

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

**Konkordanz zwischen sonographischer Prädiktion
und pathologischem Endbefund bei Patientinnen mit
primärem Mammakarzinom**

**Dissertation zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Medizin**

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Anna Katharina Hahn

geb. am: 07.03.2000 in Trier

Tag der Promotion: 25. August 2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Julia Radosa

2. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

In Dankbarkeit meinen Eltern

Katja und Michael Zeiger

gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	- 6 -
1.1	Deutsche Zusammenfassung	- 6 -
1.2	Abstract	- 8 -
2	Einleitung.....	- 9 -
2.1	Hintergrund und Literaturübersicht	- 9 -
2.1.1	Anatomie der Mamma	- 9 -
2.1.2	Benigne und maligne Veränderungen der Mamma	- 12 -
2.1.3	Primär invasives Mammakarzinom.....	- 19 -
2.1.4	Diagnostik und Staging.....	- 22 -
2.1.5	Therapie	- 28 -
2.2	Fragestellung	- 31 -
3	Material und Methodik	- 32 -
3.1	Rahmenbedingungen	- 32 -
3.2	Ethikantrag	- 32 -
3.3	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien.....	- 32 -
3.4	Datenerhebung	- 33 -
3.5	Sonographie	- 34 -
3.6	Statistische Datenanalyse	- 34 -
4	Ergebnisse.....	- 36 -
4.1	Deskriptive Statistik	- 36 -
4.1.1	Patienten- und Tumorcharakteristika.....	- 36 -
4.1.2	Konkordanz Tumorstadium - ganze Kohorte	- 40 -
4.1.3	Konkordanz Tumorstadium - Subgruppe Her2neu positive mit Tumorgröße > 2 cm	- 42 -
4.1.4	Konkordanz Tumorstadium - Subgruppe Her2neu positive mit Tumorgröße ≤ 2cm.....	- 44 -
4.1.5	Konkordanz Tumorstadium - St.Gallen Subtypen	- 46 -
4.1.6	Konkordanz Lymphknotenstadium	- 51 -

4.1.7	Sonographische Genauigkeit der TumorgroÙe	- 53 -
4.1.8	Mediane Messabweichung	- 54 -
4.2	Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse	- 56 -
4.2.1	Übereinstimmung	- 56 -
4.2.2	Überschätzen	- 60 -
4.2.3	Unterschätzen	- 64 -
5	Diskussion	- 68 -
5.1	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit bereits publizierten Arbeiten	- 68 -
5.1.1	Tumorcharakteristika	- 68 -
5.1.2	Univariate logarithmische Regressionsanalyse	- 71 -
5.1.3	Multivariate logarithmische Regressionsanalyse	- 73 -
5.2	Kritische Betrachtung der eigenen Befunde	- 74 -
5.3	Schlussfolgerung	- 76 -
6	Wissenschaftliche Veröffentlichungen	- 77 -
7	Danksagung	- 78 -
8	Literaturverzeichnis	- 79 -
9	Anhang	- 86 -
9.1	Tabellen und Bilder	- 86 -
9.2	Abkürzungsverzeichnis	- 87 -
10	Lebenslauf	- 88 -

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Das Mammakarzinom stellt in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau dar und die Krebserkrankung mit der höchsten Mortalität. Die wachsende Heterogenität dieser Erkrankung veranlasst die Wissenschaft zur Erforschung immer spezifischerer, tumorangepasster Therapien. Im Hinblick auf eine spezifisch dem Tumor korrekt angepasste Therapie ist die Qualität der Konkordanz zwischen präoperativen Untersuchungstechniken und histopathologischen Endbefunden von besonderer Relevanz.

Ziel dieser Arbeit war es somit die Konkordanz zwischen präoperativer Sonographie und histopathologischem Endbefund genauer zu untersuchen. Es wurde dabei ein besonderes Augenmerk auf die Konkordanz bei Her2neu positiven Tumoren gelegt, da die aktuelle S3-Leitlinie ab sonographisch gemessener Tumorgöße von > 2 cm eine neoadjuvante Chemotherapie empfiehlt, während bei Tumoren ≤ 2 cm eine primär operative Therapie empfohlen wird. Somit ist die präoperativ sonographisch gemessene Tumorgöße von großer Bedeutung für die Auswahl der Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom. [45].

In dieser retrospektiven Studie wurden die sonographisch und histologisch gemessenen Tumorgößen von 2496 Patientinnen zwischen Januar 2013 und Dezember 2021 mit primär invasivem Mammakarzinom verglichen.

Die Gesamtübereinstimmung zwischen präoperativ sonographischem und postoperativ histopathologischem Befund des Tumorstadiums betrug 76,2% (1901/2496). In 238 von 2496 Fällen (9,5%) erfolgte in der präoperativen Sonographie eine Überschätzung hinsichtlich der Größe des Tumors. In 357 von 2496 Fällen (14,3%) erfolgte präoperativ sonographisch eine Unterschätzung der Tumorgöße. Das Lymphknotenstadium wies eine Konkordanz von 88,1% (2199/2496) auf. In der Subgruppe der Her2neu positiven Tumoren mit einer Tumorgöße von > 2 cm konnten 88,5% (116/131) sonographisch richtig als Tumore > 2 cm eingeordnet werden. Unter den Her2neu positiven Tumoren mit einer Tumorgöße ≤ 2 cm wurden 78,3% (108/138) richtig als solche identifiziert. 16,7% (45/269) der Her2neu positiven Tumore wurden aufgrund der nicht korrekten sonographisch präoperativen Einschätzung der Tumorgöße entweder unter- oder übertherapiert.

Eine multivariante logarithmische Regressionsanalyse zeigte einen Einfluss von Tumorstadium (T1 vs. T2 OR 0,34 (95% KI 0,25-0,45, $p < 0,001$); T1 vs. T3 OR 0,02 (95% KI 0,01-0,04, $p < 0,001$)), Tumorgöße (OR 1,05, 95% KI 1,03-1,06, $p < 0,001$) und Tumorsubtyp (Luminal A vs. Luminal B OR 0,71, 95% KI 0,57-0,87, $p = 0,001$) auf die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung.

Bei Her2neu positiven Tumoren ≤ 2 cm stellte die Anzahl an befallenen Lymphknoten (OR 0,71, 95% KI 0,54-0,94, $p = 0,02$) einen beeinflussenden Faktor für die Übereinstimmung dar.

Zur exakten Therapiefindung ist die korrekte sonographische Bestimmung des T-Stadiums unabdingbar. In unseren Untersuchungen zeigte sich eine größere Tendenz Tumore sonographisch zu unterschätzen als zu überschätzen. Um die individuelle Therapie jeder einzelnen Patientin zu verbessern, mehr brusterhaltende Operationen zu ermöglichen, Nachresektionen zu vermeiden und die Therapie zielgerichtet zu planen, ist die Bestimmung des größten Tumordurchmessers, vor allem bei Her2neu positiven Tumoren, wesentlicher Bestandteil des exakten sonographischen Tumorstagings.

1.2 Abstract

In Germany breast cancer is the most common cancer in women. It represents the cancer with the highest mortality rate among women. The growing heterogeneity of this disease is prompting scientists to research ever more specific, tumor-adapted therapies. In addition to mammography and magnetic resonance imaging of the breast, sonography is considered as part of preoperative tumor staging. The quality of the concordance between preoperative examination techniques and final histopathological findings is of particular relevance with regard to a therapy that is specifically and correctly adapted to the tumor. The aim of this study was therefore to examine the concordance between preoperative sonography and final histopathological findings in detail. Particular attention was paid to the concordance of Her2neu positive tumors, as the current German S3 guideline recommends extended neoadjuvant therapy from T2 tumors onwards [45].

In this retrospective clinical study, the sonographic and histological tumor characteristics of 2496 patients with primary invasive breast cancer between January 2013 and December 2021 were analyzed. The overall accordance of tumor stage between preoperative sonographic staging and postoperative histopathology was 76.2% (1901/2496). In 238 of 2496 cases (9.5%), the tumor size was overestimated in preoperative sonography. In 357 of 2496 cases (14.3%), the tumor size was underestimated by preoperative sonography. The lymph node stage showed a concordance of 88.1% (2199/2496). Of all Her2neu positive tumors with a tumor size of > 2 cm 88.5% (116/131) could be correctly classified as tumors > 2 cm by sonography. Among the Her2neu positive tumors with a tumor size of ≤ 2 cm, 78.3% (108/138) were correctly identified as such. 16.7% (45/269) of Her2neu positive tumors were either undertreated or overtreated due to incorrect preoperative sonographic measurement of tumor size.

A multivariate logarithmic regression analysis showed an influence of tumor stage (T1 vs. T2 OR 0,34 (95% CI 0,25-0,45, $p < 0,001$); T1 vs. T3 OR 0,02 (95% CI 0,01-0,04, $p < 0,001$)), tumor size (OR 1,05, 95% CI 1,03-1,06, $p < 0,001$) and tumor subtype (Luminal A vs. Luminal B OR 0,71, 95% CI 0,57-0,87, $p = 0,001$) on the chance of concordance between preoperative sonographic and postoperative histopathological findings. For Her2neu positive tumors ≤ 2 cm, the number of affected lymph nodes (OR 0,71, 95% CI 0,54-0,94, $p = 0,02$) was an influencing factor for concordance.

The correct sonographic determination of the tumor stage is essential for finding the right treatment. In our study, there was a greater tendency to underestimate tumors by sonography than to overestimate them. In order to improve the individual therapy of each patient, enable more breast-conserving therapies and plan patient-targeted therapy, the largest tumor diameter should be carefully determined, especially in the case of Her2neu-positive tumors.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund und Literaturübersicht

2.1.1 Anatomie der Mamma

2.1.1.1 Makroskopische Anatomie

Die Form der weiblichen Brust ist stark variabel, ähnelt aber einer Tropfenform. Im Zentrum der Mamma befindet sich die stark pigmentierte Aerola mammae mit zentral gelegener, konisch geformter Mamille. Die Brust erstreckt sich innerhalb der Medioclavicularlinie von der 2. Rippe bis zur 6. Rippe. Die Basis der Mammae bilden beidseits der M. pectoralis major, der M. serratus anterior und der M. obliquus externus abdominis. Umgeben und fixiert wird die Mamma durch die Fascia pectoralis, die Fascia axillaris und die Fascia abdominalis superficialis. Innerhalb dieser Faszien ist sie allerdings verschiebbar [51].

2.1.1.2 Embryologie

Entwicklungsgeschichtlich entsteht die Mamma aus einer Epidermisleiste, der Milchleiste. Diese reicht von der Axilla bis in die Leiste. Beim Menschen kommt es in der Regel bis auf die thorakale Anlage zu einer Rückbildung der übrigen Brustdrüsenanlagen [51].

2.1.1.3 Versorgung und Lymphabfluss

Die arterielle Blutversorgung erfolgt durch die Rr. mammarii zweier großer Gefäße: die A. thoracica interna und die A. thoracica lateralis. Zusätzliche Versorgung bieten die Rr. mammarii der Interkostalarterien zwei bis fünf. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. thoracica interna und die V. thoracica lateralis [2,51].

Die sensible Innervierung erfolgt zum Großteil segmental durch die Rr. mammarii laterales und mediales der Interkostalnerven zwei bis sechs. Die Nn. supracalvicales des Plexus cervicalis übernehmen die Innervierung des kranialen Teils der Mamma [2,51].

Der Lymphabfluss der Mamma ist, besonders im Hinblick auf eine Metastasierung, beim Mammakarzinom relevant. Das tiefe System beginnt an den Drüsenendstücken. Von dort drainiert die Lymphe über verschiedene Lymphknotenstationen entweder über den Ductus lymphaticus dexter in den rechten Venenwinkel oder über den Ductus thoracicus in den linken Venenwinkel. Die Abflusswege lassen sich in drei Level unterteilen. Level I bezeichnet die untere axilläre Lymphknotengruppe, die lateral des M. pectoralis minor liegt. Die Lymphe fließt dort in folgender Reihenfolge ab: NII. paramammarii, NII. axillares laterales, NII. pectorales, NII. axillares subscapulares.

Die mittlere axilläre Gruppe, auch Level II genannt, liegt auf Höhe des M. pectoralis minor. Zu dieser Gruppe gehören die Nll. axillares interpectoriales und die Nll. axillares centrales. In Level III, der oberen, infraklavikulären Gruppe befinden sich die Nll. axillares apicales. Diese liegen medial des M. pectoralis minor. Eine weitere Lymphbahn bilden die Nll. parasternales. Hierrüber ist eine Streuung der Tumorzellen zur kontralateralen Seite möglich [51].

2.1.1.4 Mikroskopische Anatomie

Histologisch besteht die Mamma aus Drüsengewebe und bindegewebigem Stroma. Die Gl. mammaria lässt sich in etwa 10-20 Lobi glandulae mammariae einteilen. Ein Lobulus bezeichnet eine Einheit von azinösen Endstücken, die alle in einen Terminalductus münden. Diese Endstücke weisen im nicht-laktierenden Zustand oft kein Lumen auf. Die kleinen Epithelknospen sind von kubischen Myoepithelzellen umgeben. Der Terminalductus besteht aus einem zweischichtigen Epithel: eine innere kubische Epithelschicht, umgeben von Myoepithelzellen. Mehrere Terminalductus schließen sich in einem Ductus lactifer (Milchgang) zusammen. Dieser Ductus lactifer hat ebenfalls eine äußere fast geschlossene Myoepithelschicht, aber innen liegend prismatisches Epithel. Kurz vor der trichterförmigen Mündung des Hauptausführungsgangs (Ductus papillaris) an der Papilla mammae findet sich eine sternförmige Erweiterung (Sinus lactifer), dessen Epithel ein- bis zweischichtig prismatisch sein kann [39].

Beim Menschen münden die Ductus papillares in der Mamille alle einzeln und entsprechen dadurch der Anzahl der Lobuli [62]. Der häufigste Entstehungsort für gutartige und bösartige epitheliale Veränderungen der Mamma ist die funktionale Terminalductus-Lobulus-Einheit (engl.: terminal duct lobular unit, TDLU). Das liegt daran, dass sich im intralobulären Abschnitt dieser TDLU Stammzellen befinden, die den Zellzuwachs beim Umbau zur laktierenden Mamma koordinieren. Die nicht laktierende, prämenopausale Brust besteht aus ca. 15% Drüsengewebe und 85% bindegewebigem Stroma. Postmenopausal sinkt der Drüsenanteil auf 5%. Man unterscheidet beim bindegewebigen Stroma zwischen interlobulärem Bindegewebe, welches aus faserreichem Stroma und individuell unterschiedlich viel Fettgewebe besteht und dem intralobulären Bindegewebe. Dieses Gewebe wird auch Mantelgewebe genannt [39]. Es umgibt die Azini, enthält Plasmazellen, Makrophagen und Lymphozyten [62] und besitzt Rezeptoren für Östrogen und Progesteron zum Umbau der Mamma [39]. Die Epithelien der Endstücke besitzen ebenfalls Hormonrezeptoren. Im Rahmen des postmenopausalen Hormonmangels kommt es zur Altersinvolution der Lobuli und dem Anstieg des relativen Anteils an Fettgewebe [39].

2.1.1.5 Physiologie des Drüsengewebes

Östrogen, Progesteron, Prolaktin und humanes Plazenta-Lactogen beeinflussen den Umbau der Gl. mammaria zur laktierenden Mamma. Durch die hormonelle Umstellung in der Schwangerschaft kommt es innerhalb der Lobuli und der Gangsysteme zu Zellproliferationen. Die Alveolären-Endstücke vergrößern sich und das inter- und intralobuläre Bindegewebe verringert sich stark [39].

Myoepithelzellen übernehmen bei der laktierenden Mamma eine wichtige Rolle bei der Sekretion der Milch von den Endstücken bis zur Mamille. Außerdem besitzen sie Oxytocin-Rezeptoren und werden durch Oxytocin aktiviert [62].

2.1.2 Benigne und maligne Veränderungen der Mamma

2.1.2.1 Die BI-RADS Klassifikation

Die BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting System and Data System) stellt eine subjektive Einschätzung der Dignität durch eine Fachärzt*in dar. Anhand von sieben Stufen können Herdbefunde, Verkalkungen, Architekturstörungen oder spezielle Befunde kategorisiert werden. Die jeweilige Stufe ist assoziiert mit einem Entartungsrisiko und gibt das weitere Vorgehen vor [43,65]. Die folgende Tabelle zeigt die Bedeutung der einzelnen Stufen, ihr Risiko einer bösartigen Läsion und die zugehörige Handlungskonsequenz.

Tabelle 1: BI-RADS-Klassifikation [31,49]

BI-RADS	Bedeutung	Malignitätsrisiko	Konsequenz
BI-RADS 0	unvollständige Diagnostik	unklar	weitere Diagnostik notwendig
BI-RADS 1	unauffälliger Befund	0%	keine
BI-RADS 2	sicher benigner Befund	0%	keine
BI-RADS 3	vermutlich benigner Befund	0-2%	Kontrolle in 6 Monaten
BI-RADS 4	vermutlich maligner Befund	2-95%	histologische Abklärung
BI-RADS 5	hoch malignitätsverdächtig	> 95%	histologische Abklärung und Therapie
BI-RADS 6	histologisch gesicherte Malignität	100%	angepasste Therapie

Benigne Veränderungen der Mamma können sowohl im Drüsengewebe als auch im Bindegewebe auftauchen [62].

2.1.2.2 Fibrozystische Mastopathie

Bei der fibrozystischen Mastopathie kommt es zur Zystenbildung durch Dilatation der TDLU. Meist handelt es sich dabei um Mikrozysten (2 mm). Das umgebende Stroma sklerosiert und weist Mikroverkalkungen auf. Diese können mammographisch entdeckt werden.

Daneben kommt es bei der Normvariante der fibrozystischen Mastopathie zu apokrinen Metaplasien, einer dukталen Hyperplasie und einer Adenose. Rupturiert eine Zyste, so kann es im umgebenden Bindegewebe zu lokalen chronischen Entzündungen kommen. [20,55]. Die fibrozystische Mastopathie stellt kein Krebsrisiko dar [38,49]. Nach der BIRADS-Klassifikation wird diese Läsion als B2 eingestuft [45].

2.1.2.3 Benigne proliferative Mammaläsionen

Benigne proliferative Mammaläsionen fassen gutartige proliferative Veränderungen der Gl. mammaria zusammen [20]. Diesen Mammaläsionen ist zugleich, dass der histologische Aufbau weiterhin dem physiologischen Mammaepithel entspricht [49]. Eine Ausnahme bilden hierbei die mikroglanduläre Adenose und das Syringom der Mamille [49].

Eine **gewöhnliche duktale Hyperplasie** bezeichnet eine Vermehrung der Zellen innerhalb des Ductus lactifer. In der Regel geht diese Hyperplasie ohne eine Atypisierung der Zellen einher [55]. Vielmehr ist es eine Proliferation heterogener intraluminaler Epithelien der TDLU [20]. Die Hyperplasie beschränkt sich in der Mehrzahl der Fälle auf die glandulären Epithelien [49]. Diverse Studien zeigen, dass das relative Krebsrisiko bei Patientinnen mit gewöhnlicher duktaler Hyperplasie mit 1,7-2 nur gering erhöht ist [11,22,25,42,49,50]. Die gewöhnliche duktale Hyperplasie wird laut BIRADS-Klassifikation als B2-Läsion gewertet [45].

Eine **Adenose** oder auch sklerosierende Adenose ist histologisch oft nur sehr schwierig zu einem gut differenzierten Karzinom abgrenzbar [20]. Im Allgemeinen versteht man unter einer Adenose eine regelmäßige Proliferation der TDLU. Die Anzahl der Azini und den dazu gehörenden Ductus nimmt zu, aber die Anordnung in Lobuli ist noch zu erkennen. Die vermehrten Drüsenendstücke können sowohl azinöser als auch tubulärer Form sein [20]. Auch die Adenose ist eine B2-Läsion [45].

