

**Aktuelle Nachsorge beim Mammakarzinom:
Ergebnisse einer Umfrage im Großraum München**

Sarah R. Schmidt



2013

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hidemann

**Aktuelle Nachsorge beim Mammakarzinom:
Ergebnisse einer Umfrage im Großraum München**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sarah R. Schmidt
aus
München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Stemmler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nadia Harbeck
PD Dr. Matthias Korell

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen.....	VI
Verzeichnis der Tabellen.....	VII
1 Einleitung	- 1 -
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	- 1 -
1.1.1 Brustkrebsaufkommen weltweit und in Europa.....	- 1 -
1.1.2 Brustkrebs in Deutschland und im Einzugsgebiet des TZ München	- 4 -
1.2 Pathologie des Mammakarzinoms.....	- 5 -
1.2.1 Klassifikation des Mammakarzinoms	- 5 -
1.2.2 Das hereditäre Mammakarzinom	- 12 -
1.2.3 Metastasierung	- 13 -
1.2.4 Risiko- und Prognosefaktoren.....	- 14 -
1.3 Rezidive.....	- 15 -
1.3.1 Das intramammäre Rezidiv.....	- 15 -
1.3.2 Das Thoraxwandrezidiv	- 17 -
1.3.3 Das Lymphknotenrezidiv	- 17 -
1.3.4 Zeitlicher Verlauf der Rezidive beim Mammakarzinom	- 18 -
1.4 Nachsorge und Nachsorgeleitlinien beim Mammakarzinom	- 19 -
1.4.1 Nachsorgeempfehlungen einzelner Fachgesellschaften.....	- 19 -
1.4.2 Bisherige Studienlage zur Brustkrebsnachsorge.....	- 22 -
1.4.3 Diskrepanz zwischen derzeitiger Nachsorge und Erwartungshaltung der Patientinnen.....	- 24 -
2 Patienten und Methoden.....	- 25 -
2.1 Patientenauswahl	- 25 -
2.2 Charakteristik des Fragebogens.....	- 25 -
2.3 Statistische Methoden.....	- 25 -
3 Ergebnisse	- 26 -
3.1 Allgemeines zur Umfrage und der Patientencharakteristik.....	- 26 -
3.2 Patientensicht hinsichtlich der Brustkrebsnachsorge anhand des verwendeten Fragebogens	- 27 -
3.2.1 Einstellung bezüglich der Erkrankung und der bisher durchgeführten Nachsorge.....	- 27 -
3.2.2 Charakteristik der durchgeführten Nachsorge	- 28 -
3.2.3 Beurteilung der momentan durchgeführten Nachsorge	- 31 -
3.2.4 Einstellung der Patientinnen gegenüber eines möglichen Rezidivs.....	- 33 -
3.2.5 Einstellung hinsichtlich einer Intensivierung der Nachsorge.....	- 35 -

4	Diskussion	- 38 -
5	Zusammenfassung.....	- 43 -
6	Anhang	- 45 -
6.1	Fragebogen zur Brustkrebsnachsorge.....	- 45 -
	Literaturverzeichnis.....	- 51 -

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Alters- standardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten für Brustkrebs, 2008 (modifiziert) [3].....	- 2 -
Abbildung 2: Krebsinzidenz in Europa bei Frauen im Jahr 2004 (in Tausend), (jeweilige Anzahl aus [5]).....	- 3 -
Abbildung 3: Krebsinzidenz in Europa bei Frauen im Jahr 2006 (in Tausend), (jeweilige Anzahl aus [6]).....	- 3 -
Abbildung 4: Jährliche Entwicklung von Fernmetastasen bei BET- Patientinnen mit und ohne Entwicklung von intramammären Rezidiven (IBTR) [37].....	- 16 -
Abbildung 5: Die Erkrankung befindet sich derzeit in folgendem Stadium? (%)	- 26 -
Abbildung 6: Selbstbild der Patientin im Zusammenhang mit der Brustkrebserkrankung (%).....	- 27 -
Abbildung 7: Frage: Befinden Sie sich derzeit noch in Nachsorge? (%)	- 28 -
Abbildung 8: Welcher Arzt führt die Nachsorge durch? (%)	- 29 -
Abbildung 9: Häufigkeit der einzelnen Untersuchungen im letzten Jahr?	- 31 -
Abbildung 10: Frage: Wie beurteilen Sie die Nachsorge?.....	- 32 -
Abbildung 11: Frage: Einschätzung bezüglich der zeitlichen Untersuchungsabstände der derzeitigen Nachsorge (%).....	- 32 -
Abbildung 12: Frage: Medizinischer Aufwand der Nachsorge? (%).....	- 33 -
Abbildung 13: Frage: Wenn eine frühe Diagnose hilfreich wäre, wann würden Sie über ein Rezidiv informiert werden wollen ? (%).....	- 34 -
Abbildung 14: Zustimmung der Befragten zu einzelnen Aussagen (%).....	- 35 -
Abbildung 15: Was bedeutet eine Intensivierung der Nachsorge für Sie? (%)	- 36 -
Abbildung 16: Frage: Eine Intensivierung der Nachsorge ist für mich verbunden mit.... (%).....	- 37 -

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Inzidenz Mammakarzinom bei Frauen, für Stadt München und Einzugsgebiet gesamt des TRM, je 100 000 der Bevölkerung [9]	- 4 -
Tabelle 2: Mortalität Mammakarzinom bei Frauen, für Stadt München und Einzugsgebiet gesamt des TRM, je 100 000 der Bevölkerung	- 5 -
Tabelle 3: WHO- Klassifikation des Mammakarzinoms, modifiziert [11].....	- 6 -
Tabelle 4: WHO- Klassifikation für das medulläre Karzinom, modifiziert [11, 12]... -	8 -
Tabelle 5: Kriterien des Mammakarzinom- Gradings nach Elston und Ellis [18]. *HPF= high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße.....	- 9 -
Tabelle 6: Häufigkeitsgipfel beim Mammakarzinomrezidiv [51- 55]	- 18 -
Tabelle 7: Nachsorgeuntersuchungen beim Mammakarzinom. Empfehlungen der DKG [56]	- 20 -
Tabelle 8: Nachsorgeuntersuchungen: Mammographie- Empfehlungen der DKG bezüglich der Häufigkeiten [56].....	- 20 -
Tabelle 9: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen im intensivierten Nachsorgearm der randomisierten Studien [51,61,62].....	- 23 -
Tabelle 10: Frage: Welche Untersuchungen werden im Rahmen der Nachsorge bei Ihnen durchgeführt? (%)	- 30 -

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

1.1.1 Brustkrebsaufkommen weltweit und in Europa

Seit 30 Jahren ist es die Aufgabe des ‚International Agency for Research on Cancer‘ Schätzungen über das globale Krebsleiden zu veröffentlichen. Wurden im Jahr 1975 noch die zwölf häufigsten Krebsarten und auch nur einzelne Regionen der Welt berücksichtigt, umfassten die Veröffentlichungen 2000 schon 26 Arten von Krebs [1, 2].

Durch weitere Verbesserung der Datenerhebung und der zur Verfügung stehenden Quellen und Krebsregister konnte es zu aktuellen Schätzungen über das weltweite Krebsaufkommen durch Ferlay, Bray et al. im GLOBOCAN 2008 kommen [3]. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Inzidenz, Prävalenz und Mortalität gelegt. Die verwendeten Datensätze basierten, soweit vorhanden, auf den einzelnen nationalen und regionalen Krebsregistern.

Diesen aktuellsten Berechnungen zufolge gab es im Jahr 2008 weltweit 12,7 Millionen neue Krebserkrankungen und 7,6 Millionen krebsbedingte Todesfälle. Davon entfielen alleine über 1,4 Millionen Neuerkrankungen auf Brustkrebs, mit einer gleichzeitigen Mortalitätsrate von über 450 000 Fällen [3].

Unter Betrachtung beider Geschlechter war Lungenkrebs mit 1,6 Millionen Erkrankungen und 1,4 Millionen Todesfällen das häufigste Krebsleiden weltweit, unmittelbar gefolgt von Brustkrebs, mit den oben bereits genannten Fallzahlen. Es folgten Krebserkrankungen des Kolons und des Abdomens. Mit 23% aller Krebsarten entsprach Brustkrebs gar der häufigsten Krebsart der Frau [3].

Berücksichtigt man die weltweiten Inzidenz- und Mortalitätsraten, fanden sich mehr als die Hälfte der Brustkrebserkrankungen in industrialisierten Ländern, mit Nord- und Westeuropa, sowie Australien und Neuseeland an der Spitze. Dies lässt sich durch den enormen Fortschritt im Bereich der Prävention durch Vorsorgeuntersuchungen und mit einer damit verbundenen erhöhten Früherkennung und verbesserten Behandlungsmethoden erklären [3].

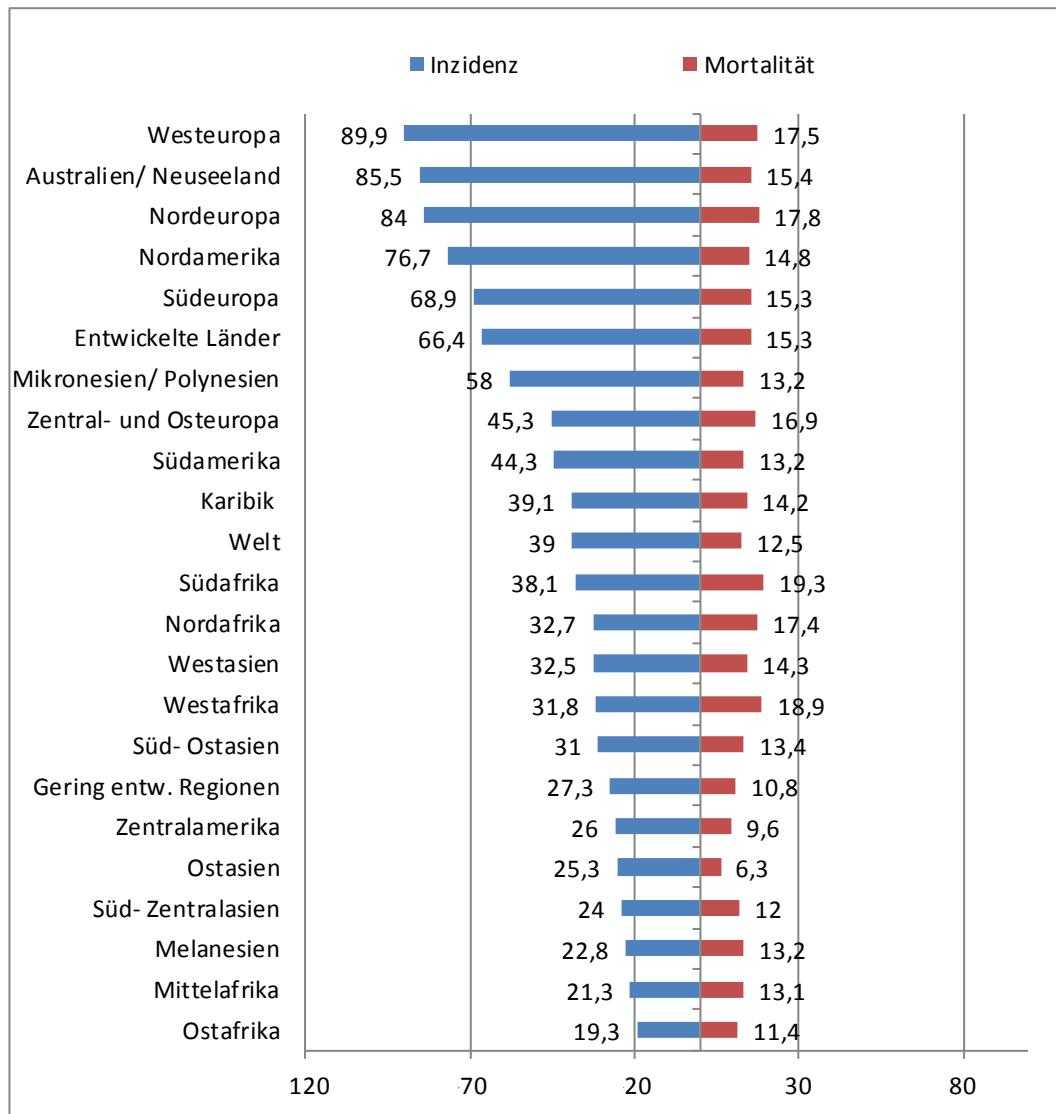


Abbildung 1: Alters- standardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten für Brustkrebs, 2008 (modifiziert) [3]

Ausgehend von der jährlich wachsenden Inzidenzrate um etwa 0,5% seit 1990, sollte es im Jahre 2010 zu etwa 1,4 Millionen neuen Brustkrebskrankungen kommen. Die geschätzten Überlebensraten für Brustkrebspatientinnen sind mit 73% in entwickelten Ländern und 57% in sich in der Entwicklung befindenden Ländern relativ gut, wobei Brustkrebs immer noch der häufigste Grund für Krebssterben bei Frauen ist [4].

Wird Krebs auf europäischer Ebene betrachtet, so lässt sich folgender Verlauf innerhalb der letzten Jahre aufzeigen: Während Schätzungen für das Jahr 2004 noch eine gesamte Krebsinzidenz von 2.886.800 Fällen und 1.711.000 krebsbedingte Todesfälle ergaben, waren es 2006 schon 3.191.600 neue Krebsleiden und 1.703.000 Todesfälle [5, 6].

Die Abbildungen 2 und 3 geben eine Übersicht über die Krebsinzidenz bei Frauen in Europa für die Jahre 2004 und 2006 unter Berücksichtigung der fünf häufigsten Krebsarten, auffallend ist hierbei die Verschiebung der Inzidenzraten zum Brustkrebs hin [5,6].

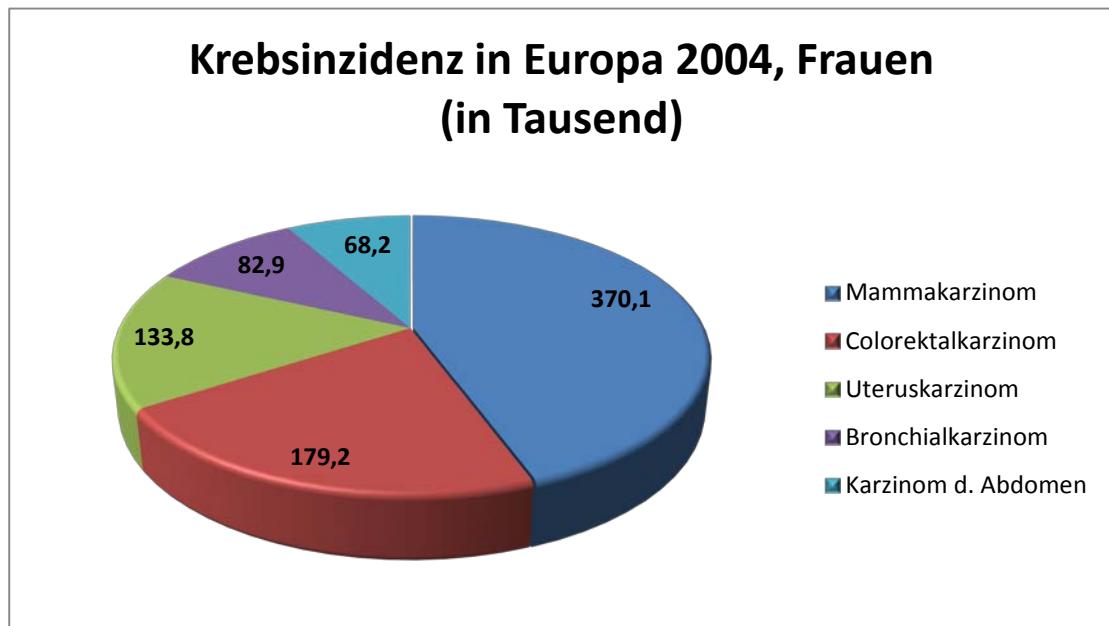


Abbildung 2: Krebsinzidenz in Europa bei Frauen im Jahr 2004 (in Tausend), (jeweilige Anzahl aus [5])

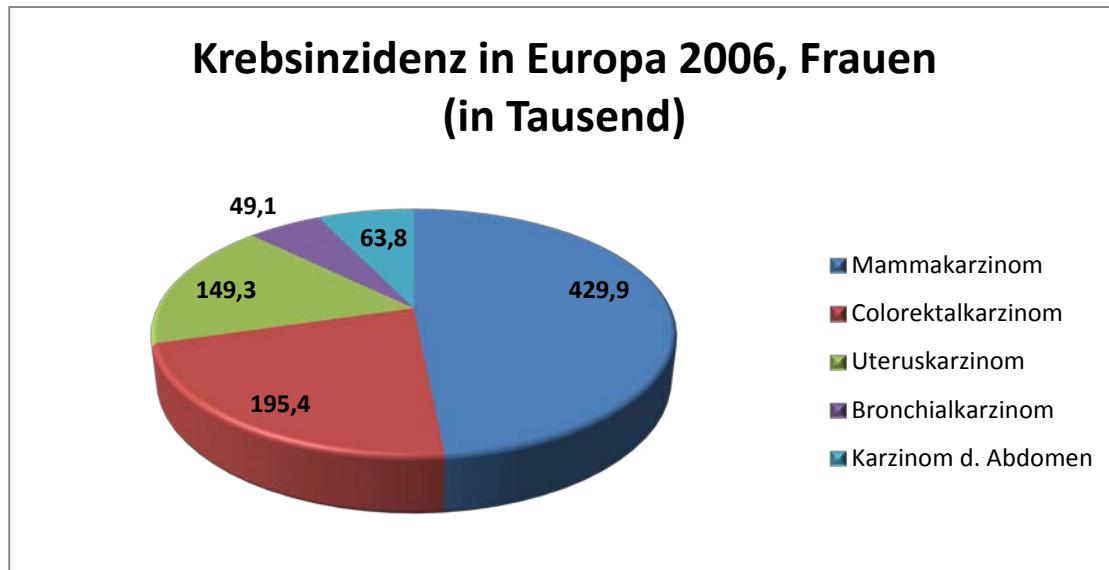


Abbildung 3: Krebsinzidenz in Europa bei Frauen im Jahr 2006 (in Tausend), (jeweilige Anzahl aus [6])

1.1.2 Brustkrebs in Deutschland und im Einzugsgebiet des TZ München

Auf nationaler Ebene ergab sich für das Jahr 2002 eine absolute Inzidenz von 55.689 Brustkrebsfällen und eine absolute Mortalität von 11.994 [4].

