

EPIDEMIOLOGIE, RISIKOFAKTOREN, FRÜHERKENNUNG UND DIAGNOSTIK DES MAMMAKARZINOMS

Dr. med. Caroline Preuß, Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen

VNR: 2760909008851460016 | Gültigkeitsdauer: 01.10.2019 – 01.10.2020

1. EINLEITUNG

Brustkrebs ist mit jährlich rund 70.000 Neuerkrankungen die mit Abstand am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland [RKI 2017]. Bei Männern werden jährlich ca. 650 Brustkrebserkrankungen diagnostiziert. Für Frauen liegt die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens einen Tumor der Brustdrüse zu entwickeln, bei 12,9% [RKI 2017]. Jeder sechste Krebs-bedingte Todesfall bei Frauen ist auf ein Mammakarzinom zurückzuführen [RKI 2017]. Neben dem weiblichen Geschlecht ist das fortgeschrittene Alter ein bedeutender Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs. Außerdem haben Frauen mit einer familiären Belastung ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko. Weitere Einflussgrößen sind z. B. endogene und exogene hormonelle Faktoren, das reproduktive Verhalten und der Lebensstil [AGO 2019, Albert 2008]. Um Tumoren bereits in frühen Stadien zu erkennen, die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und so die Morbidität und Mortalität der Betroffenen zu senken, sind Früherkennungsmaßnahmen wie beispielsweise das Wahrnehmen von Vorsorgeuntersuchungen, die Selbstuntersuchung der Brust und die Teilnahme am Mammografie-Screening etc. von besonderer Bedeutung [S3-Leitlinie 2018].

Diese zertifizierte Fortbildung gibt Ihnen einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Daten, Risikofaktoren sowie die Früherkennung und Diagnostik von Brustkrebs.

2. ANATOMIE DER BRUST

Die im Wesentlichen aus dem Drüsenkörper sowie Fett- und Bindegewebe aufgebaute Brust findet sich bei beiden Geschlechtern auf dem großen Brustmuskel in Höhe der zweiten bis zur siebten Rippe. Während sich in der weiblichen Brust etwa 15–20 Drüsenlappen befinden, die radiär die Brustwarze umgeben, sind es beim Mann deutlich weniger [Sohn 2006, Stamm et al. 2015]. Die Zunahme von Brustdrüsengewebe beim Mann (Gynäkomastie) ist nur selten auf ein tumorbedingtes Geschehen zurückzuführen. Das Risiko für Männer, an einem Mammakarzinom zu erkranken, steigt durch die Vermehrung des Brustdrüsengewebes insgesamt

nicht [Fentiman et al. 2006]. Lediglich bei einer im Zuge des Klinefelter-Syndroms entstandenen Gynäkomastie ist das Brustkrebsrisiko deutlich, d. h. um etwa das 20-Fache, im Vergleich zu normalen Männern erhöht [Narula und Carlson 2007].

Die vollständige Ausbildung der Brustdrüsen der Frau beginnt mit der Thelarche. Form und Größe werden von individuellen genetischen Faktoren, dem Ernährungszustand, dem Alter sowie von hormonellen Einflüssen wie dem Menstruationszyklus, Schwangerschaft und Stillperioden bestimmt [Tscherne 1999]. Vor allem



während der Stillzeit erfüllen die Drüsen ihre Hauptfunktion und produzieren Milch. Nach der Menopause kommt es zur *Involutio mammae* mit vermehrter Umwandlung von Drüsengewebe zu Fettgewebe [Sohn 2006, Stamm et al. 2015].

Ausgehend von der Brustwarze erstrecken sich feine Lymphbahnen. Der Lymphabfluss aus der Brust erfolgt vorwiegend über eine individuelle Anzahl axillärer Lymphknoten, wobei der mediale Abschnitt der Brust auch über die parasternalen Lymphknoten drainiert wird [Schünke et al. 2014] (siehe Abb. 1).

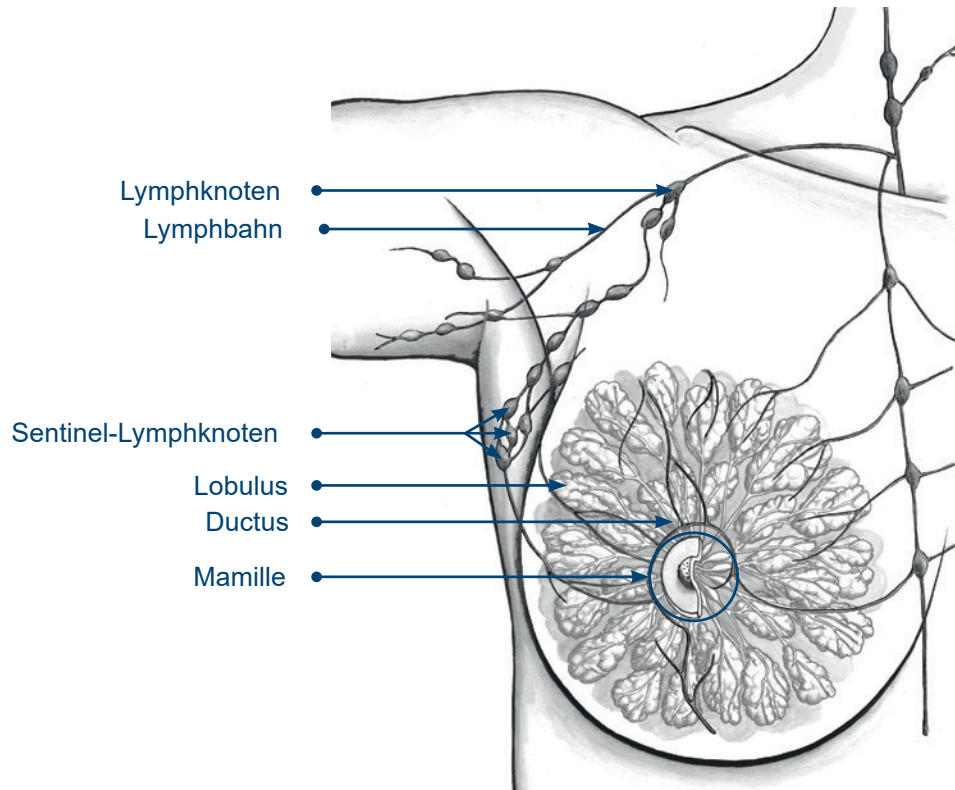


Abbildung 1: Aufbau der weiblichen Brust mit Darstellung der Drüsenlappen sowie den ableitenden Lymphbahnen und axillären und parasternalen Lymphknoten. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. M. W. Beckmann, Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen.

3. ERKRANKUNGEN DER BRUST

Von den drei Gewebetypen der Brust – dem Drüsen-, Fett- und Bindegewebe – kann jedes von Veränderungen betroffen sein.

3.1. Benigne Brustveränderungen

Bei bis zu 50% aller Frauen kommt es aufgrund hormoneller Schwankungen zu gutartigen Umbauvorgängen der Brustdrüse [Puls und Hosten 2010]. Im Rahmen einer **Mastopathie** proliferiert das Drüsen- und Bindegewebe übermäßig, was zu Milchgängerweiterungen und Zystenbildung führen kann. Diese sind dann als teils zystische, teils verhärtete, knotige Veränderung der Brust zu ertasten [Deutsche Krebsgesellschaft 2019]. Mehrheitlich ist eine Mastopathie nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden. Allerdings zeigt sich für bestimmte Formen mit atypischen Hyperplasien

eine relevante Risikozunahme [dkfz 2019]. Falls ein bösartiges Geschehen bildmorphologisch nicht sicher auszuschließen ist, sollte eine histologische Abklärung mittels Stanzbiopsie erfolgen.

