

Aus der
Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm

**Korrelation von Mamillensekretzytologie und apparativer Mammadiagnostik bei
Frauen mit und ohne erhöhtem oder familiärem Mammakarzinomrisiko**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Judith Flemming-Pott

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: PD Dr. med. Fleisch
Korreferentin: Prof. Dr. Obenauer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	1
1.2 Risikofaktoren zur Entwicklung eines Mammakarzinoms.....	1
1.3 Hereditäres Mammakarzinom	2
1.4 Früherkennung des Mammakarzinoms.....	2
1.4.1 Mammographie in der Früherkennung.....	2
1.4.2 Ultraschall in der Früherkennung	4
1.4.3 Magnetresonanztomographie in der Früherkennung	5
1.5 Mamillensekretion und Gewinnung von Mamillensekret	7
1.6 Feinnadelpunktion.....	16
1.7 Fragestellung	17
2 Patientenkollektiv und Methoden	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Statistische Methoden.....	19
2.2.1 Definition und Kenngrößen eines diagnostischen Tests	19
2.3 Histologie der Operationsbiopsate	19
2.4 Mamillensekretgewinnung und Abstrichanfertigung	20
2.5 Spontane Mamillensekretion.....	21
2.6 Zytopathologische Befunde der Mamillenabstriche.....	22
2.7 Bildgebende Diagnostik	22
2.7.1 Mammographie.....	22
2.7.2 Sonographie.....	23
2.7.3 Magnetresonanztomographie	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und Subgruppendifferenzierung.....	26
3.2 Histopathologische Befunde der Operationspräparate.....	28
3.3 Zytopathologische Befunde der Abstrichpräparate	29
3.4 Bildgebende Diagnostik	32
3.4.1 Mammographiebefunde	32
3.4.2 Sonographiebefunde.....	35
3.4.3 MRT-Befunde.....	38
3.5 Vergleich der bildgebenden mit den zytopathologischen Befunden.....	40
3.6 Vergleich der bildgebenden mit den zytopathologischen Befunden in den Subgruppen	44
3.7 Vergleich der Teststatistik der bildgebenden Verfahren und der Zytopathologie	51
3.8 Vergleich der Beurteilbarkeit der bildgebenden Befunde mit den zytopathologischen Befunden in den Subgruppen.....	52
3.9 Befunde der Mamillensekretion.....	55
4 Diskussion.....	58
4.1 Epidemiologische Daten und Patientinnenkollektiv	58
4.2 Mamillensekretzytologie.....	59
4.3 Mammographie	62
4.4 Mammasonographie	63
4.5 Magnetresonanztomographie	64
4.6 Spontane Mamillensekretion.....	65
5 Zusammenfassung.....	67
6 Literaturverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
BIRADS	Breast Imaging And Data Reporting System
BRCA	Breast Cancer Gen
bzw.	beziehungsweise
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
GFKP	Gesetzliches Früherkennungsprogramm
Gr.	Gruppe
J.	Jahre
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negative predictive Value, negativer prädiktiver Wert
o.g.	oben genannt
PPV	positive predictive Value, positiver prädiktiver Wert
R-	ohne Risikokonstellation
R+	mit Risikokonstellation
TZ	Tumorzellen
u.g.	unten genannt
vs.	versus
z.B	zum Beispiel
zwh.	zweifelhaft

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist in der westlichen Welt die führende Krebserkrankung der Frau und stellt die häufigste Todesursache durch ein Malignom bei der Frau dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit der Mamillensekretzytologie eine nicht-invasive diagnostische Methode zur frühzeitigen Erkennung eines Mammakarzinoms zu testen. Neben einem Vergleich mit dem Goldstandard, der Histologie, wurde eine Korrelation zu den etablierten diagnostischen Verfahren (Mammographie, Sonographie und MRT) durchgeführt.

Des Weiteren beschäftigte sich diese Arbeit mit der Frage, ob die Mamillensekretzytologie bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom einen diagnostischen Nutzen oder Vorteil gegenüber den o.g. Früherkennungsverfahren bringt.