Bei der **sklerosierenden Adenose** stehen stromale Veränderungen wie eine hyaline Fibrose im Vordergrund [20,49]. Es können auch psammomatöse Verkalkungen auftreten [20]. Charakteristisch für die sklerosierende Adenose sind die wirbel- und büschelartigen benignen Tubuli [49]. Die sklerosierende Adenose kann leicht mit einem invasiven Karzinom verwechselt werden, der Unterschied liegt allerdings in dem bei der Adenose weiterhin physiologischen erhaltenen Aufbau des Mammaepithels [49]. Allen Adenose-Formen ist gemeinsam (Ausnahme mikroglanduläre Adenose [49]), dass die Grundstruktur aus zweischichtigem Epithel (luminal glanduläres Epithel, basal Myoepithelzellen) erhalten ist [20]. Auf weitere Sonderformen der Adenose soll hier nicht weiter eingegangen werden. Ob eine Adenose das Karzinomrisiko erhöht, ist unklar und in den Studien teils widersprüchlich [5,32,49].

Radiäre Narben zeigen eine Proliferation der Drüsen in sternförmiger Ausbreitung. Daneben kommt es zu Fibrosierung des Stromas und intraluminaler Hyperplasie des Epithels. Auf Grund des sternförmigen Wachstums besteht eine hohe Gefahr eine radiäre Narbe mit einem Karzinom zu verwechseln. Eine Läsion < 1 cm wird als radiäre Narbe bezeichnet. Eine Läsion > 1 cm bezeichnet man als komplexe sklerosierende Läsion [20]. Laut Jacobs geht mit einer radiären Narbe als unabhängiger Risikofaktor ein erhöhtes relatives Risiko für ein Mammakarzinom von 1,8 einher [31,49]. Stellen die radiäre Narbe oder die sklerosierende Adenose die Ursache der radiologischen Veränderung dar, so sind sie als B3-Läsion zu werten [45].

Ein **Papillom** zeichnet sich als eine papillomatöse intraduktales Hyperplasie aus. Dabei bleibt die Zweischichtigkeit aus Myoepithelzellen und glandulärem Epithel erhalten. Papillome können durch Mamillensekretion auffallen [20]. Das relative Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom bei einem Papillom ohne Atypie variiert [49]. Ein intraduktales Papillom wird als B3-Läsion gewertet, während ein Mikropapillom auch nur als B2 eingestuft werden kann [45].

Adenomyoepitheliome und das **tubuläre Adenom der Mamma** sehen klinisch oft aus wie Fibroadenome. Das Adenomyoepitheliom ist auch hin und wieder unscharf begrenzt wie Karzinome. Allerdings ähneln sie histologisch eher der sklerosierenden Adenose. Bei Adenomyoepitheliomen sind vor allem die Myoepithelien hyperplastisch. Das tubuläre Adenom der Mamma zeigt histologisch ein regelmäßiges tubuläres Wachstum der Drüsenendstücke mit gering ausgeprägtem Stroma. Auch bei diesen beiden Veränderungen ist die Grundstruktur der Epithelien erhalten [20]. Das Adenomyoepitheliom muss als B3 eingestuft werden. Das tubuläre Adenom hingegen ist ein B2-Befund. [45].

2.1.2.4 Adenome der Mamille

Die Adenome der Mamille kann man grob in zwei Untergruppen unterteilen. Das **adenomatöse Mamillenadenom** zeichnet sich durch in tubuläres Drüsenwachstum innerhalb der Mamille aus. Dabei ist die physiologische Zweischichtung weiterhin erhalten. Innerhalb der Drüsen können epitheliale Mikropapillome vorkommen. Das Mamillenstroma ist beim adenomatösen Mamillenadenom fibrosiert [49]. Bei dem **syringomatösen Mamillenadenom** handelt es sich um tubuläre Hyperplasien mit möglicher epithelialer Metaplasie [20]. Sie gilt als Neoplasie, bisher besteht aber noch kein Verdacht auf einen Zusammenhang mit einem invasiven Karzinom [49]. Der zweischichtige Aufbau ist beim syringomatösen Mamillenadenom nicht mehr gegeben. Die Myoepithelien fehlen meistens [6,49]. Entsprechend der anderen Adenome, wird auch das Mamillenadenom mit B2 klassifiziert [45].

2.1.2.5 Fibroepitheliale Tumore

Das **Fibroadenom** stellt den häufigsten benignen Tumor der Mamma dar [20]. Hauptsächlich beziehen sich die Veränderungen des Fibroadenoms auf das umgebende Bindegewebe. Es kommt zu runden oder ovalen fibroblastischen Ansammlungen von Stroma um die Drüsen herum. Es kann aber auch zu einer derartigen Proliferation des Stromas kommen, sodass das Drüsengewebe hirschgeweihartig eingeengt wird. Daneben sind im Drüsengewebe verschiedenste zusätzliche Veränderungen möglich. Dabei kann es sich um eine gewöhnliche duktale Hyperplasie handeln, aber auch um ein invasives Karzinom [20].

Im Vergleich zum Fibroadenom besitzt der **Phylloides tumor** ein zellreicheres neoplastisches sarkomatöses Stroma, sodass von den Drüsen nur noch eine blattartige Struktur übrigbleibt. Das charakteristische Merkmal dieser Neoplasie ist mit zunehmender Invasivität und Malignität, das Vorherrschen der Stromakomponente [49]. Phylloides tumore sind nicht immer benigne. Sie werden eingeteilt in benigne, borderline und maligne [20].

Ein Fibroadenom wie auch ein benigner Phylloides tumor wird als B3-Läsion gewertet. Allerdings gibt es auch maligne Phylloides tumore, welche dann als B5d gekennzeichnet werden müssen [45].

2.1.2.6 Mastitis

Die Mastitis macht ca. 3% der gutartigen Mammaveränderungen aus [49]. Alle Mastitisformen sind B2-Läsionen [45].

Seltene benigne Tumore sind das Pilomatrixom, ein Granularzelltumor, eine Desmoidfibromatose, ein Myofibroblastom [12]. Auf diese soll im weiteren Verlauf nicht weiter eingegangen werden.

Vorläuferläsionen und maligne Veränderungen der Mamma

Als Carcinoma in situ (CIS) bezeichnet man die direkte Vorstufe eines invasiven Mammakarzinoms. Man kann ein CIS nochmal in zwei große Untergruppen gliedern: das duktale Carcinoma in situ (DCIS) und die lobuläre Neoplasie (LN). Beide Vorläuferläsionen sind durch maligne epitheliale Proliferationen gekennzeichnet, die allerdings noch in Ihrem Zellverband verbleiben und die Basalmembran und die Myoepithelschicht noch nicht überschritten haben [20].

2.1.2.7 Ductales carcinoma in situ

Das DCIS ist eine Neoplasie der Mamma mit sehr variablem Erscheinungsbild. Daher gibt es ein dreistufiges Grading-System. Wichtige Faktoren zur Einteilung in die unterschiedlichen Grade sind die Kernmorphologie, die Mitose-Figuren und die Kernproliferation.

DCIS Grad I bezeichnet einen niedrigen Malignitätsgrad. Diese Fälle machen etwa 14% aller DCIS aus. DCIS Grad II und Grad III machen jeweils 43% bzw. 42% aller DCIS aus. Sie sind definiert als DCIS mit intermediärem Malignitätsgrad (Grad II) und DCIS mit hohem Malignitätsgrad (Grad III) [20,27]. Das Grading-System beschreibt keine Entwicklung des DCIS von der ersten Stufe zur dritten Stufe und dann zum Karzinom. Vielmehr sollen die einzelnen DCIS-Grade als eigene Läsionen verstanden werden, die sich alle mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit zu einem invasiven Mammakarzinom entwickeln können [20]. Damit sich aus einem DCIS ein invasives Karzinom entwickelt, muss die Basalmembran durchbrochen werden und neoplastische Zellen müssen ins Stroma gelangen. Der genaue Pathomechanismus ist bisher wenig verstanden [27].

Das DCIS Grad I zeigt eine Proliferation monomorpher Zellen, ein kribiformes oder solides Wachstumsmuster. Die Zellkerne sind dabei alle sehr gleichmäßig geformt. Hierin besteht der wesentliche Unterschied zur gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie [20]. Zusätzlich sollte für eine DCIS-Diagnose im Gegensatz zur duktaalen Hyperplasie mindestens zwei Ductus betroffen sein oder die Läsion sollte > 2 mm sein [27,58]. Ein high-grade DCIS kann auch kribiform, mikropapillär oder solide wachsen. Es besitzt aber deutlich mehr atypische Zellen. Die Zellkerne mit prominenten Nukleolen zeigen vermehrt verklumptes Chromatin und einige Mitosefiguren. Mikroverkalkungen sind bei einem DCIS Grad III sehr häufig [20]. Neben Mikroverkalkungen sind ein Drittel aller DCIS-Diagnosen von Komedo-Nekrosen betroffen. Die meisten Komedo-Nekrosen findet man beim high-grade DCIS [27,58]. Als Komedo-Nekrose bezeichnet man zentral gelegene Nekrosen, die durch Hypoxie und minderwertige Versorgung entstehen [66].

Die Prognose eines DCIS hängt von folgenden Faktoren ab: das Grading in Grad I-III, ER-Status, Komedo-Nekrosen, Mikroverkalkungen sowie die Ausdehnung der Läsion [20,27,45]. Etwa 87% der DCIS haben einen positiven ER-Status [16,27]. Ein positiver ER-Status erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv und ist einflussgebend auf die Prognose [27,44]. Meist wird ein DCIS mammographisch durch Mikroverkalkungen entdeckt [20]. Allerdings kann die Sichtbarkeit der Mikroverkalkungen mittels Mammographie oder Sonographie abhängig vom Grading sein [27]. Eine komplette chirurgische Exzision der Läsion ist der Goldstandard in der Therapie des DCIS [18].

Wie schon bereits beschrieben, ähnelt die atypische duktale Hyperplasie (ADH) dem gut differenzierten kleine DCIS. Eine Unterscheidung ist nur über die Größe oder die Anzahl der betroffenen Ductus möglich. Um keine falsche Diagnose zu stellen, empfiehlt die S3-Leitlinie [45] eine offene Probeentnahme zur Unterscheidung einer ADH von einem DCIS. Die ADH zeichnet sich durch isomorph-atypische Proliferation der Epithelien der terminalen Ductus oder TDLU aus [45]. Das Risiko für ein invasives Mammakarzinom bei bestehender ADH ist um das 3-5-fache erhöht [10,14,30,45].

Die flache epitheliale Atypie (FEA) kann auch Kolumnarzell-Hyperplasie mit Kernatypien genannt werden [45]. Bei der FEA wird das physiologische Drüsenepithel durch neoplastisches Epithel mit wenigen Atypien ersetzt. Das neoplastische Epithel kann dabei ein- oder mehrreihig sein. Wird eine bioptische FEA-Diagnose gestellt, so liegt in 30% der Fälle zusätzlich ein DCIS oder ein invasives Karzinom vor [20]. Oft kommt die FEA zusammen mit einer ADH und einer lobulären Neoplasie vor [9,45].

Hinter einer bioptisch gesicherten ADH- oder FEA-Diagnose kann nach Exzision häufig auch eine höhergradige Läsion stecken [16,36].

2.1.2.8 Lobuläre Neoplasie

Lobuläre Neoplasien (LN) können unterteilt werden in eine atypische lobuläre Hyperplasie und ein lobuläres Carcinoma in situ (LCIS). Beide Neoplasie-Formen entstehen aus der Proliferation monomorpher lobulärer Drüsenepithelien der TDLU. Die atypische lobuläre Hyperplasie kann in ein LCIS übergehen. Die Basalmembran ist stets erhalten [16,36]. Die LN wird nicht unbedingt als Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms angesehen [15,45]. Vielmehr stellt sie einen Risikofaktor dar [20,45]. Laut Duda et al. ist das relative Risiko für ein invasives Mammakarzinom bei Patientinnen mit einer LN um das 4-12-fache erhöht [20].

Eine atypische lobuläre Neoplasie kann nur durch die Größe der Läsion von einem LCIS unterschieden werden. Ein LCIS besteht, wenn die zuvor beschriebenen Läsionen in mehr als der Hälfte der Lobuli zu finden sind. Ist weniger als die Hälfte der Lobuli betroffen, handelt es sich um eine atypische lobuläre Neoplasie [49]. Bei der atypischen lobulären Neoplasie treiben die Tumorzellen der Lobuli die Azini nur mäßig auf, sodass noch ein Lumen erkennbar ist [20].

Häufig kommt das LCIS beidseitig, multifokal und multizentrisch vor [49]. Das LCIS macht nur etwa 5% der in situ Karzinome aus [20]. Die lobulären Neoplasien können, wie auch das DCIS in drei Untergruppen gegliedert werden. Die meisten Läsionen fallen in die Gruppe eins und zwei, wodurch sie, im Gegensatz zum DCIS, nur weiter beobachtet werden und nicht entfernt werden müssen. Einige wenige Läsionen werden als LN 3 bezeichnet. Dazu gehören das LCIS mit Komedityp-Nekrose, das pleomorphe und das floride LCIS. Diese sollen laut S3-Leitlinie operativ entfernt werden und wie ein DCIS behandelt werden [20,45]. Charakteristische mammographische Merkmale für eine LN sind nicht beschrieben, wobei Mikroverkalkungen hin und wieder mit einer LN einhergehen können [49].

2.1.3 Primär invasives Mammakarzinom

Etwa 70% aller invasiven Karzinome sind duktaler Genese. Sie werden als invasiv-duktales Karzinom bezeichnet und NST (no special type). Bei diesem Typ bilden sich unterschiedlich ausgedehnte Tubuli aus den Epithelien der Ductus bzw. der terminalen Ductuli. Die zweitgrößte Gruppe der Mammakarzinome bildet das invasiv-lobuläre Karzinom (10-15%). Dieser Karzinom-Typ entsteht aus den Epithelien der Lobuli und wächst sehr diffus. Invasiv-lobuläre Karzinome bilden oft ein typisches Gänsemarsch- oder Schießscheiben-Muster aus [20].

Ganz allgemein teilt man die Karzinome in invasive und nicht-invasive Karzinome auf. Hauptkriterium für die Kategorisierung ist das Vorkommen einer durchbrochenen Basalmembran. Zu den nicht-invasiven Karzinomen gehört das DCIS sowie das LCIS. Neben den bereits oben beschriebenen Haupttypen der invasiven Mammakarzinome existieren auch seltenere Formen. Dazu gehören das muzinöse, sekretorische, apokrine, medulläre, tubuläre, papilläre, kribiforme und adenoid-zystische Karzinom [20].

Das inflammatorische Mammakarzinom stellt eine Sonderform dar. Es zeigt sich als sehr aggressiver Tumor mit schlechter Prognose. Durch eine hohe Tendenz zum Befall der Lymphgefäße kommt es zu einem Lymphödem der Mamma mit dem typischen klinischen Bild. Der Morbus Paget der Mamille kann sowohl als invasive, als auch als nicht-invasive Form vorkommen und ist damit als Grenzfall zu betrachten [20].

2.1.3.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom stellt weltweit eine der häufigsten Krebsarten der Frauen dar. Laut der World Health Organization (WHO) wurde 2022 bei 2,3 Millionen Menschen die Diagnose Brustkrebs gestellt. Im Schnitt betrifft diese Tumorentität zu 99% Frauen, aber auch zu 0,5%-1% Männer [67]. Der Anteil der Mammakarzinome an allen Krebserkrankungen betrug weltweit unter Männern und Frauen 11,7%. Der Mammakarzinom-Anteil an allen Krebserkrankungen nur unter Frauen betrug dagegen weltweit 24,5% [30,45].

Inzidenz

Die Inzidenzen des Mammakarzinoms unterscheiden sich weltweit sehr stark zwischen Staaten mit einem hohen beziehungsweise niedrigen Human-Development-Index (HDI). Die Inzidenz ist in weit entwickelten Staaten 88% höher als in weniger weit entwickelten Ländern. Die höchsten Inzidenzen zeigen Australien, Neuseeland, Nordamerika und Nordeuropa sowie Westeuropa mit Belgien als Staat mit der höchsten Mammakarzinom-Inzidenz [57].

Bezogen auf Deutschland gibt das Zentrum für Krebsregisterdaten folgende altersstandardisierten Inzidenzen für das Jahr 2018 an: für Frauen 112,6 pro 100.000 und für Männer 1,1 pro 100.000. Damit betreffen 1% aller Neuerkrankungen Männer. Die 2021 veröffentlichte Ausgabe von „Krebs in Deutschland“ schätzt für 2022 eine altersstandardisierte Inzidenz von 105,6 pro 100.000 (w) bzw. 1,1 pro 100.000 (m) [24]. Dies bedeutet, dass eine von acht Frauen in Ihrem Leben an Brustkrebs erkrankt. Vor dem 50. Lebensjahr erkrankt eine von sechs betroffenen Frauen und nach dem 70. Lebensjahr erkranken zwei weitere Frauen der fünf übrig gebliebenen [24]. Das Saarland hatte 2017 mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 115,8 pro 100.000 die sechst höchste Inzidenz in Deutschland und lag damit oberhalb des Bundesdurchschnitts [24,68]. Bei einer ungefähren Einwohnerzahl von 1.000.000 (982.348 Stand 2021) [64] betrifft das in etwa 1138 Neuerkrankungen, wovon 11-12 männlich sind und 1126-1127 weiblich.

Mittleres Erkrankungsalter

Das mittlere Erkrankungsalter lag in Deutschland 2018 bei 64 (w) bzw. 71 (m) (Median). In Deutschland macht der Anteil an Männern bei der Inzidenz des Mammakarzinoms etwa 1% aus. Damit steht die Geschlechterverteilung im Verhältnis 1:99 (m:w). Das Lebenszeitrisko einer Erkrankung liegt bei Frauen bei 12,8 % und bei Männern bei 0,1%. Das Lebenszeitrisko an dieser Krankheit zu versterben, beschränkt sich auf 3,5% (w) [24].

Mortalität und absolute Überlebensrate

Die absolute Überlebensrate liegt im Bundesdurchschnitt bei 79% bei Frauen und 68% bei Männern, jeweils bezogen auf fünf Jahre. Bezogen auf 10 Jahre gibt das Zentrum für Krebsregisterdaten eine absolute Überlebensrate von 67% (w) bzw. 53% (m) an [24]. Das deckt sich mit den Angaben der Krebsprävalenz in Deutschland. Diese geben einen Anteil an Langzeitüberlebenden (≥ 5 Jahre) nach einem Mammakarzinom von 71% an [1]. Die relative Überlebensrate nimmt eine Relation vor zwischen dem Überleben von Mammakarzinom-Patient*innen und dem Überleben der Gesamtbevölkerung. Für eine Zeit von fünf Jahren liegt die relative Überlebensrate im Bundesdurchschnitt bei 88% (w) bzw. 84% (m). Auf zehn Jahre bezogen sinkt die relative Überlebensrate bei Männern und Frauen auf 83% [24].

Betrachtet man Männer und Frauen weltweit, belegt das Mammakarzinom den fünften Platz der Krebsmortalität. Unter allen Frauen liegt die Mortalität weltweit bei 15,5% und damit auf Platz eins der Krebsmortalität in 110 von 185 Ländern. Zwar sind die Inzidenzen in den Staaten mit hohem HDI deutlich höher, doch die Mortalitätsrate ist in den Staaten mit geringerem HDI 17% höher. Die höchste Mortalität bezogen auf das Mammakarzinom zeigt Barbados auf [57].