Als häufiger gutartiger Tumor tritt das **Fibroadenom** vorwiegend bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter auf, hervorgehend aus Binde- und Drüsengewebe. Sofern das Wachstum der Läsion limitiert ist und keine Beschwerden vorliegen, ist die chirurgische Entfernung eines Fibroadenoms nicht notwendig. Das Risiko, an einem bösartigen Tumor zu erkranken, ist durch die Präsenz eines Fibroadenoms nicht wesentlich erhöht [American Cancer Society 2019, dkfz 2019]. Gleiches gilt für **Lipome** als gutartige Tumoren des Fettgewebes [Deutsche Krebsgesellschaft 2019, dkfz 2019].



Um gutartige von bösartigen Neubildungen abzugrenzen, sollte beim Auftreten neuer Läsionen und/oder rasch größenprogredienten Befunden die histologische Sicherung mittels Stanzbiopsie erfolgen.

3.2. Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial

Neben den beschriebenen Hyperplasien, bei denen gesundes Gewebe proliferiert, kann es in der Brustdrüse auch zu Gewebeproliferationen kommen, die mit einem erhöhten Risiko für ein assoziiertes duktales *Carcinoma in situ* (DCIS) oder der Entwicklung zu einem invasiven Mammakarzinom verbunden sind. Sie werden als Läsionen unklaren biologischen Verhaltens klassifiziert (B-Klassifikation: B3). Unter diese Risikoläsionen fallen Milchgangspapillome, die atypische duktales Epithelhyperplasie (ADH), die flache epitheliale Atypie (FEA), die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LN/LIN), die radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion, zellreiche fibroepitheliale Läsionen sowie der Phylloides tumor [S3-Leitlinie 2018].

Jedoch finden sich auch *Upgrade*-Raten in der Literatur von bis zu 30 % in Abhängigkeit der Art der jeweiligen Läsion (ADH, FEA und LN teils noch höher). Ein *Upgrade* bedeutet in dem Fall, dass eine biopsische gesicherte B3-Läsion nach operativer Entfernung im Sinne einer partiellen Exzision/offenen Biopsie ein simultan vorliegendes DCIS oder invasives Karzinom ergibt [Dillon et al. 2007, Houssami et al. 2007, Lee et al. 2003, Preibsch et al. 2018, Richter-Ehrenstein et al. 2018, Saladin et al. 2016, Toneygutti et al. 2010]. Zusätzlich zeigte eine Studie, dass eine positive Familienanamnese bezüglich Brustkrebs einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Brustkrebserkrankung nach einer gutartigen Veränderung der Brust/B3-Läsion darstellt [Hartmann et al. 2005].

Das therapeutische Vorgehen sollte sich gemäß aktuellen Leitlinien an den mittels Stanz-/Vakuumbiopsie gewonnenen histologischen Befunden orientieren [S3-Leitlinie 2018].

Milchgangspapillome fallen häufig klinisch durch klare, teils milchige Flüssigkeitssekretion aus der Brustwarze außerhalb der Stillperiode auf. Morphologisch handelt es sich um meist gutartige, papilläre Wucherungen in den Milchgängen. Ein *Upgrade* bzw. Übergang zu einem papillären Mammakarzinom ist möglich, wobei die Wahrscheinlichkeit vor allem bei Papillomen mit Atypien erhöht ist [S3-Leitlinie 2018, Wen und Cheng 2013]. Die Notwendigkeit der operativen Entfernung wird aktuell in Fachkreisen diskutiert. Die aktuelle Leit-

linie empfiehlt zur maximalen Sicherheit die Exzision des Befundes, alternativ die Vakuumbiopsie [Holley et al. 2012, Liberman et al. 2006, Rageth et al. 2016, Shouhed et al. 2012, Skandarajah et al. 2008]. Bildmorphologisch ähnlich zu den Fibroadenomen präsentieren sich **Phylloides tumoren**, die größtenteils gutartig sind, aber in bis zu 16 % respektive 9 % aller Fälle jedoch als *Borderline*- oder maligne Läsion eingestuft werden. Für Letztere wird unabhängig vom Grading eine Exzision mit Randabstand von mindestens 5 mm empfohlen, um das Rezidivrisiko zu minimieren [AGO 2019].

3.3. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das DCIS gilt als Präkanzerose und geht mit Veränderungen der Milchgänge bei erhaltener Basalzellschicht einher. Das bedeutet, dass die Zellveränderungen auf das Epithel der Milchgänge beschränkt sind und nicht invasiv in umliegendes Gewebe eingedrungen sind. Aufgrund der starken Heterogenität der DCIS ist eine Risikoabschätzung für die Progression zu einem Mammakarzinom nicht verlässlich möglich. Generell gilt, dass abhängig vom Grading und Subtyp sowie der Läsionsgröße ein recht unterschiedliches Malignitätspotenzial besteht [S3-Leitlinie 2018].

3.4. Mammakarzinome

Invasive Karzinome ohne speziellen Typ (Abkürzung: NST), die aus Zellen der Milchgänge hervorgehen und ehemals als invasiv-duktales Karzinome bezeichnet wurden, stellen mit etwa 75 % Anteil an allen Brustkrebserkrankungen die histologisch häufigste Form des Mammakarzinoms dar. Die übrigen 25 % der Mammakarzinome sind **invasive Karzinome mit speziellem Typ**, unter denen das invasiv-lobuläre Karzinom ausgehend von den Drüsenläppchen mit etwa 15 % den größten Anteil ausmacht. Weitere spezielle Typen sind u. a. das tubuläre, das muzinöse und das medulläre Karzinom [Sinn und Kreipe 2013, Wörmann et al. 2018]. Ebenfalls zu den selteneren Brustkrebserkrankungen zählt das **Paget-Karzinom** im Bereich der Brustwarze, das häufig von einem DCIS oder einem invasiven duktales Mammakarzinom ausgeht [Lloyd und Flanagan 2000].

Tumoren der Brust können lymphogen und/oder hämatogen metastasieren oder *per continuitatem* in umliegendes Gewebe einwachsen (z. B. Sternum, Rippen, Thoraxwand). Die lymphogene Metastasierung der Brust findet meist über den axillären Lymphabfluss statt, zum kleineren Teil auch über die parasternalen Lymphknoten des *A. mammaria interna*-Gebiets. Abhängig von der anatomischen Lage werden die ipsilateralen axillären Lymphknoten in Level I–III eingeteilt. Das Befallsmuster und die Anzahl der betroffenen Lymphknoten



der jeweiligen Level sind prognostisch bedeutsam. So sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Frauen mit Mammakarzinom abhängig von der Anzahl der

betroffenen Lymphknoten von 80 % bei ein bis drei betroffenen Lymphknoten auf nur noch 35 % bei mehr als zehn befallenen Lymphknoten [Schreer et al. 2015].