Berechnungen für 2007 und 2008 zeigten, dass jährlich über 70.000 Frauen an dieser Krebsart erkrankten, was die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland darstellte. Als mittleres Erkrankungsalter wurde 66 Jahre angegeben, was unter dem mittleren Erkrankungsalter aller anderen Krebsarten lag [7].

Die Brustkrebsinzidenz in Deutschland zeigt seit 1980 einen stetigen Anstieg, während die Mortalität seit Mitte der 1990er leicht sinkt. Bei der relativen 5- Jahres-Überlebensrate geht man über alle Stadien hinweg von etwa 86% aus, was für eine relativ gute Prognose spricht [7]. Diese Entwicklungen sind auch unter dem Aspekt der verbesserten Therapiemöglichkeiten zu betrachten. Prognosen für das Jahr 2012 gehen von einem weiteren Anstieg der Inzidenzzahlen auf insgesamt etwa 74.500 Frauen auf Bundesebene aus [7].

Daten zu Krebserkrankungen im Allgemeinen und Mammakarzinom im Speziellen im Raum München werden durch das Tumorregister München (TRM) dokumentiert, dessen Einzugsgebiet durch die Erneuerung des Bayerischen Krebsregistergesetzes Ende 2005 festgelegt wurde [8].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über den Verlauf der Inzidenzraten des Mammakarzinoms von 2008 bis 2010, die durch das TRM erhoben wurden, wobei hier die Zahlen für die Stadt München, sowie das gesamte Einzugsgebiet berücksichtigt sind [9].

Jahr	2008	2009	2010
Stadt München	1189	1192	1138
Einzugsgebiet Gesamt	3910	3954	3833

Tabelle 1: Inzidenz Mammakarzinom bei Frauen, für Stadt München und Einzugsgebiet gesamt des TRM, je 100 000 der Bevölkerung [9]

Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Mortalitätsraten, zu erkennen ist hierbei der bereits zuvor erwähnte leichte Rückgang der Mortalität, mit einem erneuten Anstieg im Jahre 2010. Als mittleres Sterbealter wurde etwa 73,3 Jahre angegeben [9].

Jahr	2008	2009	2010
Stadt München	407	387	434
Einzugsgebiet Gesamt	1292	1240	1322

Tabelle 2: Mortalität Mammakarzinom bei Frauen, für Stadt München und Einzugsgebiet gesamt des TRM, je 100 000 der Bevölkerung

Alljährlich wird eine Aufstellung über die Todesursachen in Deutschland durch das Statistische Bundesamt veröffentlicht, woraus sich Handlungsempfehlungen und Strategien der epidemiologischen Forschung ableiten sollten [10].

Insgesamt verstarben im Jahr 2010 858.768 Menschen, davon allein 123.089 in Bayern. Durch eine bösartige Neubildung der Brustdrüse starben insgesamt 17.573 Patienten, davon 107 Männer und 17.466 Frauen. Für Bayern waren das 2654 Menschen, was einer Fallzahl von 21,2 pro 100.000 Einwohnern entspricht, und sogleich geringfügig unterhalb des bundesweiten Mittelwerts von 21,4 pro 100.000 Einwohnern liegt [10].

1.2 Pathologie des Mammakarzinoms

1.2.1 Klassifikation des Mammakarzinoms

Eine histologische Typisierung des Mammakarzinoms erfolgt anhand der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2003. Grob lässt sich eine Einteilung in eine nicht-invasive und eine invasive Form vornehmen, wobei jeweils mehrfache Unterformen bestehen, die die vorliegende Brustkrebsform genauer klassifizieren.

Tabelle 3 zeigt die WHO- Klassifikation des Mammakarzinoms in modifizierter Form.

1, Nicht- invasiv

- A, Intraduktales Karzinom (DCIS)
- B, Carcinoma lobulare in situ (CLIS)

2, Invasiv

- A, Invasives duktales Karzinom
- B, Invasives lobuläres Karzinom
- C, Tubuläres Karzinom
- D, Invasives kribiformes Karzinom
- E, Medulläres Karzinom
- F, Muzinöses Karzinom
- G, Neuroendokrine Tumore
- H, Invasives papilläres Karzinom
- I, Invasives mikropapilläres Karzinom
- J, Apokrines Karzinom
- K, Metaplastische Karzinome
- L, Andere

3, Morbus Paget der Mamille

Tabelle 3: WHO- Klassifikation des Mammakarzinoms, modifiziert [11]

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Brustkrebsformen, so ist das invasiv- duktale Karzinom mit 40- 75% histopathologisch die am häufigsten auftretende Form, gefolgt vom invasiv- lobulären Karzinom mit 5- 15%, dem medullären Karzinom mit 1- 7% und dem tubulären, dem muzinösen und papillären Karzinom mit einer Häufigkeit von jeweils 1- 2% [11].

1.2.1.1 In- situ- Karzinome

Bei den In-situ-Karzinomen unterscheidet man das intraduktale (DCIS) von dem intralobulären Carcinoma in situ (CLIS).

Die duktalen Carcinomata in-situ weisen pathomorphologisch neoplastische intraduktale Proliferationen auf und stellen nach den erhobenen Daten im Einzugsgebiet München etwa 6% aller neu diagnostizierten Mammakarzinome dar [9, 12]. Auch wenn derzeit noch keine international einheitliche Klassifikation für das DCIS vorliegt, so findet doch zum Einen seit 1995 die sogenannte Van- Nuys- Klassifikation Anwendung, welche besonderes Augenmerk auf das Grading sowie das Vorhandensein von Komedonekrosen legt [13].

Die Empfehlungen der Konsensus- Konferenz in Philadelphia 1997 stellen die Zytologie bzw. den Kerngrad, vorhandene Nekrosen und Kalzifikationen in den Vordergrund [14].

Des Weiteren fällt eine bis zu 70% ige Assoziation des DCIS mit Mikroverkalkungen auf, die mit dem Rezidivrisiko des Patienten korrelieren, denn so hat eine DCIS-Erkrankung ohne Mikroverkalkungen bei brusterhaltender Therapie ein erhöhtes Rezidivrisiko [12, 15].

Bleibt die Behandlung eines DCIS – egal in welchem Stadium- aus, so zeigt sich das verstärkte Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms der ipsilateralen Brust [16].

Das intralobuläre Carcinoma in-situ (CLIS), welches sich ebenso wie das DCIS histologisch durch eine intakte Basalmembran auszeichnet, stellt lediglich etwa 5% aller in-situ-Karzinome dar. Es wird gemäß der aktuellen WHO- Klassifikation aus dem Jahr 2003 als lobuläre Neoplasie bezeichnet und stellt meist einen Zufallsbefund bei Biopsien, die aufgrund von unklaren oder verdächtigen Befunden in der Mammo- oder Sonographie erfolgen, dar [12].

1.2.1.2 Invasive Karzinome

Bei den invasiven Karzinomen, die bis zu 95% aller diagnostizierten Brustkrebskrankungen darstellen, hat bereits das Eindringen in das umliegende Gewebe stattgefunden [12].

Es entspricht der häufigsten Brustkrebsform und umfasst auch einige seltene und spezielle Formen, wie beispielsweise das adenoid- zystische und das apokrin- duktale Karzinom, die sich durch unterschiedliche biologische Verläufe auszeichnen. Um als nicht weiter spezifiziertes invasives duktales Karzinom (not otherwise specified / NOS) zu gelten, muss ein nicht- spezialisiertes morphologisches Bild zu über 50% nachweisbar sein [12].

Invasive lobuläre Karzinome finden sich oft in Assoziation mit einer lobulären Neoplasie, die, je nach Beschaffenheit, in die Stufen LN1- LN3 eingeteilt wird. Eben diese Neoplasien zeigen eine starke Tendenz für die spätere Entwicklung eines invasiven lobulären Karzinoms, und können somit als eindeutiger Risikofaktor für eine invasive Läsion angesehen werden [17].

Für die Diagnose eines medullären Karzinoms müssen entsprechend der WHO-Klassifikation einige Kriterien erfüllt sein, zu denen Tabelle 4 nachfolgend eine Übersicht gibt.

- | |
|--|
| 1. Expansive Tumorgrenzen in der gesamten Zirkumferenz |
| 2. > 75% synzytiale Tumorzellverbände mit relativ großen pleomorphen Tumorzellen |
| 3. Mittlere bis hohe Kernpleomorphie |
| 4. Keine glandulären oder tubulären Strukturen |
| 5. Diffuses lymphoplasmazelluläres Infiltrat, mäßig bis stark ausgeprägt |

Tabelle 4: WHO- Klassifikation für das medulläre Karzinom, modifiziert [11, 12]

Karzinome, die nicht all diese Punkte erfüllen, werden als atypische medulläre Karzinome bezeichnet, laut WHO – zur klareren terminologischen Differenzierung – als gering differenzierte invasive duktale Karzinome (NOS) [12].

Tubuläre Karzinome entsprechen weniger als 2% aller Brustkrebserkrankungen, stellen allerdings eine hochdifferenzierte Karzinomform mit bester Prognose dar [12].

Insgesamt können das tubuläre, das papilläre, das muzinöse und das medulläre Mammakarzinom als prognostisch günstige histologische Subtypen hervorgehoben werden.

Einen besonders hohen Stellenwert nimmt die histologische Graduierung bei der Begutachtung invasiver Karzinome ein. Sie korreliert stark mit dem Lymphknotenstatus der Patientin, der Rezidiv- und Mortalitätsrate und dem Hormonrezeptorstatus [12].

Das histopathologische Grading erfolgt nach Elston und Ellis in der modifizierten Form von Bloom und Richardson. Als Grundlage der Beurteilung dienen die Kriterien „Tubulusausbildung“, „Kernpolymorphie“ und „Mitoserate“ [18, 19].

Tabelle 5 gibt einen Überblick über diese Kriterien des Mammakarzinom- Gradings nach Elston und Ellis.

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	>75 %	1	
	10- 75%	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	Gering	1	
	Mittelgradig	2	
	Stark	3	
Mitoserate*	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	≥12/10 HPF	3	
Summenscore		3-9	
Summenscore	Malignitätgrad	G- Gruppe	
3,4,5	Gering	G1	Gut definiert
6,7	Mäßig	G2	Mäßig definiert
8,9	Hoch	G3	Schlecht definiert

Tabelle 5: Kriterien des Mammakarzinom- Gradings nach Elston und Ellis [18]. *HPF= high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße.

1.2.1.3 TNM- Klassifikation

Um ein reseziertes Operationspräparat optimal beurteilen und prognostische Aussagen treffen zu können, hat sich die Stadieneinteilung entsprechend der TNM- Klassifikation etabliert. Diese erfolgt am Präparat anhand der anatomisch- und histopathologischen Befunde [12].

Hierbei wird sowohl die Tumogröße und –verteilung (T), als auch möglicher Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) beurteilt und abgestuft angegeben. Abbildung 4 gibt hierzu einen anschaulichen Überblick.

Eine Klassifikation der regionären Lymphknoten erfordert mindestens die Entfernung der unteren axillären Lymphknoten, wobei die Anzahl nicht entscheidend ist [12]. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf den Sentinellymphknoten gelegt.

Des Weiteren findet sich eine Unterteilung in Level 1- Level 3. Während Level 1 die untere Axilla umfasst, steht Level 2 für die mittlere und Level 3 schließlich für die apikale Axilla- Region. Alle anderen Lymphknotenmetastasen werden als Fernmetastasen, entsprechend M1, klassifiziert [20].

1.2.1.4 Hormonrezeptorstatus

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms ist die Bestimmung des Östrogen- (ER) und des Progesteronrezeptorstatus (PR) als auch des Her-2/neu- Status [12]. Sowohl der ER- als auch der PR- Status ist entscheidend bezüglich der möglichen Durchführung einer endokrinen Therapie, bei der das Tumorwachstum durch Östrogenentzug inhibiert wird. Bei postmenopausalen Frauen kommt entweder Tamoxifen als selektiver Östrogenrezeptormodulator oder ein Aromatasehemmer zum Einsatz. Letztere werden bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko bevorzugt [21].

Gemäß des St. Gallen- Konsens wird zwischen dem hormonsensitiven und dem nicht-hormonsensitiven Mammakarzinom differenziert [22, 23].

Als Grenzwert der hormonsensitiven Tumoren wird eine Anfärbbarkeit von > 10% der untersuchten Zellkerne bezüglich Steroidhormonrezeptoren festgelegt. Als endokrin nicht ansprechbar werden rezeptornegative Tumoren betrachtet. Jene Gruppe mit < 10% positiven Tumorzellkernen wird als fraglich hormonsensibel eingestuft [22].

Therapeutisch ergeben sich aus dieser Aufteilung folgende Empfehlungen:

Jene Patientengruppe, deren Brustkrebs stark Hormonrezeptor- positiv ist, sollte vorzugsweise mittels einer endokrinen Therapie behandelt werden. Andererseits stellt eine Chemotherapie die Therapieform der ersten Wahl bei Frauen mit negativem Rezeptorstatus dar. Die als fraglich hormonsensibel eingestuften Patientinnen sollten entsprechend eine Therapiekombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie erhalten [22].

Insgesamt weisen hormonrezeptorpositive Karzinome eine bessere Prognose auf [21].

Für die adjuvante systemische Therapie gewinnen auch die monoklonalen Antikörper zunehmend an Bedeutung. Hierfür ist die Bestimmung des Her-2/neu- Rezeptorstatus entscheidend, welches als Onkogen in etwa 18-20% der invasiven Mammakarzinome überexprimiert wird [12].

Entsprechend der St. Gallen- Konferenz aus dem Jahre 2007 sollte die Therapie bei Patientinnen mit Her-2/neu- positiven Tumoren um einen entsprechenden monoklonalen Antikörper ergänzt werden, wobei sich Trastuzumab etabliert hat [23].

1.2.2 Das hereditäre Mammakarzinom

Ebenso wie viele andere maligne Erkrankungen weist auch das Brustkrebsleiden eine genetische Komponente auf. Dies ist bei etwa 5-10% aller Karzinomerkrankungen der Fall und entweder auf ein sogenanntes Mammakarzinom- assoziiertes- Syndrom oder eine Mutation in den Tumorsuppressorgen BRCA1 und BRCA2 zurückzuführen. Bei etwa der Hälfte ist allerdings der genetische Hintergrund bislang immer noch ungeklärt [12, 24].

Eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2- Gen lässt sich bei etwa 50% aller hereditären Mammakarzinome finden [12].

Eine Veränderung im BRCA1- Gen ist mit einem Lebenszeitrisiko von über 80% für eine Brustkrebserkrankung vergesellschaftet, während dieses Risiko bezüglich BRCA2- Genveränderungen geringer ist [25-27].

So fanden beispielsweise King et al. einen Zusammenhang zwischen der Brustkrebserkrankung bei Mutationsträgerinnen und deren Lebensumständen heraus. Während Trägerinnen, die vor 1940 geboren wurden im Alter von 50 Jahren ein Erkrankungsrisiko von 24% aufwiesen, hatten jene gleichen Alters, die nach diesem Zeitpunkt geboren wurden bereits ein Erkrankungsrisiko von 67% [27].

Ergänzend zeichnen sich BRCA1- positive Mammakarzinome vermehrt durch einen duktal- invasiven Typ und ein hohes Grading, entsprechend G3, mit einer schlechten Differenzierung aus. Sie sind Östrogen- und Progesteronrezeptor- positiv und auch p53- positiv [28].

BRCA2- positive Karzinome sind hingegen hinsichtlich der Mitoserate, des zellulären Pleiomorphismus und der Prognose eher mit sporadischen Brustkrebsfällen vergleichbar [12, 28].

1.2.3 Metastasierung

Die Metastasierung des Brustkrebs kann sowohl lymphogen als auch hämatogen erfolgen, wobei sich eine direkte Beziehung zwischen der Größe des Primärtumors und der Geschwindigkeit der metastatischen Ausbreitung zeigt [21].

Die lymphogene Metastasierung erfolgt sowohl über die axillären, supra- und infraclaviculären parasternalen, als auch über die zervikalen Lymphknoten. Thoraxwand, Pleurahöhle und Lunge können lymphogen oder per continuitatem befallen sein [29].

Das Skelettsystem, die Pleura, Lunge und Leber sowie das Gehirn, in selteneren Fällen auch das Ovar, entsprechen bevorzugten Organen der hämatogenen Metastasierung [21].

1.2.4 Risiko- und Prognosefaktoren

Mittlerweile sind eine Reihe von Risikofaktoren bekannt, die mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für Brustkrebs einhergehen. Andererseits lassen sich auch prädiktive Faktoren finden.

So hat sich gezeigt, dass Übergewicht, Bewegungsmangel und ein übermäßiger Alkoholkonsum von regelmäßig mehr als 20g am Tag mit einer Risikosteigerung verbunden sind, während sportliche Aktivität protektiv wirkt [7, 21].

Des Weiteren bedeuten auch eine frühe Menarche oder der Beginn der Menopause in höherem Alter und der damit verbundene längere Östrogeneinfluss, sowie eine Hormonersatztherapie im Klimakterium ein ansteigendes Risiko. Ebenso verhält es sich bei Kinderlosigkeit oder höherem Alter bei der ersten Geburt [7, 21, 30, 31].

Entsprechend senken ausgetragene Schwangerschaften in jungen Jahren, mehrere Geburten und längere Stillzeiten das Risiko [7].

Letztlich muss natürlich auch noch das ansteigende Risiko bei zunehmendem Alter der Frau und das Vorhandensein einer genetischen Disposition und familiärer Belastung erwähnt werden [21].

Neben diesen genannten Risikofaktoren gibt es auch prognostisch wertvolle Punkte mit gesicherter klinischer Relevanz:

So ist bis heute der axilläre Lymphknotenstatus einer Brustkrebspatientin der stärkste Prognosefaktor, wobei die Anzahl der befallenen Lymphknoten direkt mit dem Risiko eines Rezidivs oder des Todes korreliert. Wichtig ist auch das Alter bei Erkrankung und die Tumogröße [12].

Als neue Prognosefaktoren können die tumorassoziierten Proteolysefaktoren Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und sein Inhibitor Plasminogenaktivator- Inhibitor Typ 1 (PAI-1) genannt werden. Sie sind am Abbau des Tumorstromas und der Basalmembran beteiligt und tragen damit entscheidend zur Invasions- und Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen bei. Eine Metaanalyse zeigt, dass hohe Konzentrationen von uPA oder bzw. und PAI-1, mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und damit mit einem verkürzten Gesamtüberleben verbunden sind [12, 32].

1.3 Rezidive

Leider kommt es trotz früher Erkennung und therapeutischer Maßnahmen der Brustkrebskrankung immer wieder zu der Entstehung eines lokalen oder regionalen Tumorrezipidivs. Dabei ergibt sich das Problem der Differenzierung zwischen einem sogenannten echten Lokalrezidiv und einem ipsilateralen Zweitkarzinom.

Erstmalig wurde dies durch Veronesi et al. wie folgt beschrieben: Er bezeichnete ein echtes Lokalrezidiv als das erneute Heranwachsen maligner Zellen, die bei einer operativen Maßnahme oder durch Bestrahlung nicht entfernt werden konnten. Ein ipsilaterales Zweitkarzinom hingegen entsteht durch neu aufgetretene Tumorzellen, die ausgehend vom Epithel des verbliebenen Brustgewebes, heranwachsen [33].

Durch neuere Studien hat es sich etabliert, dann von einem Zweitkarzinom zu sprechen, wenn der neue Tumor mehr als 3 cm von der Primärtumorlokalisierung entfernt ist und einem anderen histologischen Subtypen entspricht [34].

1.3.1 Das intramammäre Rezidiv

Dieses Lokalrezidiv kann nach brusterhaltender Therapie (BET) durch erneutes Auftreten der Tumorerkrankung im verbleibenden Brustdrüsengewebe entstehen.

Als Risikofaktoren hierfür gelten ein positiver Resektionsrand nach Operation, Lymphknoten- und Gefäßinvasion sowie vorhandene Hautinfiltrationen. Auch die Tumorgröße und ein negativer Hormonrezeptorstatus spielen eine Rolle. Des Weiteren zeigen auch Patientinnen mit einem high-grade DCIS oder jene, die keine Strahlentherapie erhalten haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Besonders sollte auch erwähnt werden, da dies mehrfach in Studien explizit herausgestellt worden ist, dass besonders junge Brustkrebspatientinnen unter 35 Jahren mit BET ein intramammäres Rezidiv erleiden [35-38].

Studien zeigen, dass bis zu 62% aller intramammären Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung bzw. BET auftreten, dass aber auch genau diese eine schlechtere Prognose gegenüber jenen Patienten haben, deren Rezidiv zu einem späteren Zeitpunkt als fünf Jahre nach BET auftritt [39, 40].

Laut Metaanalyse des EBCTCG aus dem Jahr 2005 kann durch postoperative Bestrahlung das 5-Jahres- Rezidivrisiko von 26% auf 7% reduziert werden [41]. Dieser

positive Effekt wird auch durch andere Studien bestätigt, wenn gleich auch in geringerem Umfang [36].

Schließlich zeigt sich auch ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines lokalen Rezidivs einerseits und von Fernmetastasen (distant metastases /DM) andererseits. Als potentielle Risikofaktoren hierfür konnten der Lymphknotenstatus und die Zeit bis zur Entwicklung des intramammären Rezidivs nach BET identifiziert werden [36].

Es wurden die jährlichen Metastasierungsichten von BET- Patientinnen mit bzw. ohne Lokalrezidiv verglichen, wobei die Inzidenz in der Gruppe der Rezidiv- Patientinnen höher war als in der Vergleichsgruppe. Bezuglich des zeitlichen Auftretens der Fernmetastasen zeigten sich allerdings folgende Unterschiede auf:

In der Vergleichsgruppe ohne Rezidiventwicklung zeigte sich die höchste Inzidenz nach 2 bis 4 Jahren nach BET mit nachfolgendem kontinuierlichem Rückgang. Jene Patientinnen mit intramammärem Rezidiv zeigten bei der Entwicklung von DM zwei Peaks, einmal nach 4 bis 5 Jahren und noch einmal nach 12 bis 13 Jahren nach BET. Abbildung 4 gibt dies graphisch wieder [36].

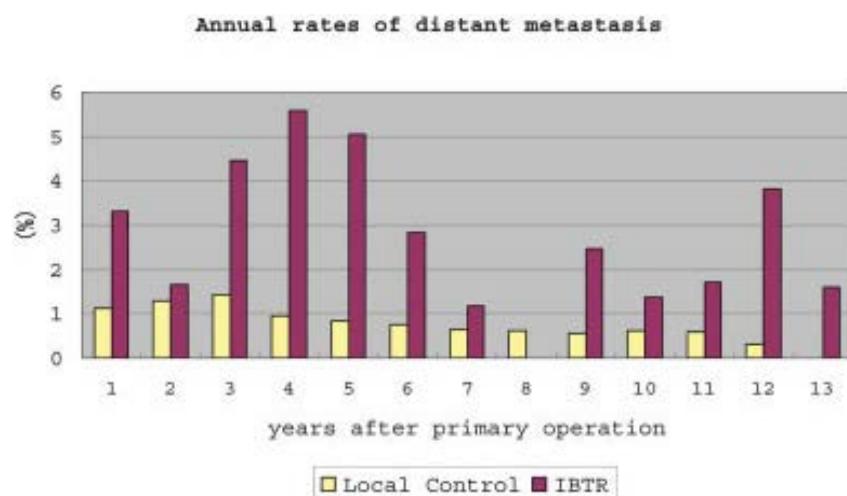


Abbildung 4: Jährliche Entwicklung von Fernmetastasen bei BET- Patientinnen mit und ohne Entwicklung von intramammären Rezidiven (IBTR) [37]

1.3.2 Das Thoraxwandrezidiv

Das Thoraxwandrezidiv tritt nach Mastektomie im Bereich der Brustwand oder der Operationsnarbe auf und findet sich bei etwa 10- 20% der Mastektomiepatientinnen [42].

Als Risikofaktor gelten die Größe des Primärtumors und die extensive Beteiligung axillarer Lymphknoten von 10 Stück und mehr. Ein Resektionsrand von unter 2 cm, Patientinnen in der Prämenopause und eine lymphovaskuläre Invasion zählen genauso dazu wie eine vorhandene Haut- oder Mamillenbeteiligung und ein negativer Östrogenrezeptorstatus [43-45].

Eine Metaanalyse mit 8.500 mastektomierten Patientinnen im Jahr 2005 konnte die Bedeutung einer Strahlentherapie nach Mastektomie herausstellen. So konnte die 5-Jahres-Rezidivrate bei Patientinnen mit Mastektomie und axillarer Ausräumung bei nodal- positivem Status von 23% auf 6% allein durch das Vornehmen einer Strahlentherapie gesenkt werden [41].

Der weitere Verlauf eines Thoraxwandrezidivs wird entscheidend von dem Auftreten von Fernmetastasen beeinflusst. Buchanan et al. konnten 2006 in einer Studie aufzeigen, dass etwa 30% der Patientinnen zum Zeitpunkt ihres Brustwandrezidivs gleichzeitig auch Fernmetastasen besitzen und ein weiteres Drittel diese erst im Verlauf entwickelt [46].

Das Gesamtüberleben nach einem Thoraxwandrezidiv wird mit 46 % nach 5 Jahren und mit 28% nach 10 Jahren angegeben, das metastasenfreie Überleben mit 49% nach 5 Jahren und mit 40% nach 10 Jahren [42].

1.3.3 Das Lymphknotenrezidiv

Lymphknotenrezidive, auch als regionäre Rezidive bezeichnet, kommen in isolierter Form sehr selten vor.

2006 wurde eine Studie veröffentlicht, die insgesamt 19.789 Patientinnen umfasst, welche während des Zeitraums von 1989-2003 erkrankt sind [47].

Von diesen entwickelten 220 ein isoliertes axilläres Rezidiv, was einer 5-Jahres-Rezidivrate von lediglich 1% entspricht. Das mediane Intervall zwischen der primären Brustkrebsdiagnose und dem Lymphknotenrezidiv betrug 2,2 Jahre. 46% zeigten auch

Fernmetastasen, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 49,3%, das mediane Überleben 4,9 Jahre [47].

Auch wenn aufgrund der hohen Metastasierungsrate die Langzeitprognose eher schlecht erscheint, konnte dennoch hervorgehoben werden, dass ein Drittel dieser Rezidivpatientinnen geheilt werden können [48].

Eine Metaanalyse zeigte zudem, dass bei nur 40% der Patientinnen mit einem lokoregionalen Rezidiv, dieses während einer routinemäßigen klinischen Untersuchung diagnostiziert werden konnte, die restlichen 60% entwickelten ihr Rezidiv zwischen den Nachsorgemaßnahmen [49].

1.3.4 Zeitlicher Verlauf der Rezidive beim Mammakarzinom

So lässt sich, nach Erläuterung der einzelnen Rezidivformen, zusammenfassend herausstellen, dass, unabhängig von der Art des Brustkrebsrezidivs, die überwiegende Anzahl der Rezidive in der ersten Dekade nach erfolgter Primärtherapie auftreten [50].

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsgipfel des Mammakarzinomrezidivs, entsprechend der Ergebnisse einzelner Studien.

Autor und Jahr	Erster Häufigkeitsgipfel eines Rezidivs (in Jahren nach Erstdiagnose)	Zweiter Häufigkeitsgipfel eines Rezidivs (in Jahren nach Erstdiagnose)
Demicheli et al. 1996	1,5	6
Demicheli et al. 1999	1,5- 2	5- 6
Karrison et al. 1999	2,5	
Komoike et al. 2005	2	4

Tabelle 6: Häufigkeitsgipfel beim Mammakarzinomrezidiv [51- 55]

1.4 Nachsorge und Nachsorgeleitlinien beim Mammakarzinom

1.4.1 Nachsorgeempfehlungen einzelner Fachgesellschaften

Um nach Diagnose und erfolgreicher Therapie eines Mammakarzinoms mögliche Therapiefolgen, aber vor allem das Auftreten eines kontralateralen Zweitkarzinoms, eines Rezidivs oder Fernmetastasen frühestmöglich entdecken zu können, ist eine strukturierte und konsequente Nachsorge von sehr großer Bedeutung. Diesbezüglich haben einzelne nationale und internationale onkologische Fachgesellschaften Empfehlungen für die Durchführung der Brustkrebsnachsorge veröffentlicht, die im Folgenden kurz dargelegt werden.

1.4.1.1 Leitlinien der DKG

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) hat die Veröffentlichungen ihrer Nachsorgeleitlinien erst im Jahr 2008 überarbeitet und aktualisiert und dabei folgende Ziele in der Brustkrebsnachsorge betont:

Demnach beginnt die Nachsorge nach Abschluss der Primärbehandlung und setzt sich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung zusammen. Bei Bedarf ist die Nachsorge symptomorientiert zu konzipieren. Bei symptomfreien Frauen nach abgeschlossener brusterhaltender Therapie ist die apparative Diagnostik (z. B. Mammographie, Sonographie) im Bereich der ipsilateralen Brust unverzichtbar.

Labor- und apparative Diagnostik sind bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf ein Rezidiv oder Metastasen einzusetzen. Eine routinemäßige Suche nach Fernmetastasen ist aufgrund der Unsicherheit der eingesetzten Methoden und der Untersuchungsintervalle bei symptomfreien Patientinnen nicht indiziert [51].

Eine detaillierte Übersicht zu den Empfehlungen der DKG zur Mammakarzinomnachsorge bei asymptomatischen Patientinnen geben im Folgenden die Tabellen 7 und 8.

Jahre nach Primärtherapie	1.-3. Jahr	4. und 5. Jahr	6. und weitere Jahre
Anamnese			
Körperliche Untersuchung	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Information			
Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren (Ausnahme: Mammographie)	Nur bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv und / oder Metastasen		

Tabelle 7: Nachsorgeuntersuchungen beim Mammakarzinom. Empfehlungen der DKG [56]

Jahre nach Primärtherapie	1.und 3. Jahr	Ab 4. Jahr
Brusterhaltende Operation		
Ipsilaterale Brust	Zweimal jährlich	Einmal jährlich
Kontralaterale Brust	Einmal jährlich	Einmal jährlich
Mastektomie – kontralaterale Brust	Einmal jährlich	Einmal jährlich

Tabelle 8: Nachsorgeuntersuchungen: Mammographie- Empfehlungen der DKG bezüglich der Häufigkeiten [56]

Des Weiteren bemängelt die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. die Vereinheitlichung der Nachsorge bei Brustkrebspatientinnen. Sie fordert eine Intensivierung und Modifizierung der Nachsorgemaßnahmen bei Patientinnen mit einem erhöhten lokalen Rezidivrisiko gegenüber Patientinnen mit einem sehr niedrigen Risiko für ein Rezidiv [51].