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

In Deutschland erkranken jährlich ca. 72.000 Frauen an einem Mammakarzinom. Nach Berechnungen des Robert-Koch-Instituts erkrankt jede achte Frau im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom (Krebs in Deutschland 2007/2008). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren (Krebs in Deutschland 2005). Im Jahre 2007 starben 17500 Frauen an den Folgen einer Krebserkrankung der Brust (Mammographie-Screening in Deutschland, 2008). Die Inzidenz des duktales Carcinoma in situ (DCIS), einer Vorstufe des Mammakarzinoms, ist in den letzten Jahren durch Einführung der Mammographie und des Mammographie-Screenings gestiegen (Tulusan et al. 2005). Für das Jahr 2012 wurden die Neuerkrankungsfälle auf 74500 geschätzt (Krebs in Deutschland 2007/2008). Die Mortalität dagegen hat im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte abgenommen. Das Lebenszeitrisiko einer Frau beträgt laut Berechnungen des Robert-Koch-Instituts 10,9%. Für die nächsten Jahrzehnte wird mit fallender Tendenz gerechnet (Krebs in Deutschland 2005/2006).

1.2 Risikofaktoren zur Entwicklung eines Mammakarzinoms

Bei der Entstehung eines Mammakarzinoms spielen verschiedene Risikofaktoren eine Rolle. Diese sind das steigende Lebensalter, Geschlecht, Body mass Index, familiäre Disposition, genetische Risikofaktoren/ Syndrome, Hormontherapie mit Östrogenen, fehlendes Stillen, frühe Menarche, späte Menopause, hohes Alter bei erster Schwangerschaft sowie Alkoholkonsum und Rauchen.

1.3 Hereditäres Mammakarzinom

Im Jahre 1990 wurde von J.M. Hall et al. das Breast Cancer Gene 1 (BRCA 1) entdeckt, welches bei dem Mammakarzinom der jungen Frau und bei dem familiären Mammakarzinom eine Rolle spielen kann (Hall, Lee et al. 1990). Fünf Jahre später 1995 folgte die Entschlüsselung des Breast Cancer Gene 2 (BRCA 2) von Stratton und Wooster (Hille, Vetter et al. 2004). Diese Gene werden für ca. 5% der familiären Mammakarzinome verantwortlich gemacht. Bei ca. 10% der familiären Mammakarzinome bleibt ein Mutationsnachweis der genannten Gene jedoch aus. 2010 beschrieben Meindl et al., dass eine Keimbahnmutation im RAD 51-Gen mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einhergeht (Meindl, Hellebrand et al. 2010). Ein erhöhtes Risiko wird ebenfalls bei Patientinnen mit einer CHEK2 Mutation angenommen (Meijers-Heijboer, van den Ouweland et al. 2002).

1.4 Früherkennung des Mammakarzinoms

Seit 1971 gibt es in Deutschland ein gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm (GKFP). Seit 01.01.2004 wird zusätzlich bei Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr ein sogenanntes Mammographie-Screening durchgeführt. Das Screening ist aktuell flächendeckend etabliert, wird jedoch nur von etwa der Hälfte der Frauen genutzt (Biesheuvel, Weigel et al. 2011). Zusätzlich werden andere ergänzende diagnostische Verfahren, wie z. B. Ultraschall und MRT diskutiert (Beckmann et al. 2005).

Im Rahmen der Früherkennung ist auch die Erfassung einer möglichen individuellen Risikoerhöhung von Bedeutung. Weisen Patientinnen eine positive Familienanamnese auf, die den Kriterien des deutschen Konsortiums entspricht, muss erwogen werden, ob eine genetische Beratung und eine eventuelle BRCA1/2-Mutationstestung eine Möglichkeit darstellt, das persönliche Risiko zu schätzen und wenn nötig eine intensiviertere Früherkennung durchzuführen (Beckmann et al. 2005). Zur Risikoberechnung stehen verschiedene Modelle, z.B. nach Gail (Spiegelman, Colditz et al. 1994), zur Verfügung. Das Früherkennungsprogramm bei Patientinnen mit hohem familiärem Risiko unterscheidet sich von dem üblichen GKFP. Es kommen die jährliche Mammographie und die halbjährliche Mammasonographie hinzu (Richter-Kuhlmann 2005).

Neben der Selbstuntersuchung der Brust und klinischer Untersuchung durch einen Gynäkologen im Rahmen des Früherkennungsprogramms, finden die folgenden diagnostischen Verfahren Anwendung.