4. EPIDEMIOLOGIE

Die absolute Zahl der Brustkrebserkrankungen in Deutschland ist seit 1980 um 67 % auf 57.000 Fälle im Jahr 2004 angestiegen [RKI 2010]. Im Jahr 2005 kam es wegen der flächendeckenden Einführung des Mammografie-Screenings zu einem sprunghaften Anstieg der Erkrankungsraten, die jedoch seit 2009 wieder rückläufig sind. Gleichwohl ist Brustkrebs mit 69.220 Neuerkrankungen im Jahr 2014 immer noch die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau [RKI 2017]. Im gleichen Jahr wurde lediglich bei 650 Männern ein Tumor der Brustdrüse diagnostiziert. Für das Jahr 2018 wurde für den weiblichen Teil der Bevölkerung mit rund 71.900 Neuerkrankungen gerechnet, während für die in der Bundesrepublik lebenden Männer etwa 700 Fälle von Brustkrebs prognostiziert wurden [RKI 2017]. Die absoluten Zahlen von 2018 liegen gegenwärtig noch nicht vor.

Jede achte Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [RKI 2017]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt hierbei bei 64 Jahren. In rund 30 % der Fälle sind die Frauen bei der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms jünger als 55 Jahre. Männer sind überwiegend erst in höherem Alter, d. h. mit durchschnittlich 71 Jahren, von der Erkrankung betroffen [RKI 2017]. Obwohl die absoluten Erkrankungszahlen seit den 1980er Jahren angestiegen sind, haben sich die Überlebenschancen der Betroffenen dank Fortschritten in der Diagnostik und Therapie deutlich verbessert. Lag die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate Anfang der 1980er Jahre noch bei 69 %, hat sie sich auf 81 % zu Anfang dieses Jahrtausends und zuletzt auf 88 % im Jahr 2014 verbessert [RKI 2010, RKI 2017]. Trotz des Rückgangs der altersstandardisierten Sterberaten war die absolute Zahl der Sterbefälle mit etwa 18.000 jährlich seit 1990 bis ins Jahr 2015 konstant. Somit bleiben Tumoren der Brustdrüse mit 17,4 % immer noch die prozentual häufigste Krebs-bedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland [RKI 2017].

5. RISIKOFAKTOREN

Allen voran ist das **weibliche Geschlecht** der führende Risikofaktor für Brustkrebs – nur 0,5–1 % der Brustkrebserkrankungen betreffen Männer [RKI 2017]. Für beide Geschlechter gleichermaßen ist als wichtigster populationsbezogener Risikofaktor das **Alter** zu nennen [AGO 2019, Albert 2008, S3-Leitlinie 2018]. Insbesondere bei Frauen steigt das Erkrankungsrisiko mit fortschreitendem Alter an. Während die Wahrscheinlichkeit einer Brustkrebsdiagnose in den folgenden zehn Jahren bei den 35-jährigen Frauen noch unter 1 % liegt, steigt sie auf 2,1 % im Alter von 45 Jahren und auf 3,0 % und 3,6 % für Frauen im Alter von 55 bzw. 65 Jahren [RKI 2017]. Der dritte wesentliche Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms ist die **familiäre Belastung mit Brustkrebs** [AGO 2019, Albert 2008]. Beispielsweise haben Frauen mit zwei oder mehr Brustkrebsfällen in der Verwandtschaft ein zweieinhalbfach höheres Erkrankungsrisiko als jene ohne Brustkrebserkrankungen in der Familienanam-

nese [Brewer et al. 2017]. Insbesondere bei einem Nachweis einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen ist das Lebenszeitrisko für die Entstehung eines Mammakarzinoms mit bis zu 60–72 % deutlich erhöht [Kuchenbaecker et al. 2017, S3-Leitlinie 2018]. Zudem besteht für die Betroffenen eine Wahrscheinlichkeit von 40 %, ein kontralaterales Mammakarzinom, und eine Wahrscheinlichkeit von 16–55 %, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln [S3-Leitlinie 2018].

Neben den erwähnten drei Hauptrisikofaktoren Geschlecht, Alter und familiäre Belastung nehmen zahlreiche weitere Risikofaktoren mehr oder weniger starken Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit.



Vorangegangene Brustkrebserkrankungen, insbesondere wenn diese vor dem 50. Lebensjahr auftraten, sind mit einem um bis zu neunmal höheren Risiko für die Ausbildung eines kontralateralen Karzinoms verbunden [Adami et al. 1985]; Krebserkrankungen im Kindesalter sogar mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 20. Auch Bestrahlungen im zehnten bis 16. Lebensjahr (z. B. Thoraxbestrahlung bei Morbus Hodgkin) erhöhen das Erkrankungsrisiko um das 10- bis 24-Fache [Albert 2008, Schellong et al. 2014].

Benigne Brustveränderungen ohne Atypien erhöhen das Brustkrebsrisiko moderat um den Faktor 1,5–2. Läsionen mit Atypien sind hingegen mit einer mehr als vierfachen Risikoerhöhung assoziiert [Albert 2008, Hartmann et al. 2005]. Ein noch höheres relatives Risiko für Brustkrebs besteht bei einem prämenopausalen DCIS (Faktor 5).

Einen ebenfalls wesentlichen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat die **Dichte des Brustgewebes**. Je höher der Anteil an Drüsen- und Bindegewebe, desto höher stellt sich die Dichte der Brust in der Mammografie dar und umso höher ist auch die Wahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom [Albert 2008, Assi et al. 2011]. Abhängig von den durchgeführten Studien und den darin zugrunde gelegten Kategorisierungssystemen wird für Frauen mit hoher Brustdichte (Wolfe-Typ DY, *Volpara density grade 4*) im Vergleich zu Frauen mit geringer Brustdichte eine Erhöhung des relativen Risikos um das Vier- bis Achtfache angegeben [Albert 2008, McCormack und dos Santos Silva 2006, Nazari und Mukherjee 2018, Wanders et al. 2017].

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Faktoren können sowohl endogene hormonelle Einflüsse als auch exogen zugeführte Hormone das Brustkrebsrisiko erhöhen. So steigern sowohl eine **frühe erste** als auch eine **späte letzte Regelblutung, Kinderlosigkeit, ein höheres Alter bei der ersten Geburt** (> 30 Jahre) und **fehlende Laktation** das relative Risiko für Brustkrebs um das Eineinhalb- bis Dreifache [Al-Ajmi et al. 2018, Albert 2008, CGHFBC 2012, Ewertz et al. 1990, Kapil et al. 2014, McCredie et al. 1998, Talamini et al. 1996]. Auch ein vergleichsweise **hoher Body-Mass-Index** nach der Menopause erhöht das Brustkrebsrisiko (relatives Risiko [RR]: 1,5–2), was auf die gesteigerte endogene Östrogenproduktion zurückzuführen ist [Albert 2008, Guo et al. 2018]. Ein **Diabetes mellitus** scheint sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen mit einer moderaten Erhöhung des Brustkrebsrisikos (RR: 1,13) assoziiert zu sein, wobei das erhöhte Erkrankungsrisiko wahrscheinlich vor allem auf eine

bestehende Adipositas und nicht unbedingt auf den Diabetes mellitus selbst zurückzuführen ist [Bota et al. 2018, Keum et al. 2015].