2018 lag die Mortalität des Mammakarzinoms in Deutschland bei 44,3 pro 100.000 (w) bzw. 0,5 pro 100.000 (m) [24].

2.1.3.2 Ätiologie

Ursächlich für eine höhere Inzidenz des Mammakarzinoms in Industrienationen können bestimmte Risikofaktoren sein, zum Beispiel hormonelle oder reproduktive Risikofaktoren wie eine lange Menstruationszeit durch frühe Menarche und späte Menopause, weniger Kinder mit weniger Stillzeit bei deutlich höherem Alter der Primipara. Hinzu kommen hormonelle Kontrazeptiva und eine hormonelle Therapie perimenopausal [24,57]. Daneben kann auch der Lebensstil ein Faktor für ein erhöhtes Risiko sein. Dazu gehören Alkoholkonsum, zu wenig Bewegung und Übergewicht [57]. Ein nicht unwesentlicher Faktor ist die erhöhte Detektion durch organisierte Mammographie-Screening-Programme [57].

Sehr dichtes Brustdrüsengewebe und zuvor genannte benigne Mammaläsionen können ebenfalls einen Risikofaktor darstellen [24]. Die Vererbung der Gene BRCA1 und BRCA2 erhöhen das Risiko für das sogenannte hereditäre Mammakarzinom [17]. Ein nicht-invasives Karzinom (DCIS, LCIS) kann zu einem invasiven Karzinom entarten und stellt damit ebenfalls einen Risikofaktor dar [20]. Sportliche Aktivität und lange Stillzeiten können das Risiko nachweislich senken [24].

2.1.4 Diagnostik und Staging

Ein Verdacht auf ein Mammakarzinom besteht meist bei einem Tastbefund der Mamma, vergrößerten Lymphknoten oder einem auffälligen Mammographiebefund. Zusätzlich veranlassen aber auch folgende Symptome eine weitere Diagnostik: Verformungen der Mamma, wie Vorwölbungen oder Einziehungen (Plateauphänomen), Mamillenretraktion oder blutige, einseitige Mamillensekretion, Peau d'orange (Orangenhaut), Ekzeme oder Ulzerationen [63].

Goldstandard zur Früherkennung von Brustkrebs ist die Mammographie [33]. Die WHO empfiehlt im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre an einem Mammographie-Screening-Programm teilzunehmen [46,57]. Zusätzlich soll ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine manuelle Tastuntersuchung der Mammæ durchgeführt werden [63].

Existiert ein auffälliger Befund, so soll laut Leitlinie [45] eine Basisdiagnostik durchgeführt werden. Ab 40 Jahren sollen Frauen bei einem auffälligen Befund eine Mammographie erhalten. Bei jüngeren Patientinnen, Patientinnen mit bereits pathologischem Mammographie-Befund sowie bei Patientinnen mit hoher mammographischer Dichte wird eine zusätzliche Sonographie durchgeführt. Kann mit dieser Basisdiagnostik ein maligner Befund nicht ausgeschlossen werden, muss die Verdachtsdiagnose durch eine Stanzbiopsie gesichert werden [33]. Die Biopsie wird durch die Pathologie immunhistologisch auf die Expression von Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) hin untersucht. Außerdem wird ebenfalls immunhistologisch der Her2neu-Status ermittelt, wie auch der Wert des Proliferationsmarkers Ki-67. Anhand der Differenzierung der Zellen wird das Grading (G) festgelegt [45,63]. Wird durch diese Untersuchung ein malignes Geschehen festgestellt, empfiehlt die Leitlinie [45] ein Staging von Lunge, Leber und Skelett. Dazu gehört ein Röntgenbild oder eine Computertomographie des Thorax, eine Computertomographie (CT) des Abdomens, eine Sonographie der Leber und eine Skelettszintigraphie [45]. Aus diesen Befunden kann für den weiteren Verlauf ein TNM-Stadium formuliert werden.

2.1.4.1 ACR

Die ACR-Klassifikation (American College of Radiology) teilt mammographische oder auch sonographische Aufnahmen anhand der Anteile an Drüsengewebe in Gruppen ein. Insgesamt gibt es vier ACR-Stufen, die wie folgt aufgeteilt sind [43,69]:

Tabelle 2: ACR-Klassifikation

ACR	Drüsengewebsanteil
ACR I	< 25%
ACR II	25 - 50%
ACR III	50 - 75%
ACR IV	> 75%

Bei einer höheren ACR-Stufe ist die Beurteilbarkeit mittels Mammographie eingeschränkt und das Entartungsrisiko steigt aufgrund des hohen Drüsengewebsanteils [31,48]. Laut der interdisziplinären S3-Leitlinie [45] zur Früherkennung des Mammakarzinoms soll bei einer sehr dichten Brust, aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der Mammographie, zusätzlich eine Mammasonographie durchgeführt werden [45].

2.1.4.2 Mammographie vs. Sonographie

Die Mammographie (MG) ist die Hauptuntersuchungsmethode in der Diagnostik des Mammakarzinoms [13]. Eine hohe Sensitivität und Treffsicherheit sind bei der MG bei Frauen >40 Jahre belegt [36,45]. Besteht bereits ein klinischer Verdacht, steigt die Treffsicherheit der MG nochmals deutlich an [45]. Die Sensitivität der MG liegt im Schnitt bei 75-85%, allerdings kann diese sehr schwanken. Abhängig ist die Sensitivität von der Dichte des Brustgewebes. Je dichter die Brust ist, desto geringer wird die Sensitivität der MG [13]. Die Sensitivität der MG kann bei sehr dichter Mamma bis auf 30-48% sinken [13,35,40].

Deshalb ist es sinnvoll, auf ergänzende Untersuchungsmethoden wie die Sonographie zurückzugreifen. Eine sonographische Untersuchung soll laut Leitlinie erfolgen, falls die mammographische Dichte einer ACR III oder IV entspricht, bei Patientinnen <40 Jahre aufgrund der physiologisch dichteren Mamma, sowie zur Abklärung der Befunde BI-RADS 0, 3, 4 und 5 [45]. Außerdem ist eine Sonographie der Axilla möglich im Hinblick auf befallene Lymphknoten [47]. Es gibt Studien, die zeigen, dass Ultraschall-Untersuchungen von Patientinnen besser toleriert werden [52].

Beide Untersuchungsmethoden haben deutliche Vor- und Nachteile. Die MG kann im Gegensatz zur Sonographie Mikroverkalkungen und In-situ-Karzinome erkennen [13]. Die Sonographie hingegen weist eine geringere Sensitivität zur Detektion von In-situ-Karzinomen auf [4,13]. Bei Patientinnen >50 Jahre hat die MG eine höhere Sensitivität verglichen mit der Sonographie [41,52]. Für sehr früh entdeckte bzw. kleine Mammakarzinome ist die Screeningmethode mittels MG gerade für Frauen mit sehr dichter Brust eher ungünstig [13].

Die Kombination beider Methoden zeigt ein signifikant besseres Ergebnis mit 9% mehr entdeckten Karzinomen [4]. Die MG um die Sonographie zu erweitern, erhöht die Detektionswahrscheinlichkeit eines Mammakarzinoms in allen Altersgruppen [41]. Aus diesen Gründen gibt es kein entweder oder, sondern eine Kombination aus beiden Methoden, angepasst an die jeweilige Situation.

2.1.4.3 Grading

Das Grading macht eine Aussage über die Differenzierung der Zellen des Tumorgewebes. Anhand dieser Einteilung lässt sich die Aggressivität und die Wachstumsgeschwindigkeit einschätzen. Elston et al. haben ein Grading-System initiiert, welches sich in drei Stufen gliedert. G1 bedeutet gut differenziert, G2 bedeutet mäßig differenziert und G3 bedeutet kaum differenziert. Zur Einteilung sind drei wesentliche Merkmale von Bedeutung: Drüsenbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate. Für die Ausprägung aller drei Merkmale wird eine bestimmte Punktzahl erreicht, die im Summenscore dann in die Stufen G1-3 eingeteilt werden kann [23].

2.1.4.4 TNM-Klassifikation und UICC/AJCC-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation dient der Festlegung des Tumorstadiums. Dies kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten geschehen. Gekennzeichnet wird dies durch die Präfixe c (klinisch), p (pathologisch) oder y (nach stattgehabter neoadjuvanter Chemotherapie). Die TNM-Klassifikation setzt sich aus der Tumorgroße T, den befallenen Lymphknoten N und den Metastasen M zusammen [53]. Folgende Tabelle soll dies weiter erläutern.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [53,70]

TNM-Klassifikation	Bedeutung
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 2 cm
T1mic	$\leq 0,1$ cm
T1a	$\leq 0,5$ cm
T1b	$0,5 \text{ cm} < T1b \leq 1 \text{ cm}$
T1c	$1 \text{ cm} < T1c \leq 2 \text{ cm}$
T2	$2 \text{ cm} < T2 \leq 5 \text{ cm}$
T3	$> 5 \text{ cm}$
T4	
T4a	Infiltration der Brustwand
T4b	Infiltration der Haut
T4c	Infiltration von Brustwand und Haut
T4d	inflammatorisch
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
NX	Keine Beurteilung möglich
N1	Bewegliche Lymphknotenmetastasen ipsilateral Level I-II
N2	
N2a	Fixierte Lymphknotenmetastasen ipsilateral Level I-II

N2b	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen an A. mammaria ohne Beteiligung der Axilla
N3	
N3a	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen Level III
N3b	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen an A. mammaria mit Beteiligung der Axilla
M0	Keine Fernmetastasen
MX	Keine Beurteilung möglich
M1	Fernmetastasen

Neben der TNM-Klassifikation ist auch eine Einteilung nach der UICC/AJCC-Klassifikation möglich (Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer). Diese fasst die TNM-Stadien zusammen und dient als Therapiegrundlage [53].

Tabelle 4: UICC/AJCC-Klassifikation [53,70]

UICC/AJCC-Stadium		TNM-Klassifikation
0		Tis, N0, M0
I	IA	T1, N0, M0
	IB	T0-T1, pN1mi, M0
II	IIA	T0-T1, N1, M0
		T2, N0, M0
	IIB	T2, N1, M0
		T3, N0, M0
III	IIIA	T0-T2, N2, M0
		T3, N1-N2, M0
	IIIB	T4, N0-N2, M0
	IIIC	Jedes T, N3, M0
IV		Jedes T, jedes N, M1

2.1.4.5 Prognosefaktoren

Laut Leitlinie soll im Rahmen der Primärdiagnostik des invasiven Mammakarzinoms der Hormonrezeptor-Status erhoben werden. Die Ergebnisse sind ausschlaggebend für eine entsprechende Therapie beziehungsweise eine Prognose [45].

Östrogen- und Progesteronrezeptor

Der Östrogenrezeptor (ER) und der Progesteronrezeptor (PR) werden immunhistochemisch ermittelt. Sie gelten als positiv, wenn die Immunhistochemie (IHC) mindestens einfach positiv ausfällt. Dies entspricht einem Anteil von mindestens 1% Hormonrezeptor-positiver Tumorzellkerne [45]. Zusätzlich wird die Färbeintensität angegeben. Meist findet man den Immunreaktiven Score (IRS) von Remmele und Stegner [45,48]. Der IRS besteht aus zwölf Punkten. Ab IRS 2/12 gilt die IHC als positiv. Dies gilt sowohl für den ER als auch für den PR [48].

Her2neu

Des Weiteren ist die mögliche Überexpression des Wachstumsfaktorrezeptors Her2 (human epidermal growth factor receptor 2) von großem Interesse. Her2 ist ein Rezeptor, der auf Mammakarzinom-Zellen vorkommen kann. Durch Überexpression und Aktivierung dieses Rezeptors kommt es vermehrt zu Zellproliferationen und verminderter Apoptose dieser Zellen. Der Beiname „neu“ beschreibt die neurale Entdeckung des Wachstumsfaktorrezeptors bei Glioblastomen. Die Überexpression von Her2neu wird auch immunhistochemisch bestimmt. Eine einfachpositive IHC gilt als negativ, eine dreifachpositive IHC gilt als positiv. Eine zweifachpositive IHC ist nicht aussagekräftig und muss mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) zur Genamplifizierung verifiziert werden [45].

Proliferationsmarker Ki-67

Ki-67 ist ein Proliferationsmarker, der ebenfalls mittels IHC ermittelt wird. Dieser Wert wird in Prozent angegeben und beschreibt die Schnelle des Wachstums eines Tumors. Bislang sind allerdings keine Grenzwerte zur Einschätzung der Prognose festgeschrieben worden. Trotz fehlender Grenzwerte ist bei einer Ki-67-Ausprägung von $\geq 25\%$, von einem erhöhten Risiko auszugehen.

Außerdem lässt sich durch Hinzunahme von Ki-67 zu den Prognosefaktoren bei einem ER/PR + und HER2 – Karzinom besser abschätzen, ob eine adjuvante Chemotherapie erfolgen soll. Daraus ergeben sich die Tumorsubtypen Luminal A und Luminal B [45]. Luminale Tumorzellen ähneln physiologischen luminalen Epithelzellen und besitzen meist Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren [71].

2.1.4.6 Tumorsubtypen

Anhand der St. Gallen-Klassifikation lässt sich das Mammakarzinom abhängig von den Prognosefaktoren in Tumorsubtypen untergliedern [26].

Tabelle 5: Tumorsubtypen nach St. Gallen [26]

Tumorsubtyp	ER	PR	Her2neu	Ki-67
Luminal A	+/-	+/-	-	≤ 15%
Luminal B	+/-	+/-	-	> 15%
Her2neu-pos	-	-	+	
Triple-negativ	-	-	-	

2.1.5 Therapie

Die Wahl der passenden Therapie ist von vielen Faktoren abhängig. Im Allgemeinen besteht die Therapie aus einer operativen Therapie, einer Bestrahlung und/oder einer systemischen Therapie. Eine systemische Therapie kann entweder eine zytotoxische Chemotherapie, eine antihormonelle Therapie oder eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und monoklonalen Antikörpern sein. Abhängig vom verabreichten Zeitpunkt unterscheidet man neoadjuvante Chemotherapien (präoperativ) von adjuvanten Chemotherapien (postoperativ).

2.1.5.1 OP

Eine operative Tumoresektion in sano stellt die Basistherapie des invasiven Mammakarzinoms dar. Der Resektionsrand sollte dabei tumorfrei sein (R0-Status). Dieser Status hat signifikanten Einfluss auf ein Rezidivieren der Erkrankung. Mögliche OP-Methoden sind die Brusterhaltende-Therapie (BET), eine Mastektomie und eine Ablatio mamma/mammae [45]. Die BET wird heute oft favorisiert, dabei gilt es zu beachten, dass eine Radiatio des verbleibenden Gewebes unabdinglich ist.

Im Rahmen eines axillären Stagings sollte bei klinisch unauffälligen Lymphabflusswegen intraoperativ eine Sentinel-Lymphonodektomie erfolgen. Sonographisch oder palpatorisch präoperativ auffällige Lymphknoten mit präoperativ bioptisch gesichertem Befall von 1-3 Lymphknoten werden zunächst neoadjuvant chemotherapeutisch behandelt. Konnte durch die neoadjuvante Therapie ein yN0 Status erzielt werden, kann eine Sentinel-Lymphonodektomie und eine gezielte Axilladisektion (TAD) erfolgen [45,63]. Alternativ kann auch eine Axilladisektion durchgeführt werden. Bei klinisch und bioptisch gesicherten Lymphknoten (>3) soll eine Axilladisektion nach der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgen.

2.1.5.2 Radiatio

Nach einer BET muss das restliche Brustgewebe ipsilateral bestrahlt werden. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit auf ein Lokalrezidiv gesenkt. Eine besondere Indikation für eine Radiatio der Brustwand nach einer Mastektomie besteht bei lokal fortgeschrittenem Prozess und bereits metastasierten Lymphknoten. In diesem Fall senkt die Radiatio das lokale Rezidivrisiko und verbessert das Gesamtüberleben [45].

2.1.5.3 (Neo-)adjuvante Chemotherapie

Die Indikation zur (neo)adjuvanten Chemotherapie hängt insbesondere von den Prognosefaktoren und der TNM-Klassifikation ab. Eine adjuvante Chemotherapie besteht aus einem Anthrazyklin (4x Epirubicin 90 mg/m² i.v. q3w) in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg/m² i.v. q3w) gefolgt von einem Taxan (12x Paclitaxel 80 mg/m² i.v. q1w). Indikationen zur (neo)adjuvanten Chemotherapie sind Luminal B, >T2, N+, junges Patientenalter, hohes Ki67, G3, Her2neu positive Tumore. Eine Standard-Chemotherapie dauert ca. 18-24 Wochen [45].

Bei inoperablen, weit fortgeschrittenen Karzinomen oder inflammatorischen Karzinomen ist präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie in Betracht zu ziehen. Durch die präoperative Chemotherapie verkleinert sich der Tumor, ist so besser operabel und die Rate an BET kann im Vergleich zur Mastektomie dadurch erhöht werden. Die Auswirkungen einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigen sich bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am deutlichsten [45].

Bei triple-negativen Mammakarzinomen führt man immer eine neoadjuvante Chemotherapie durch. Hierzu verwendet man Antrazykline (4x Epirubicin 90 mg/m² i.v. q2w), Cyclophosphamid (4x Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. q2w) gefolgt von einem Taxan (12 x Paclitaxel 80 mg/m² i.v.q1w) in Kombination mit Carboplatin (Carboplatin AUC 1,5 i.v. q1w) [45].

2.1.5.4 Monoklonale Antikörper

Mammakarzinome des Her2neu positiven Subtyps werden postoperativ bevorzugt mit monoklonalen Antikörpern behandelt [63]. Zeitgleich soll eine adjuvante Chemotherapie erfolgen [45]. Trastuzumab (6 mg/kg KG i.v. q3w) ist ein monoklonaler Antikörper, der an Her2neu-Rezeptoren bindet und dadurch eine Proliferationskaskade unterdrücken kann. Dieser Antikörper wird zusätzlich zur taxanhaltigen Chemotherapie verabreicht. Bei gegebener Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie soll auch die monoklonale Antikörpertherapie neoadjuvant durchgeführt werden. Laut aktueller S3-Leitlinie [45] erhalten dabei Her2neu positive Tumore mit einer Tumorgroße ≤ 2 cm lediglich Trastuzumab und Her2neu positive Tumore mit einer Tumorgroße > 2 cm Trastuzumab und Pertuzumab (420 mg i.v. q3w) in Kombination mit Chemotherapie [45].

2.1.5.5 Antihormonelle Therapie

Tumore der Subtypen Luminal A und Luminal B werden postoperativ alle mittels einer endokrinen Therapie behandelt. Sie sind Hormonrezeptor-positiv und können deshalb mit einer antihormonellen Therapie behandelt werden. Mammakarzinome vom Subtyp Luminal B bedürfen darüber hinaus in den meisten Fällen noch einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie. Diese Entscheidung wird über die Ausprägung des Proliferationsmarkers Ki-67 getroffen [45,63]. Eine endokrine Therapie ist eine Therapie über 5-10 Jahre je nach Lymphknoten-Status und muss sich an den Menopausen-Status der Patientin anpassen [45]. Die endokrine Therapie setzt sich aus zwei Hauptmedikamentengruppen zusammen. Tamoxifen ist ein selektiver ER-Modulator und soll bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt werden. Es darf sowohl prä- als auch postmenopausal bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom gegeben werden [72]. Postmenopausale Frauen sollen eine Therapie mit Aromataseinhibitoren bekommen. Steroidale Aromataseinhibitoren wie Exemestan (p.o.) oder Formestan (i.m.) hemmen die endogene Östrogenbiosynthese irreversibel. Nicht steroidale Aromataseinhibitoren wie Letrozol (p.o.) oder Anastrozol (p.o.) hemmen die endogene Östrogenbiosynthese kompetitiv und reversibel [73]. Bei prämenopausalen Patientinnen kann die Inhibition der Östrogensynthese zur einer Gegenregulation der gonadotropen Achse führen, was zu einer ovariellen Überstimulation führt. Können oder wollen prämenopausale Patientinnen keine Tamoxifen-Therapie erhalten, darf eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor nur mit einer Ovarsuppression durch einen GnRH-Agonisten wie Goserelin (3,6 mg s.c. q4w) zum Einsatz kommen [45,74].

