinompatientinnen. Als Abkürzungen wurden verwendet: U. = Untersuchung, CT= Computertomographie, GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase, γ GT= Gamma-Glutamyltransferase, AP= alkalische Phosphatase, BKS= Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. (3) = nach (zum Teil erheblicher) klinischer/ radiologischer/ laborchemischer Selektion. Grau hinterlegt sind Routineuntersuchungen (ohne Selektion).

<i>Untersuchung</i>	<i>Spezifität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Falsch-positiver Befund</i>	<i>Falsch-negativer Befund</i>	<i>Negativer prädiktiver Wert</i>	<i>Positiver prädiktiver Wert</i>	<i>Effizienz</i>
<i>U. Brustwand</i>	95%	88%	5%	12%	99%	37%	1,36
<i>U. Axilla</i>	97%	100%	3%	0	100%	35%	1,35
<i>Punktionszytologie der Mamma⁽³⁾</i>	100%	100%	0	0	100%	100%	2
<i>Punktionszytologie außerhalb der Mamma⁽³⁾</i>	100%	100%	0	0	100%	100%	2
<i>Sonographie der Mamma⁽³⁾</i>	94%	80%	6%	20%	97%	67%	1,64
<i>Mammographie</i>	96%	78%	4%	22%	99%	27%	1,26
<i>Röntgenaufnahme des Thorax</i>	98%	94%	2%	6%	99%	64%	1,63
<i>Skelettszintigraphie⁽³⁾</i>	93%	100%	7%	0	100%	84%	1,84
<i>Röntgenbild des Skeletts⁽³⁾</i>	79%	55%	21%	45%	69%	67%	1,36
<i>CT⁽³⁾</i>	75%	100%	25%	0	100%	83%	1,83
<i>Lebersonographie⁽³⁾</i>	96%	100%	4%	0	100%	75%	1,75
<i>Blutbild⁽³⁾</i>	64%	60%	36%	40%	78%	43%	1,21
<i>GOT</i>	96%	100%	4%	0	100%	12%	1,12
<i>GPT</i>	92%	100%	8%	0	100%	7%	1,07
<i>AP</i>	96%	29%	4%	71%	98%	18%	1,16
<i>γGT</i>	66%	100%	34%	0	100%	2%	1,02
<i>BKS 1h</i>	26%	75%	74%	25%	90%	11%	1,01
<i>BKS 2h</i>	15%	85%	85%	15%	89%	11%	1,00
<i>CEA</i>	89%	33%	11%	67%	95%	17%	1,12
<i>CA 15-3</i>	92%	64%	8%	36%	97%	35%	1,32

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Caffier für die freundliche Überlassung des Themas, die großzügige Hilfe und die wertvollen Ratschläge bei der Bearbeitung, Herrn Priv.-Doz. Dr. Sütterlin für die gute Betreuung und Korrektur des Manuskripts sowie Frau Dr. Haubitz und Herrn Spahn für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stephanie Scheuch, geb. Trott
Geburtsdatum	30.12.1970
Geburtsort	Aschaffenburg
Familienstand	Verheiratet, eine Tochter
Konfession	Evangelisch

Ausbildung

1977 – 1981	Grundschule Sailauf
1981 – 1990	Kronberg-Gymnasium Aschaffenburg
1990 – 1991	Studium der Ernährungs- und Haushaltswissenschaften in Bonn
1991 – 1998	Studium der Humanmedizin in Würzburg

Beruflicher Werdegang

6/1998 – 12/1999	AIP in der Medizinischen Klinik I in Aschaffenburg
12/1999 – 6/2000	Tätigkeit als Assistenzärztin auf der medizinischen Intensivstation des Klinikums Aschaffenburg
9/2000 – 2/2001	Tätigkeit als Assistenzärztin bei Dr. S. Moltrecht, niedergelassener Chirurg und D-Arzt in Aschaffenburg
Seit 3/2001	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Allgemeinarztpraxis Drs. Trott in Sailauf