Während der Einnahme **oraler Kontrazeptiva** ist das relative Brustkrebsrisiko um den Faktor 1,25 und somit leicht erhöht, wobei das Risiko nach dem Absetzen der Hormone kontinuierlich sinkt und zehn Jahre nach Beendigung der Einnahme keine relevante Risikosteigerung mehr feststellbar ist [Kahlenborn et al. 2006]. Verschiedene Studien belegen außerdem einen Zusammenhang zwischen einer **Hormonersatztherapie** (HRT) und einem erhöhten Risiko für Brustkrebs. So haben Frauen unter HRT ein bis zu zweimal höheres Erkrankungsrisiko als Frauen, die keine Hormone einnehmen. Für Frauen, die in der Vergangenheit eine HRT einnahmen, zeigte sich in einer aktuellen Studie keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos im Vergleich zu Frauen, die nie eine HRT eingenommen hatten [Salagame et al. 2018, Salagame et al. 2016].

Regelmäßiger **Alkoholkonsum** steigert ebenfalls das Brustkrebsrisiko. Das Ausmaß des Anstiegs ist dabei abhängig von der täglich konsumierten Alkoholmenge. Mit jedem Glas (ca. 10g Alkohol) pro Tag mehr erhöht sich das relative Risiko um 7% gegenüber Nichttrinkerinnen. Frauen, die täglich mehr als 45 g Alkohol zu sich nehmen, haben ein um den Faktor 1,46 erhöhtes Erkrankungsrisiko [CGHFBC 2002]. Im Gegensatz zu den negativen Auswirkungen von Alkohol auf die Krebswahrscheinlichkeit ist ein Zusammenhang von **Tabakrauchen** mit einer substanziellen Risikosteigerung für die Entstehung eines Mammakarzinoms nicht eindeutig nachgewiesen [CGHFBC 2002].

5.1. Krebspersönlichkeit

Wissenschaftliche Studien konnten bislang keinen Kausalzusammenhang von Depression oder einer "Krebspersönlichkeit" mit der Entstehung von Krebs nachweisen. Dennoch ist ein Einfluss der Psyche auf die Krankheitsentstehung sekundär möglich. So ist der Umgang mit psychischen Belastungen oder Traumata abhängig vom persönlichen Sucht- und Risikoverhalten. Menschen, die dazu neigen, seelische Probleme oder Stress mit Alkohol, Rauchen oder Essen zu bekämpfen, haben einhergehend mit diesen die Krebsentstehung nachweislich fördernden Faktoren ein höheres Erkrankungsrisiko [Rensing und Rippe 2009].

5.2. Risikobewertung und -beratung

Das Abschätzen des Erkrankungsrisikos für das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms innerhalb der nächsten fünf Jahre sowie des Lebenszeitrisikos



ist beispielsweise möglich anhand des *Breast Cancer Risk Assessment Tools* (<https://bcrisktool.cancer.gov/>) basierend auf dem *Gail Model*. Der Berechnung zugrunde gelegt werden die individuelle medizinische und reproduktive Vorgeschichte und die Familienanamnese bezüglich Brustkrebs [NCI 2018]. Das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs nutzt BOADICEA als Risikomodell zur Berechnung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten für Brustkrebs und Eierstockkrebs.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung sollte allen Frauen mit einer hohen Risikokonstellation, d. h. einem relativen Risiko > 5 , eine individuelle Risikoberatung, insbesondere zur weiterführenden Diagnostik bei einer eventuellen genetischen Prädisposition, angeboten werden. Mit Frauen, die ein niedriges oder mittleres relatives Risiko (< 2 bzw. $2-4$) haben, ist ein individuelles Vorgehen im Zuge der normalen Früherkennung zu besprechen [Albert 2008]. Eine intensiviertere Früherkennung können auch gesunde Angehörige bis zum 50. Lebensjahr bekommen, wenn ihre Brustkrebserkrankungswahrscheinlichkeit bei mindestens 5 % für die nächsten zehn Jahre liegt [Wunderle 2019]. Generell gilt, dass eine mögliche familiäre Belastung zu evaluieren ist,

um den betroffenen Frauen eine genetische Beratung für hereditäre Mammakarzinome anzubieten [Albert 2008]. Etwa 30 % aller an Brustkrebs erkrankten Frauen weisen eine familiäre Belastung auf [Albert 2008]. Bei rund 25 % der Frauen mit von Brust- oder Eierstockkrebs betroffenen Familienmitgliedern ist eine Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen nachweisbar [Kast et al. 2016]. Daneben sind noch einige weitere Risikogene identifiziert worden, die ebenfalls mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden sind. Während Mutationen im *CHEK2*-Gen nur zu einem moderaten Risikoanstieg für deren Trägerinnen führen [Cybulski et al. 2004, S3-Leitlinie 2018], ist für Frauen mit *PALB2*-Mutationen von einem ebenfalls hohen Brustkrebsrisiko auszugehen [Antoniu et al. 2014, S3-Leitlinie 2018]. Die Risikoabschätzung für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation mittels verschiedener Risikokalkulationsmodelle ist noch nicht ausreichend validiert [Albert 2008]. Daher erfolgt die Identifizierung jener Frauen, denen eine genetische Testung angeboten werden sollte, anhand definierter Kriterien aus der Familienanamnese, die auf einer 10%igen Nachweiswahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation beruhen (siehe Tabelle 1) [Moyer und U. S. Preventive Services Task Force 2014, S3-Leitlinie 2018].

Tabelle 1: Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung; modifiziert nach [Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2019, Moyer und U. S. Preventive Services Task Force 2014, S3-Leitlinie 2018, Wunderle 2019].

Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn in einer Linie der Familie

- ≥ 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind
- ≥ 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- ≥ 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt sind
- ≥ 1 Frau an Brust- und mindestens 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt ist
- ≥ 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist
- ≥ 1 Frau vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt ist
- ≥ 1 Frau vor dem 51. Lebensjahr an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist
- ≥ 1 Mann an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt ist
- ≥ 1 Frau vor dem 50. Lebensjahr an triple-negativem Brustkrebs erkrankt ist
- ≥ 1 Frau vor dem 80. Lebensjahr an Eierstockkrebs erkrankt ist



6. PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG

Allgemeine Empfehlungen zur primären Prävention eines Mammakarzinoms (= Verhinderung der Erkrankung) basieren auf möglichen Erkrankungsursachen und -risiken. Einen positiven Einfluss auf die Senkung des Brustkrebsrisikos haben demnach die Reduzierung von Übergewicht, bewusste Ernährung mit wenig tierischen Fetten, Einschränkung des Alkoholgenusses und regelmäßige körperliche Betätigung [Albert 2008]. Für gesunde *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen kann eine prophylaktische beidseitige Mastektomie in Erwägung gezogen werden, um die Brustkrebsinzidenz zu senken. Dieser Eingriff kann das Risiko der operierten Frauen, in den folgenden Jahren an Brustkrebs zu erkranken, um mindestens 90 % reduzieren [Rebeck et al. 2004]; ob und in welchem Maße die Brustkrebs-spezifische und die Gesamtsterblichkeit durch die prophylaktische Mastektomie gesenkt werden können, bleibt jedoch noch zu klären [Preuß et al. 2019, Rhiem und Schmutzler 2014, S3-Leitlinie 2018].