1.4.1.2 Leitlinien der AGO

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) vertritt prinzipiell dieselben Ansichten wie die DKG, stellt aber die Rolle der Patientin selbst im Rahmen der Nachsorge noch mehr in den Mittelpunkt.

Was den Umfang der Nachsorgemaßnahmen betrifft, entsprechen die Empfehlungen der AGO denen der DKG, gemäß der Tabellen 7 und 8.

Zusätzlich betont die AGO jedoch die Wichtigkeit der manuellen Brustuntersuchung in Form der Abtastung durch die Patientin selbst. Dies sollte idealerweise monatlich erfolgen, wodurch Auffälligkeiten und Veränderungen des Brustgewebes schneller erkannt und abgeklärt werden können [52].

1.4.1.3 Leitlinien der ASCO

Die ‚American Society of Clinical Oncology‘ (ASCO) veröffentlichte erst im Jahr 2006 ihre neuesten Empfehlungen hinsichtlich der Brustkrebsnachsorge.

Dabei ergaben sich folgende Aussagen:

Die ASCO befürwortet ebenfalls eine regelmäßig stattfindende körperliche Untersuchung, ein ärztliches Gespräch und die Mammographie als die wesentlichen Eckpfeiler der Nachsorge. Hierbei betont sie allerdings, dass die erste Mammographie frühestens ein halbes Jahr nach abgeschlossener Bestrahlung stattfinden sollte. Hinsichtlich der zeitlichen Abstände zwischen den Untersuchungsterminen unterstützt sie die Ansichten der DKG und AGO.

Das Heranziehen von Tumormarkeruntersuchungen, Röntgen des Thorax und Sonographie des Abdomen oder gar eine CT, PET-CT oder MRT- Untersuchung werden hingegen als regelmäßiger Bestandteil der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten abgelehnt [53].

1.4.1.4 Leitlinien der ESMO

Die ‚European Society for Medical Oncology‘ (ESMO) wiederum erklärt ganz eindeutig, dass es momentan keine einheitlich geltenden Richtlinien für die Brustkrebsnachsorge gäbe, was auf eine fehlende Evidenz von durchgeführten randomisierten Studien zurückzuführen sei [54].

Dennoch stellt auch sie fest, dass jeder Nachsorgertermin, unabhängig vom zeitlichen Intervall auf jeden Fall folgende Punkte beinhalten sollte:

Eine ausführliche Anamnese, Frage nach möglichen richtungsweisenden Symptomen und eine körperliche Untersuchung.

Aufgrund der fehlenden Evidenz, auf der neue Nachsorgeleitlinien begründet seien könnten, schließt sich die ESMO den Empfehlungen der ASCO an und befürwortet zusätzlich eine Knochendichthymessung (DEXA) bei Patientinnen, bei denen frühzeitig – vor ihrem 45. Lebensjahr – die Menopause eingesetzt hat [54, 55].

1.4.2 Bisherige Studienlage zur Brustkrebsnachsorge

Die erläuterten Nachsorgeleitlinien der einzelnen Fachgesellschaften beruhen auf der momentan bestehenden Studienlage zu diesem Thema. Im Folgenden werden die wichtigsten Studien kurz erläutert.

Entscheidenden Einfluss auf die momentanen Empfehlungen hatten zwei randomisierte Studien aus den Jahren 1985 bzw. 1986, die beide in Italien durchgeführt wurden. Diese Studien verglichen die konventionelle Nachsorge, bestehend aus einer regelmäßigen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und einer jährlichen Mammographie mit einem intensivierten Nachsorgemodell, das zusätzlich verschiedene Laboruntersuchungen und bildgebende Diagnostik beinhaltete [50, 56, 57].

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die jeweils zusätzlich durchgeführten Untersuchungen.

	Rosselli Del Turco et al. [57]	GIVIO Investigators [56]
Beginn	1985	1986
Patientinnen	1243	1320
Röntgenthorax	Halbjährlich	Halbjährlich
Knochenszintigramm	Halbjährlich	Jährlich
Sonographie der Leber	-	Jährlich
Blutuntersuchungen (keine Tumormarker)	-	Jährlich

Tabelle 9: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen im intensivierten Nachsorgearm der randomisierten Studien [51,61,62]

Keine der beiden Studien konnte einen Überlebensvorteil der Patientinnen mit intensivierter Nachsorge gegenüber denen des konventionellen Nachsorgeschemas nachweisen. Daher wurde von beiden eine intensivierte Nachsorge über das bisherige Maß hinaus nicht empfohlen.

Grunfeld et al. untersuchten in einer randomisierten Studie mögliche Unterschiede bezüglich der Patientenzufriedenheit und des Nachsorgeerfolgs, abhängig davon, ob die Nachsorgetermine bei einem Allgemeinmediziner oder durch einen Spezialisten durchgeführt wurden. Hinsichtlich des Zeitpunkts eines diagnostizierten Rezidivs konnte kein Unterschied festgestellt werden, vielmehr zeigte sich unter den Patientinnen, die ihre Nachsorge durch einen Allgemeinmediziner durchführen ließen eine insgesamt höhere Zufriedenheit [58].

Dies steht im Gegensatz zu einer in den USA durchgeföhrten Studie, in deren Rahmen herausgestellt werden konnte, dass 52% der befragten Patientinnen ihre Krebsnachsorge vermehrt von Spezialisten durchführen lassen, bevorzugt von jenem Arzt, der auch die Operation des Primärtumors vornahm [59].

Was die Behandlung durch einen Allgemeinmediziner betrifft, so herrschte Skepsis bezüglich des vorhandenen Fachwissens über Brustkrebsnachsorge. Zudem wurde bei 20% der Befragten ein mangelndes Interesse von Seiten des Hausarztes bezüglich der Krebserkrankung beklagt, diese würden sich darauf verlassen, dass die Patientinnen für die nötigen Nachsorgeuntersuchungen einen Spezialisten aufsuchen würden.

Lediglich 38% sahen eine Rolle des Allgemeinmediziners in der Nachsorge, sei es in Form von Routine-laboruntersuchungen oder auch medikamentöser Therapie.

Erst mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Primärerkrankung, im Mittel etwa fünf Jahre nach Initialtherapie rückt auch der Hausarzt vermehrt in den Vordergrund, wenn es um die Durchführung der Nachsorge geht [59].

Da die erwähnte Studie lediglich 24 Brustkrebspatientinnen umfasste, ist fraglich, ob diese Darstellungen auch repräsentativ für die große Allgemeinheit der Patientinnen ist oder lediglich eine Momentaufnahme darstellt.

1.4.3 Diskrepanz zwischen derzeitiger Nachsorge und Erwartungshaltung der Patientinnen

Diese Empfehlungen und Studien, die eine weniger intensive und nicht- apparative Nachsorge bei asymptomatischen Patientinnen proklamieren, spiegeln in keiner Weise die Realität der momentan durchgeführten Nachsorge wider.

In Zusammenarbeit mit Mamazone e.V. und der AOK Rheinland konnten Stemmler et al. mit ihrer in Rheinland- Pfalz durchgeführten Befragung von Betroffenen herausstellen, dass über 95% die Notwendigkeit für eine Brustkrebsnachsorge sehen. Des Weiteren wünschten sich knapp ein Drittel eine mehr apparativ ausgerichtete Nachsorge. Dementsprechend zeigte sich, dass die derzeitig durchgeführten Untersuchungen, trotz anderslautender Leitlinien, teils eine Vielzahl an Laboruntersuchungen und bildgebender Diagnostik beinhalten [60].

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Die vorliegende Auswertung basiert auf einer Patientenumfrage, die im Jahr 2007 an eine Stichprobe von 1000 Brustkrebspatientinnen im Großraum München geschickt wurde. Initiiert wurde diese durch die Vereinigung Brustkrebs- München e.V. und der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern.

Hintergrund dieser Untersuchung war, herauszufinden ob im Großraum München mit seinem aktiven Tumorzentrum und den darin organisierten Projektgruppen, die Nachsorge unter evidenz-basierten Gesichtspunkten durchgeführt wird. Dies erschien deshalb dringlich erforderlich, da in vielen Sitzungen innerhalb der Projektgruppe ‚Mammakarzinom‘ immer wieder die Wertigkeit der Umfrage in Rheinland-Pfalz angezweifelt wurde. Kritikpunkt war, dass in einem gut organisierten Tumorzentrum wie München ausschließlich eine evidenz-basierte Nachsorge durchgeführt wird. Um dies zu untersuchen, wurde die hier genannte Umfrage initiiert.

Ein weiteres Ziel der Umfrage war es, herauszufinden ob Patientinnen im Raum München bereit wären, an einer neuen Nachsorgestudie teilzunehmen

2.2 Charakteristik des Fragebogens

Der verwendete Fragebogen wurde von Onkologen, Gynäkologen und der deutschen Selbsthilfegruppe Mamazone e.V. erstellt und findet sich im Anhang angefügt. Er beinhaltete insgesamt 29 Fragen mit 58 Variablen.

Infolge der vollständigen Anonymisierung des Fragebogens und der Auswertung war eine Bewilligung durch eine Ethikkommission nicht erforderlich.

2.3 Statistische Methoden

Die Daten der Befragung wurden mithilfe von deskriptiven Methoden analysiert. Um Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen zu bewerten, wurde der Chi²-Test herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines zur Umfrage und der Patientencharakteristik

Von den 1000 Patientinnen, an die die Umfrage geschickt wurde, beantworteten diese 306. Damit entsprach die Rücklaufquote 30,6%.

Das mittlere Alter betrug 59 Jahre, mit einer Spannweite von 30- 80 Jahren, wobei 98 Patientinnen Mitglied einer Selbsthilfegruppe waren (12,4%). Mehr als die Hälfte waren jedoch nicht organisiert (65%), 9 Frauen beantworteten die Frage nach einer möglichen Zugehörigkeit nicht.

Zum Zeitpunkt der Umfrage waren 85,4% krankheitsfrei, 8,8% hatten bereits einen Rückfall überstanden und bei 5,8% der Patientinnen war die Erkrankung zum Befragungszeitpunkt bereits metastasiert.

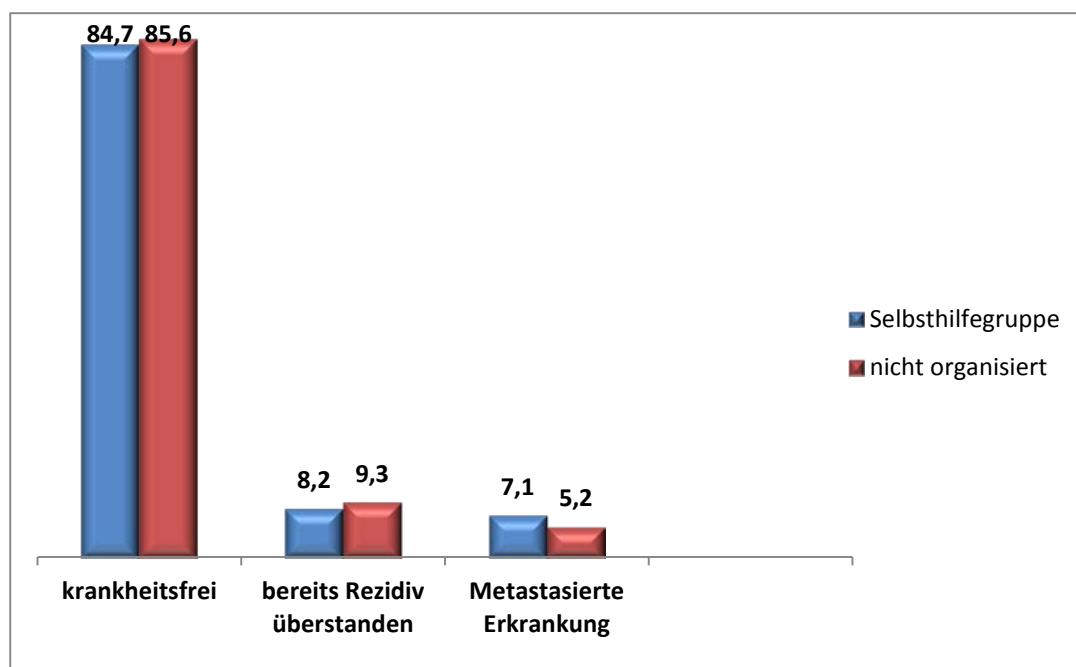


Abbildung 5: Die Erkrankung befindet sich derzeit in folgendem Stadium? (%)

Bei der Frage nach einer möglichen Teilnahme an einer neuen Studie über intensivierte Nachsorge gaben 32,9% der Frauen an, bereit zu sein, an einer vergleichenden, randomisierten Studie mitzuwirken. 36,0% der befragten Patientinnen hätten demnach eine Teilnahme an einer einarmigen Studie mit intensivierter Nachsorge bevorzugt, 13,1% schlossen die Teilnahme an jeglicher Form von Studie aus, 18,0% fühlten sich unentschlossen.

3.2 Patientensicht hinsichtlich der Brustkrebsnachsorge anhand des verwendeten Fragebogens

3.2.1 Einstellung bezüglich der Erkrankung und der bisher durchgeführten Nachsorge

Zu Beginn der Befragung stand die Einstellung der Patientinnen hinsichtlich ihrer Brustkrebserkrankung und der bei ihnen bisher durchgeführten Nachsorge im Vordergrund. Wichtig war hierbei unter anderem das Selbstbild der Patientinnen im Umgang mit ihrer Erkrankung. Dabei beschrieben 5,3% der in Selbsthilfegruppen organisierten Patientinnen und 9,9% der nicht organisierten Patientinnen sich selbst als ängstlich. 20,2% der Patientinnen in einer Selbsthilfegruppe sahen sich als vorsichtig an, 12,8% von ihnen verdrängten ihre Erkrankung. Auf Seiten der Patientinnen ohne Zugehörigkeit zu einer Organisation empfanden 24,6% sich als vorsichtig und 16,8% als verdrängend. Die Mehrheit aller Befragten trat jedoch nach eigener Einschätzung kämpferisch der Erkrankung gegenüber.

Von Bedeutung war auch, ob sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der Umfrage noch in Nachsorge befanden oder nicht. Insgesamt konnten 97,7% diese Frage mit ja beantworten, 2,0% nahmen keine Nachsorge mehr in Anspruch, nur 0,3% bestätigten, die Nachsorge abgebrochen zu haben.