2.2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine klinisch retrospektive Studie die Zuverlässigkeit von Ultraschalluntersuchungen im Rahmen des Stagings bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom zu untersuchen. Die Mammasonographie ist neben anderen Untersuchungsmethoden bereits etablierter Bestandteil des Tumorstagings. Durch weitergehende Untersuchungen einzelner Parameter könnten sich daraus individuellere Behandlungsmöglichkeiten ergeben. Mit einer hohen Rate an sonographisch richtig vorhergesagter Tumorgröße beziehungsweise dem Kenntnisstand von Faktoren, die die Genauigkeit des Ultraschalls beeinflussen, wären weniger operative Nachresektionen, mehr Brust erhaltende Operationen und eine dem Tumor angepasste Therapie mit besserem Outcome denkbar.

Dieser Arbeit liegen folgende Leitfragen zu Grunde. Sie beziehen sich jeweils immer auf die komplette miteinbezogene Kohorte. Mit dieser Arbeit soll herausgefunden werden, wie hoch die Übereinstimmung von sonographischem Befund und histopathologischem Endbefund ist. Es soll geklärt werden, ob primäre Mammakarzinome sonographisch eher unterschätzt oder eher überschätzt werden. Bei Unter- und Überschätzung möchten wir herausfinden, ob es Faktoren gibt, die dies minimieren könnten. Ein weiteres Augenmerk soll daraufgelegt werden, welche Faktoren die Übereinstimmung von sonographischem und histologischem Ergebnis beeinflussen.

Neben der Betrachtung unserer kompletten Kohorte sollen insbesondere die Her2neu positiven Mammakarzinome untersucht werden. Laut aktueller Leitlinie können Her2neu positive Tumore mit Indikation zur neoadjuvanten Therapie zusätzlich neoadjuvant mit dem rekombinanten, humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab behandelt werden. Her2neu positive Tumore > 2cm sollen zusätzlich zu Trastuzumab den monoklonalen Antikörper Pertuzumab erhalten [45]. Für diese Arbeit stellt sich die Frage, wie sich Her2neu positive Tumore im präoperativen Staging im Vergleich zur Gesamtkohorte verhalten. Faktoren, die die Übereinstimmung von sonographischem und histopathologischem Befund dieses Tumorsubtyps beeinflussen könnten, sollen herausgearbeitet werden. In Bezug auf die neoadjuvante Therapieplanung möchten wir herausfinden, wie viel Prozent der Karzinome in der Vergangenheit richtig eingeschätzt wurden und damit die adäquate Therapie erhalten konnten. Im Hinblick auf mögliche weiterführende Studien wäre es wünschenswert, Parameter zu finden, die die Verlässlichkeit der Tumorgößenbestimmung innerhalb der Her2neu positiven Mammakarzinome weiter erhöhen.

3 Material und Methodik

3.1 Rahmenbedingungen

Laut der interdisziplinären S3-Leitlinie [45] für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms gehört zur Basisdiagnostik eines invasiven Mammakarzinoms nach der Inspektion und Palpation der Brust und der Lymphabflussgebiete, die Mammographie und der Brustultraschall. Bei einem auffälligen Befund soll eine Biopsie mit anschließender histologischer Begutachtung erfolgen [45].

Im Rahmen einer klinisch retrospektiven Studie wurden die Daten der Primärdiagnostik gesammelt und analysiert. Von besonderem Interesse waren dabei angelehnt an die achte Auflage der TNM-Klassifikation [53] das T-Stadium, der Lymphknotenstatus N und die genaue Anzahl der befallenen Lymphknoten. Diese Merkmale wurden sonographisch ermittelt und sollen im Rahmen dieser Dissertation mit den definitiven histopathologischen Ergebnissen pT, pN und der Anzahl tatsächlich befallener Lymphknoten verglichen werden. Im Hinblick auf die Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit zwischen präoperativer Sonographie und histopathologischem Endbefund wurde sowohl auf die Übereinstimmung der Befunde geachtet als auch auf die Häufigkeit der Über- oder Unterdiagnosen.

3.2 Ethikantrag

Die Studie wurde unter der Nummer 33/24 von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes mit Zulassung zum 06.03.2024 genehmigt.

3.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 2496 Patientinnen über 18 Jahren mit einem primären unilateralen Mammakarzinom. Bei allen Patientinnen wurde ein präoperatives sonographisches Tumorstaging und eine perkutane Stanzbiopsie durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Operation. Folgende OP-Techniken wurden in die Studie eingeschlossen: subkutane Mastektomie, Brust erhaltende Therapie und Ablatio mammae.

Bei vollständigem Datensatz und der Erfüllung aller Einschlusskriterien konnten die Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit multifokalen, multizentrischen, synchronen und inflammatorischen Mammakarzinomen sowie einem DCIS. Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie wurden aus der Studie ausgeschlossen. Fehlende Daten führten ebenfalls zum Studienausschluss.

3.4 Datenerhebung

Datenursprung

Die gesammelten Daten schließen den Zeitraum von Januar 2013 bis einschließlich Dezember 2021 ein. Die klinischen und pathologischen Daten entstammen dem Klinikdokumentationssystem SAP der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes sowie der Frauenklinik Püttlingen. Präoperative Daten wurden aus dem Mammasonographie-Befund entnommen, operations- und pathologiespezifische Daten konnten dem Protokoll des Tumorboards entnommen werden.

Art der gesammelten Daten

Bei den zusammengetragenen Daten handelte es sich neben demografischen Merkmalen wie Alter und BMI (kg/m^2) auch um die betroffene Seite sowie das OP-Datum. Ein präoperatives Tumorstaging anhand der achten Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore wurde durchgeführt [39]. Es interessierte die Tumorgöße (T), der Lymphknotenstatus (N), das Grading (G) nach Ellston et al. [23] und die Tumorphistologie nach der WHO-Klassifikation [37]. Zusätzlich wurden eine Lymphgefäßinvasion und eine Veneninvasion erfasst. Die präoperative Tumorgöße, das cT-Stadium, der nodale Status (cN) sowie die Anzahl der befallenen Lymphknoten wurden sonographisch ermittelt. Die postoperative Tumorgöße, die Stadien pT, pN und die definitive Anzahl der befallenen Lymphknoten wurden durch die Pathologie ermittelt. Die Tumorphistologie wurde für diese Studie in drei Gruppen unterteilt: invasives Karzinom ohne speziellen Typ (NST), invasiv lobuläres Karzinom und alle übrigen Mammakarzinom-Subtypen (mucinöses, sekretorisches, apokrines, medulläres, tubuläres, papilläres, kribiformes und adenoid-zystisches Karzinom). Neben den bereits genannten konventionellen Prognosefaktoren (Alter, T, N, und Grading) war auch der Hormonrezeptorstatus des ERs, des PRs und die mögliche Überexpression des Wachstumsfaktorrezeptors Her2neu von Relevanz.

Diese Prognosefaktoren wurden immunhistochemisch bestimmt. Ein Tumor galt als ER+ oder PR+, wenn die IHC zweifach positiv war. Der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Her2neu) galt als positiv, wenn die IHC dreifach positiv war. Bei zweifach positiver IHC für Her2neu musste eine Fluoreszenz in situ Hybridisierung zur Genamplifizierung durchgeführt werden, um eine Aussage treffen zu können. Daneben war auch der Proliferationsindex Ki-67 von prognostischem Interesse. Aus diesen Eigenschaften ergaben sich anhand der Immunhistochemie Tumor-Subtypen, die sich an die St. Gallen Klassifikation von 2011 anlehnen [26]. Folgende Subtypen ergaben sich daraus: **Luminal A** (ER+/-, PR+/-, Her2neu -, Ki-67 \leq 15%), **Luminal B** (ER +/-, PR +/-, Her2neu +/-, Ki-67 $>$ 15%), **Her2neu positiv** (ER -, PR -, Her2neu +) und **Triple-negativ** (ER -, PR -, Her2neu -).

3.5 Sonographie

Die Untersuchung wurde durch zwei unabhängige DEGUM zertifizierte Ärzt*innen mit einem Hitachi Hi Vision Ascendus Ultraschallgerät (Hitachi, Ltd., Tokyo, Japan, 1920) mit Hilfe einer Linearsonde mit 5-12 MHz und 13-3 MHz durchgeführt. Mittels handgeführter Technik wurden beide Brüste mäanderförmig und überlappend in zwei Ebenen (sagittal, transversal) dargestellt. Angelegt an die Dichtekriterien der ACR-Klassifikation und Dignitätskriterien der BI-RADS-Klassifikation wurden die Untersuchungsergebnisse kategorisiert [31]. Das BI-RADS-System ermöglicht eine Einteilung der Dignität inklusive der daraus resultierenden Handlungskonsequenz [43].

Alle Befunde wurden in der Sagittalebene, der Transversalebene und der Anterior-Posterior-Ebene vermessen. Bei einem Befund mit auffälligen Merkmalen wurde wie folgt vorgegangen: Der größte Durchmesser ist für diese Studie als sonographische Tumorgroße (mm) definiert worden. Die postoperative Tumorgroße wurde definiert als der längste Durchmesser des in Formalin fixierten Tumorgewebes.

3.6 Statistische Datenanalyse

Die gesammelten Daten wurden in anonymisierter Form in Microsoft Excel (Excel 2019, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) übertragen. Bei allen quantitativen Variablen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt zur Überprüfung der Normalverteilung. Im Rahmen einer deskriptiven Statistik wurde bei quantitativen Variablen der Median sowie die Verteilungsbreite angegeben. Qualitative Variablen wurden als absolute Mengen und als prozentuale Werte beschrieben.

Deskriptive Statistik

Des Weiteren hat man die Konkordanz zwischen dem sonographischen und histologischen Tumorstadium untersucht. Dabei wurde die Übereinstimmung, das Überschätzen und das Unterschätzen in absoluten und prozentualen Zahlen gemessen. Ein positiver prädiktiver Vorhersagewert wurde für die Übereinstimmung mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet. Diese deskriptive Statistik der Konkordanz wurde sowohl für die ganze Kohorte berechnet als auch für die Subgruppe der Her2neu positiven Tumoren mit einer Tumorgroße > 2 cm (Subgruppe 1), für die Subgruppe der Her2neu positiven Tumoren mit einer Tumorgroße ≤ 2 cm (Subgruppe 2) und aufgeteilt für alle Stadien der St-Gallen-Klassifikation (Luminal A, Luminal B, Her2neu positiv, Triple negativ). Im weiteren Verlauf wurde die Konkordanz der sonographisch und histologisch erfassten Lymphknotenstadien für die ganze Kohorte, Subgruppe 1 und Subgruppe 2 beschrieben. Die sonographische Genauigkeit der Bestimmung der Tumorgroße wurde für die ganze Kohorte und die Her2neu positiven Tumore betrachtet, indem erfasst wurde, wie viele Tumore > 2 cm und wie viele ≤ 2 cm waren. Die Ergebnisse wurden auch hier in absoluten und prozentualen Zahlen angegeben. Im Zusammenhang damit wurde die mediane Messabweichung in der ganzen Kohorte, Subgruppe 1 und 2 ermittelt, aufgeteilt nach den Tumorstadien T1-T4.

Schließende Statistik

Im Rahmen der schließenden Statistik wurde sowohl eine univariante als auch eine multivariante logarithmische Regressionsanalyse durchgeführt. Die univariante logarithmische Regressionsanalyse ersetzte dabei den Chi-Quadrat-Test. Signifikante Ergebnisse der univarianten logarithmischen Regressionsanalyse wurden dann in die multivariante logarithmische Regressionsanalyse mit einbezogen. Dieses Verfahren wurde durchgeführt für die Übereinstimmung, für das Überschätzen und für das Unterschätzen, jeweils aufgeteilt in die ganze Kohorte, Subgruppe 1 und Subgruppe 2. Die logarithmische Regressionsanalyse wurde angepasst an Body Mass Index, Alter, Histologie, T-Stadium, Tumorgroße, N-Stadium, Anzahl der befallenen Lymphknoten, Lymphgefäßinvasion, Grading und Subtyp.

Signifikanzniveau

Das statistische Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf einen zweiseitigen p-Wert von $< 0,05$ definiert. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS Statistics, Version 29 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Tabelle 6: Patientinnen- und Tumorcharakteristika (n=2496)

Primär invasives Mammakarzinom	Median	Min-Max
Alter (Jahre)	65	26-95
	n	%
≤ 40 Jahre	62	2,5
> 40 Jahre	2434	97,5
	Median	Min-Max
Body Mass Index (kg/m²)	25,6	13-49
	n	%
< 25	813	32,6
25 ≤ x < 30	967	38,7
≥ 30	476	19,1
unbekannt	241	9,7
	Median	Min-Max
Sonographische Tumorgroße (mm)	17	2-120
Histologische Tumorgroße (mm)	18	1-147
	n	%
cT		
cT1	1577	63,2
cT1a	72	2,9
cT1b	359	14,4

cT1c	1146	45,9
cT2	864	34,6
cT3	37	1,5
cT4	18	0,7
pT		
pT1	1436	57,5
pT1a	89	3,6
pT1b	368	14,7
pT1c	979	39,2
pT2	981	39,3
pT3	72	2,9
pT4	7	0,3
Übereinstimmung Tumorstadium	1901	76,2
Überschätzen Tumorstadium	238	9,5
Unterschätzen Tumorstadium	357	14,3
cN		
cN0	1944	77,9
cN1	411	16,5
cN2	102	4,1
cN3	38	1,5
pN		
pN0	1837	73,6
pN1	493	19,8

pN2	105	4,2
pN3	61	2,4
Übereinstimmung Lymphknotenstadium	2199	88,1
Seite		
links	1289	51,6
rechts	1207	48,3
Histologie		
NST	1886	75,6
Invasiv-lobulär	464	18,6
Andere	146	5,8
Grading		
G1	289	11,6
G2	1678	67,5
G3	519	20,9
Subtypen		
Luminal A	1099	44
Luminal B	945	37,9
Her2neu positiv	269	10,8
Triple negativ	183	7,3
Her2neu positiv	269	10,8
> 2cm	146	5,8
≤ 2cm	123	4,9

Die Studie besteht aus 2496 Patientinnen. Im Median sind die Patientinnen 65 Jahre alt mit einem Minimum von 26 Jahren und einem Maximum von 95 Jahren. Der BMI von 241 Patientinnen ist nicht bekannt. Der Median liegt bei 25,6 mit einem Minimum von 13 und einem Maximum von 49. Bei 1289 Patientinnen tritt das Mammakarzinom links auf (51,6%). Bei 1207 Patientinnen betrifft es die rechte Seite (48,3%).

Der Median der sonographisch ermittelten Tumorgröße beträgt 17 mm. Das Minimum beträgt 2 mm, das Maximum beträgt 120 mm. Daraus ergibt sich eine Spannweite von 118 mm. Bei der histologisch ermittelten Tumorgröße beträgt der Median 18 mm. Das Minimum liegt bei 1 mm und das Maximum bei 147 mm. Daraus ergibt sich eine Spannweite von 146 mm. 1886 Patientinnen weisen ein invasiv ductales Karzinom vom Typ NST auf (75,6%). 464 Patientinnen weisen ein invasiv lobuläres Karzinom auf (18,6%). 146 Patientinnen zeigen einen anderweitigen Tumortyp (5,8%). Das sonographische Tumorstadium zeigt folgende Verteilung: 1577 (63,2%) cT1, 864 (34,6%) cT2, 37 (1,5%) cT3 und 18 (0,7%) cT4. Das Tumorstadium cT1a macht mit 72 Patientinnen 2,9% der Gesamtheit aus. Die übrigen Stadien sind wie folgt verteilt: 359 (14,4%) cT1b und 1146 (45,9%) cT1c. Das histologische Tumorstadium verteilt sich auf 1436 (57,5%) pT1, 981 (39,3%) pT2, 72 (2,9%) pT3 und 7 (0,3%) pT4. Das Tumorstadium pT1 teilt sich auf in pT1a mit 89 (3,6%), pT1b mit 368 (14,7%) und pT1c mit 981 (39,2%). Bei 1901 (76,2%) Patientinnen stimmt das sonographische Tumorstadium mit dem histologischen T-Stadium überein. Bei 238 (9,5%) Patientinnen wurde das sonographische Tumorstadium überschätzt und bei 357 (14,3%) unterschätzt. Das sonographische bestimmte Lymphknotenstadium teilt sich in cN0 1944 (77,9%), cN1 411 (16,5%), cN2 102 (4,1%) und cN3 38 (1,5%). Das histologisch bestimmte Lymphknotenstadium teilt sich in pN0 1837 (73,6%), pN1 493 (19,8%), pN2 105 (4,2%) und pN3 61 (2,4%). In 2199 (88,1%) der Fälle war die sonographische Vorhersage mit dem histologischen Ergebnis konkordant. Im Grading haben 289 (11,6%) Patientinnen G1-Tumore, 1678 (67,5%) Patientinnen haben G2-Tumore und 519 (20,9%) Patientinnen haben G3-Tumore. 301 (12,1%) Patientinnen weisen keinen Östrogenrezeptor am Tumorgewebe auf. 2194 (87,9%) Patientinnen sind Östrogenrezeptor-positiv. 533 (21,4%) Patientinnen sind Progesteronrezeptor-negativ. Das Tumorgewebe von 1962 (78,6%) Patientinnen weist Progesteronrezeptoren auf. Der Proliferationsmarker ki67 liegt im Median bei dieser Kohorte bei 15 einem Minimum von 0 und einem Maximum von 90. Daraus ergibt sich eine Spannweite von 90. Die Subtypen nach der St. Gallen-Klassifikation teilen sich in 1099 (44%) Patientinnen mit Luminal A, 945 (37,9%) Patientinnen mit Luminal B, 269 (10,8%) Patientinnen mit Her2neu positiv und 183 (7,3%) Patientinnen mit Triple-negativ. Die Her2neu-positiven werden nochmals nach ihrer Tumorgröße unterteilt. Bezogen auf die gesamte Kohorte sind 146 (5,8%) Patientinnen Her2neu positiv und > 2 cm und 123 (4,9%) Her2neu positiv und ≤ 2 cm.

4.1.2 Konkordanz Tumorstadium - ganze Kohorte

Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Tumorstadium (ganze Kohorte)

Tabelle 7: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium (ganze Kohorte n=2496)

T-Stadium	Übereinstimmung T-Stadium	Übereinstimmung (%)	Positiver prädiktiver Vorhersagewert (95% KI)
T1	1152/1436	80,2	0,73 (0,71-0,75)
T1a	55/89	61,8	0,76 (0,65-0,86)
T1b	274/368	74,5	0,76 (0,72-0,81)
T1c	823/979	84,1	0,72 (0,69-0,74)
T2	715/981	72,9	0,83 (0,8-0,85)
T3	29/72	40,3	0,78 (0,62-0,9)
T4	5/7	71,4	0,28 (0,1-0,53)
Gesamt	1901/2496	76,2	
	Überschätzen T-Stadium	Überschätzen (%)	
T1	218/1436	15,2	
T1a	34/89	38,2	
T1b	83/368	22,6	
T1c	101/979	10,3	
T2	16/981	1,6	
T3	4/72	5,6	
T4	0/7	0	
Gesamt	238/2496	9,5	

	Unterschätzen T-Stadium	Unterschätzen (%)	
T1	66/1436	4,6	
T1a	0/89	0	
T1b	11/368	3,0	
T1c	55/979	5,6	
T2	250/981	25,5	
T3	39/72	54,2	
T4	2/7	28,6	
Gesamt	357/2496	14,3	

1901 von 2496 (76,2%) Karzinomen zeigen eine Konkordanz zwischen der sonographischen Vorhersage des Tumorstadiums und dem histopathologischen Endbefund. Im Tumorstadium T1c zeigt sich die höchste Konkordanz bei 823 Übereinstimmungen von allen 979 histologischen T1c-Stadien (84,1%). Die geringste Konkordanz zeigt sich bei allen histologischen T3-Stadien. 29 von 72 T3-Stadien (40,3%) stimmen überein. Der positive prädiktive Vorhersagewert liegt bei den T1-Tumoren bei 0,73, bei den T2-Tumoren bei 0,83 und bei den T4-Tumoren bei 0,28.