Die Sekundärprävention von Brustkrebs entspricht der Früherkennung und hat das Ziel, bereits Brustkrebsvorstufen und Tumoren in frühen Tumorstadien zu erkennen. Hierdurch können die Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit von Tumorstadium und Histologie minimiert werden, einhergehend mit einer geringeren Morbidität und Mortalität [Albert 2008, Bromham et al. 2017, S3-Leitlinie 2018].

6.1. Maßnahmen zur Früherkennung

Durch die regelmäßige **Selbstuntersuchung** der Brüste können Frauen auffällige Befunde in der Brust selbst entdecken. Der beste Zeitpunkt ist etwa eine Woche nach Beginn der letzten Menstruation, wenn die Brust besonders weich ist. Die 2018 aktualisierte Leitlinie weist darauf hin, dass das monatliche Abtasten der Brust nicht als alleinige Früherkennungsmaßnahme zu nutzen ist [S3-Leitlinie 2018], da die Selbstuntersuchung auch bei regelmäßiger Anwendung und nach fachlicher Anweisung nicht geeignet ist, die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Gleichzeitig ist es wahrscheinlicher, dass bei einer auffälligen Selbstuntersuchung eine Gewebeprobeentnahme erfolgt, die einen gutartigen Befund ergibt [Baxter und Canadian Task Force on Preventive Health Care 2001, Kösters und Gøtzsche 2003]. Frauen sollten dennoch angehalten werden, sich mit Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen; Symptome oder Veränderungen der Brust sollten Anlass für eine ärztliche Konsultation sein. Dazu zählen: Hautveränderungen wie Erythreme, Ekzeme, "Orangenhaut", Mamillensekretion, asymmetrische

Verdichtungen, tastbare Veränderungen mit und ohne Schmerzen [Albert 2008].

Alle Frauen sollten ab dem 30. Lebensjahr einmal jährlich im Rahmen der gesetzlichen Früherkennung die klinische Brustuntersuchung, bestehend aus einer Inspektion und Palpation der Brüste sowie der Beurteilung des Lymphabflusses, wahrnehmen. Durch diese Maßnahme können auch mammografisch nicht erfassbare Tumoren entdeckt werden [Albert 2008]. Abhängig von der Kategorisierung des Befundes als "unauffällig", „kontrollbedürftig“ oder "abklärungsbedürftig" schließen sich gegebenenfalls weitere bildgebende oder histologische Untersuchungen an [Albert 2008, S3-Leitlinie 2018].

Das Mammografie-Screening ist laut aktueller Leitlinie nachweislich die einzige Methode, die mit einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit verbunden ist [Albert 2008, S3-Leitlinie 2018]. Basierend auf randomisierten Studien wird von einem durchschnittlichen Mortalitätsrückgang von 20 % über alle Altersgruppen hinweg ausgegangen [Lauby-Secretan et al. 2015, Myers et al. 2015, Pace und Keating 2014, S3-Leitlinie 2018]. Seit dem Jahr 2005 werden alle Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren jedes zweite Jahr zum Mammografie-Screening eingeladen. In dieser Altersgruppe überwiegt der Nutzen eindeutig die potenziellen Risiken: Bei einer regelmäßigen Teilnahme ist für diese Frauen ein Rückgang der Sterblichkeit gegenüber Nicht-Teilnehmerinnen zu erwarten, während das von der Strahlenexposition ausgehende Risiko, die Zahl der Überdiagnosen und auch der falsch positiven Befunde verhältnismäßig gering ist. Auch für Frauen im Alter von 40–49 Jahren ist die Nutzen-Schaden-Bilanz positiv, wenn auch geringer als in der ausgewiesenen Zielgruppe des nationalen Screening-Programms. Ebenso gilt die fortdauernde Mortalitätsreduktion durch das Mammografie-Screening bis zum 74. Lebensjahr als gesichert [Lauby-Secretan et al. 2015, S3-Leitlinie 2018].

Mehr als die Hälfte der Brustkrebsneuerkrankungen wird dank des gesetzlichen Früherkennungsprogramms bereits in frühen Tumorstadien (TNM-Klassifikation: T1) entdeckt. Durch die Einführung des flächendeckenden Mammografie-Screenings ist vor allem in der Altersgruppe der 50- bis 69-jährigen Frauen der Anteil der bereits in Stadium T1 entdeckten Mammakarzinome mit 63 % hoch [RKI 2017].



6.2. Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

Eine erhöhte mammografische Dichte stellt einen unabhängigen, moderaten Risikofaktor für Brustkrebs dar [McCormack und dos Santos Silva 2006]. Da die Sensitivität der Mammografie umso geringer ist, je höher die Brustdichte ist, kann den betroffenen Frauen eine ergänzende Bildgebung mittels Sonografie angeboten werden. In dieser Patientengruppe kann die Sensitivität zusätzlich durch die Anwendung der Tomosynthese (3D-Mammografie) erhöht werden. Sequenzielle Aufnahmen aus verschiedenen Winkeln ermöglichen eine 3D-Darstellung der Brust und reduzieren damit Überlagerungen von Gewebestrukturen, die Anlass für falsche Befunde sein können [Lenzen-Schulte 2017]. Bei sehr dichtem Drüsenparenchym kann gegebenenfalls die ergänzende Durchführung einer Magnetresonanztomografie in Erwägung gezogen werden. Jedoch scheint hier die Rate falsch positiver Befunde erhöht zu sein [O'Flynn et al. 2015]. Ein Brustkrebs-Screening ausschließlich mittels Magnetresonanztomografie sollte aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage auch nicht erfolgen [Lee et al. 2010, Saslow et al. 2007].

Frauen mit einer erblichen Vorbelastung erkranken früher an Brustkrebs als Frauen ohne entsprechende Veranlagung. Da die üblichen Früherkennungsmaßnahmen für Frauen mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht ausreichend sind, sollte bei Frauen mit nachgewiesener pathogener *BRCA1/2*-Mutation eine intensiviertere Früherkennung mittels Magnetresonanztomografie ab dem 25. Lebensjahr und zusätzlichen Mammografien ab dem 40. Lebensjahr (gegebenenfalls auch früher) an spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs erfolgen. Eine intensiviertere Früherkennung kann auch bei Frauen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$ sinnvoll sein [S3-Leitlinie 2018]. Die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfiehlt diese zudem Überlebenden eines Morbus Hodgkin, bei denen im Alter von neun bis 18 Jahren eine Mantelfeldbestrahlung durchgeführt wurde [AGO 2019].

7. DIAGNOSTIK

7.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Zunächst erfolgt bei Verdacht auf ein Mammakarzinom eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese. Diese umfasst die Frage nach Begleiterkrankungen, vorherigen onkologischen Erkrankungen auch im Kindesalter, Medikamenten und explizit die Frage nach der Einnahme von Hormonpräparaten in der Gegenwart und auch zurückliegend. Bei der Anamneseerhebung sollte zudem nach selbst erhobenen Befunden und Veränderungen der Brust, Brustwarzen und Lymphknoten gefragt werden. Ebenso ist das Vorliegen einer B-Symptomatik mit unklarem Fieber, Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust abzufragen.

Anschließend folgt die gründliche klinische Untersuchung.