1.4.1 Mammographie in der Früherkennung

Die Mammographie besitzt in der derzeitigen Früherkennung in einer Population mit niedrigem Mammakarzinomrisiko den höchsten Stellenwert. Gerade bei der Diagnose des ductalen Carcinoma in situ (DCIS), dessen radiologische Korrelate sich häufig als Mikrokalzifikationen darstellen, ist die Mammographie das führende Verfahren (Hille, Vetter et al. 2004).

Besondere technische, untersuchungsspezifische und anatomische Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit das Brustdrüsengewebe möglichst gut dargestellt werden kann (Bauer et al. 2004). Im Rahmen der Früherkennung von Brustkrebs ist die Mammographie für Frauen ab dem 40. Lebensjahr das geeignete Verfahren zur Erkennung von Brustkrebsvorstufen und zur Detektion früher Tumorstadien. Das optimale Nutzen-Risiko-Profil liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Albert U.-S. 2008). Bei der Befundung der Aufnahmen sollten die Empfehlungen des American College of Radiology (ACR) Anwendung finden. Die Beurteilbarkeit wird mittels der ACR-Klassifikation (ACR 1-4) angegeben. Die Befunde selbst werden nach dem „Breast Imaging Reporting and Data System“ (BIRADS 0-6) klassifiziert (Bauer et al. 2004). Zur Sicherung der Befundungsqualität sieht die Leitlinie eine Doppelbefundung u.a. durch einen zertifizierten Experten vor. Bezüglich des Untersuchungsintervalls gibt die Leitlinie einen Zeitraum von maximal 24 Monaten an. Die Rate an Intervallkarzinomen wurde in einem Review von Tornberg et al. mit 5,9/10.000 negativ getesteten Frauen im ersten und 12,6/10.000 Frauen im zweiten Jahr angegeben (Tornberg, Kemetli et al. 2010).

Seit Januar 2004 gibt es ein deutschlandweites Mammographie-Screening für Frauen ab einem Alter von 50 Jahren. Die Mammographie wird zusätzlich empfohlen, wenn eine Patientin zu einer Risikogruppe zählt oder ein palpabler und/oder suspekter Befund durch andere Bildgebung existiert (Beckmann et al. 2005). In der 1970er Jahren wurde durch Wolfe et al. beschrieben, dass Frauen mit radiologisch dichtem Brustdrüsengewebe ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko hätten (Wolfe 1976).

In einer Studie von Houssami et al. wurde in einem symptomatischen Kollektiv die Sensitivität der Sonographie mit der der Mammographie verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem Alter über 62 Jahren die Sensitivität der Mammographie stieg (Houssami, Ciatto et al. 2002). Die Sensitivität betrug in dem genannten Kollektiv 77,6%. Das Alter in dem beide Methoden als gleichwertig bzgl. ihrer Sensitivität galten, war mit ca. 48 Jahren beziffert.

Die Spezifität für die Mammographie wurde in der Literatur mit 88% - 96,8% angegeben (Houssami, Irwig et al. 2003, Kuhl, Schrading et al. 2005).

Bigenwald et al. untersuchten Patientinnen mit BRCA-Mutationen und niedriger Dichte des Brustdrüsenparenchyms bzgl. der Güte der Mammographie als Früherkennungsdiagnostik. Die Mammographie wurde mit dem MRT verglichen und wies eine Sensitivität von 20% für DCIS bzw. 26% für invasive Karzinome auf (MRT: 87%/90% DCIS bzw. invasive Karzinome) (Bigenwald, Warner et al. 2008), so dass die Mammographie als alleinige diagnostische Methode bei dem Risikokollektiv als nicht ausreichend beschrieben wurde.

In der Literatur fanden sich auch kritische Stimmen in Bezug auf ein flächendeckendes Mammographiescreening, die die Reduktion der Mortalität dadurch zwar gegeben sahen, jedoch auf die Rate der falsch-positiven Befunde hinwiesen. Letztere führten zu einem zu psychischer Beeinträchtigung der Frauen und zum anderen zu vermehrter und

invasiver Diagnostik. Die Anzahl der Frauen, deren Lebenszeit verlängert würde, bliebe dagegen gering (Gotzsche and Nielsen 2009).