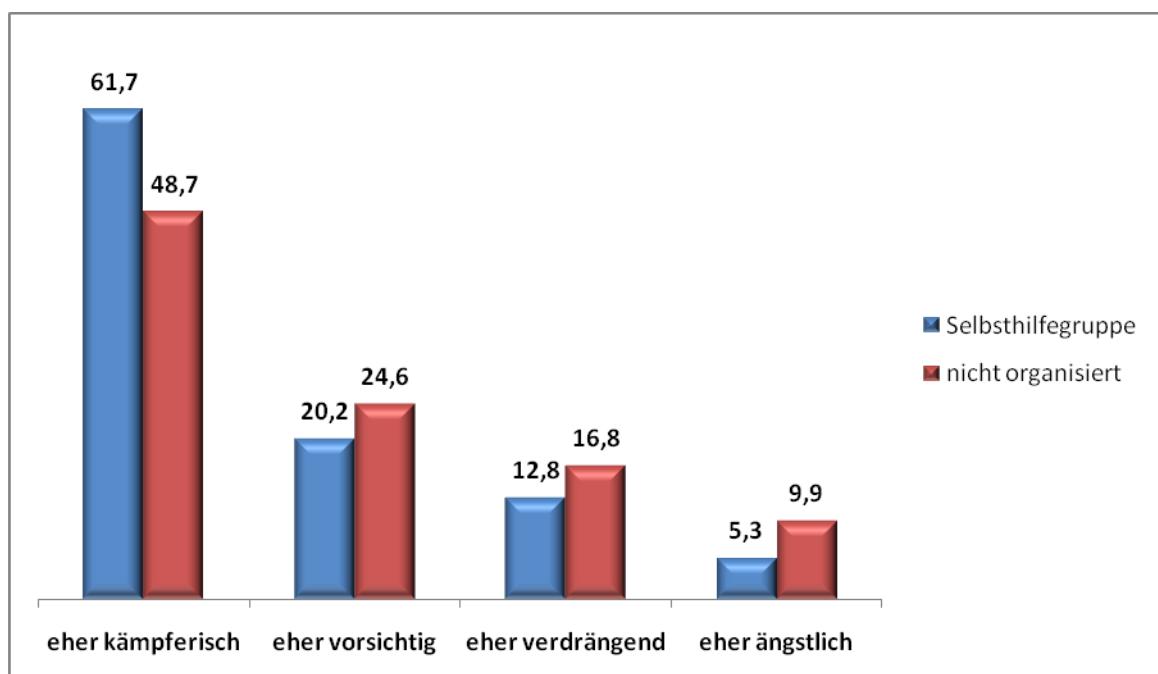


Abbildung 6: Selbstbild der Patientin im Zusammenhang mit der Brustkrebserkrankung (%)

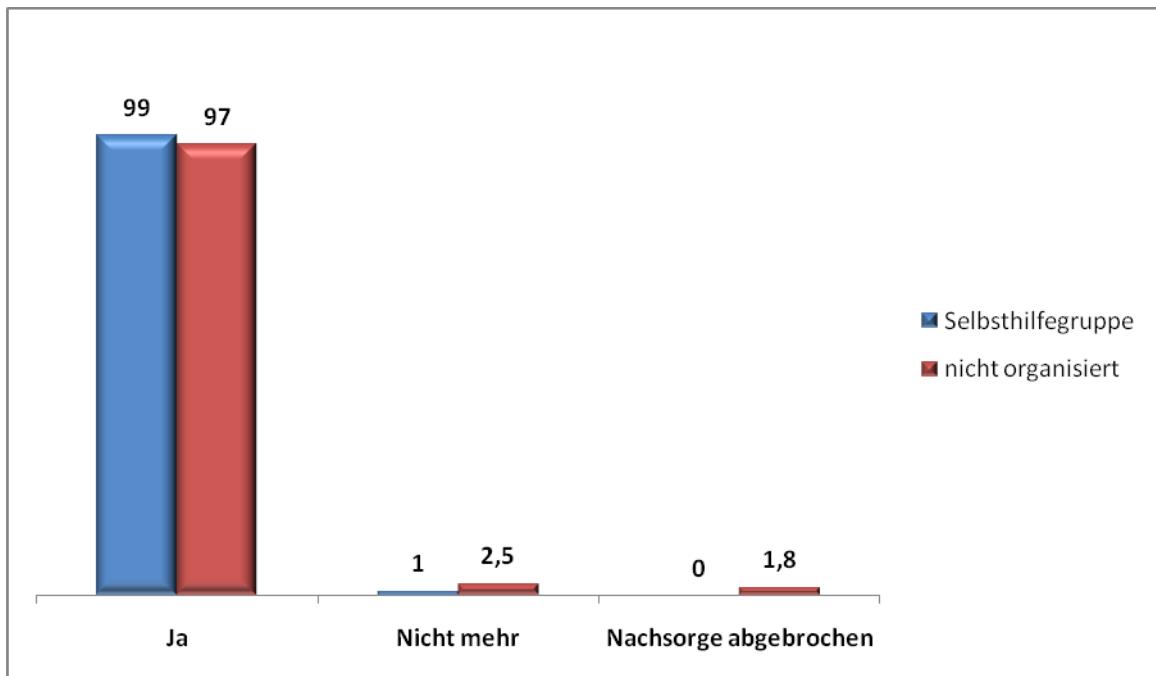


Abbildung 7: Frage: Befinden Sie sich derzeit noch in Nachsorge? (%)

3.2.2 Charakteristik der durchgeföhrten Nachsorge

Um einen Eindruck über Intensität und Umfang der momentan durchgeföhrten Nachsorge zu erhalten, war es wichtig zu erfahren, welcher Arzt die Nachsorge bei den einzelnen Patientinnen durchführte und wie häufig welche Untersuchungen innerhalb eines Jahres vorgenommen wurden.

Viele Patientinnen gaben mehrere Ärzte an, die sie zur Durchführung der Nachsorgeuntersuchungen aufsuchten. Diese Mehrfachantworten wurden in der statistischen Auswertung mit berücksichtigt.

9,2% aller befragten Patientinnen vertrauten sich für die Nachsorge ihrem Hausarzt an, 5% gingen hierfür zu einem Internisten. Fast die Hälfte aller Patientinnen wandten sich an einen Gynäkologen. Strahlentherapeuten führten bei 7,9% die Nachsorge durch, bei 29% der Patientinnen war es der Onkologe.

Eine genauere Aufteilung in organisierte und nicht organisierte Patientinnen gibt Abbildung 8.

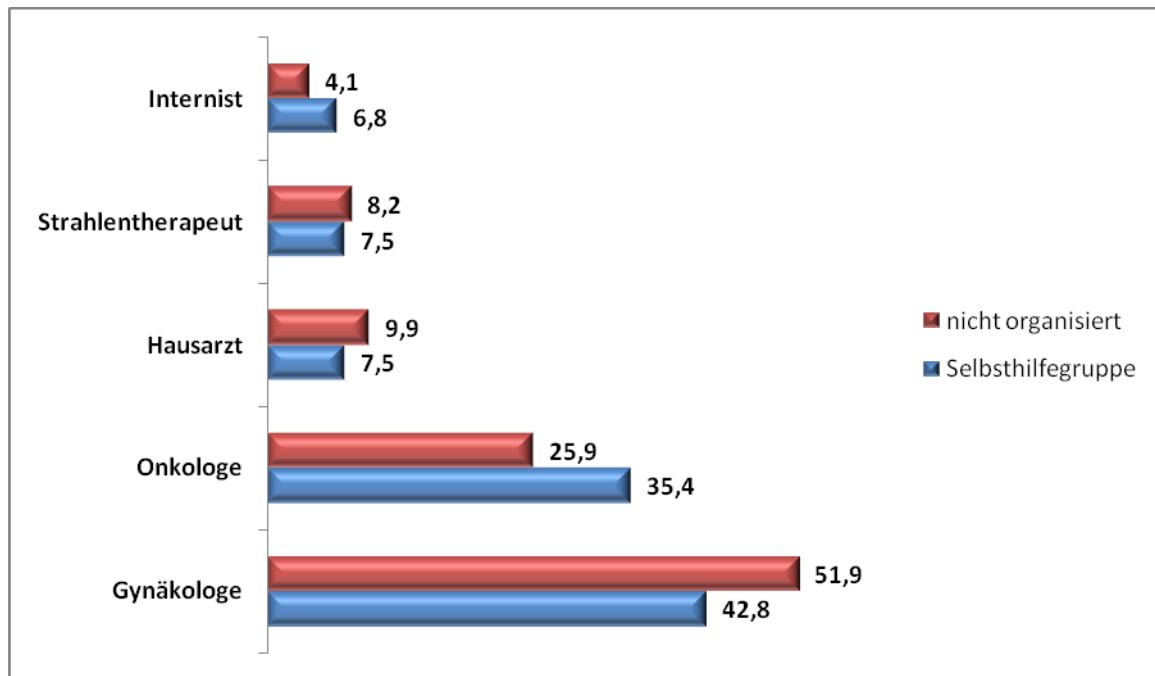


Abbildung 8: Welcher Arzt führt die Nachsorge durch? (%)

Entscheidender war jedoch herauszufinden, welche Art von Untersuchungen jeweils im Rahmen der Nachsorge durchgeführt und wie häufig diese jeweils veranlasst wurden. 83,8% aller Patientinnen erhielten regelmäßig Blutuntersuchungen, bei knapp 70% wurden Tumormarker bestimmt. 42,2% der befragten Brustkrebspatientinnen erhielten regulär ein Röntgen der Lunge, 90,9% eine Sonographie. Eine Skelettszintigraphie wurde bei 33,2% durchgeführt, eine Computertomographie immerhin bei 25,9% und ein PET- CT bei 8%.

Des Weiteren erhielten 91,6% der Patientinnen regelmäßig eine Mammographie, 87,4% eine körperliche Untersuchung und 98,3% führten mit ihrem Arzt ein ausführliches Gespräch.

Tabelle 10 und Abbildung 9 stellen die bei den befragten Patientinnen durchgeföhrten Untersuchungen noch einmal im Überblick dar und geben auch an, wie oft diese jeweils vorgenommen wurden.

	Patientinnen einer Selbsthilfegruppe [%]	nicht-organisierte Patientinnen [%]	p- Wert [Chi ²]
Ärztliches Gespräch	97,9	98,4	0,37
Körperliche Untersuchung	83,5	88,8	0,0004
Mammographie	92,6	91,7	0,08
Sonographie	93,8	90,1	0,05
Blutuntersuchung	86,6	81,9	0,001
Tumormarkeruntersuchung	71,9	67,4	< 0,001
Röntgen der Lunge	40,6	43,2	< 0,001
Skelettszintigraphie	29,9	35,3	< 0,001
CT	17,5	29	< 0,001
PET- CT	6,1	9,4	< 0,001

Tabelle 10: Frage: Welche Untersuchungen werden im Rahmen der Nachsorge bei Ihnen durchgeführt? (%)

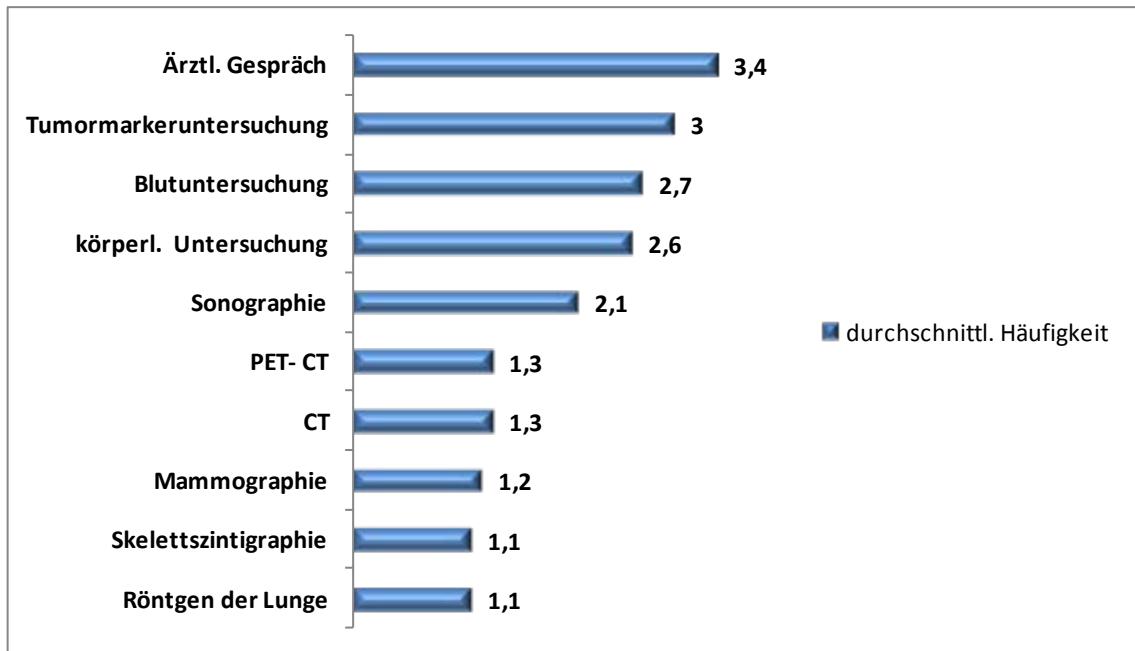


Abbildung 9: Häufigkeit der einzelnen Untersuchungen im letzten Jahr?

3.2.3 Beurteilung der momentan durchgeführten Nachsorge

Von Bedeutung für die Umfrage waren auch die Beurteilung der bisherigen Nachsorge und ihre Notwendigkeit aus Patientensicht.

98% der in Selbsthilfegruppen organisierten Patientinnen hielten die Nachsorge ihrer Brustkrebskrankung für notwendig, auf Seiten der nicht organisierten Patientinnen waren es gar 98,4%. Nicht eine Befragte hielt die Nachsorge für überflüssig. Unentschieden zeigten sich im Mittel knapp 2%.

Die zeitlichen Abstände zwischen den Untersuchungen wurden von 81,7% der Befragten als gerade richtig beurteilt, für lediglich 0,7% wurden die Untersuchungen zu häufig vorgenommen. 17,6% wünschten sich häufigere Untersuchungstermine und empfanden die momentanen Abstände als zu selten.

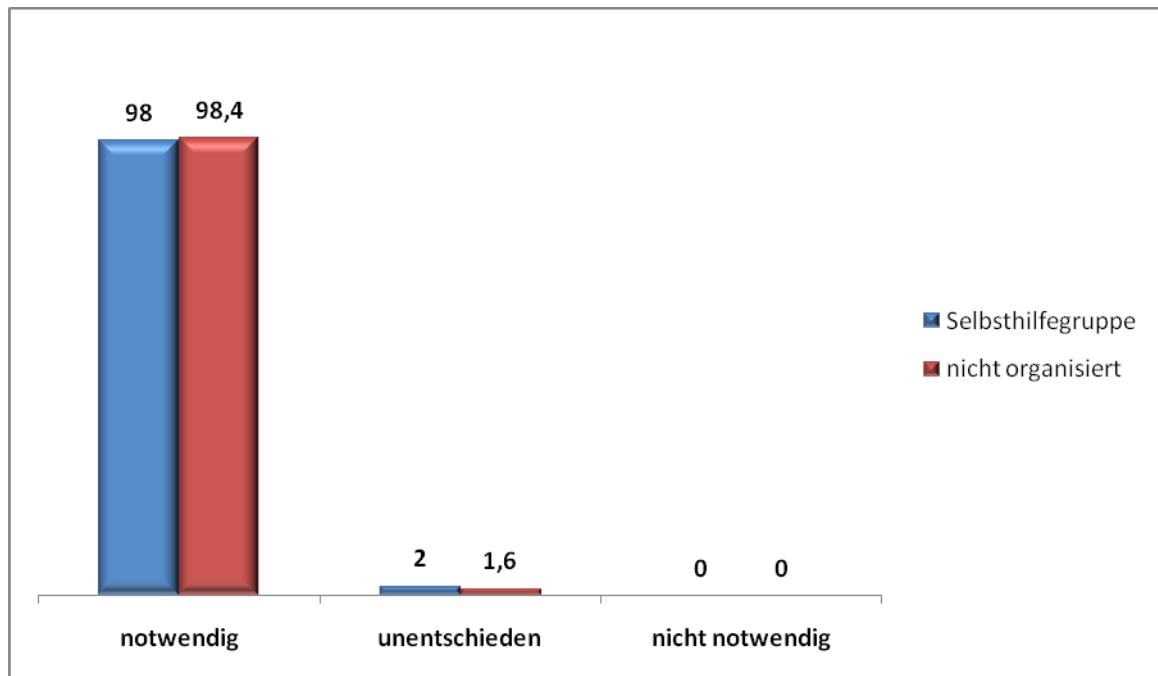


Abbildung 10: Frage: Wie beurteilen Sie die Nachsorge?