Bei der **Inspektion** werden der Zustand der Haut und makroskopische Veränderungen der Brust, Brustwand und ggf. weiteren betroffenen Körperpartien wie Hals und Rücken untersucht. Zu beurteilen sind Haut und Brustwarzen bezüglich Einziehungen, Vorwölbungen, Entzündungen, nicht abheilenden Wunden, Rötungen, Orangenhaut, Veränderung der Form und Größe, Sekretion aus der Brustwarze, Schwellungen in der Achselhöhle oder am Halsbereich. Idealerweise sollte die Beurteilung in verschiedenen Positionen (z. B. mit und ohne Elevation der Arme, Stehen/Liegen) erfolgen, da sich Befunde in den unterschiedlichen Positionen unterschiedlich darstellen können.



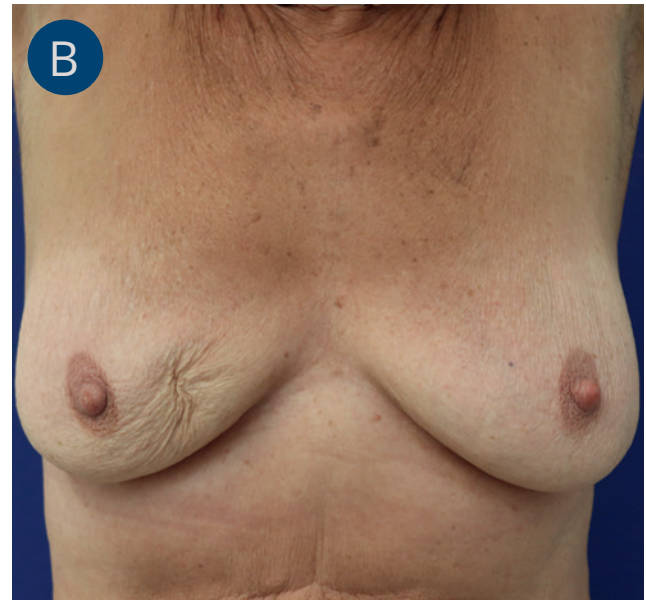
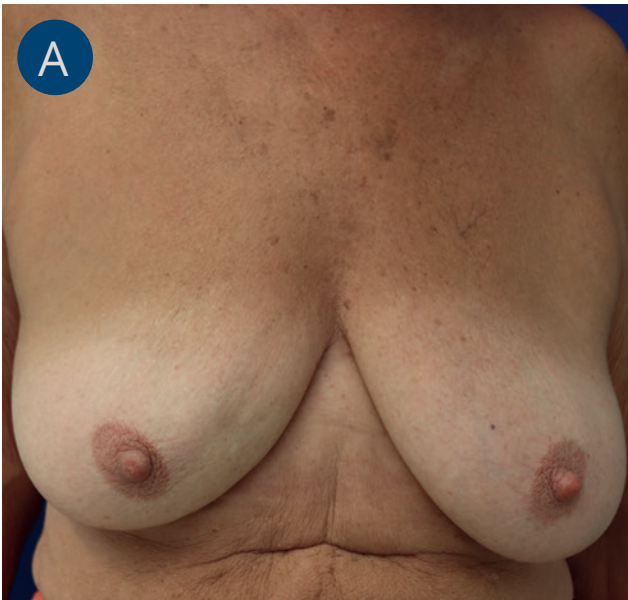


Abbildung 2: Darstellung eines Mammakarzinoms der rechten Brust bei der klinischen Untersuchung ohne (A) und mit Elevation der Arme (B). Mit freundlicher Genehmigung von Prof. M. W. Beckmann, Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen.

Bei der **Palpation** sind ebenfalls mehrere Punkte zu berücksichtigen. Zur Untersuchung gehören sowohl beide Mammae als auch die Lymphabflussgebiete beidseits. Hier ist wichtig, neben den axillären Lymphabflussgebieten ebenfalls die infra- und supraclaviculären Lymphknoten zu palpieren. Der Untersucher sollte immer die gleiche Untersuchungstechnik und -Reihenfolge einhalten, um möglichst standardisiert vorzugehen und auch unter Stress und Zeitdruck keinen Punkt zu vergessen. Die Beurteilung einer Raumforderung in der Brust oder der Lymphknoten sollte ebenfalls immer nach dem gleichen Schema erfolgen. Wichtig ist beispielsweise die Beurteilung, ob ein Befund glatt oder unscharf begrenzt ist, ob eine gute Abgrenzung/Verschieblichkeit zur Haut bzw. Thoraxwand/-Muskulatur besteht, ob es sich um einen oder mehrere Befunde handelt und ob vergrößerte oder suspekt veränderte Lymphknoten vorliegen.

7.2. Bildgebende Diagnostik

Für alle Patienten mit unklaren oder verdächtigen Befunden der Brust sind die Mammografie und die Mammasonografie (= komplementäre Mammadiagnostik) die bildgebenden Verfahren der Wahl. Liefern diese bildgebenden Verfahren keine eindeutigen Ergebnisse, können zusätzlich verschiedene nicht-invasive wie auch invasive diagnostische Methoden genutzt werden. Zu nennen sind hier die 3D-Mammografie (Tomosynthese), die Magnetresonanztomografie mit Kontrastmittelgabe und die Galaktografie.

Die Abklärung suspekter Befunde der Brust sollte in einem zertifizierten Brustzentrum erfolgen.

7.3. Interventionelle Abklärung

Stanz- und Vakuumbiopsie sind die abklärenden Maßnahmen der Wahl, wobei die Art, Größe, Lage und Beschaffenheit des Befundes über das Verfahren entscheidet. Mit beiden Methoden lässt sich ausreichend Gewebe für die histopathologische und gegebenenfalls die immunhistochemische Untersuchung gewinnen. Die Feinnadelpunktion sollte nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden, da hier oft nur wenige Zellen zur Durchführung einer zytologischen Untersuchung gewonnen werden können und häufig noch weitere Diagnostik (wie beispielsweise eine Stanzbiopsie) notwendig wird. Die histologische Aufarbeitung entnommener Gewebeprobe und die daraus gewonnenen histopathologischen und immunhistochemischen Ergebnisse erlauben eine gezielte Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens.

7.4. Histopathologische Beurteilung

Vor allem der Hormonrezeptorstatus des Mammakarzinoms ist ein wichtiger prognostischer Faktor und bestimmt die Auswahl der geeigneten systemischen Therapie. Daher werden beim invasiven Mammakarzinom der Östrogenrezeptor(ER)- und Progesteronrezeptor(PR)-Status sowie der *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*(HER2)-Status im Zuge der Primärdiagnostik ermittelt. In bis zu 78% der Mammakarzinomfälle wird entweder einer oder es werden beide Hormonrezeptoren in den Tumoren exprimiert

[Setiawan et al. 2009]. Die HER2-Positivitätsrate aller getesteten Tumoren beträgt etwa 15 % [Rüschhoff et al. 2017]. Zusätzlich sollte der Proliferationsindex anhand

des Ki67-Antigens bestimmt werden, um die prognostische Einschätzung zu verbessern [S3-Leitlinie 2018].