Insgesamt 238 von 2496 (9,5%) Karzinomen wurden sonographisch überschätzt. Unter den histologisch gesicherten T1a-Tumoren wurden 34 von 89 (38,2%) überschätzt. Die T4-Tumore weisen keine Überschätzung auf. Daneben wurden die T2 Tumore mit 16 von 981 (1,6%) am wenigsten überschätzt.

Von allen 2496 Tumoren wurden 357 (14,3%) sonographisch unterschätzt. Am meisten unterschätzt wurden die T3-Tumore mit 39 sonographisch nicht als T3 erkannte Tumore von insgesamt 72 T3-Tumoren (54,2%). Kein T1a Tumor wurde unterschätzt. Daneben wurden 11 von 368 (3,0%) T1b Tumoren unterschätzt.

4.1.3 Konkordanz Tumorstadium - Subgruppe Her2neu positive mit Tumorgröße > 2 cm

Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Tumorstadium in der Subgruppe der Her2neu positiven und Tumorgröße > 2cm

Tabelle 8: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium (Her2neu positiv, > 2cm n=146)

T-Stadium	Übereinstimmung T-Stadium	Übereinstimmung (%)	Positiver prädiktiver Vorhersagewert (95% KI)
T1	0/0	0	
T1a	0/0	0	
T1b	0/0	0	
T1c	0/0	0	
T2	111/139	79,9	0,97 (0,93-0,99)
T3	3/7	42,9	0,75 (0,19-0,99)
T4	0/0	0	
Gesamt	114/146	78,1	
	Überschätzen T-Stadium	Überschätzen (%)	
T1	0/0	0	
T1a	0/0	0	
T1b	0/0	0	
T1c	0/0	0	
T2	2/139	1,4	
T3	0/7	0	
T4	0/0	0	
Gesamt	2/146	1,4	

	Unterschätzen T-Stadium	Unterschätzen (%)	
T1	0/0	0	
T1a	0/0	0	
T1b	0/0	0	
T1c	0/0	0	
T2	26/139	18,7	
T3	4/7	57,1	
T4	0/0	0	
Gesamt	30/146	20,5	

In dieser Kohorte der Her2neu positiven mit einer Tumorgroße > 2 cm, im Folgenden genannt Subgruppe 1, zeigen 114 von 146 (78,1%) eine Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Befund auf. Die T2-Tumore dieser Subgruppe zeigen die höchste Konkordanz mit 111 von 139 (79,9%). Die T3-Tumore zeigen mit 3/7 (42,9%) die niedrigste Konkordanz. Der positive prädiktive Vorhersagewert der T2-Tumore beträgt 0,97 und der der T3-Tumore beträgt 0,75.

Überschätzt wurden in dieser Kohorte 2 von 146 (1,4%) Tumoren. Bei den T2-Tumoren wurden 2 von 139 (1,4%) überschätzt. Unter den T3-Tumoren wurden keine überschätzt.

30 von 146 (20,5%) Tumoren wurden unterschätzt. Unter den T2-Tumoren wurden 26 von 139 (18,7%) unterschätzt, unter den T3-Tumoren 4 von 7 (57,1%).

4.1.4 Konkordanz Tumorstadium - Subgruppe Her2neu positive mit Tumorgröße $\leq 2\text{cm}$

Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Tumorstadium in der Subgruppe der Her2neu positiven und Tumorgröße $\leq 2\text{ cm}$

Tabelle 9: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium (Her2neu positiv, $\leq 2\text{cm}$ n=123)

T-Stadium	Übereinstimmung T-Stadium	Übereinstimmung (%)	Positiver prädiktiver Vorhersagewert (95% KI)
T1	95/123	77,2	0,88 (0,80-0,93)
T1a	3/4	75,0	1,0 (0,29-1,0)
T1b	28/37	75,7	0,82 (0,65-0,93)
T1c	64/82	78,0	0,90 (0,81-0,96)
T2	0/0	0	
T3	0/0	0	
T4	0/0	0	
Gesamt	95/123	77,2	
	Überschätzen T-Stadium	Überschätzen (%)	
T1	23/123	18,7	
T1a	1/4	25	
T1b	9/37	24,3	
T1c	13/82	15,9	
T2	0/0	0	
T3	0/0	0	
T4	0/0	0	
Gesamt	23/123	18,7	

	Unterschätzen T-Stadium	Unterschätzen (%)	
T1	5/123	4,1	
T1a	0/4	0	
T1b	0/37	0	
T1c	5/82	6,1	
T2	0/0	0	
T3	0/0	0	
T4	0/0	0	
Gesamt	5/123	4,1	

In dieser Kohorte der Her2neu positiven mit einer Tumorgroße ≤ 2 cm, im Folgenden genannt Subgruppe 2, zeigen 95 von 123 (77,2%) eine Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Befund auf. Die T1c-Tumore zeigen die höchste Konkordanz mit 64 von 82 (78,0%) Übereinstimmungen. Die T1a-Tumore mit 3 von 4 (75%) und die T1b-Tumore mit 28 von 37 (75,7%) zeigen die geringste Konkordanz. Der positive prädiktive Vorhersagewert der T1c-Tumore liegt bei 0,90, der der T1b-Tumore bei 0,82.

23 von 123 (18,7%) Tumore aus der Subgruppe 2 wurden überschätzt. Am meisten überschätzt wurden die T1a-Tumore mit 1 von 4 (25%) und die T1b-Tumore mit 9 von 37 (24,3%). Am geringsten überschätzt wurden die T1c-Tumore mit 13 von 82 (15,9%).

5 von 123 (4,1%) in der Subgruppe 2 wurden unterschätzt. Am meisten unterschätzt wurden die T1c-Tumore mit 5 von 82 (6,1%). Unter den T1a- und T1b-Tumoren gab es in dieser Subgruppe keine Unterschätzungen.

4.1.5 Konkordanz Tumorstadium - St.Gallen Subtypen

Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Tumorstadium in den Subgruppen Luminal A, Luminal B, Her2neu positiv und Triple negativ

Tabelle 10: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium bezogen auf Subtypen nach St. Gallen (ganze Kohorte n=2496)

T-Stadium	Übereinstimmung T-Stadium	Übereinstimmung (%)	Positiver prädiktiver Vorhersagewert (95% KI)
Luminal A	865/1099	78,7	
T1	572/692	82,7	0,75 (0,72-0,78)
T2	283/381	74,3	0,86 (0,82-0,9)
T3	10/24	41,7	1,0 (0,69-n.b.)
T4	0/2	0	
Luminal B	684/945	72,4	
T1	413/530	77,9	0,7 (0,66-0,74)
T2	254/376	67,6	0,79 (0,74-0,83)
T3	14/36	38,9	0,7 (0,46-0,88)
T4	3/3	100,0	0,25 (0,05-0,57)
Her2neu positiv	206/269	76,6	
T1	94/122	77,0	0,69 (0,6-0,76)
T2	109/140	77,9	0,86 (0,79-0,91)
T3	3/7	42,9	0,75 (0,19-1,00)
T4	0	0	
Triple negativ	146/183	79,8	
T1	73/92	79,3	0,79 (0,7-0,87)
T2	69/84	82,1	0,81 (0,71-0,89)
T3	2/5	40,0	0,67 (0,09-0,99)
T4	2/2	100	0,67 (0,09-0,99)

	Überschätzen T-Stadium	Überschätzen (%)	
Luminal A	90/1099	8,2	
T1	88/692	12,7	
T2	2/381	0,5	
T3	0/24	0	
T4	0/2	0	
Luminal B	103/945	10,9	
T1	89/530	16,8	
T2	10/376	2,7	
T3	4/36	11,1	
T4	0/4	0	
Her2neu positiv	25/269	9,3	
T1	23/122	18,9	
T2	2/140	1,4	
T3	0/7	0	
T4	0	0	
Triple negativ	20/183	10,9	
T1	18/92	19,6	
T2	2/84	2,4	
T3	0/5	0	
T4	0/2	0	

	Unterschätzen T-Stadium	Unterschätzen (%)	
Luminal A	144/1099	13,1	
T1	32/692	4,6	
T2	96/381	25,2	
T3	14/24	58,3	
T4	2/2	100	
Luminal B	158/945	16,7	
T1	28/530	5,3	
T2	112/376	29,8	
T3	18/36	50	
T4	0/3	0	
Her2neu positiv	38/269	14,1	
T1	5/122	4,1	
T2	29/140	20,7	
T3	4/7	57,1	
T4	0	0	
Triple negativ	17/183	9,3	
T1	1/92	1,1	
T2	13/84	15,5	
T3	3/5	60	
T4	0/2	0	

Luminal A - Übereinstimmung

In der Subgruppe Luminal A gibt es insgesamt 1099 Patientinnen. 865 von 1009 (78,7%) zeigen dabei eine Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Ergebnis. Aufgeteilt auf die einzelnen Tumorstadien zeigen die T1 Tumoren mit 572 von 692 (82,7%) die höchste Konkordanz. Die niedrigste Konkordanz zeigen hingegen die T3-Tumore mit 10 von 24 (41,7%). Der positive prädiktive Vorhersagewert der T3-Tumore liegt bei 1,0 und der der T1-Tumore bei 0,75.

Luminal B - Übereinstimmung

Unter allen Luminal B-Tumoren zeigen 413 von 530 (72,4%) eine Konkordanz. Alle T4-Tumore der Gruppe Luminal B wurden korrekt vorhergesagt (3 von 3, 100%). Die größte Konkordanz zeigt sich mit 413 von 530 (77,9%) bei den T1-Tumoren. Die geringste Konkordanz zeigen die T3-Tumore mit 14 von 36 (38,9%). Der positive prädiktive Vorhersagewert in der Gruppe Luminal B liegt bei T2 bei 0,79 und bei T4 bei 0,25.

Her2neu positiv - Übereinstimmung

Von 269 Her2neu positiven Tumoren zeigen 206 (76,6%) eine Konkordanz. Die größte Übereinstimmung findet sich mit 109 von 140 (77,9%) bei den T2-Tumoren. Die geringste Übereinstimmung zeigen die T3-Tumore auf mit 3 von 7 (42,9%). Der positive prädiktive Vorhersagewert dieser Gruppe liegt unter T2 bei 0,86 und unter T1 bei 0,69.

Triple negativ - Übereinstimmung

In der Gruppe der triple negativen Tumore weisen 146 von 183 (79,8%) eine Konkordanz auf. Alle T4-Tumore dieser Gruppe wurden richtig eingeschätzt (2 von 2, 100%). Die T2-Tumore weisen mit 69 von 84 (82,1%) die meisten Übereinstimmungen auf. Die geringste Konkordanz haben die T3-Tumore mit 2 von 5 (40%) Übereinstimmungen. In dieser Gruppe liegt der positive prädiktive Vorhersagewert bei T2 bei 0,81 und bei T3 und T4 bei 0,67.

Überschätzung

Überschätzt wurden in der Gruppe Luminal A 90 von 1099 (8,2%). Bei den T3- und T4-Tumoren gab es keine Überschätzungen. Am häufigsten überschätzt wurden die T1-Tumore mit 88 von 692 (12,7%).

In der Gruppe Luminal B wurden 103 von 945 (10,9%) überschätzt. Bei den T4-Tumoren gab es keine Überschätzungen. Die meisten Überschätzungen gab es bei den T1-Tumoren mit 89 von 530 (16,8%).

25 von 269 (9,3%) der Her2positiven Tumoren wurden überschätzt. Unter den T3-Tumoren traten keine Überschätzungen auf. Die meisten Überschätzungen zeigen die T1-Tumore mit 23 von 122 (18,9%).

In der Gesamtheit der triple negativen Tumore wurden 20 von 183 (10,9%) überschätzt. Die T3- und T4-Tumore dieser Gruppe wiesen keine Überschätzungen auf. Die größte Überschätzung gibt es bei den T1-Tumoren mit 18 von 92 (19,6%).

Unterschätzung

Die Gruppe Luminal A zeigt 144 von 1099 (13,1%) Unterschätzungen. Die geringste Unterschätzung befindet sich bei den T1-Tumoren mit 32 von 692 (4,6%). Die T4-Tumore dieser Gruppe haben mit 2 von 2 (100%) die höchste Unterschätzungsquote. Die T3-Tumore wurden mit 14 von 24 (58,3%) unterschätzt.

158 von 945 (16,7%) Luminal B-Tumoren wurden unterschätzt. Unter den T4-Tumoren gab es in dieser Gruppe keine Unterschätzungen. Die meisten Unterschätzungen gab es in der Gruppe T3 mit 18 von 36 (50%).

Unter den Her2neu positiven wurden 38 von 269 (14,1%) unterschätzt. Die T1-Tumore hatten mit 5 von 122 (4,1%) die wenigsten Unterschätzungen. Mit 4 von 7 (57,1%) wurden die T3 am meisten unterschätzt.

17 von 183 (9,3%) triple negativen Tumoren wurden unterschätzt. Keine Unterschätzungen gab es unter den T4-Tumoren. Die T3-Tumore wurden mit 3 von 5 (60%) in dieser Gruppe am meisten unterschätzt.

4.1.6 Konkordanz Lymphknotenstadium

Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Lymphknotenstadium (ganze Kohorte, Subgruppe 1, Subgruppe 2)

Tabelle 11: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem N-Stadium (n=2496)

N-Stadium	Übereinstimmung N-Stadium	Übereinstimmung (%)	Positiver prädiktiver Vorhersagewert (95% KI)
Ganze Kohorte (n=2496)			
N0	1770/1837	96,4	0,91 (0,9-0,92)
N1	322/492	65,4	0,78 (0,74-0,82)
N2	75/105	71,4	0,74 (0,64-0,82)
N3	32/62	51,6	0,84 (0,69-0,94)
Gesamt	2199/2496	88,1	
Her2neu positiv und Tumorgröße > 2 cm (n=146)			
N0	88/94	93,6	0,93 (0,85-0,97)
N1	27/33	81,8	0,79 (0,62-0,91)
N2	9/11	81,8	0,69 (0,39-0,91)
N3	4/8	50	1,0 (0,4-n.b.)
Gesamt	128/146	87,7	
Her2 neu positiv und Tumorgröße ≤ 2 cm (n=123)			
N0	94/96	97,9	0,93 (0,86-0,97)
N1	10/18	55,6	0,71 (0,42-0,92)
N2	4/6	66,7	1,0 (0,4-n.b.)
N3	2/3	66,7	0,5 (0,07-0,93)
Gesamt	110/123	89,4	

Die Konkordanz des Lymphknotenstadiums liegt im Gesamten bei 88,1% (2199 von 2496). Auf die einzelnen Lymphknotenstadien aufgeteilt, weist N0 eine Konkordanz von 96,4% (1770 von 1837) auf. Die N3-Tumore haben eine Konkordanz von 51,6% (32 von 62).

In der Subgruppe 1 zeigen 128 von 146 (87,7%) eine Konkordanz. In dieser Gruppe haben die N0-Tumore eine Konkordanz von 93,6% (88 von 94). Die N3 Tumore weisen eine Konkordanz von 50% (4 von 8) auf.

In der Subgruppe 2 gibt es eine Konkordanz von 89,4% (110 von 123). Die größte Konkordanz können die N0-Tumore mit 97,9% (94 von 96) aufweisen. Die geringste Konkordanz ist bei den N1-Tumoren mit 55,6% (10 von 18) zu finden.

4.1.7 Sonographische Genauigkeit der Tumorgröße

*Sonographische Genauigkeit der Tumorgröße für die ganze Kohorte**Tabelle 12: Sonographische Genauigkeit der Tumorgröße (ganze Kohorte n=2496)*

Sonographische Tumorgröße (cm)	Histologische Tumorgröße (cm)		
	> 2 cm	≤ 2 cm	Gesamt
> 2 cm	801 (88,3%)	106 (11,7%)	907 (100%)
≤ 2 cm	252 (15,9%)	1337 (84,1%)	1589 (100%)
Gesamt	1053	1443	2496

Betrachtet man die ganze Kohorte, so kann man sagen, dass 88,3 % (n=801) von den sonographisch als > 2 cm bestimmten Tumoren (n= 907) tatsächlich auch histopathologisch > 2 cm waren. Umgekehrt waren 84,1% (n=1337) der sonographisch als ≤ 2 cm bestimmten Tumoren (n=1589) tatsächlich auch histopathologisch ≤ 2 cm.

*Sonographische Genauigkeit der Tumorgröße für die Subgruppe Her2neu positive**Tabelle 13: Sonographische Genauigkeit der Tumorgröße (Her2neu positive n=269)*

Sonographische Tumorgröße (cm)	Histologische Tumorgröße (cm)		
	> 2 cm	≤ 2 cm	Gesamt
> 2 cm	116 (88,5%)	15 (11,5%)	131 (100%)
≤ 2 cm	30 (21,7%)	108 (78,3%)	138 (100%)
Gesamt	146	123	269

Bezogen auf alle Her2neu positiven (n=269) waren 88,5% (n=116) der sonographisch als > 2 cm bestimmten Tumoren (n=131) auch histopathologisch > 2 cm. Von allen sonographisch als ≤ 2 cm bestimmten Tumoren (n=138) waren 78,3% (n=108) auch histopathologisch ≤ 2 cm. Daraus ergibt sich, dass unter allen Her2neu positiven Patientinnen 83,3% durch die sonographische Vorhersage richtig in ≤ 2cm und > 2cm eingeteilt wurden und 16,7% fehleingeschätzt wurden.

4.1.8 Mediane Messabweichung

Mediane Messabweichung zwischen sonographischer und histologischer Tumorgroße (ganze Kohorte, Subgruppe 1, Subgruppe 2)

Tabelle 14: Mediane Messabweichung zwischen sonographischer und histologischer Tumorgroße (mm) (n=2496)

		Abweichung (mm)
		Median (Min-Max)
Ganze Kohorte (n=2496)		
T1	1436 (57,5%)	2 (0-98)
T1a	89 (3,6%)	1 (0-36,5)
T1b	368 (14,7%)	2 (0-44)
T1c	979 (39,2%)	2,8 (0-98)
T2	981 (39,3%)	5 (0-52)
T3	72 (2,9%)	13,2 (0-91)
T4	7 (0,3%)	7 (0-80)
Gesamt	2496 (100%)	3 (0-98)
Her2neu positiv und Tumorgroße > 2 cm (n=146)		
T1	0 (0%)	
T1a	0 (0%)	
T1b	0 (0%)	
T1c	0 (0%)	
T2	139 (95,2%)	4 (0-35)
T3	7 (4,8%)	25 (5-70)
T4	0 (0%)	
Gesamt	146 (100%)	4 (0-70)

Her2 neu positiv und Tumorgroße ≤ 2 cm (n=123)		
T1	123 (100%)	2 (0-33)
T1a	4 (3,3%)	2 (1-3)
T1b	37 (30,1%)	2 (0-18)
T1c	82 (66,7%)	2 (0-33)
T2	0 (0%)	
T3	0 (0%)	
T4	0 (0%)	
Gesamt	123 (100%)	2 (0-33)

In der gesamten Kohorte (n=2496) gibt es eine mediane Messabweichung der Tumorgroße von 3 mm mit einem Minimum von 0 mm und einem Maximum von 98 mm. Die größte mediane Messabweichung dieser Gruppe zeigen die T3-Tumore (n=72) mit 13,2 mm und einem Minimum von 0 mm und einem Maximum von 91 mm. Die geringste mediane Messabweichung haben die T1a-Tumore (n=89) mit 1 mm und einem Minimum von 0 mm und einem Maximum von 36,5 mm. Die größte Spannweite zeigen die T1c-Tumore (n=979) mit 98 mm. Die geringste Spannweite weisen die T1a-Tumore (n=89) auf mit 36,5 mm.