1.4.2 Ultraschall in der Früherkennung

Neben der Mammographie steht die Sonographie als diagnostisches Verfahren zu Verfügung. Spezielle Schallköpfe mit mindestens 7,5 MHz-13,5 MHz werden empfohlen, jedoch ist in Deutschland kein einheitliches System etabliert (Albert U.-S. 2008). Die deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) stellte Ende 2006 Befundungskriterien für die Mammasonographie vor, analog den ACR/BIRADS-Kriterien der Mammographie.

Die Sensitivität dieses Verfahrens wird in einem Review von Houssami et al. mit 80% angegeben (Houssami, Ciatto et al. 2002) und nimmt mit zunehmender Dichte des Brustdrüsengewebes ab. Im Vergleich zur Mammographie hat die Sonographie der Brust bei jüngeren Frauen mit einem palpablen Tumor eine höhere Sensitivität (Houssami, Ciatto et al. 2002). Die Sensitivität bei Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko für Brustkrebs wird unterschiedlich zwischen 33% (Kuhl, Schmutzler et al. 2000) bzw. 60% (Warner, Plewes et al. 2001) bzw. 83,3% (Sim, Hendriks et al. 2004) angegeben. Die Spezifität der Sonographie wird mit 88% (Houssami, Irwig et al. 2003), bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom mit 65,5% (Sim, Hendricks et al. 2004) bis 93% (Warner, Plewes et al. 2001) beziffert.

1998 gab die European Group For Breast Cancer Screening die Empfehlung heraus, die Mammasonographie als ergänzende Maßnahme im Rahmen der Früherkennung zu nutzen. In Studien von Teh et al. sowie Stosiek et al. wurde die Sonographie als alleinige Methode als unzureichend bewertet (Stosiek and Zedelius 1987, Teh and Wilson 1998). Bei mammographisch unklaren Befunden konnten durch eine Sonographie ergänzende Informationen gewonnen werden (Rissanen, Makarainen et al. 1995). Housammi et al. zeigten, dass die Kombination von Ultraschall und Mammographie die Sensitivität steigerte, ohne die Spezifität zu verringern (Houssami, Irwig et al. 2002). Benson et al. konnten darlegen, dass der Ultraschall der Brust bei Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom eine vergleichbare Sensitivität hatte wie die Mammographie. Zur Diagnostik duktaler Mammakarzinome in situ lag der sonographische Nachweis deutlich hinter der Mammographie. Die Sonographie bot zwar die Möglichkeit, palpable und mammographisch okkulte Herdbefunde zu diagnostizieren, sollte jedoch in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren eingesetzt werden (Benson, Blue et al. 2004), insbesondere bei Patientinnen mit einem familiären Risiko für Brustkrebs (Sim, Hendriks et al. 2004).

Bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe (ACR 3-4) und erhöhtem Risiko sowie palpablen Tumoren führte die Kombination aus Mammographie und Mammasonographie zur Erhöhung der Diagnoserate (Schaefer, Waldmann et al. 2009). Weiterführend konnte die Sonographie nicht nur zur Diagnostik, sondern auch additiv zur Biopsiegewinnung

eingesetzt werden (Tohno and Ueno 2005). Besonders bei prämenopausalen Frauen, mit dichtem Brustdrüsengewebe und Frauen mit erhöhtem familiärem Risiko lag die Sensitivität der Mammographie so niedrig, dass die Früherkennung um die Sonographie ergänzt werden sollte (Hille, Vetter et al. 2004). Zonderland et al. sahen ebenfalls den größten Benefit der Mammasonographie bei Frauen unter 50 Jahren (Zonderland 2000). Bei Frauen < 50 Jahren mit kleinen Brüsten und dichtem Brustdrüsengewebe konnten in einer Studie von Tohno et al. mit der Sonographie ebenso gut wie die Mammographie Karzinome diagnostiziert werden (Tohno, Ueno et al. 2009). Corsetti et al. untersuchten Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe und negativem Mammogramm mit der Mammasonographie. Diese entdeckten insbesondere bei Frauen < 50 Jahren tumorsuspekte Befunde, die zudem in einem frühen T- Stadium waren (Corsetti, Houssami et al. 2008).