8. FAZIT

Das Mammakarzinom ist bei Frauen in Deutschland immer noch die häufigste Krebs-bedingte Todesursache. Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe des Lebens an einem Tumor der Brustdrüse. Neben dem weiblichen Geschlecht und einer erblichen Veranlagung ist das fortgeschrittene Alter einer der wichtigsten Risikofaktoren. Mehr als zwei Drittel aller Neuerkrankungen werden bei Frauen über 55 Jahren diagnostiziert. Dank der Einführung des nationalen Mammografie-Screening-Programms werden Tumoren der Brustdrüse insbesondere in der Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen in mehr als der Hälfte der Fälle bereits in frühen Tumorstadien entdeckt.

In Risikokollektiven für Brustkrebs, zum Beispiel aufgrund einer familiären Hochrisikosituation, sollte frühzeitig die intensivierete Früherkennung gemäß den geltenden Empfehlungen der S3-Leitlinie und des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs erfolgen.

Durch eine suffiziente primäre und sekundäre Prävention ergibt sich die Möglichkeit, Brustkrebserkrankungen zu verhindern oder in einem frühen Stadium zu erkennen. Hierdurch können in Abhängigkeit der Tumorbiologie schonende und erfolgversprechende Therapiekonzepte verfolgt werden, was sich wiederum positiv auf die Lebensqualität, die Morbidität und die Reduzierung der Brustkrebssterblichkeit auswirkt.

9. REFERENZEN

- AGO. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. 2019. <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/> abgerufen am: 27.06.2019
- Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, et al. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLoS One* 2018;13(7):e0201097
- Albert US. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/077-001_S3_Brustkrebs-Fruherkennung_lang_02-2008_02-2011.pdf, abgerufen am: 12.12.2018
- American Cancer Society. 2019. <https://www.cancer.org/>, abgerufen am: 04.01.2019
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371(6):497–506
- Baxter N, Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care. 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164(13):1837–46
- Bota M, Autier P, Boyle P. The risk of breast cancer in women with diabetes. 2018;67(Supplement 1):180-OR
- Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):193–200
- Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004561
- CGHFBC (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer). Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002;87(11):1234–45
- CGHFBC (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncology* 2012;13(11):1141–51
- Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):1131–5
- Deutsche Krebsgesellschaft. Onko Internetportal. 2019. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/diagnose/befund.html>, abgerufen am: 04.01.2019
- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Indikatoren für einen Gentest. 2019. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/gentest-einschlusskriterien/>, abgerufen am: 27.06.2019
- Dillon MF, McDermott EW, Hill AD, et al. Predictive value of breast lesions of "uncertain malignant potential" and "suspicious for malignancy" determined by needle core biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):704–11
- dkfz. Deutsches Krebsforschungszentrum. Krebsinformationsdienst. 2019. <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/gutartige-brustveraenderungen.php>, abgerufen am: 04.01.2019
- Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46(4):597–603
- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367(9510):595–604
- Guo W, Key TJ, Reeves GK. Adiposity and breast cancer risk in postmenopausal women: Results from the UK Biobank prospective cohort. *Int J Cancer* 2018;143(5):1037–46
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229–37
- Holley SO, Appleton CM, Farria DM, et al. Pathologic outcomes of nonmalignant papillary breast lesions diagnosed at imaging-guided core needle biopsy. *Radiology* 2012;265(2):379–84
- Houssami N, Ciatto S, Bilous M, et al. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer* 2007;96(8):1253–7
- Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, et al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10):1290–302



- Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, et al. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian J Cancer* 2014;51(4):571–6
- Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016;53(7):465–71
- Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2)
- Kösters JP, Göttsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 10.1002/14651858.CD003373(2):CD003373
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402–16
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372(24):2353–8
- Lee AHS, Denley HE, Pinder SE, et al. Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). *Histopathology* 2003;42(4):331–6
- Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: Recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *Journal of the American College of Radiology* 2010;7(1):18–27
- Lenzen-Schulte M. Brustkrebsscreening: Tomosynthese ante portas. *Dtsch Arztebl* 2017;114(13):A-632 / B-545 / C-31
- Lieberman L, Tornos C, Huzjan R, et al. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *American Journal of Roentgenology* 2006;186(5):1328–34
- Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol* 2000;53(10):742–9
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159–69
- McCredie M, Paul C, Skegg DC, et al. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 1998;76(2):182–8
- Moyer VA, U. S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160(4):271–81
- Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: A systematic review. *JAMA* 2015;314(15):1615–34
- Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(2):497–519
- Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2018;25(3):259–67
- NCI (National Cancer Institute). 2018. <https://www.cancer.gov/>, abgerufen am: 09.01.2019
- O'Flynn EAM, Ledger AEW, deSouza NM. Alternative screening for dense breasts: MRI. *American Journal of Roentgenology* 2015;204(2):W141-W19
- Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014;311(13):1327–35
- Preibsch H, Wanner LK, Staebler A, et al. Malignancy rates of B3-lesions in breast magnetic resonance imaging - do all lesions have to be excised? *BMC medical imaging* 2018;18(1):27-
- Preuß C, Heindl F, Hein A, et al. Primäre Prävention – Mamma- und Genitalkarzinome. *Frauenheilkunde Up2date* 2019;13(1):23–36
- Puls R, Hosten N (Hrsg.). *Ganzkörper-MRT-Screening: Befunde und Zufallsbefunde*. ABW Wissenschaftsverlag. Berlin, 2010
- Rageth CJ, O'Flynn EA, Comstock C, et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast cancer research and treatment* 2016;159(2):203–13
- Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study group. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(6):1055–62
- Rensing L, Rippe V. Ist psychischer Stress ein Risikofaktor bei der Entstehung und Entwicklung von Tumoren? *Onkologie* 2009;15(8):784–91
- Rhiem K, Schmutzler R. Impact of prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Care* 2014;9(6):385–9
- Richter-Ehrenstein C, Maak K, Roger S, et al. Lesions of "uncertain malignant potential" in the breast (B3) identified with mammography screening. *BMC Cancer* 2018;18(1):829
- RKI (Robert Koch Institut). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Online verfügbar unter <https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevaleanz.pdf>, abgerufen am: 12.12.2018
- RKI (Robert Koch Institut). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 12.12.2018
- Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. *Mod Pathol* 2017;30(2):217–26
- S3-Leitlinie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf, abgerufen am: 12.12.2018
- Saladin C, Hauelsen H, Kampmann G, et al. Lesions with unclear malignant potential (B3) after minimally invasive breast biopsy: evaluation of vacuum biopsies performed in Switzerland and recommended further management. *Acta Radiol* 2016;57(7):815–21
- Salagame U, Banks E, O'Connell DL, et al. Menopausal hormone therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: Results from the New South Wales Cancer Lifestyle and Evaluation of Risk (CLEAR) study. *PLOS ONE* 2018;13(11):e0205034
- Salagame U, Banks E, Sitas F, et al. Menopausal hormone therapy use and breast cancer risk in Australia: Findings from the New South Wales Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk study. 2016;138(8):1905–14
- Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2007;57(2):75–89
- Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, et al. Brustkrebs bei jungen Frauen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl International* 2014;111(1–2):3–9
- Schreer I, Heywang-Köbrunner SH, Barter S. Lymphknoten. In: *Bildgebende Mammadiagnostik*, hrsg. von Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U (Hrsg.), *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*, 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2014
- Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;169(10):1251–9
- Shouhed D, Amersi FF, Spurrier R, et al. Intraductal papillary lesions of the breast: clinical and pathological correlation. *Am Surg* 2012;78(10):1161–5
- Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care (Basel)* 2013;8(2):149–54
- Skandarajah AR, Field L, Yuen Lam Mou A, et al. Benign papilloma on core biopsy requires surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2008;15(8):2272–7
- Sohn C. Sonoanatomie der weiblichen Brustdrüse und ihre Veränderung im Leben der Frau. In: *Mammasonographie*, hrsg. von Sohn C, Blohmer J-U. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006
- Stamm A, Sycha A, Piechowiak EI, et al. Mamma. In: *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax*, hrsg. von Krombach GA, Mahnken AH. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015
- Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, et al. The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):303–10
- Tonegutti M, Girardi V, Ciatto S, et al. B3 breast lesions determined by vacuum-assisted biopsy: how to reduce the frequency of benign excision biopsies. *Radiol Med* 2010;115(8):1246–57
- Tscherne G. Gutartige Brustdrüsenveränderungen im Klimakterium und in der Postmenopause. *Journal für Menopause* 1999;6(1):27–30
- Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N, et al. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: a cohort study. *Breast cancer research : BCR* 2017;19(1):67
- Wen X, Cheng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):94–101
- Wörmann B, Aebi S, Balic M, et al. DGHO-Leitlinie - Mammakarzinom der Frau. Online verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>, abgerufen am: 03.01.2019
- Wunderle M. *Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*. Zuckerschwerdt Verlag, 2019