In der Subgruppe 1 (n=146) zeigt sich insgesamt eine mediane Messabweichung von 4 mm mit einem Minimum von 0 mm und einem Maximum von 70 mm. Die T2-Tumore (n=139) zeigen die geringste mediane Messabweichung mit 4 mm und einem Minimum von 0 mm und einem Maximum von 35 mm. Die größte mediane Messabweichung mit 25 mm findet man bei den T3-Tumoren (n=7). Hier liegt das Minimum bei 5 mm und das Maximum bei 70 mm. Mit 65 mm haben die T3-Tumoren die größte Spannweite.

In der Subgruppe 2 (n=123) gibt es eine mediane Messabweichung von 2 mm mit einem Minimum von 0 mm und einem Maximum von 33 mm. Unter den T1a-Tumoren (n=4) gibt es die geringste mediane Messabweichung von 2 mm und die geringste Spannweite von 2mm mit einem Minimum von 1 mm und einem Maximum von 3 mm. Die größte Spannweite findet man unter den T1c-Tumoren (n=82) mit 33 mm.

4.2 Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse

4.2.1 Übereinstimmung

Tabelle 15: Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse für Übereinstimmung (n=2496)

	Univariate logarithmische Regressionsanalyse		Multivariate logarithmische Regressionsanalyse	
	Odds ratio (95% KI)	p	Odds ratio (95% KI)	p
Ganze Kohorte				
Body Mass Index	0,99 (0,98 - 1,02)	0,58		
Alter	1,00 (0,99 - 1,01)	0,33		
Histologie		0,81		
NST vs. invasiv lobulär	0,96 (0,76 - 1,22)	0,73		
NST vs. Andere	1,11 (0,74 - 1,67)	0,61		
T-Stadium		< 0,001		< 0,001
T1 vs. T2	0,66 (0,55 - 0,8)	< 0,001	0,34 (0,25 - 0,45)	< 0,001
T1 vs. T3	0,17 (0,1 - 0,27)	< 0,001	0,02 (0,01 - 0,04)	< 0,001
T1 vs. T4	0,62 (0,12 - 3,19)	0,56	0,13 (0,02 - 0,89)	0,04
Tumorgröße	0,99 (0,98 - 1,00)	0,002	1,05 (1,03 - 1,06)	< 0,001
N-Stadium		0,06		
N0 vs. N1	0,79 (0,63 - 0,99)	0,04		
N0 vs. N2	1,57 (0,92 - 2,66)	0,1		
N0 vs. N3	0,95 (0,53 - 1,71)	0,86		
Anzahl befallener Lymphknoten	1,01 (0,97 - 1,04)	0,64		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	0,94 (0,75 - 1,17)	0,58		
Grading		0,37		
G1 vs. G2	1,2 (0,9 - 1,59)	0,21		
G1 vs. G3	1,08 (0,78 - 1,5)	0,65		

Subtyp		0,01		0,01
Luminal A vs. Luminal B	0,71 (0,58 - 0,87)	< 0,001	0,71 (0,57 - 0,87)	0,001
Luminal A vs. Her2neu positiv	0,89 (0,64 - 1,21)	0,45	0,9 (0,65 - 1,25)	0,52
Luminal A vs. triple negativ	1,07 (0,72 - 1,57)	0,74	1,01 (0,68 - 1,51)	0,96
Her2neu positiv und Tumorgroße > 2 cm				
Body Mass Index	1,01 (0,93 - 1,11)	0,74		
Alter	1,00 (0,97 - 1,03)	0,87		
Histologie		0,81		
NST vs. invasiv lobulär	1,55 (0,42 - 5,71)	0,51		
NST vs. Andere	n. b.	1,00		
Tumorgroße	1,00 (0,96 - 1,03)	0,75		
N-Stadium		0,49		
N0 vs. N1	2,03 (0,71 - 5,83)	0,19		
N0 vs. N2	1,63 (0,33 - 8,07)	0,55		
N0 vs. N3	2,54 (0,3 - 21,66)	0,4		
Anzahl befallener Lymphknoten	1,1 (0,93 - 1,32)	0,27		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	1,58 (0,69 - 3,63)	0,28		
Grading		0,3		
G1 vs. G2	0,87 (0,09 - 8,87)	0,91		
G1 vs. G3	1,67 (0,16 - 17,55)	0,67		
Her2neu positiv und Tumorgroße ≤ 2 cm				
Body Mass Index	1,04 (0,93 - 1,17)	0,46		
Alter	0,99 (0,96 - 1,02)	0,38		

Histologie		0,38		
NST vs. invasiv lobulär	2,99 (0,65 - 13,81)	0,16		
NST vs. Andere	n. b.	1,00		
Tumorgröße	0,94 (0,85 - 1,04)	0,22		
N-Stadium		0,11		
N0 vs. N1	0,34 (0,12 - 1,00)	0,05		
N0 vs. N2	0,22 (0,04 - 1,16)	0,07		
N0 vs. N3	< 0,001	1,00		
Anzahl befallener Lymphknoten	0,72 (0,55 - 0,95)	0,002	0,71 (0,54 - 0,94)	0,02
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	0,44 (0,18 - 1,09)	0,08		
Grading		0,73		
G1 vs. G2	0,53 (0,06 - 4,7)	0,57		
G1 vs. G3	0,43 (0,05 - 4,05)	0,46		

Univariate logarithmische Regressionsanalyse für die Übereinstimmung des Tumorstadiums

In der ganzen Kohorte zeigt sich, dass T2 eine signifikant geringere Chance auf Konkordanz hat als T1 (OR 0,66, 95% KI 0,55-0,8, $p < 0,001$). Die T3-Tumore weisen ebenfalls eine signifikant schlechtere Chance auf Übereinstimmung auf als die T1-Tumore (OR 0,17, 95% KI 0,1-0,27, $p < 0,001$). Mit steigendem Tumorstadium sinkt damit die Chance auf Konkordanz. Mit steigender Tumorgröße zeigt sich eine signifikant geringere Übereinstimmung der Tumorstadien (OR 0,99, 95% KI 0,98-1,00, $p = 0,002$). Bei den Subtypen nach St. Gallen finden wir eine signifikant geringere Übereinstimmung bei den Luminal B-Tumoren im Vergleich zu den Luminal A Tumoren (OR 0,71, 95% KI 0,58-0,87, $p < 0,001$).

In der Subgruppe 1 sind keine Signifikanzen erkennbar.

In der Subgruppe 2 zeigt sich, dass mit steigender Anzahl an befallenen Lymphknoten die Chance auf Übereinstimmung signifikant fällt (OR 0,72, 95% KI 0,55-0,95, $p = 0,002$).

Multivariate logarithmische Regressionsanalyse für die Übereinstimmung des Tumorstadiums

In der multivarianten logarithmischen Regressionsanalyse der ganzen Kohorte zeigt sich nach Adjustierung mit den Patienten- und Tumorcharakteristika eine Korrelation zwischen Tumorstadium und Übereinstimmung. Die Odds Ratio für das korrekte sonographische Tumorstadium fällt im Vergleich zu den T1-Tumoren von 0,34 bei T2-Tumoren (95% KI 0,25-0,45, $p < 0,001$) auf 0,02 bei den T3-Tumoren (95% KI 0,01-0,04, $p < 0,001$). Außerdem findet sich eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Genauigkeit des sonographischen Tumorstadiums (OR 1,05, 95% KI 1,03-1,06, $p < 0,001$). Der Subtyp stellt eine weitere Korrelation dar (OR 0,71, 95% KI 0,57-0,87, $p < 0,001$).

Die Subgruppe 1 weist nach Adjustierung keine signifikanten Korrelationen auf.

In der Subgruppe 2 zeigt sich in der multivarianten logarithmischen Regressionsanalyse eine Korrelation mit der Genauigkeit des sonographischen Tumorstadiums und der Anzahl der befallenen Lymphknoten (OR 0,71, 95% KI 0,54-0,94, $p = 0,02$).

4.2.2 Überschätzen

Tabelle 16: Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse für Überschätzen (n=2496)

	Univariate logarithmische Regressionsanalyse		Multivariate logarithmische Regressionsanalyse	
	Odds ratio (95% KI)	p	Odds ratio (95% KI)	p
Ganze Kohorte				
Body Mass Index	0,97 (0,94 - 1,00)	0,04		0,42
Alter	0,99 (0,98 - 1,00)	0,01		0,7
Histologie		0,05		0,05
NST vs. invasiv lobulär	0,62 (0,42 - 0,92)	0,02		0,03
NST vs. Andere	0,78 (0,42 - 1,43)	0,42		0,45
T-Stadium		< 0,001		< 0,001
T1 vs. T2	0,09 (0,06 - 0,16)	< 0,001	0,1 (0,06 - 0,17)	< 0,001
T1 vs. T3	0,33 (0,12 - 0,91)	0,03	0,31 (0,11 - 0,85)	0,02
T1 vs. T4	< 0,001	1,00	< 0,001	1,0
Tumorgroße	0,94 (0,92 - 0,95)	< 0,001		0,77
N-Stadium		0,4		
N0 vs. N1	1,27 (0,92 - 1,75)	0,15		
N0 vs. N2	0,94 (0,47 - 1,9)	0,87		
N0 vs. N3	1,49 (0,7 - 3,19)	0,3		
Anzahl befallener Lymphknoten	1,03 (0,99 - 1,07)	0,18		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	0,95 (0,68 - 1,32)	0,75		
Grading		0,21		
G1 vs. G2	0,71 (0,48 - 1,04)	0,08		
G1 vs. G3	0,72 (0,45 - 1,13)	0,15		

Subtyp		0,19		
Luminal A vs. Luminal B	1,37 (1,02 - 1,85)	0,04		
Luminal A vs. Her2neu positiv	1,15 (0,72 - 1,83)	0,56		
Luminal A vs. triple negativ	1,38 (0,82 - 2,3)	0,22		
Her2neu positiv und Tumorgroße > 2cm				
Body Mass Index	0,96 (0,74 - 1,25)	0,79		
Alter	1,01 (0,93 - 1,09)	0,89		
Histologie		1,00		
NST vs. invasiv lobulär	< 0,001	1,00		
NST vs. Andere	< 0,001	1,00		
Tumorgroße	1,02 (0,95 - 1,1)	0,54		
N-Stadium		0,54		
N0 vs. N1	< 0,001	1,00		
N0 vs. N2	< 0,001	1,00		
N0 vs. N3	6,57 (0,53 - 81,71)	0,14		
Anzahl befallener Lymphknoten	1,09 (0,9 - 1,3)	0,38		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	3,3 (0,29 - 37,22)	0,34		
Grading		1,00		
G1 vs. G2	n. b.	1,00		
G1 vs. G3	n. b.	1,00		
Her2neu positiv und Tumorgroße ≤ 2cm				
Body Mass Index	0,94 (0,83 - 1,07)	0,33		
Alter	1,01 (0,97 - 1,04)	0,71		

Histologie		0,71		
NST vs. invasiv lobulär	0,52 (0,11 - 2,44)	0,41		
NST vs. Andere	< 0,001	1,00		
Tumorgroße	1,01 (0,91 - 1,13)	0,8		
N-Stadium		0,21		
N0 vs. N1	3,5 (1,11 - 11,07)	0,03		
N0 vs. N2	1,4 (0,15 - 13,03)	0,77		
N0 vs. N3	n. b.	1,00		
Anzahl befallener Lymphknoten	1,33 (1,05 - 1,69)	0,02		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	2,64 (0,99 - 7,00)	0,05		
Grading		0,88		
G1 vs. G2	1,41 (0,16 - 12,56)	0,76		
G1 vs. G3	1,11 (0,11 - 11,33)	0,93		

Univariate logarithmische Regressionsanalyse für das Überschätzen des Tumorstadiums

Mit steigendem Body Mass Index wird das Überschätzen signifikant geringer (OR 0,97, 95% KI 0,94-1,00, $p = 0,04$). Das Alter wirkt sich ebenfalls signifikant auf das Überschätzen aus (OR 0,99, 95% KI 0,98-1,00, $p = 0,01$), sowie die Tumorhistologie. Ein invasiv-lobuläres Karzinom wird signifikant weniger überschätzt als ein Karzinom vom Typ NST (OR 0,62, 95% KI 0,42-0,92, $p = 0,02$). Neben dem T-Stadium spielt auch die Tumorgröße eine signifikante Rolle. Je größer ein Tumor ist, desto signifikant geringer ist die Chance des Überschätzens (OR 0,94, 95% KI 0,92-0,95, $p < 0,001$). Im Vergleich zu den T1-Tumoren werden T2 Tumore und T3 Tumore weniger überschätzt (OR 0,09, 95% KI 0,06-0,16, $p < 0,001$ für T2; OR 0,33, 95% KI 0,12-0,91, $p = 0,03$ für T3).

In der Subgruppe 1 zeigen sich keine Signifikanzen.

In der Subgruppe 2 kommt es mit steigender Anzahl an befallenen Lymphknoten zu signifikant mehr Überschätzungen (OR 1,33, 95% KI 1,05-1,69, $p = 0,02$).

Multivariate logarithmische Regressionsanalyse für das Überschätzen des Tumorstadiums

Nach Adjustierung mit den Patienten- und Tumorcharakteristika bleibt nur eine Korrelation zwischen dem T-Stadium und dem Überschätzen des sonographischen T-Stadium-Befundes (OR 0,1, 95% KI 0,06-0,17, $p < 0,001$ für T2; OR 0,31, 95% KI 0,11-0,85, $p = 0,02$).

In den Subgruppen 1 und 2 zeigen sich keine Korrelationsfaktoren für das Überschätzen des T-Stadiums.

4.2.3 Unterschätzen

Tabelle 17: Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse für Unterschätzen (n=2496)

	Univariate logarithmische Regressionsanalyse		Multivariate logarithmische Regressionsanalyse	
	Odds ratio (95% KI)	p	Odds ratio (95% KI)	p
Ganze Kohorte				
Body Mass Index	1,03 (1,01 - 1,06)	0,01		0,48
Alter	1,01 (1,0 - 1,01)	0,31		
Histologie		0,05		
NST vs. invasiv lobulär	1,4 (1,07 - 1,84)	0,02		
NST vs. Andere	1,02 (0,63 - 1,67)	0,94		
T-Stadium		< 0,001		< 0,001
T1 vs. T2	7,1 (5,34 - 9,45)	< 0,001	14,18 (9,44 - 21,31)	< 0,001
T1 vs. T3	24,53 (14,51 - 41,48)	< 0,001	285,56 (96,36 - 846,24)	< 0,001
T1 vs. T4	8,3 (1,03 - 43,6)	< 0,001	44,94 (5,78 - 349,56)	< 0,001
Tumorgroße	1,04 (1,03 - 1,04)	< 0,001	0,95 (0,94 - 0,97)	< 0,001
N-Stadium		0,11		
N0 vs. N1	1,19 (0,91 - 1,56)	0,21		
N0 vs. N2	0,5 (0,24 - 1,04)	0,06		
N0 vs. N3	0,77 (0,35 - 1,71)	0,52		
Anzahl befallener Lymphknoten	0,96 (0,91 - 1,01)	0,09		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	1,14 (0,87 - 1,48)	0,35		

Grading		0,57		
G1 vs. G2	0,99 (0,69 - 1,43)	0,97		
G1 vs. G3	1,15 (0,76 - 1,73)	0,5		
Subtyp		0,02		0,04
Luminal A vs. Luminal B	1,33 (1,04 - 1,7)	0,02	1,23 (0,93 - 1,63)	0,15
Luminal A vs. Her2neu positiv	1,09 (0,74 - 1,6)	0,66	0,86 (0,56 - 1,34)	0,51
Luminal A vs. triple negativ	0,68 (0,4 - 1,15)	0,15	0,58 (0,32 - 1,05)	0,07
Her2neu positiv und Tumorgroße > 2cm				
Body Mass Index	0,99 (0,91 - 1,08)	0,81		
Alter	1,0 (0,97 - 1,03)	0,9		
Histologie		0,9		
NST vs. invasiv lobulär	0,74 (0,2 - 2,75)	0,65		
NST vs. Andere	< 0,001	1,00		
Tumorgroße	1,0 (0,97 - 1,04)	0,91		
N-Stadium		0,73		
N0 vs. N1	0,55 (0,19 - 1,59)	0,27		
N0 vs. N2	0,69 (0,14 - 3,41)	0,65		
N0 vs. N3	< 0,001	1,00		
Anzahl befallener Lymphknoten	0,83 (0,65 - 1,07)	0,15		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	0,52 (0,21 - 1,25)	0,14		
Grading		0,58		
G1 vs. G2	0,93 (0,09 - 9,51)	0,95		
G1 vs. G3	0,6 (0,06 - 6,32)	0,67		

Her2neu positiv und Tumorgroße ≤ 2cm				
Body Mass Index	1,03 (0,86 - 1,24)	0,75		
Alter	1,03 (0,97 - 1,08)	0,34		
Histologie		1,00		
NST vs. invasiv lobulär	< 0,001	1,00		
NST vs. Andere	< 0,001	1,00		
Tumorgroße	1,2 (0,97 - 1,47)	0,09		
N-Stadium		0,16		
N0 vs. N1	1,07 (0,12 - 9,75)	0,95		
N0 vs. N2	9,1 (1,33 - 62,16)	0,02		
N0 vs. N3	< 0,001	1,00		
Anzahl befallener Lymphknoten	1,02 (0,83 - 1,25)	0,85		
Lymphgefäßinvasion (ja/nein)	1,04 (0,2 - 5,43)	0,97		
Grading		0,37		
G1 vs. G2	n. b.	1,00		
G1 vs. G3	n. b.	1,00		

Univariate logarithmische Regressionsanalyse für das Unterschätzen des Tumorstadiums

In der ganzen Kohorte zeigt sich eine signifikante Odds Ratio für den Body Mass Index, das T-Stadium, die Tumorgroße und den Tumorsubtyp. Je größer der Body Mass Index ist, desto häufiger wird das Tumorstadium unterschätzt (OR 1,03, 95% KI 1,01-1,06, $p = 0,01$). Im Vergleich zu den T1-Tumoren werden T2-, T3- und T4-Tumore signifikant häufiger unterschätzt (OR 7,1, 95% KI 5,34 - 9,45, $p < 0,001$ für T2; OR 24,53, 95% KI 14,51-41,48, $p < 0,001$ für T3; OR 8,3, 95% KI 1,03-43,6, $p < 0,001$). Mit steigender Tumorgroße steigt auch die Chance auf Unterschätzung des T-Stadiums (OR 1,04, 95% KI 1,03-1,04, $p < 0,001$). Im Vergleich zu Luminal A-Tumoren kommt das Unterschätzen bei Luminal B-Tumoren signifikant häufiger vor (OR 1,33, 95% KI 1,04-1,7, $p = 0,02$).

Die Subgruppen 1 und 2 weisen keine signifikanten Ergebnisse auf.