Eine untersucherunabhängige Sonographie der gesamten Brust wurde erstmals 2007 präsentiert. Duric et al. stellten das CURE-System (Computed Ultrasound Risk Evaluation) vor. Damit wurden Rundherde > 15mm erkannt (Duric, Littrup et al. 2007). Im Jahre 2009 wurde AWBU (Automated Whole Breast Ultrasound) in Kombination mit der Mammographie und im Vergleich zur Mammographie bei jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe und/oder erhöhtem Risiko getestet. Die Kombination dieser Verfahren erbrachte eine höhere Entdeckungsrate von Mammakarzinomen als die Mammographie alleine (Kelly, Dean et al. 2009).

Die Mammasonographie ist in seiner diagnostischen Wertigkeit abhängig von den technischen Gegebenheiten (Frequenzbereich), von der Erfahrung des Untersuchers und von der Patientinnenpopulation (Pande, Lohani et al. 2003). Nicht zuletzt hat die Sonographie einen Stellenwert in der Gewinnung von Biopsien und im Rahmen der präoperativen Diagnostik.

1.4.3 Magnetresonanztomographie in der Früherkennung

Ein weiteres Verfahren zur Beurteilung des Brustdrüsengewebes stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Diese diagnostische Methode kommt in der Praxis seltener zum Einsatz. Bei konkreten Fragestellungen nach vorangegangener bildgebender Diagnostik oder im Rahmen der Nachsorge bei bereits operierten Frauen mit und ohne Fremdmaterial hat das MRT einen Stellenwert. So konnte in einer Studie von Birrenbach et al. gezeigt werden, dass der Ausschluss von Rundherden mittels MRT zuverlässig erfolgen kann (Birrenbach, Miller et al. 2004).

In einigen Studien wurde das MRT bei sehr jungen Frauen mit klinisch suspekten Befunden oder genetischer Veranlagung, bei denen die Spezifität und Sensitivität der Mammographie niedrig war, als Alternative gesehen. Die Sensitivität des MRTs wurde mit bis zu 93%, die Spezifität mit 77% bis 98,1% angegeben (Sim, Hendriks et al. 2004, Van

Goethem, Schelfout et al. 2004, Kuhl, Schrading et al. 2005, Benndorf, Baltzer et al. 2010).

Ein besonderes Kollektiv sind die Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko oder nachgewiesenen BRCA-Mutationen. Bei diesem Kollektiv handelt es sich vermehrt um Frauen < 50 Jahre, die häufig ein dichtes Brustdrüsengewebe aufweisen. Kuhl et al. konnten in einer Multizenterstudie zeigen, dass das MRT bei diesem Kollektiv die höchste Detektionsrate für Karzinome aufwies. Der positive prädiktive Wert lag ebenfalls über denen der Vergleichsverfahren (Mammographie/Sonographie), so dass die Hinzunahme des MRTs für diese Frauen von einigen Arbeitsgruppen empfohlen wurde (Kuhl, Schrading et al. 2005). Auch die Ergebnisse der Studie von Hagen et al. zeigten eine höhere Sensitivität für das MRT bei Frauen mit einer BRCA 1/2-Mutation (Hagen, Kvistad et al. 2007).

Von Warner et al. wurde ebenfalls das MRT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (Mammographie/Sonographie) bei Frauen mit BRCA 1- oder 2-Mutation oder familiärem Risiko untersucht. Es zeigte sich, dass alle Karzinome in einem Kollektiv, in dem Frauen bis zu einem Alter von 59 Jahren eingeschlossen waren, im MRT dargestellt werden konnten (Warner, Plewes et al. 2001).

Ein Review von Lord et al. legte dar, dass die Sensitivität des MRTs bei jungen Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko über der der Mammographie sowie des Ultraschalls lag. Es wurde jedoch eine höhere Rate an falsch-positiven Befunden festgestellt. Zuletzt wurde in einer Untersuchung von Narod et al. aus dem Jahre 2011 gezeigt, dass eine eindeutige Studienlage, die einen Langzeiteffekt in Bezug auf die Detektion früherer Karzinomstadien und die Mortalität bei jungen Patientinnen mit erhöhtem Risiko belegt, fehlt. (Lord, Lei et al. 2007, Narod 2011).