Impressum

Autorin:

Dr. med. Caroline Preuß
Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen

Redaktion:

Dr. Martina Reitz
KW MEDIPOINT, Bonn

Layout:

Stefanie Jungbluth
KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter:

CME MEDIPOINT, Neusäß
www.cme-medipoint.de

Diese Fortbildung wurde von der Amoena Medizin-Orthopädie-Technik GmbH mit insgesamt 13.374,00 € finanziell unterstützt.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.

Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar

LERNKONTROLLFRAGEN

Modul 1: Epidemiologie, Risikofaktoren, Früherkennung und Diagnostik des Mammakarzinoms

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an!

1. **Wie hoch** ist bei Frauen das Lebenszeitrisko für ein Mammakarzinom?

- a) 0,5 %
- b) 2,7 %
- c) 7,3 %
- d) 12,9 %
- e) 15,2 %

2. Welche Aussage zur Anatomie der Brust ist **falsch**?

- a) Der weibliche Brustdrüsenkörper besteht aus rund 15–20 Drüsenlappen.
- b) Die Vermehrung des Brustdrüsengewebes – eine Gynäkomastie – erhöht das Brustkrebsrisiko beim Mann insgesamt nicht.
- c) Form und Größe der Brust werden u. a. von genetischen Faktoren, vom Alter und hormonellen Einflüssen bestimmt.
- d) Nach der Menopause wird vermehrt Drüsen- in Fettgewebe umgewandelt.
- e) Der Lymphabfluss aus der Brust erfolgt hauptsächlich über parasternale Lymphknoten.

3. Welche der folgenden Gewebeneubildungen zählt **nicht** zu den Läsionen mit unsicherem biologischem Verhalten (B3)?

- a) Milchgangspapillom
- b) Atypische duktale Epithelhyperplasie
- c) Fibroadenom
- d) Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
- e) Radiäre Narbe

4. Die **häufigste Form** des Mammakarzinoms ist das...

- a) Paget-Karzinom.
- b) tubuläre Karzinom.
- c) invasiv-lobuläre Karzinom.
- d) medulläre Karzinom.
- e) invasive Karzinom ohne speziellen Typ (NST).

5. Die Überlebenschancen für Frauen mit Brustkrebs sind über die vergangenen Jahrzehnte hinweg stetig gestiegen. Auf **wie viel Prozent** hat sich die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate zuletzt verbessert?

- a) 58 %
- b) 68 %
- c) 78 %
- d) 88 %
- e) 98 %



6. Welcher dieser folgenden Parameter ist **kein** Risikofaktor für Brustkrebs?
- Größe der Brust
 - Alter
 - Dichte des Brustgewebes
 - Body-Mass-Index
 - Familiäre Belastung mit Brustkrebs
7. **Wie hoch** ist das Lebenszeitrisko für ein Mammakarzinom bei Nachweis einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation?
- 15–20 %
 - 21–34 %
 - 35–47 %
 - 48–59 %
 - 60–72 %
8. Welche Aussage zur Früherkennung von Brustkrebs ist **falsch**?
- Frauen können durch eine regelmäßige Selbstuntersuchung auffällige Befunde selbst entdecken.
 - Bei regelmäßiger Durchführung und nach fachlicher Anweisung kann die Selbstuntersuchung als alleinige Früherkennungsmaßnahme empfohlen werden.
 - Ab dem 30. Lebensjahr sollten alle Frauen einmal jährlich im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung eine klinische Brustuntersuchung durchführen lassen.
 - Das Mammografie-Screening ist die einzige Früherkennungsmethode, die die Brustkrebssterblichkeit senken kann.
 - In der Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen ist durch das Mammografie-Screening ein Rückgang der Sterblichkeit bei einem gleichzeitig geringen Risiko durch die Strahlenexposition zu erwarten.
9. Welche Aussage zur intensivierten Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko ist **falsch**?
- Bei Frauen mit hoher Brustdichte kann gegebenenfalls eine ergänzende Bildgebung mittels Sonografie oder Tomosynthese (3D-Mammografie) sinnvoll sein.
 - Frauen mit pathogener *BRCA1/2*-Mutation sollte eine intensivierte Früherkennung mit Magnetresonanztomografie ab dem 25. Lebensjahr und zusätzlichen Mammografien ab dem 40. Lebensjahr angeboten werden.
 - Für Frauen mit erblicher Vorbelastung sollte die intensivierte Früherkennung an spezialisierten Zentren des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs erfolgen.
 - Die intensivierte Früherkennung darf nur bei Frauen mit *BRCA*-Mutation durchgeführt werden.
 - Die intensivierte Früherkennung sollte Überlebenden nach kindlichen Tumoren mit Thoraxbestrahlung/Mantelfeldbestrahlung im Alter zwischen neun und 18 Jahren empfohlen werden.
10. Welche Aussage zur Diagnostik des Mammakarzinoms ist **falsch**?
- Mammografie und Mammasonografie sind die bildgebenden Verfahren der Wahl zur Abklärung unklarer oder verdächtiger Befunde (= komplementäre Mammadiagnostik).
 - 3D-Mammografie, Magnetresonanztomografie mit Kontrastmittelgabe und Galaktografie können bei uneindeutigen Ergebnissen als zusätzliche bildgebende Verfahren eingesetzt werden.
 - Die Feinnadelpunktion ist die Methode der Wahl zur Gewebebegewinnung für die histopathologische und immunhistochemische Untersuchung.
 - Im Zuge der Primärdiagnostik wird beim invasiven Mammakarzinom der Hormonrezeptorstatus und der HER2-Status (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) bestimmt.
 - Die Bestimmung des Proliferationsindex verbessert die prognostische Einschätzung.



Modul 1:
Epidemiologie, Risikofaktoren, Früherkennung und Diagnostik des Mammakarzinoms

VNR: 2760909008851460016 | Gültigkeitsdauer: 01.10.2019–01.10.2020

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
 Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

 Titel, Vorname, Name

 Straße, Hausnummer

 PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

 Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
 Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
▪	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

 Ort / Datum

 Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.