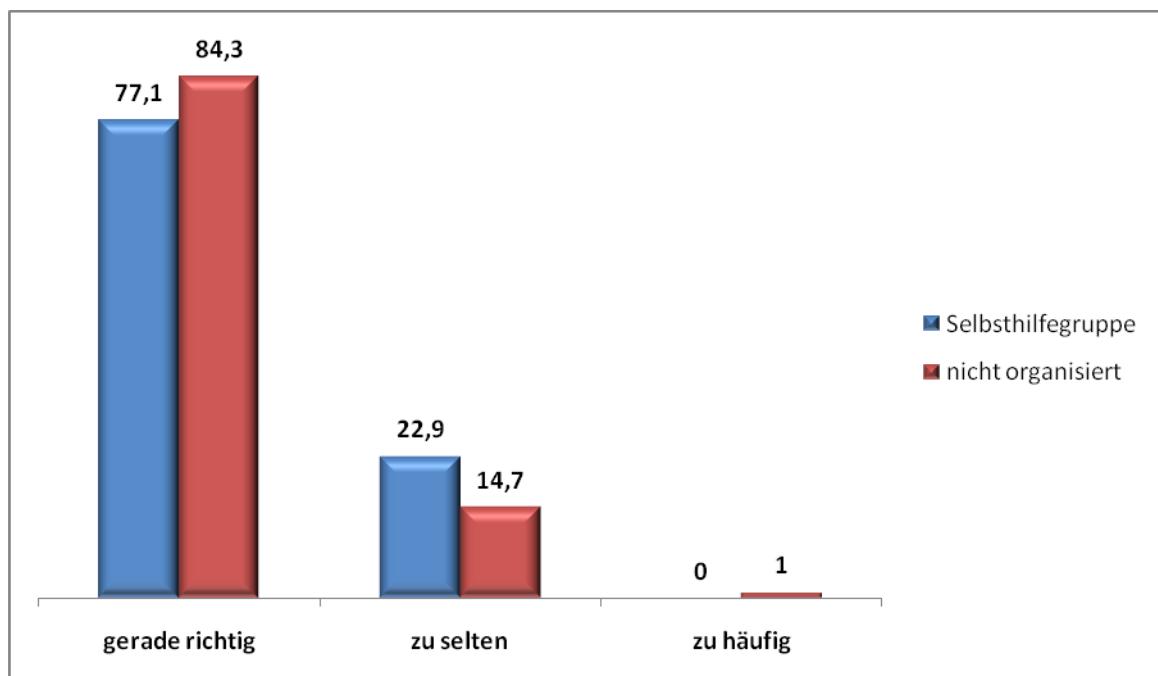


Abbildung 4: Frage: Einschätzung bezüglich der zeitlichen Untersuchungsabstände der derzeitigen Nachsorge (%)

Entscheidend war auch das Empfinden der Brustkrebspatientinnen bezüglich des medizinischen Aufwands der Nachsorge. So bestand diese in ihrer derzeitigen Form für 1% der Patientinnen aus einer Selbsthilfegruppe aus zu vielen Untersuchungen, 59,4%

von ihnen empfanden den Aufwand als genau richtig, wohingegen 39,6% den Standpunkt vertraten, zu wenig Untersuchungen erhalten zu haben.

Auf der Seite der nicht organisierten Brustkrebspatientinnen schätzten 1,1% den medizinischen Aufwand der Nachsorge als zu hoch ein, 72,6% als gerade richtig und für 26,3% wurden zu wenige Untersuchungen durchgeführt.

Abbildung 12 gibt hierzu einen Überblick.

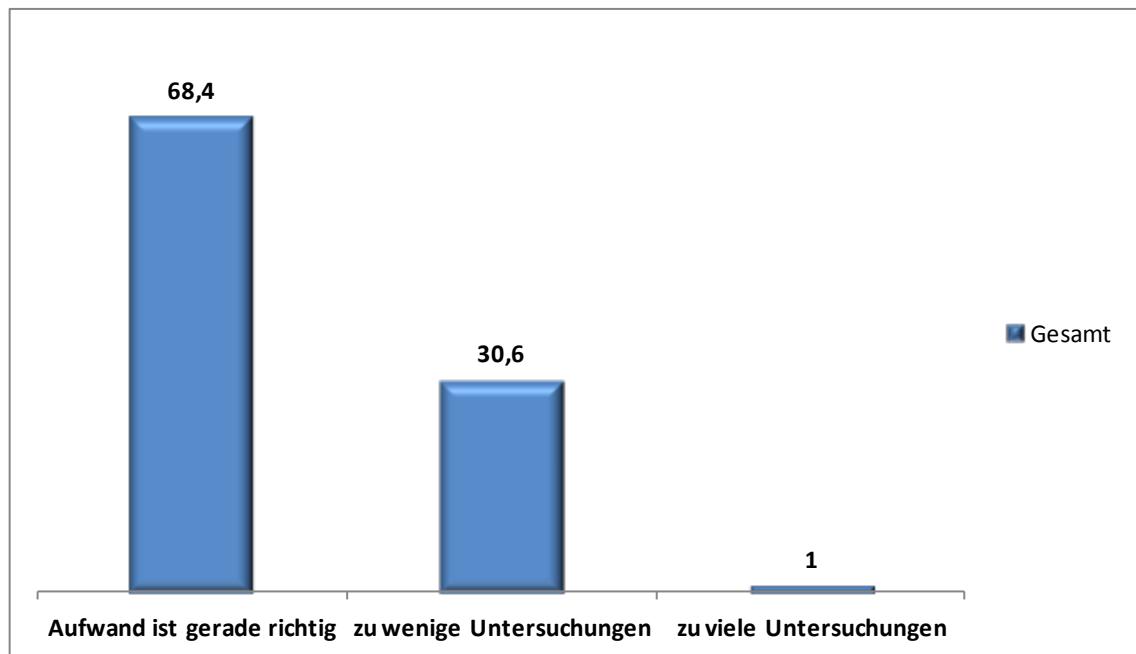


Abbildung 12: Frage: Medizinischer Aufwand der Nachsorge? (%)

3.2.4 Einstellung der Patientinnen gegenüber eines möglichen Rezidivs

Der Umgang mit einem möglichen Rezidiv stellt für viele Brustkrebspatientinnen einen wichtigen Punkt im Rahmen ihrer Erkrankung dar, und so fand dieses Thema auch Berücksichtigung in der von uns durchgeführten Umfrage.

Wir wollten von den befragten Frauen wissen, ob sie einen Rückfall ihrer Erkrankung bevorzugt möglichst früh, oder erst dann erfahren wollen würden, sobald Symptome klinisch apparent würden, auch wenn eine frühe Diagnose von Vorteil wäre.

95,8% der Patientinnen aus einer Selbsthilfegruppe wünschten sich die Diagnose über ein aufgetretenes Rezidiv möglichst frühzeitig gestellt zu bekommen. 4,2% der Frauen

aus dieser Gruppe bevorzugten es, erst beim Einsetzen von Symptomen über ihren Krankheitszustand in Kenntnis gesetzt zu werden.

Bei den Befragten ohne Zugehörigkeit zu einer Selbsthilfegruppe verhielt es sich ähnlich, denn hier wollten über 97% über ein Rezidiv zeitnah informiert werden.

Des Weiteren sollten die Patientinnen von uns aufgestellte Aussagen bewerten und ihre Meinung diesbezüglich erläutern. Jede dieser Aussagen wurde einzeln ausgewertet, so dass sich Folgendes zeigte:

9,1% waren der Auffassung, im Falle eines Rezidivs von Vornherein machtlos zu sein, wohingegen 93,3% überzeugt waren, im Rahmen einer frühzeitigen Diagnose eine Chance auf Genesung zu besitzen.

99% aller Befragten stimmten der Aussage zu, dass eine geeignete Behandlung bei einer frühzeitigen Diagnose möglicherweise das Überleben verlängern könnte. Knapp 20% waren der Überzeugung, es sei von Vorteil, der Erkrankung im täglichen Leben nicht zu viel Raum einzuräumen und dieses fortzuführen wie vor einem möglichen Rezidiv. Schließlich gaben 28,4% der Patientinnen an, sich zum Zeitpunkt der Befragung gesund zu fühlen und der Ansicht zu sein, den Brustkrebs überwunden zu haben, so dass eine mögliche erneute Erkrankung nach eigenem Empfinden außer Frage stand.

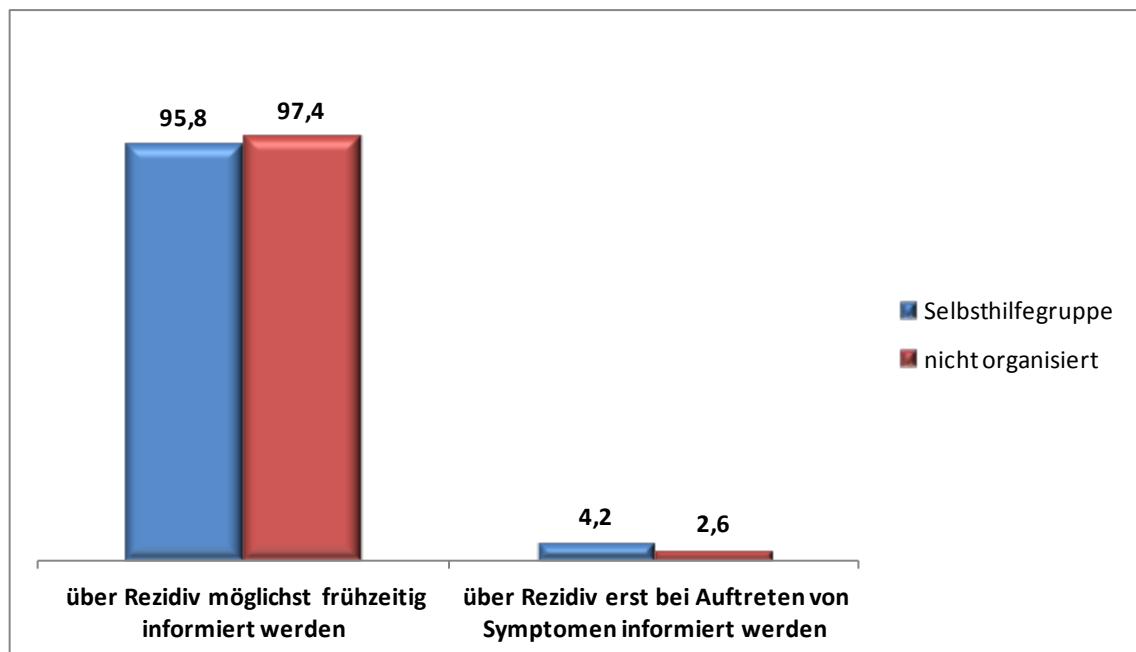


Abbildung 13: Frage: Wenn eine frühe Diagnose hilfreich wäre, wann würden Sie über ein Rezidiv informiert werden wollen? (%)

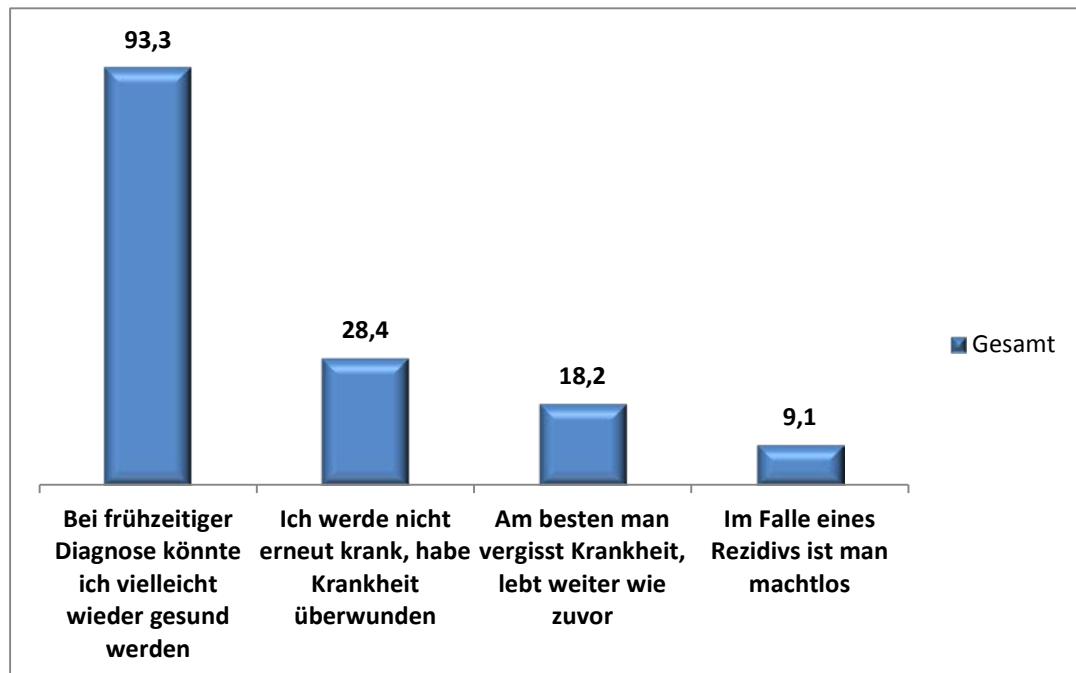


Abbildung 14: Zustimmung der Befragten zu einzelnen Aussagen (%)

3.2.5 Einstellung hinsichtlich einer Intensivierung der Nachsorge

Schließlich und endlich lag unser Hauptaugenmerk darauf, welche Position die befragten Patientinnen hinsichtlich einer möglichen Intensivierung der Brustkrebsnachsorge bezogen und was dies für sie bedeuten würde.

Dabei zeigte sich, dass eine intensivierte Nachsorge für 14,3% der in einer Selbsthilfegruppe organisierten Patientinnen vermehrte Angst und Unruhe bedeutet hätte, während dies für 71,4% von ihnen mit einem erhöhten Maß an Beruhigung und Sicherheit einhergegangen wäre. Ebenfalls 14,3% sahen in einer Intensivierung keinerlei Änderung.

Auf Seiten der nicht organisierten Patientinnen erhofften sich 72,8% erhöhte Sicherheit, während eine Intensivierung für 16,2% von ihnen vermehrte Unruhe und Angst bedeutet hätte. Lediglich 11% erwarteten für sich durch eine intensivierte Brustkrebsnachsorge keinerlei Änderung.

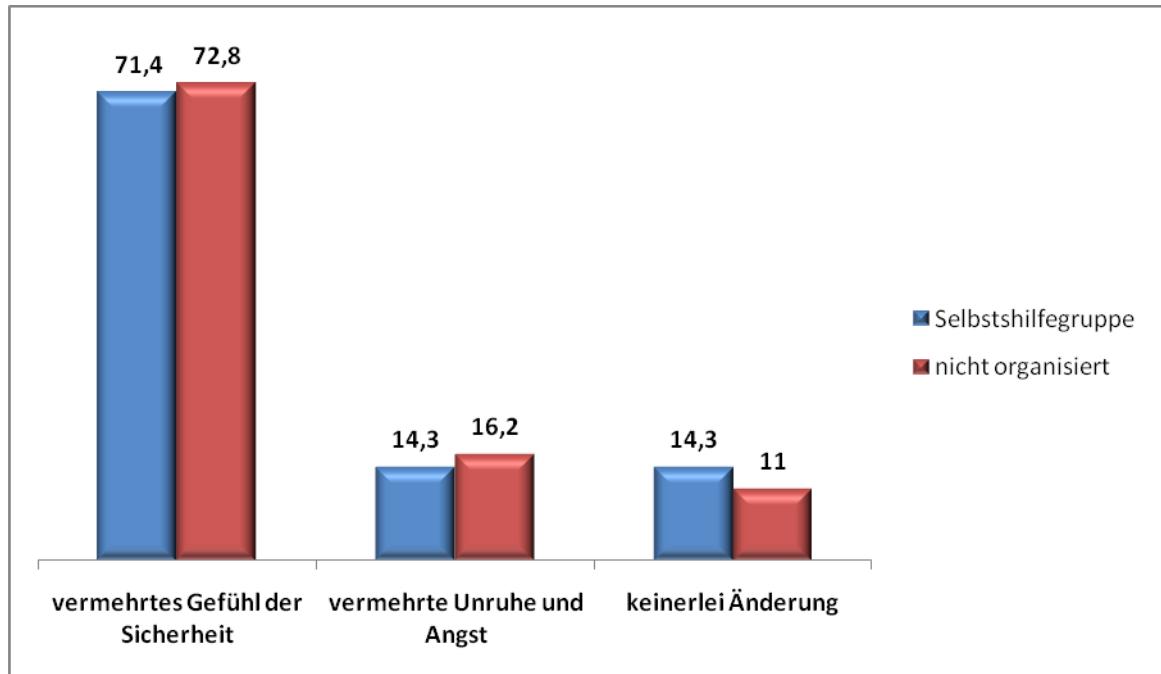


Abbildung 15: Was bedeutet eine Intensivierung der Nachsorge für Sie? (%)

Wichtig war uns auch zu erfahren, mit welchen Empfindungen und Erwartungen eine Nachsorgeintensivierung für die Patientinnen verbunden gewesen wäre. Dabei verstanden 74,0% dies als sinnvolle und aktive Auseinandersetzung mit ihrer Erkrankung, lediglich 5,1% sahen darin eine Vergeudung von Zeit und Energie. 20,9% empfanden auch in diesem Aspekt keinerlei Änderung für sich selbst.