Multivariante logarithmische Regressionsanalyse für das Unterschätzen des Tumorstadiums

Nach Adjustierung mit den Patienten- und Tumorcharakteristika ergeben sich folgende Faktoren, die eine Korrelation zwischen dem Unterschätzen des sonographischen T-Stadiums aufweisen. Das T-Stadium stellt einen Korrelationsfaktor dar (OR 14,18, 95% KI 9,44-21,31, $p < 0,001$ für T2; OR 285,56, 95% KI 96,36-846,24, $p < 0,001$ für T3; OR 44,94, 95% KI 5,78-349,56, $p < 0,001$ für T4). Die Odds Ratio der Tumorgröße beträgt 0,95 (95% KI 0,94-0,97, $p < 0,001$).

In den Subgruppen 1 und 2 zeigen sich keine Korrelationsfaktoren für das Unterschätzen des sonographischen T-Stadiums.

5 Diskussion

5.1 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit bereits publizierten Arbeiten

Im Hinblick auf patientenindividuellere Therapiemöglichkeiten ist es wichtig, genau zu wissen, wie gut die präoperative Vorhersagegenauigkeit einzelner Parameter ist. Dadurch lassen sich Operationen besser planen, es könnte eine vermehrte Anzahl an Brust erhaltenden Therapien durchgeführt werden und eine sicherere Therapie von Her2neu positiven Karzinomen gewährleistet werden. Insbesondere der letzte Punkt ist von wichtigem Interesse durch die Therapieumstellung auf eine monoklonale Antikörperdoppeltherapie bei Her2neu positiven Tumoren > 2cm. Gerade bei diesen Tumoren ist die sichere Vorhersagegenauigkeit daher ein elementarer Bestandteil der Patienten-individuellen Therapieentscheidung.

5.1.1 Tumorcharakteristika

5.1.1.1 Tumorstadium

Die Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Tumorstadium lag bei uns bezogen auf die ganze Kohorte bei 76,2%, bezogen auf die Subgruppe 1 bei 78,1% und bezogen auf die Subgruppe 2 bei 77,2%. Vijayaraghavan et al. untersuchte eine Kohorte von 66 Patientinnen mit einem invasiv-lobulärem Karzinom und beschrieb dabei eine Konkordanz in der Gesamtheit von 84,9% [61]. Damit liegt die Konkordanz etwas über der Konkordanz, die wir feststellen konnten. Übereinstimmend ist allerdings die Verteilung auf die einzelnen Tumorstadien. Auch Vijayaraghavan et al. konnte die höchste Konkordanz bei den T1-Tumoren feststellen und die geringste Konkordanz bei den T3-Tumoren. Daneben beschrieben Dummin et al. in ihrer Studie mit 400 Patientinnen ebenso die höchste Konkordanz bei T1 und die geringste Übereinstimmung bei den T3-Tumoren [21]. In unserer retrospektiven Studie aus 2496 Patientinnen lag die Übereinstimmung bei 76,2%, das Überschätzen kam mit 9,5% weniger vor als das Unterschätzen mit 14,3%. Das deckt sich mit den Daten von Bosch et al., die unter ihren 100 Patientinnen eine Übereinstimmungsquote von 76% fanden und das Überschätzen mit 3% ebenfalls weniger vertreten war als das Unterschätzen mit 20% [7]. Als Ursache für das durchgehend mehr Vorkommen des Unterschätzens in der Sonographie im Vergleich zum Überschätzen nennt Bosch et al. die schwierige Messung von Tumoren mit unscharfer Begrenzung und Ausläufern [7]. Meist sind Ultraschallsonden in etwa 5 cm breit. Damit lässt sich ein T3-Tumor oder sogar größer nur noch schlecht abbilden. Die Konsequenz ist die erhöhte Rate an Unterschätzungen bei den T3-Tumoren, die in unserer Studie bei 54,2% lag.

Die Konkordanz des T-Stadium in den St-Gallen-Subgruppen betrug bei Luminal A 78,7%, bei Luminal B 72,4%, bei Her2neu positiv 76,6% und bei den triple negativen Mammakarzinomen 79,8%. Laut Sohn et al. kommen Her2neu positive Tumore und triple negative Tumore eher im T2-Stadium oder höher vor, Luminal A und Luminal B Tumore dagegen eher im T1-Stadium [54]. Diese Beobachtung konnten wir bestätigen (s. Tabelle 4.1.5.). Trotz der tendenziell eher größeren Tumore, was mit einer schlechteren Übereinstimmung einhergehen könnte, hatten die triple negativen Tumore in unserer Analyse im Vergleich zu den übrigen Subtypen die höchste Konkordanz bezogen auf das Tumorstadium (79,8%). Dies könnte an dem sehr hohen Anteil an NST-Tumoren (164 von 183 (89,6%)) in der Gruppe der triple negativen Tumore liegen. Zu dem kommt hinzu, dass die triple negativen Tumore in unserer Studie den höchsten Anteil an NST-Tumoren aufwiesen (Luminal A: 71,3%, Luminal B: 74,9%, Her2neu positiv: 85,5%, Triple negativ: 89,6%). Wie Hamza et al. beschrieb, haben NST-Tumore eine signifikant höhere Chance auf Übereinstimmung als invasiv-lobuläre Karzinome [29]. Dieser Zusammenhang könnte in unserer Analyse die höchste Konkordanz in der Gruppe der triple negativen Tumore erklären.

5.1.1.2 Lymphknotenstadium

Die Konkordanz zwischen dem sonographischen und histologischen Lymphknotenstadium lag in der ganzen Kohorte bei 88,1% bei der Subgruppe 1 bei 87,7% und bei der Subgruppe 2 bei 89,4%. Die Übereinstimmung des Lymphknotenstadiums in der retrospektiven Studie von Upadhyaya et al. betrug 88,4% [60]. Außerdem beschrieb Upadhyaya keine signifikanten Unterschiede der Konkordanz bei Her2neu positiven Tumoren [60]. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen unserer Studie.

5.1.1.3 Her2neu positive Tumore

In der Gruppe aller Her2neu positiven, also derjenigen, die bei gegebener Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie laut Leitlinie mit Trastuzumab behandelt werden sollten, wurden 78,3% sonographisch richtig als ≤ 2 cm eingeschätzt und damit folglich richtigerweise ohne Kombination mit Pertuzumab behandelt. 21,7% wurden sonographisch falsch als ≤ 2 cm eingeschätzt und in der Konsequenz fälschlicherweise ohne Pertuzumab therapiert. Für die Kombinationstherapie von Trastuzumab und Pertuzumab wurden 88,5% sonographisch als richtig > 2 cm gemessen und erhielten die Kombinationstherapie. 11,5% wurden fälschlicherweise als > 2 cm gemessen und wurden damit mit der Kombinationstherapie übertherapiert. Insgesamt erhielten 83,3% aller Her2neu Positiven die korrekte Therapie.

In der retrospektiv multizentrischen Kohortenstudie von Stein et al. mit 6543 Patientinnen hatten 14,8% der Patientinnen eine Überexpression von Her2neu [56]. Im Vergleich dazu hatten wir 10,8% Her2neu positive Patientinnen. Des Weiteren kam Stein zu der Aussage, dass Her2neu positive Tumore hinsichtlich ihrer Größe mittels Ultraschalls genauer detektiert werden als durch die Mammographie [56]. Ko et al. berichteten in ihrer Studie, dass Tumore > 2 cm schlechtere Übereinstimmung zeigen als Tumore ≤ 2 cm [34]. Dieses Erkenntnis spiegeln unsere Ergebnisse in der gesamten Kohorte ebenfalls wider. Im Widerspruch dazu steht allerdings, dass wir herausfinden konnten, dass unter den Her2neu positiven mehr Patientinnen als falsch niedrig hinsichtlich des T-Stadiums geschätzt wurden und damit untertherapiert wurden als falsch zu hoch hinsichtlich des T-Stadiums und damit übertherapiert wurden.

Die retrospektive Studie mit ausschließlich Her2neu positiven Tumoren von Botty van den Bruele et al. beschrieb mit 17% etwas weniger Tumore die als falsch ≤ 2 cm gemessen wurden und mit 7% ebenfalls etwas weniger Tumore die falsch > 2 cm gemessen wurden [8]. Das Verhältnis von mehr Unterschätzen als Überschätzen ist jedoch das gleiche wie in unserer Studie.

Unsere mediane Messabweichung lag in der ganzen Kohorte bei 5 mm. In der Literatur sind Werte von 2,5 mm - 8 mm zu finden, welche sich mit unseren Werten decken [28,56].

5.1.2 Univariate logarithmische Regressionsanalyse

5.1.2.1 T-Stadium - ganze Kohorte

Mit steigendem T-Stadium zeigte sich in der ganzen Kohorte eine signifikant schlechtere Rate an konkordanten Befunden, signifikant weniger Überschätzungen und signifikant eine höhere Chance auf Unterschätzung. Bosch et al. fanden im Vergleich von verschiedenen Untersuchungsmethoden eine signifikant höhere Chance der Unterschätzung der Tumorgroße bei der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zur Mammographie [7]. Eine höhere Chance auf Übereinstimmung fanden Stein et al. für die T2-Tumore im Vergleich zu den T1-Tumoren [56]. Dies steht im Widerspruch zu unserer Erkenntnis. Vergleicht man beide Studien, so fällt auf, dass das Alter der Patientinnen im Median ähnlich ist, genau wie die Verteilung der T-Stadien. Die Studie von Stein et al. beinhaltet dagegen prozentual gesehen mehr Her2neu positive Patientinnen und mehr Patientinnen mit triple negativem Karzinom. Diese Unterschiede allein erklären das fehlende Übereinstimmen mit unseren Ergebnissen nicht schlüssig. Stein et al. selbst nahmen eine Verzerrung der Chance auf Übereinstimmung bei T2-Tumoren durch eine bessere Palpierbarkeit des Tumors an [56]. Übereinstimmend sind die Daten von Stein et al. mit unseren Daten im Hinblick auf die schlechtere Chance auf Übereinstimmung der T3-Tumore im Vergleich zu den T2-Tumoren [56]. Hamza et al. dagegen beschrieben den gleichen signifikanten Zusammenhang wie wir [29]. Sie fanden eine 3,9 mal höhere Chance für Tumore ≤ 2 cm richtig detektiert zu werden im Vergleich zu Tumoren > 2 cm [29].

5.1.2.2 Tumorgroße - ganze Kohorte

Je größer der Tumor ist, desto signifikant geringer wird die Chance auf Übereinstimmung sowie die Chance des Überschätzens. Die Chance auf Unterschätzen steigt signifikant. Für die Tumore > 2 cm findet man in der Literatur eine signifikant bessere Übereinstimmung für die Ultraschalldiagnostik als für die Mammographie [7,56]. Katz et al. konnten herausfinden, dass bei sonographischen Untersuchungen die Tumorgroße weniger überschätzt und eher tendenziell eher unterschätzt wird [33].

5.1.2.3 Ki67 - ganze Kohorte

Mit größerem Ki67 bei ER-/PR-positiven-Tumoren (Unterscheidung Luminal A zu Luminal B) wird die Chance auf Übereinstimmung signifikant geringer. Zur Überschätzung wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden. Die Chance auf Unterschätzung war bei Luminal B Tumoren signifikant häufiger als bei Luminal A Tumoren.

Laut der Literaturrecherche von Dobruch-Sobczak et al. zeigen insbesondere Luminal A Tumore sonographisch oft einen „Halo-Effekt“ [19]. Dieser macht sie gegenüber dem restlichen Gewebe ungenau abgrenzbar. Luminal B Tumore weisen eher keinen „Halo-Effekt“ auf aber dafür eine verstärkte Vaskularisation [19].

5.1.2.4 BMI - ganze Kohorte

Mit steigendem Body Mass Index wird das Überschätzen signifikant weniger, aber das Unterschätzen signifikant mehr. Über die Chance der Übereinstimmung konnte keine signifikante Aussage getroffen werden. In der Studie von Deglise et al. hieß es, dass adipöse Frauen etwa eine zweimal so hohe Chance darauf haben, das Karzinom erst in einem T3 oder T4-Stadium zu entdecken [17]. Diese Aussage geht damit einher, dass adipöse Frauen größere Tumore beim Staging aufzeigen und dadurch wiederum, wie wir herausfinden konnten, eine höhere Chance auf Unterschätzung der Tumorgroße haben.

5.1.2.5 Alter - ganze Kohorte

Mit steigendem Alter wird das Überschätzen signifikant geringer. Für Übereinstimmung und Unterschätzen lagen keine signifikanten Ergebnisse vor. In der Studie von Stein et al. wurde beschrieben, dass das steigende Alter mit einer Abnahme der Dichte der Brust einhergeht. Mit höherem Alter der Patientinnen konnten Stein et al. auch ein höheres Tumorstadium und damit auch eine größere Tumorgroße feststellen [56]. Unsere Studie zeigte bei größerem T-Stadium eine geringere Chance für Überschätzung, so wie auch bei steigendem Alter. Damit sind unsere Erkenntnisse mit denen von Stein et al. logisch übereinstimmend.

5.1.2.6 Tumorhistologie - ganze Kohorte

Ein Karzinom vom Typ invasiv-lobulär hat eine signifikant geringere Chance überschätzt zu werden als ein NST-Tumor. Zusätzlich hat ein invasiv-lobuläres Karzinom eine signifikant höhere Chance unterschätzt zu werden als ein NST-Tumor. Die Studie von Hamza et al. beschrieb, dass ein Tumor vom NST-Typ eine signifikant höhere Chance auf Übereinstimmung hat als ein invasiv-lobuläres Karzinom [29].

5.1.2.7 Lymphknoten - Subgruppe 2

In der Subgruppe 2 konnte man bei steigender Anzahl an befallenen Lymphknoten eine signifikant geringere Chance auf Übereinstimmung beobachten. Die Konkordanz zwischen sonographischem und histologischem Lymphknotenstadium lag in dieser Gruppe bei 89,4%.

Die Chance auf Überschätzung stieg signifikant mit steigender Anzahl an befallenen Lymphknoten. Botten van den Bruele et al. hatten in Ihrer Studie nur cN0 Tumore, wovon 16 % nachträglich doch befallene Lymphknoten aufwiesen [8]. Low risk Her2neu positive Tumore haben somit laut unseren Ergebnissen mit geringerem Lymphknotenstadium eine höhere Chance auf Übereinstimmung. Durch die genaue Vorhersage des Lymphknotenstadiums in unserer Studie könnte die Chance auf Übereinstimmung des Tumorstadiums der Low-risk-Tumore passiv nochmal etwas höher liegen.

5.1.3 Multivariate logarithmische Regressionsanalyse

5.1.3.1 Ganze Kohorte - Übereinstimmung

Die Übereinstimmung des sonographisch und histologisch ermittelten Tumorstadiums bezogen auf die ganze Kohorte korrelierte mit dem Tumorstadium, der Tumorgöße und dem Tumorsubtyp. Hamza et al. fanden in ihrer multivarianten Analyse einen Einfluss der Tumorgöße und einer stattgehabten neoadjuvanten Therapie auf die Korrektheit der Tumorgöße [29]. Die multivariate logarithmische Regressionsanalyse von Ko et al. zeigte wie auch bei uns eine Korrelation zwischen Tumorsubtyp und Übereinstimmung [34]. Eine Studie von Azhdeh et al. hat die stattgehabte Operationsart mit in die Regressionsanalyse einbezogen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patientinnen mit einer Mastektomie eine geringere Chance auf Übereinstimmung hatten als Patientinnen mit einer Brust erhaltenden Therapie [3].

5.1.3.2 Ganze Kohorte - Unter- und Überschätzen

Die Unterschätzung des sonographischen Tumorstadiums im Vergleich zum histologischen Tumorstadium korrelierte in unserer Studie bezogen auf die ganze Kohorte mit dem T-Stadium, der Tumorgöße und dem Tumorsubtyp. Die Überschätzung des sonographischen Tumorstadiums im Vergleich zum histologischen Tumorstadium korrelierte bezogen auf die ganze Kohorte mit dem T-Stadium. Ko et al. haben ebenfalls Faktoren analysiert, die die inakurate Messung der Tumorgöße beeinflusst. Dazu gehörte eine inhomogene Echotextur des Parenchyms, wie es bei jungen Frauen vorkommen kann. Dieses Merkmal wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Zusätzlich beschrieben sie den Einfluss auf inkorrektes Messen durch eine Tumorgöße ≥ 2 cm und Her2neu positive Tumore [34]. Auch Tresserra et al. haben die Tumorgöße als signifikanten Faktor für Überschätzung der Tumorgöße identifiziert [59].

5.1.3.3 Subgruppe 1 und 2 - Übereinstimmung

Die Übereinstimmung des sonographisch und histologisch ermittelten Tumorstadiums korrelierte bezogen auf die Subgruppe 2 mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Für die Subgruppe 1 und 2 konnten für die Übereinstimmung, das Überschätzen und Unterschätzen keine weiteren signifikanten Korrelationsfaktoren gefunden werden.

Die Subgruppe 1 und 2 sind durch Her2neu positive Tumore definiert. Diese stellten in der multivariaten Analyse von Ko et al. einen Faktor dar, der die falschen Einschätzungen wie Über- und Unterschätzen beeinflusst. Außerdem beschrieb deren Studie den Einfluss von Tumoren ≥ 2 cm auf das Fehleinschätzen der Tumorgroße [34]. Unsere Subgruppe 1 (Her2neu positiv mit Tumorgroße > 2 cm) wies keine signifikanten Faktoren auf, die die Fehleinschätzung beeinflussen würden.

5.2 Kritische Betrachtung der eigenen Befunde

Sonographische Untersuchungen sind immer abhängig vom Ausbildungsstand der Anwender*innen. In unserer Studie wurden die Untersuchungen von DEGUM qualifizierten Ärzt*innen durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden somit von zwei hochqualifizierten Fachärzt*innen durchgeführt, was die Qualität unserer Studie unterstreicht. Dennoch war eine zweite Begutachtung der Befunde durch eine weitere Fachärzt*in nicht vorgesehen. Dadurch ist eine potenzielle Variabilität der Untersuchungen zwischen zwei Untersucher*innen nicht ausgeschlossen. Bei einer Differenz zwischen zwei Untersucher*innen könnte die Untersuchung erneut durchgeführt werden, was die Verlässlichkeit der Ergebnisse erhöhen könnte.

Eine weitere Schwäche unserer Studie liegt im fehlenden Vergleich zu anderen Untersuchungstechniken. Viele zitierte Studien betrachteten einzelne Diagnostikparameter des Ultraschalls immer im Vergleich zur Magnetresonanztomographie und zur Mammographie. Einige Arbeiten beschrieben auch neuere Methoden der Diagnostik wie zum Beispiel den Kontrastmittel-gesteuerten Ultraschall. Das multimodale Diagnostikkonzept entspricht am ehesten der Realität, allerdings waren diese Studien oft in ihrer Kohorten-Anzahl limitiert oder auf einen speziellen Tumorsubtyp spezialisiert. In unserer Studie haben wir uns bewusst mit der großen Kohorte zur Auswertung der Ultraschalldaten befasst, da es die am weitesten verbreitete und auch ambulant zugänglichste Methode der Brustkrebsdiagnostik ist.

Des Weiteren sind in unsere Studie keine Informationen eingeflossen bezüglich der Dichte der Brust im Rahmen der ACR-Klassifikation (American College of Radiology). Gerade im Hinblick auf die Veränderung der Zusammensetzung der Brust im Laufe des Lebens, könnte sich in verschiedenen Altersgruppen mit unterschiedlicher Brustdichte ein starker Einfluss auf die Übereinstimmung des Tumorstadiums ergeben. Auch in unterschiedlichen BMI-Gruppen kann die Dichte der Brust variieren und damit eventuell auch die Rate an Übereinstimmungen.