Wie sich diese Meinungen zwischen den Gruppen der organisierten und nicht organisierten Patientinnen verteilten, zeigt Abbildung 16.

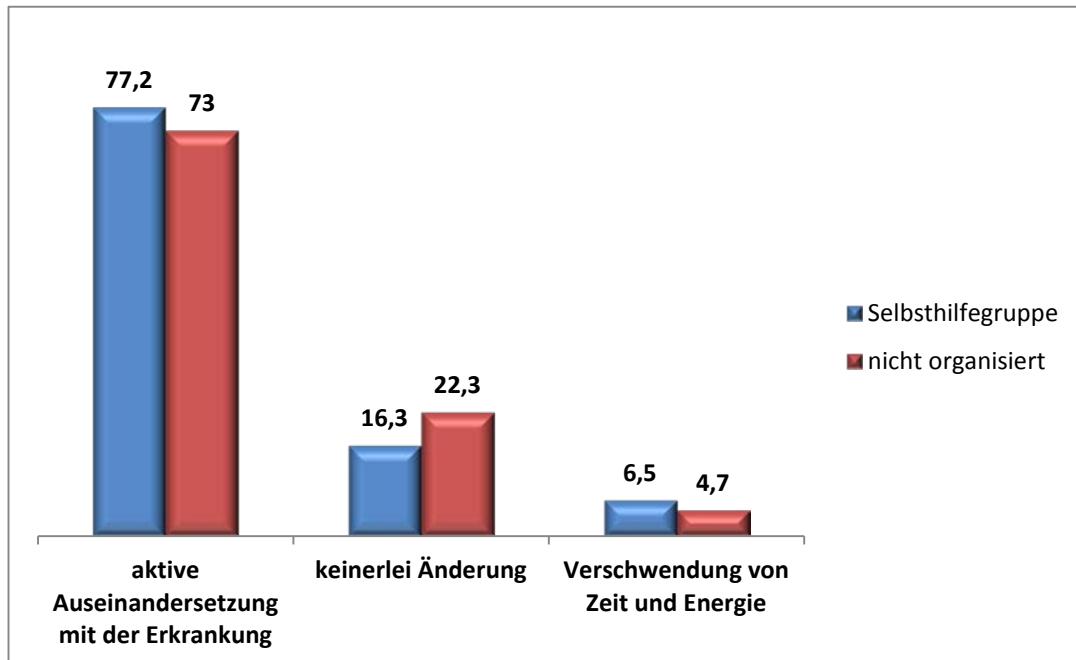


Abbildung 16: Frage: Eine Intensivierung der Nachsorge ist für mich verbunden mit.... (%)

4 Diskussion

Ob nun auf nationaler Ebene durch die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. oder auf internationaler Ebene durch Fachgesellschaften wie die ‚American Society of Clinical Oncology‘ (ASCO) und die ‚European Society for Medical Oncology‘ (ESMO), es werden ähnliche Empfehlungen bezüglich des Umfangs und der Durchführung der Nachsorge bei Brustkrebspatientinnen gegeben.

Demnach sollte die Nachsorge aus einem regelmäßigen Gespräch, körperlicher Untersuchung und einer zeitlich klar geregelten Mammographie bestehen, durchgeführt von einem erfahrenem Arzt [51, 53, 54].

Weitere apparative Diagnostik wie beispielsweise eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens oder gar eine CT- oder MRT-Untersuchung und auch zusätzliche Labortests inklusive Tumormarkerbestimmung werden für asymptomatische Patienten ausdrücklich nicht empfohlen. Erst bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv oder eine erfolgte Metastasierung sollen auch diese Möglichkeiten ausgeschöpft werden [51, 53].

Auch wenn prinzipiell vorstellbar wäre, dass eine intensivierte, stärker apparativ ausgerichtete Nachsorge und die damit verbundene frühzeitige Erkennung eines auftretenden Rezidivs mit einem Überlebensvorteil verbunden wäre, belegen zwei randomisierte Studien das Gegenteil. Beide wurden in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts durchgeführt, eine aktuellere Studie liegt derzeit nicht vor, so dass diese noch als Leitlinie dienen.

In diesen beiden italienischen Studien erhielt die Patientengruppe der intensivierten Nachsorge gegenüber der Bezugsgruppe zusätzlich eine regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Lebersonographie, eine Knochenszintigraphie sowie Laboruntersuchungen.

Die Bezugsgruppe erhielt im Rahmen ihrer Nachsorge lediglich eine regelmäßige Anamneseerhebung mit Untersuchung sowie eine jährliche Mammographie.

Beide Studien konnten keinen Überlebensvorteil durch eine intensivierte Brustkrebsnachsorge feststellen, so dass es zu den derzeitigen Empfehlungen gekommen ist [56, 57].

Allerdings lassen sich in beiden Studien einige Punkte kritisch begutachten:

In beiden Studien waren nur eine begrenzte Anzahl an Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko vertreten, da mehr als 50% von ihnen während ihrer Erkrankung keinerlei befallene Lymphknoten hatten und der Hauptanteil der Tumoren eine Größe von pT1 und pT2 nicht überschritten. Die Vergleichsgruppen müssten somit hinsichtlich der untersuchten Krankheitsstadien weiter angeglichen werden.

Diesen Aspekt unterstreicht auch eine aktuelle schwedische Studie aus dem Jahr 2012, die sich mit dem Risiko und der Prognose bezüglich eines möglichen kontralateralen Brustkrebs nach erfolgter Primärerkrankung befasst. Diese konnte zeigen, dass sowohl ein junges Alter bei Primärerkrankung als auch eine ausgedehnte Tumorgröße von T3 mit einem erhöhten Auftreten eines kontralateralen Brustkrebsleiden einhergehen. Für Patientinnen mit mehr als zehn befallenen Lymphknoten sowie einem Brustkrebsstadium von T4 mit Befall der Thoraxwand ist das Risiko sogar verdoppelt [61].

Dies unterstreicht den Ruf nach einer stadienadaptierten, individualisierten und patientenbezogenen Nachsorge.

Des Weiteren umfassten die vorgenommenen Laboruntersuchungen der beiden Studien aus den 80er Jahren keine Tumormarker, denen heutzutage eine wesentliche Bedeutung im Rahmen der Diagnostik zukommt [56, 57].

Insgesamt muss herausgestellt werden, dass seit den italienischen Studien mehr als 20 Jahre vergangen sind, und sich die Technik im Bereich der Sonographie, der Computertomographie als auch der Bildgebung im Allgemeinen, sowie die Behandlungsmöglichkeiten der frühzeitig diagnostizierten Rezidive stark verbessert und weiterentwickelt hat.

So konnte auch eine koreanische Studie, die sich mit der Detektion von lokoregionären Rezidiven nach Mastektomie befasste aufzeigen, dass in diesem Bereich die Ultraschalluntersuchung der einfachen körperlichen Untersuchung weit überlegen ist. Hier war es möglich, auch kleinste, im Rahmen der Untersuchung noch nicht palpable Rezidive, mittels Sonographie frühzeitig zu erkennen. [62].

In einer weiteren Studie aus den Niederlanden wurde der Umfang der tatsächlich durchgeführten Nachsorge sowie die Erkennungsrate eines auftretenden Rezidivs oder Zweitkarzinoms bei Brustkrebspatientinnen innerhalb der ersten fünf Nachsorgejahre untersucht.

Dabei wurden die Erfolgsraten zwischen bildgebenden, apparativen Verfahren und der routinemäßig durchgeführten körperlichen Untersuchung verglichen. Dabei zeigte sich, dass es, um ein einziges lokoregionäres Rezidiv oder Zweitkarzinom zu erkennen, 1.349 körperlicher Untersuchungen gegenüber 262 Mammographien oder MRT-Untersuchungen bedurfte. Dies zeigt die Unterlegenheit der körperlichen Untersuchung gegenüber der Effizienz bei bildgebender Diagnostik im Rahmen der Früherkennung eines Rezidivs und unterstreicht den Ruf der niederländischen Autoren mit dieser Studie nach vermehrter apparativer Nachsorge [63].

Die vorliegende Umfrage wurde im Jahr 2007 im Großraum München an eine Stichprobe von 1000 Brustkrebspatientinnen verschickt. Initiiert wurde dies durch die Vereinigung Brustkrebs- München e.V. und der Medizinischen Klinik III, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern.

Ziel dieser Befragung war es primär zwei Aspekte genauer zu beleuchten:

Einerseits sollte der Umfang und die Art und Weise der tatsächlich durchgeführten Nachsorge bei Patientinnen mit Brustkrebskrankung dargestellt und zweitens ihre Sicht bezüglich dieser Nachsorge in Erfahrung gebracht werden.

Wie sich zeigte, orientiert sich die Mehrheit der behandelnden Mediziner nicht an den geltenden, bereits beschriebenen Leitlinien, sondern führt vermehrt zusätzliche Untersuchungen durch.

Dies könnte dadurch erklärt werden, dass neben den Patientinnen auch die Ärzte davon überzeugt sind, dass eine intensivierte Nachsorge eine höhere diagnostische Sicherheit bedeutet.

Überraschenderweise ist auffällig, dass eine mögliche Organisation der Patienten in einer Selbsthilfegruppe, keinen Einfluss darauf hat, ob zusätzliche Untersuchungen vorgenommen werden oder nicht. Zwischen beiden Gruppen zeigen sich hier keinerlei gravierende Unterschiede.

Insgesamt sprechen sich mit 98,4% der befragten Patientinnen die große Mehrheit für die Notwendigkeit der Nachsorge aus, dabei empfinden über 80% die zeitlichen Untersuchungsabstände als gerade richtig. Knapp 40% der Patientinnen in einer Selbsthilfegruppe wünschen sich eine intensivierte Nachsorge mit vermehrter apparativer Diagnostik, auf Seiten der nicht organisierten Patientinnen sind es über 25%.

Überraschenderweise liegt der Prozentsatz jener Patienten, deren Erkrankung bereits metastasiert ist, oder die ein Rezidiv erlitten haben und die eine Nachsorgeintensivierung befürworten, lediglich bei knapp 26%.

Des Weiteren fällt auf, dass, obwohl empfohlener Bestandteil der derzeitigen Leitlinien, über 2% der organisierten Patientinnen im Rahmen ihrer Nachsorge kein ärztliches Gespräch erhalten. 16,5% der Patientinnen in einer Selbsthilfegruppe und über 11% der nicht-organisierten werden nicht körperlich untersucht. In beiden Gruppen finden sich über 7% der Patientinnen, die keine Mammographie erhalten.

Ob dies auf fehlende Initiative der Patientinnen oder der jeweils behandelnden Ärzte zurückzuführen ist, bleibt offen.

Für über 70% der Befragten stellt eine Intensivierung der Nachsorge mehr Beruhigung und ein Gefühl der Sicherheit dar, für 74% bedeutet dies eine sinnvolle und aktive Auseinandersetzung mit der Erkrankung.

Des Weiteren sollte erwähnt werden, dass sich ein Drittel der befragten Frauen gesund fühlt und davon überzeugt ist, die Erkrankung überwunden zu haben.

Betrachtet man die durchgeführte Umfrage kritisch, muss herausgestellt werden, dass lediglich ein Drittel der 1000 befragten Patientinnen, den Fragebogen beantwortet und zurückgesendet hat. Dies könnte bedeuten, dass nur jene antworteten, die sich sehr mit dem Thema der Nachsorge auseinandersetzen und sich hierfür interessieren. Da keinerlei ‚Recall‘ oder Erinnerungsschreiben erfolgte, kann diese Frage nicht ausreichend geklärt werden.

Die beschriebene Diskrepanz zwischen den aktuell geltenden Leitlinien und der tatsächlich durchgeführten Nachsorge spiegelt den Zwiespalt, in dem sich die

behandelnden Ärzte befinden, klar wider. Denn so sehen sie sich mit jenen Patientinnen konfrontiert, die es nicht verstehen können, dass nach einer Primärbehandlung ihres Tumors nur ein geringer Aufwand hinsichtlich ihrer Nachsorge durchgeführt wird. Auch die Ärzte selbst scheinen von den derzeit geltenden Vorgaben nicht überzeugt zu sein.

Ein ähnliches Bild konnten Stemmler et al. mit ihrer in Nordrhein-Westfalen und Bayern durchgeführten Umfrage zu genau demselben Thema aufzeigen. Der dabei verwendete Fragebogen entspricht dem, der auch in München an die Patientinnen verschickt wurde. Auch Stemmler et al. konnten eine vermehrte, nicht leitliniengetreue Nachsorge nachweisen [64].

Die Unsicherheit auf Seiten der Ärzte und Patientinnen und der tiefe Wunsch der Betroffenen nach mehr Nachsorge, vor allem in apparativer bzw. bildgebender Form, lässt die Frage nach einer neuen, im besten Fall randomisierten, Studie laut werden, die sich damit auseinandersetzt, ob eine Nachsorgeintensivierung womöglich doch einen Vorteil in der frühzeitigen Rezidivdiagnostik bedeutet.

5 Zusammenfassung

Die derzeit durchgeführte Nachsorge bei Brustkrebspatientinnen nach Primärtherapie orientiert sich an nationalen und internationalen Richtlinien, die von Fachgesellschaften wie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. oder der ‚American Society of Clinical Oncology‘ (ASCO) publiziert werden.

Die hier durchgeführte Umfrage wurde 2007 an eine Stichprobe von 1000 Brustkrebspatientinnen im Großraum München, auf Initiative der Vereinigung Brustkrebs- München e.V. und des Klinikums der LMU, Campus Großhadern hin, verschickt. Die Rücklaufquote belief sich auf ein Drittel.

Ziel dieser Umfrage war es, einen Überblick über die tatsächlich durchgeführte Brustkrebsnachsorge zu erhalten, und die Meinung der Patientinnen hinsichtlich dieses Themas darzustellen.

Dabei zeigte sich, dass eine übergroße Mehrheit der Patientinnen mehr Nachsorgemaßnahmen erhält als empfohlen, und die eigentlichen Vorgaben für asymptomatische Patientinnen wie ein regelmäßiges ärztliches Gespräch, eine körperliche Untersuchung und Mammographie der erkrankten als auch der kontralateralen Brust, weiter ausgedehnt werden.

So erhalten knapp 70% der Befragten zusätzliche Tumormarkeruntersuchungen, über ein Drittel eine Skelettszintigraphie und über 90% der Patientinnen eine Sonographieuntersuchung.

Über 30% empfinden den medizinischen Aufwand der Nachsorge als zu gering und wünschen sich mehr Untersuchungen, wobei über 90% der Befragten davon überzeugt sind, dass eine frühzeitige Diagnose eines Rezidivs die Chancen auf eine baldige Genesung erheblich erhöhen würden.

Die Diskrepanz zwischen den allgemein gültigen Leitlinien und der wirklich durchgeführten Nachsorge können durch diese Umfrage aufgedeckt werden und unterstreichen den Zwiespalt, in dem sich die Ärzte befinden. Anscheinend vertrauen sie ebenso wenig in die Vorgaben, wie die Patientinnen selbst und erhoffen sich durch die zusätzlich durchgeführten Maßnahmen bessere Diagnosemöglichkeiten für ein Rezidiv und durch frühere Therapiemöglichkeiten eine verbesserte Heilungschance.

Dies, als auch die Tatsache, dass die Studien, die als Grundlage für die derzeit geltenden Vorgaben dienten, bereits über 20 Jahre zurückliegen, stellt die Frage in den Raum, ob eine erneute, womöglich randomisierte Studie, doch einen Vorteil der

Nachsorgeintensivierung in der Rezidivdiagnostik zeigen könnte. Die technische Weiterentwicklung und die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten sollten dabei Berücksichtigung finden.

6 Anhang

6.1 Fragebogen zur Brustkrebsnachsorge

München im November 2007
Liebe Brustkrebs-Patientin,

im Rahmen der Bemühungen von mamazone und dem von mamazone ins Leben gerufenen „Netzwerk Neue Nachsorge“ möchten wir Ihre Meinung zur Planung einer „Neuen Nachsorgestudie“ kennen lernen. Diese könnte in Zukunft eine frühzeitigere Erkennung eines Erkrankungsrückfalls möglich machen.