Diese Studie hat die Übereinstimmung gemessen bezogen auf das Tumorstadium. Das bedeutet, dass die Tumorgrößen, die übereinstimmen sollten, eine Spannweite von 0,5 cm bis zu 1 cm aufwiesen. In vielen anderen Studien wurde lediglich die Tumorgröße selbst als Parameter untersucht, mit einer deutlich geringeren Spannweite. Trotzdem haben wir uns entschieden die T-Stadien zu begutachten, da sie das wichtigere Kriterium zur Therapieentscheidung darstellen.

Das Zeitintervall zwischen Staging und Operation wurde von uns nicht beachtet. Hamza et al. beschrieben eine schlechtere Chance auf Übereinstimmung, wenn der Zeitpunkt des Stagings und der Zeitpunkt der Operation mehr als zwei Monate auseinanderliegen [29]. Allerdings würde der zeitliche Abstand zwischen Staging und definitiver Operation insbesondere für unsere neoadjuvante Therapieentscheidung bei Her2neu positiven Tumoren keine Rolle spielen.

5.3 Schlussfolgerung

Die Mammasonographie im präoperativen Staging ist schnell durchzuführen, kostengünstig und nicht invasiv. Damit stellt die Mammasonographie eine sinnvolle und zugleich akkurate Methode im präoperativen Staging dar. Zusätzlich erlaubt diese Methode eine ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie. Das übergeordnete Ziel die individuelle Therapie jeder einzelnen Patientin zu verbessern, mehr brusterhaltende Operationen zu ermöglichen, Nachresektionen zu vermeiden und die Therapie zielgerichtet zu planen, war stets oberste Priorität dieser Studie. Wir konnten die Verlässlichkeit des Ultraschalls mit einer Gesamtübereinstimmung des Tumorstadiums von 76,1% bestätigen.

Zur exakten Therapiefindung ist die korrekte Bestimmung des T-Stadiums unabdingbar. In unseren sonographischen Untersuchungen wie auch in der Literatur zeigte sich eine größere Tendenz Tumore sonographisch zu unterschätzen als zu überschätzen. Diese wichtige Information gilt es bei grenzwertigen Fällen zu beachten.

Zusätzlich fanden wir eine Übereinstimmung des Lymphknotenstadiums von 88,1%. Dieser hohe Wert kann für das Staging wichtig sein und könnte in weiteren Studien betrachtet werden, inwiefern die Bestimmung des Lymphknotenstadiums die Übereinstimmung des Tumorstadiums unterstützen könnte und gegebenenfalls auch auf ein operatives Lymphknotenstaging verzichtet werden könnte.

Im Hinblick auf eine doppelte neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab bei Her2neu positiven Tumoren > 2 cm konnten wir eine richtige sonographische Einschätzung von 88,5% aufweisen.

Es konnten folgende Faktoren für die Übereinstimmung und das Unterschätzen des Tumorstadiums gefunden werden: Tumorstadium, Tumorgöße und Tumorsubtyp. Das Überschätzen des Tumorstadiums wurde lediglich vom T-Stadium beeinflusst. Bei rein Her2neu positiven Tumoren ≤ 2 cm stellte die Anzahl an befallenen Lymphknoten einen beeinflussenden Faktor für die Übereinstimmung des Tumorstadiums dar.

6 Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Posterbeitrag

JC Radosa, M Deeken, L Stolz, S Huwer, C Müller, G Schmidt, I Papadopoulou, CG Radosa, MP Radosa, E-F Solomayer

„Vergleich zwischen präoperativer Sonographie und definitivem histopathologischem Befund hinsichtlich Tumorgröße und Tumorstadium bei Patientinnen mit primärem invasivem Mammakarzinom“ als Posterbeitrag auf dem 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018

Publikation

C Müller, JSM Zimmermann, MP Radosa, AK Hahn, AC Kaya, S Huwer, L Stolz, G Wagenpfeil, CG Radosa, E-F Solomayer, JC Radosa

“Correlation of preoperative sonographic staging and postoperative histopathologic staging in patients with invasive breast cancer” als Manuskript eingereicht bei Archives of Gynecology and Obstetrics

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank an all diejenigen aussprechen, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben.

Zunächst gilt mein besonderer Dank *Frau Professor Dr. med. Julia Radosa* für die freundliche Bereitstellung dieses interessanten Themas. Bedanken möchte ich mich für das mir entgegengebrachte Vertrauen in meine Fähigkeiten und ihr stetiges Interesse am Fortschritt meiner Arbeit sowie die investierte Zeit, die sie mir zum Erfolg dieser Arbeit geschenkt hat. Ihre wertvolle Expertise und die Begleitung bei meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit haben mir sehr geholfen, Herausforderungen zu meistern und meine Arbeit voranzutreiben.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin *Frau Dr. med. Julia Zimmermann*, die stets ein offenes Ohr für mich hatte und mir bei all den vielen Fragen Rede und Antwort stand. Ihre unermüdliche Unterstützung, wertvollen Ratschläge und konstruktiven Kritiken waren für mich während meiner gesamten Doktorarbeit von unschätzbarem Wert. Vielen Dank für die investierte Zeit, den ständigen Austausch und die Motivation stets weiterzumachen.

Herzlich danken möchte ich auch *Frau Gudrun Wagenpfeil* für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Ohne ihre Hilfe und die Möglichkeit all meine statistischen Fragen stellen zu können, hätte ich diese Arbeit nicht weiterführen können.

Danken möchte ich meinen *Eltern*, meiner *Schwester*, meinem *Bruder* und meinen *Freundinnen*, die mir in schwierigen Zeiten den Rücken gestärkt und mich ermutigt haben, meine Ziele zu verfolgen.

Ganz besonders danke ich meinem Ehemann *Johannes Hahn*, der mir durch seine Diskussionsbereitschaft, Motivation und Unterstützung jederzeit hilfreich zur Seite stand und der mir in allen Lebenslagen bedingungslos den Rücken freigehalten hat.

8 Literaturverzeichnis

1. Arndt V, Dahm S, Kraywinkel K (2021) Cancer prevalence in Germany in 2017: Number of cancer survivors based on data from population-based cancer registries. *Onkologie* 27:717–723
2. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spaniel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Würzinger LJ, Zilch H-G (2020) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. URL: <https://shop.thieme.de/Duale-Reihe-Anatomie/9783132435032>
3. Azhdeh S, Kaviani A, Sadighi N, Rahmani M (2021) Accurate Estimation of Breast Tumor Size: A Comparison Between Ultrasonography, Mammography, Magnetic Resonance Imaging, and Associated Contributing Factors. *Eur J Breast Health* 17:53
4. Benson SRC, Blue J, Judd K, Harman JE (2004) Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer. *The American Journal of Surgery* 188:381–385
5. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG (1993) Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 71:3896–3907
6. Boecker W (2006) *Preneoplasia of the breast: a new conceptual approach to proliferative breast disease*. Saunders
7. Bosch AM, Kessels AGH, Beets GL, Rupa JD, Koster D, Van Engelshoven JMA, Von Meyenfeldt MF (2003) Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur J Radiol* 48:285–292
8. Botty van den Bruele A, Ferraro E, Sevilimedu V, Hogan MP, Javed-Tayyab S, Le T, Fornier MN, Morrow M, Sacchini V (2021) Does preoperative MRI accurately stratify early-stage HER2 + breast cancer patients to upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 189:307–315
9. Brandt SM, Young GQ, Hoda SA (2008) The „Rosen Triad“: Tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. *Adv Anat Pathol* 15:140–146
10. Buckley E, Sullivan T, Farshid G, Hiller J, Roder D (2015) Risk profile of breast cancer following atypical hyperplasia detected through organized screening. *The Breast* 24:208–212

11. Carter CL, CORLE DK, MICOZZI MS, SCHATZKIN A, TAYLOR PR (1988) A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 128:467–477
12. Castrezana L, Leo C Der spezielle Fall Seltene benigne Tumore der Mamma.
13. Chen HL, Zhou JQ, Chen Q, Deng YC (2021) Comparison of the sensitivity of mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging and combinations of these imaging modalities for the detection of small (≤ 2 cm) breast cancer. *Medicine* 100:E26531
14. Collins LC, Aroner SA, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ, Tamimi RM (2016) Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An update from the Nurses' Health Studies. *Cancer* 122:515–520
15. Dabbs DJ, Schnitt SJ, Geyer FC, Weigelt B, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, Fox SB, Ichihara S, Lakhani SR, Palacios J, Rakha E, Richardson AL, Schmitt FC, Tan PH, Tse GM, Vincent-Salomon A, Ellis IO, Badve S, Reis-Filho JS (2013) Lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of e-cadherin immunohistochemistry. *American Journal of Surgical Pathology* 37:
16. de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, de Bruijn A (2005) Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Research* 8:1–5
17. Deglise C, Bouchardy C, Burri M, Usel M, Neyroud-Caspar I, Vlastos G, Chappuis PO, Ceschi M, Ess S, Castiglione M, Rapiti E, Verkooijen HM (2010) Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 120:185–193
18. Ditsch N, Wöcke A, Untch M, Jackisch C, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Fallenbergh EM, Fasching PA, Fehm TN, Friedrich M, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Kolberg-Liedtke C, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon T-W, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn H-P, Solbach C, Solomayer E-F, Stickeler E, Thomssen C, Witzel I, Müller V, Janni W, Thill M (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 17:403–420
19. Dobruch-Sobczak K, Gumowska M, Mączewska J, Kolasińska-ćwikła A, Guzik P (2022) Immunohistochemical Subtypes of The Breast Cancer in The Ultrasound and Clinical Aspect – Literature Review. *J Ultrason* 22:93

20. Duda VF, Schulz-Wendtland R (2017) Pathologie der Mamma. Springer, Berlin, Heidelberg URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-54263-7_9
21. Dummin LJ, Cox M, Plant L (2007) Prediction of breast tumor size by mammography and sonography—A breast screen experience. *The Breast* 16:38–46
22. Dupont WD, Page DL (1985) Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New England Journal of Medicine* 312:146–151
23. ELSTON CW, ELLIS IO (1991) pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403–410
24. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018.
25. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP (1998) Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 122:1053
26. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C (2011) St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 6:136–141
27. Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD (2022) Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology* 302:246
28. Gruber I V., Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, Wallwiener D, Hahn M (2013) Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer* 13:1–8
29. Hamza A, Khawar S, Sakhi R, Alrajjal A, Miller S, Ibrar W, Edens J, Salehi S, Ockner D (2019) Factors affecting the concordance of radiologic and pathologic tumor size in breast carcinoma. *Ultrasound* 27:45–54
30. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, Tarabishy Y, Ghosh K, Visscher DW, Degnim AC (2014) Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: A longitudinal cohort study. *Cancer Prevention Research* 7:211–217
31. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ (1999) Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 340:430–436

32. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW (1989) Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 64:1977–1983
33. Katz B, Raker C, Edmonson D, Gass J, Stuckey A, Rizack T (2017) Predicting Breast Tumor Size for Pre-operative Planning: Which Imaging Modality is Best? *Breast J* 23:52–58
34. Ko KH, Son EJ, Kim IW (2018) Accuracy of Ultrasound for Preoperative Assessment of Tumor Size in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer: Is It Affected by the Background Parenchymal Echotexture? *Journal of Ultrasound in Medicine* 37:2621–2630
35. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (2002) Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations¹. <https://doi.org/10.1148/radiol2251011667> 225:165–175
36. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K (2015) Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine* 372:2353–2358
37. Lebeau A Der Pathologe Hauptreferate-Hauptprogramm Aktualisierte WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma. Pathologe
38. Love SM, Sue Gelman R, silen W (2010) Fibrocystic Disease of the Breast — A Nondisease? <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198210143071611> 307:1010–1014
39. Lüllmann-Rauch R, Asan E (2019) Taschenlehrbuch Histologie Lüllmann Rauch: 6. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. URL: <https://shop.thieme.de/Taschenlehrbuch-Histologie/9783132425293>
40. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E (2000) Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 92:1081–1087
41. McCavert M, O'Donnell ME, Aroori S, Badger SA, Sharif MA, Crothers JG, Spence RAJ (2009) Ultrasound is a useful adjunct to mammography in the assessment of breast tumours in all patients. *Int J Clin Pract* 63:1589–1594
42. McDivitt RW, Stevensm JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D (1992) Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 69:1408–1414
43. Mendelson EB, Böhm-Vélez M, Berg WA, Whitman GJ, Madjar H, Rizzato G, Baker JA, Zuley M, Stavros AT, Comstock C, Duyn Wear V Van (2013) ACR BI-RADS®

- Ultrasound 2013 As of 12/05/2013. ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system 149:
44. Miligy IM, Toss MS, Shiino S, Oni G, Syed BM, Khout H, Tan QT, Green AR, Macmillan RD, Robertson JFR, Rakha EA (2020) The clinical significance of oestrogen receptor expression in breast ductal carcinoma in situ. *British Journal of Cancer* 2020 123:10 123:1513–1520
 45. Onkologie L (2017) S3-Leitlinie Mammakarzinom.
 46. Organization WH (2014) WHO position paper on mammography screening. World Health Organization
 47. Radosa JC, Solomayer EF, Deeken M, Minko P, Zimmermann JSM, Kaya AC, Radosa MP, Stotz L, Huwer S, Müller C, Karsten MM, Wagenpfeil G, Radosa CG (2022) Preoperative Sonographic Prediction of Limited Axillary Disease in Patients with Primary Breast Cancer Meeting the Z0011 Criteria: an Alternative to Sentinel Node Biopsy? *Ann Surg Oncol* 29:4764
 48. Remmele W (1987) Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 8:138–140
 49. Remmele W, Klöppel G, Kreipe HH, Böcker W, Decker T (2012) *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*. Springer-Verlag
 50. Schnitt SJ (2003) Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 27:836–841
 51. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2018) *PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
 52. Shen S, Zhou Y, Xu Y, Zhang B, Duan X, Huang R, Li B, Shi Y, Shao Z, Liao H, Jiang J, Shen N, Zhang J, Yu C, Jiang H, Li S, Han S, Ma J, Sun Q (2015) A multi-centre randomised trial comparing ultrasound vs mammography for screening breast cancer in high-risk Chinese women. *British Journal of Cancer* 2015 112:6 112:998–1004
 53. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2011) *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons
 54. Sohn YM, Han K, Seo M (2016) Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological and Radiological Factors. *Iranian Journal of Radiology* 13:31386

55. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S (2019) Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int 116:565
56. Stein RG, Wollschläger D, Kreienberg R, Janni W, Wischnewsky M, Diessner J, Stüber T, Bartmann C, Krockenberger M, Wischhusen J, Wöckel A, Blettner M, Schwentner L (2016) The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography - a retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients. BMC Cancer 16:1–8
57. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 71:209–249
58. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA (2020) The 2019 WHO classification of tumours of the breast. Histopathology 77:181–185
59. Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernández-Cid A (1999) Assessment of Breast Cancer Size: Sonographic and Pathologic Correlation. J Clin Ultrasound 27:485–491
60. Upadhyaya VS, Lim GH, Chan EYK, Fook-Chong SMC, Leong LCH (2020) Evaluating the preoperative breast cancer characteristics affecting the accuracy of axillary ultrasound staging. Breast J 26:162–167
61. Vijayaraghavan GR, Vedantham S, Santos-Nunez G, Hultman R (2018) Unifocal Invasive Lobular Carcinoma: Tumor Size Concordance Between Preoperative Ultrasound Imaging and Postoperative Pathology. Clin Breast Cancer 18:e1367–e1372
62. Welsch U, Kummer Wolfgang, Deller Thomas (2018) Histologie Das Lehrbuch. Elsevier / Urban & Fisher
63. Zimmermann JSM (2019) Verlust von Muskelmasse bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.
64. (2022) Einwohnerzahl im Saarland von 1960 bis 2021 | Statista. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/155163/umfrage/entwicklung-der-bevoelkerung-des-saarlands-seit-1961/>
65. Universitätsklinikum des Saarlandes - BI-RADS-Klassifikation. URL: https://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/radiologie/radiodiagnostik/fuer_patienten/mammadiagnostik_auf_hoechstem_niveau/bi_rads_klassifikation

66. Mammakarzinom: Vorgehen beim nicht invasiven Karzinom. URL: <https://www.onkodin.de/e2/e32345/e32620/#>
67. Breast cancer. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
68. Interaktive Datenbank - Krebsregister Saarland. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>
69. Was bedeutet eigentlich BIRADS und ACR bei der Mammographie? | Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem. URL: <https://mammazentrum-hamburg.de/was-bedeutet-eigentlich-birads-und-acr-bei-der-mammographie/>
70. Mammakarzinom - AMBOSS. URL: https://next.amboss.com/de/article/_k05qT?q=mammakarzinom#Zd6f1c1662017c7aba756050900de29a5
71. Was ist luminaler Brustkrebs? URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2021/fk13-was-ist-luminaler-brustkrebs.php#>
72. Fachinformation Tamoxifen. URL: www.bfarm.de,
73. Fachinformation Letrozol.
74. Zoladex 3.6 mg Implantat in einer Fertigspritze - AMBOSS. URL: <https://next.amboss.com/de/pharma/664/1080639?q=Zoladex>

9 Anhang

9.1 Tabellen und Bilder

Tabelle 1: BI-RADS-Klassifikation [31,49].....	12 -
Tabelle 2: ACR-Klassifikation.....	23 -
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [53,70]	25 -
Tabelle 4: UICC/AJCC-Klassifikation [53,70]	26 -
Tabelle 5: Tumorsubtypen nach St. Gallen [26].....	28 -
Tabelle 6: Patientinnen- und Tumorcharakteristika (n=2496)	36 -
Tabelle 7: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium (ganze Kohorte n=2496)	40 -
Tabelle 8: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium (Her2neu positiv, > 2cm n=146).....	42 -
Tabelle 9: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium (Her2neu positiv, ≤ 2cm n=123)	44 -
Tabelle 10: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem T-Stadium bezogen auf Subtypen nach St. Gallen (ganze Kohorte n=2496).....	46 -
Tabelle 11: Übereinstimmung zwischen sonographischem und histologischem N-Stadium (n=2496).....	51 -
Tabelle 12: Sonographische Genauigkeit der Tumorgroße (ganze Kohorte n=2496)	53 -
Tabelle 13: Sonographische Genauigkeit der Tumorgroße (Her2neu positive n=269).....	53 -
Tabelle 14: Mediane Messabweichung zwischen sonographischer und histologischer Tumorgroße (mm) (n=2496).....	54 -
Tabelle 15: Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse für Übereinstimmung (n=2496).....	56 -
Tabelle 16: Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse für Überschätzen (n=2496).....	60 -
Tabelle 17: Univariate und multivariate logarithmische Regressionsanalyse für Unterschätzen (n=2496).....	64 -

9.2 Abkürzungsverzeichnis

A. Arteria

ACR American College of Radiology

ADH atypische duktale Hyperplasie

BET Brusterhaltende-Therapie

BI-RADS Breast Imaging Reporting System and Data System

BMI Body Mass Index

CT Computertomographie

DCIS ductales carcinoma in situ

DEGUM Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

ER Östrogenrezeptor

FEA flache epitheliale Atypie

FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Gl. Glandula

HDI Human-Development-Index

HER2 human epidermal growth factor receptor 2, human epidermal growth factor receptor 2

IHC Immunhistochemie

IRS Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner

Ki-67 Kiel-Antigen Nr. 67

LCIS lobuläres Carcinoma in situ

LN Lobuläre Neoplasie

M. Musculus

MG Mammographie

Nll. Nodi lymphatici

Nn. Nervi

NST no special type, no special type

PE Probenentnahme

PR Progesteronrezeptor

Rr. Rami

TAD targeted axillary dissection

TDLU terminal duct lobular unit

V. Vena

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.