Zu einer derartigen Studie gibt es **zwei Möglichkeiten**, die wir mit Ihnen diskutieren wollen:

Möglichkeit 1: Vergleichende Studie

Nach dem Zufallsprinzip werden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhält die derzeit gebräuchliche Nachsorge. Bei der anderen Gruppe wird eine intensivierte Nachsorge durchgeführt. Diese könnte eine 6-wöchentliche Messung von Blutwerten (Tumormarker) sowie eine halbjährliche Computertomografie (CT) oder eine jährliche Untersuchung mit einem PET-CT (Positronen-Emissions-Tomogramm) beinhalten. Das Ziel dieser Studie wird sein, nachzuweisen, ob eine intensivierte Nachsorge der Standardnachsorge überlegen ist.

Möglichkeit 2: Einarmige Studie

Alle an der Studie teilnehmenden Patientinnen erhalten die oben beschriebene Form der intensivierten Nachsorge. In dieser Studie würde untersucht, auf welche Weise der Rückfall am frühesten erkannt wird: durch den Anstieg der Tumormarker, durch die bildgebende Untersuchung (CT und PET-CT) oder durch auftretende Krankheitssymptome. Hier würde also nur untersucht, welches Verfahren am besten geeignet ist, einen Rückfall möglichst frühzeitig zu erkennen.

Bitte helfen Sie uns durch die Beantwortung der nachfolgenden Fragen, die wir in **vollständig anonymisierter** Form sammeln und auswerten. Auf der Grundlage dieser Fragen soll schließlich zusammen mit anderen ärztlichen Experten aus dem „Netzwerk Neue Nachsorge“ und den Fachgesellschaften eine Studie entworfen werden, bei der möglichst viele Patientinnen die Chance erhalten sollen, an dieser wichtigen und innovativen Studie teilzunehmen.

Bitte faxen oder schicken Sie uns Ihre Antworten sowohl zur **Studie** als auch zu den **Begleitfragen**

spätestens bis zum 31.12.2007 an die auf der letzten Seite angegebene Adresse

Die Antworten zu den begleitenden Fragen werden uns helfen, zu verstehen, warum Sie eine der beiden Studienmöglichkeiten vorziehen.

Wir danken Ihnen für Ihre wichtige Hilfe. Nur durch Ihre aktive Mitarbeit als Patientin können Sie die Entwicklungen, die Sie unmittelbar betreffen, mitgestalten.

Für den Vorstand **mamazone e.V.** und für das **Netzwerk Neue Nachsorge**

Ursula Goldmann-Posch

Elisabeth Glogger

Gudrun Kemper

Datum der Fragenbeantwortung: ____/____/____

Dr. Petra Stieber

PD Dr. Volker Heinemann

Prof. Siegfried Seeber

I. Fragen zur Studie (bitte nur eine Möglichkeit ankreuzen)

Ich würde an einer **vergleichenden Studie** teilnehmen wollen und damit einverstanden sein, dass ich nach Losverfahren einer Patientinnengruppe zugewiesen werde, die eine intensivierte Nachsorge erhält oder aber die derzeitige Standardnachsorge bekommt.

ODER

Ich halte eine Nachsorgestudie für sinnvoll, möchte aber nur im Rahmen der intensivierten Nachsorge behandelt werden und bevorzuge daher die Teilnahme an der einarmigen Studie.

ODER

Ich möchte grundsätzlich an keiner Nachsorgestudie teilnehmen.

ODER

Ich bin unentschieden

II. Begleitfragen

1. Wie alt sind Sie derzeit ? _____ Jahre

2. Sind Sie Mitglied einer Selbsthilfegruppe ?

- ja
 nein

3. Wann wurde Ihre Brustkrebserkrankung diagnostiziert? ____/____/____
Tag Monat Jahr

4. Meine Erkrankung ist derzeit in folgendem Stadium

- Ich bin immer noch krankheitsfrei
 Ich habe bereits einen Rückfall überstanden
 Die Erkrankung hat Metastasen (Tochtergeschwülste) gesetzt

Datum der Diagnose von Rückfall oder Metastasierung ____/____/____
Tag Monat Jahr

5. Wie würden Sie sich im Zusammenhang mit der Brustkrebskrankung selbst beschreiben ? (nur Einfachnennungen möglich)

- eher ängstlich
- eher vorsichtig
- eher kämpferisch
- eher verdrängend

6. Befinden Sie sich derzeit noch in Nachsorge ?

- ja
- nicht mehr
- ich habe die Nachsorge abgebrochen

7. Welcher Arzt führt die Nachsorge durch?

- Hausarzt
- Frauenarzt
- Internist
- Onkologe
- Strahlentherapeut

8. Bitte kreuzen Sie an, was bei Ihnen im Rahmen der Nachsorge wie häufig durchgeführt wird:

Blutuntersuchungen

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

b. Tumormarkeruntersuchung

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

c. Röntgen der Lunge

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

d. Ultraschall

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

e. Skelettszintigrafie

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

f. Computertomografie

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

g. PET-CT

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

h. Mammografie

- ja: wie häufig im letzten Jahr?_____
- nein

- i. körperliche Untersuchung
 ja: wie häufig im letzten Jahr? _____
 nein
- j. Ärztliches Gespräch
 ja: wie häufig im letzten Jahr? _____
 nein
9. Wie beurteilen Sie die Nachsorge?
- nicht notwendig
notwendig
unentschieden
10. Wie empfinden Sie die zeitlichen Untersuchungsabstände in der derzeit geübten Nachsorge?
- zu häufig
gerade richtig
zu selten
11. Wie empfinden Sie den medizinischen Aufwand der Nachsorge?
- zu viele Untersuchungen
gerade richtig
zu wenig Untersuchungen
12. Eine Intensivierung der Nachsorge bedeutet für Sie:
- mehr Unruhe, Stress und Angst
mehr Beruhigung und das Gefühl der Sicherheit
keine Änderung
13. Eine Intensivierung der Nachsorge ist verbunden
- mit einer sinnvoll aktiven Auseinandersetzung mit der Erkrankung
eher mit einer Verschwendug von Zeit und Energie
keine Änderung
14. Wenn eine frühe Diagnose hilfreich wäre, würde ich einen Rückfall
- lieber möglichst früh wissen
lieber erst wissen, wenn Symptome auftreten
15. Ich vertrete folgende Ansicht
- bei einem Rückfall ist man sowieso machtlos
ja
nein
- bei frühzeitiger Diagnose könnte ich vielleicht wieder gesund werden
ja
nein

bei frühzeitiger Diagnose kann eine geeignete Behandlung vielleicht das Überleben verlängern

ja
nein

am besten man vergisst die Erkrankung und lebt sein Leben wie zuvor

ja
nein

ich fühle mich so gesund, ich werde sowieso nicht mehr krank,
denn ich habe die Erkrankung überwunden

ja
nein

Vielen Dank!

Wenn Sie an der Umfrage teilnehmen möchten, senden Sie den Fragebogen ohne Anschreiben einfach zurück:

per **Post** an
mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e.V
Postfach 31 02 20
86063 Augsburg

oder per **Fax** an
0821/52 13 143

oder per **Email** als Dateianhang an:

buero@mamazone.de

Literaturverzeichnis

1. Parkin, D., J. Stjernswörd, and C. Muir, *Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers*. Bull WHO. 1984. **62**: p. 163-182.
2. Parkin, D., F. Bray, and S. Devesa, *Cancer burden in the year 2000: the global picture*. European Journal of Cancer, 2001. **37**: p. 4-66.
3. Ferlay, J.e.a., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer 2008: GLOBOCAN 2008*. Int. J. Cancer: **127, 2893–2917 (2010)**
4. Parkin, D., et al., *Global Cancer Statistics*, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2005. **55**: p. 74-108.
5. P. Boyle, J.F., *Cancer incidence and mortality in Europe, 2004*. Annals of Oncology, 2005. **16**: p. 481–488.
6. J. Ferlay, P.A., M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet and P. Boyle, *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. Annals of Oncology, 2007. **18**: p. 581-592.
7. *Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert- Koch- Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Auflage, 2012.
8. *Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern (BayKRG)*. 2005.
9. TRM, *Daten des Tumorregister München* (www.tumorregister-muenchen.de).
10. *Todesursachen in Deutschland 2010 – Statistisches Bundesamt*: Wiesbaden, 2012.
11. Tavassoli, F. and P. Devilee, *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon. 2003: p. 9-112.
12. *PD Dr. W. Janni: Mammakarzinome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 11, 2007.
13. Silverstein, M.J., *Prognostic classification of breast ductal carcinoma- in- situ*. Lancet, 1995. **345**: p. 1154- 1157.
14. Gulliford, T., et al., *Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study*. BMJ, 1997. **314(7075)**: p. 174- 7.
15. Goldstein, N.S., L. Kestin, and F. Vicini, *Intraductal carcinoma of the breast: pathologic features associated with local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy*. American Journal of Surgical Pathology, 2000. **24 (8)**: p. 1058- 1067.
16. Collins, L.C., *Outcome of Patients with Ductal Carcinoma in Situ Untreated after Diagnostic Biopsy – Results from the Nurses' Health Study*. Cancer, 2005. **103**: p. 1778- 1784.
17. Bratthauer, G. and F. Tavassoli, *Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications*. Virchows Archiv: an international journal of pathology, 2002. **440 (2)**: p. 134- 8.
18. Elston, C. and I. Ellis, *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, 1991. **19 (5)**: p. 403- 10.
19. Ellis, I., *Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with longterm follow- up*. Histopathology, 1992. **20**: p. 479- 489.
20. <http://www2.uni-jena.de/ufk/cdVorlesung/mamma1.htm>. 07.04.2009 12.30 Uhr.

21. Stauber, M. and T. Weyerstahl, *Gynäkologie und Geburtshilfe. Duale Reihe.* 2007. **3. Auflage.**
22. Goldhirsch, A., *Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005.* Annals of Oncology, 2005. **16 (10)**: p. 1569- 83.
23. Goldhirsch, A., *Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007.* Annals of Oncology, 2007. **18 (7)**: p. 1133- 44.
24. Goldberg, J. and P. Borgen, *Breast cancer susceptibility testing: past, present and future.* Expert Review of Anticancer Therapy, 2006. **6 (8)**: p. 1205- 14.
25. Lancaster, J., M. Carney, and P. Futreal, *BRCA 1 and 2–A Genetic Link to Familial Breast and Ovarian Cancer.* Medscape Women's Health, 1997. **2 (2)**: p. 7.
26. Satagopan, J., *The Lifetime Risks of Breast Cancer in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations.* Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2001. **10**: p. 467- 473.
27. King, M., *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2.* Science, 2003. **302 (5645)**: p. 643-6.
28. Chappuis, P., V. Nethercot, and W. Foulkes, *Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer.* Seminars in Surgical Oncology, 2000. **18 (4)**: p. 287- 95.
29. http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/ufk/lehre/mamma_ca2.html#4.
11.04.2009 14.30 Uhr.
30. [http://www.brustkrebs-info.de/patienten-
info/index.php?id=2.1.1&stat=&substat=open](http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?id=2.1.1&stat=&substat=open). 12.04.2009 10.50 Uhr.
31. Ozmen, V., *Breast cancer risk factors in Turkish women – a University Hospital based nested case control study.* World Journal of Surgical Oncology, 2009. **7 (1)**: p. 37.
32. Harbeck, N., *Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer.* Clinical Breast Cancer, 2004. **5 (5)**: p. 348- 52.
33. Veronesi, U., *Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events.* Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87 (1)**: p. 19- 27.
34. Huang, E., *Classifying Local Disease Recurrences after Breast Conservation Therapy Based on Location and Histology: New Primary Tumors Have More Favorable Outcomes than True Local Disease Recurrences.* Cancer, 2002. **95**: p. 2059- 2067.
35. Huston, T. and R. Simmons, *Locally recurrent breast cancer after conservation therapy.* American Journal of Surgery, 2005. **189 (2)**: p. 229- 35.
36. Komoike, Y., et al., *Ipsilateral breast cancer tumor recurrence (IBTR) after breast- conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases.* Cancer, 2006. **106 (1)**: p. 35- 41.
37. Kroman, N., *Effect of breast- conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma.* Cancer, 2004. **100 (4)**: p. 688- 93.
38. Bock, G.d., *Isolated loco- regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long- term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies.* European Journal of Cancer, 2006. **42 (3)**: p. 351- 6.

39. Wapnir, I., et al., *Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrence in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node- positive adjuvant breast cancer trials*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24 (13)**: p. 2028- 37.
40. Sanger, M., et al., *The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma*. European Journal of Surgical Oncology, 2006. **32 (1)**: p. 34- 8.
41. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15- year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366 (9503)**: p. 2087- 106.
42. Haffty, B., et al., *Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence*. Cancer, 2004. **100 (2)**: p. 252- 63.
43. Arriagada, R., et al., *Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer*. Annals of Oncology, 2002. **13**: p. 1404- 1413.
44. Jaggi, R., et al., *Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node- negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation*. International Journal of Radiation oncology, biology, physics, 2005. **62 (4)**: p. 1035- 9.
45. Huang, E., et al., *Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy*. International Journal of Radiation oncology, biology, physics, 2005. **62 (2)**: p. 351- 7.
46. Buchanan, C., et al., *Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes*. Journal of the American College of Surgeons, 2006. **203 (4)**: p. 469- 74.
47. Konkin, D., et al., *Management and outcomes of isolated axillary node recurrence in breast cancer*. Archives of Surgery, 2006. **141 (9)**: p. 867- 72.
48. Voogd, A., et al., *Long- term prognosis of patients with axillary recurrence after axillary dissection for invasive brest cancer*. European Journal of Surgical Oncology, 2005. **31 (5)**: p. 485- 9.
49. G.H. de Bock, J. Bonnema, and J.v.d. Hage, *Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early- stage invasive breast cancer: a meta- analysis and systematic review*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**: p. 4010- 8.
50. Stemmler, H.-J. and V. Heinemann, *Neue Konzepte in der Nachsorge beim Mammakarzinom*. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, 2008. **5. Auflage**: p. 363-370.
51. *Interdisziplinäre S3- Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2008, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
52. *Breast Cancer Follow Up – Aktuelle Version Februar 2009*. 2009, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO).
53. JK.Khatcheressian, et al., *American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow- Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24 (31)**: p. 5091- 5097.
54. Kataja, V. and M. Castiglione, *Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow- up*. Annals of Oncology, 2009. **20(4)**: p. iv10- iv14.

55. Pestalozzi, B. and M. Castiglione, *Primay breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up.* Annals of Oncology, 2008. **19 (2)**: p. ii7- ii10.
56. *Impact of follow- up testing on survival and health- related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators.* The journal of the American Medical Association, 1994. **271(20)**: p. 1587-92.
57. Turco, M.R.D., et al., *Intensive diagnostic follow- up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow- up.* The journal of the American Medical Association, 1994. **271 (20)**: p. 1593-7.
58. Grunfeld, E., et al., *Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow- up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial.* The British Journal of General Practise, 1999. **49 (446)**: p. 705-10.
59. Hudson , S.V. et al., *Adult cancer survivors discuss follow- up in primary care: "Not what I want, but maybe what I need."* Annals of Family Medicine, 2012 Sep-Oct;10(5):418-27
60. Stemmler, H.-J., et al., *Follow- up for Breast Cancer- the Patients' View.* Breast Care, 2006. **Published online: September 29, 2006.**
61. Vichapat, Voralak et al., *Tumor stage affects risk and prognosis of contralateral breast cancer: Results from a large Swedish- Population- Based- Study.* Journal of Clinical Oncology, 2012, 30:3478- 3485
62. Lee JH, Kim EK et al., *US screening for detection of nonpalpable locoregional recurrence after mastectomy.* European Journal of Radiology, 2012 Nov 3. Doi:pii: S0720-048X(12)00486-X. 10.1016/j.ejrad.2012.10.007.
63. Geurts SM, de Vegt F. et al., *Pattern of follow- up care and early relapse detection in breast cancer patients.* Breast Cancer Research and Treatment, Nov.2012. 10.1007/s10549-012-2297-9
64. Stemmler, H.-J., et al., *The Reality in the Surveillance of Breast Cancer Survivors- Results of a Patient Survey.* Breast Cancer: Basic and Clinical Research, 2008: p. 1-7.