Folgende Tabelle stellt die Sensitivität und Spezifität zur Detektion von DCIS bzw. invasiven Karzinomen der etablierten Früherkennungsverfahren bezüglich der niedrig- und hoch-Risiko Kollektiven gegenüber.

Tabelle 1: Sensitivität der etablierten Früherkennungsverfahren in %

Verfahren	Mammographie	Sonographie	MRT	Quelle
Patientinnen mit				
niedrigem Risiko	77,6 - 83	70,8 - 80	98	Houssami 2002, van Goethem 2004
hohem Risiko	20-26	33 – 83,3	87 – 100	Bigenwald 2008, Sim 2004, Kuhl 2005, Warner 2001, Houssami 2002

Tabelle 2: Spezifität der etablierten Früherkennungsverfahren in %

Verfahren	Mammographie	Sonographie	MRT	Quelle
Patientinnen mit				
Niedrigem Risiko	88 – 96,8	88	88,9 – 96,1	Houssami 2003, Kuhl 2005, Benndorf 2010
Hohem Risiko	96,8	65,5-93	63,6 – 87,2	Kuhl 2005, Sim 2004, Warner2001

1.5 Mamillensekretion und Gewinnung von Mamillensekret

Die Idee Zellen und möglicherweise auch Tumorzellen ohne einen invasiven Eingriff zur zytopathologischen Untersuchung zu gewinnen, führte zu der Untersuchung von Sekretionen aus der Mamille. Der Grundgedanke dafür war, dass der Nachweis von atypischen Zellen mit einem erhöhten Risiko für eine Brustkrebserkrankung einher geht (Wrensch, Petrakis et al. 1992).

Bereits 1930 wurde von Adair die Bedeutung der Sekretion der Mamma in Bezug auf Brustkrebs untersucht. 1958 veröffentlichte Papanicolaou eine Studie zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der Mamillensekretzytologie (Papanicolaou, Holmquist et al. 1958). King et al. diskutierten 1983, dass Mamillensekret mit atypischen Zellen bei Frauen mit einer atypischen Proliferation der Milchgänge, einer möglichen Vorstufe des Mammakarzinoms, auftraten (in 70%) (King, Chew et al. 1983).

Fujii et al. stellten 1988 in einem Kollektiv von 790 Frauen mit suspekter Mamillensekretion dar, dass das Sammeln des Sekrets über 3-5 Tage eine Steigerung der richtig-positiven Ergebnisse um 60% (von 9 auf 15 Fälle) erbrachte (Fujii, Ishii et al. 1988).

In der Literatur wurden die Sensitivität der Mamillensekretzytologie mit 16,7% - 74,5% und die Spezifität mit 30% - 100% angegeben (Hou, Tsai et al. 2000, Dinkel, Gassel et al. 2001, Lee 2003, Kooistra, Wauters et al. 2009, Kalu, Chow et al. 2012).

Im Jahre 1990 zeigten Takeda et al., dass die Zytologie aus Mamillensekret im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden (Bildgebung), als alleinige Methode einen Malignitätsverdacht erbringen konnte (Takeda, Matsui et al. 1990). In einer Studie wurden das Tumorgewebe von Patientinnen mit einem Mammakarzinom und präoperativ mittels Pumpe gewonnenes Mamillensekret beurteilt. Anhand der Kombination der Eigenschaften des Mammakarzinoms und unter Berücksichtigung des Mamillensekretbefundes (maligne bzw. atypische vs. normale Zytologie), konnte eine Aussage zum Vorhandensein eines Residualtumors der Brust gemacht werden (Sauter, Ehya et al. 2001). In einer weiteren

Studie wurde die Vorhersagefähigkeit des histologischen Subtyps anhand der Aspirationszytologie untersucht. Hier konnte keine Differenzierung anhand der Aspirationszytologie vorgenommen werden (Geier, Korner et al. 1977).

Nicht zuletzt sollte die Methode der Mamillensekretzytologie neben der Diagnostik einer Karzinomerkrankung und deren Vorstufen, das Risiko einer Frau für ein Mammakarzinom einschätzen können. Ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs anhand einer Mamillensekretzytologie mit Nachweis von hyperplastischen oder atypischen Zellen konnte in einer Studie von Wrensch et al. zunächst nur bei Frauen nachgewiesen werden, die eine vorangegangene Biopsie hatten. Diese Biopsie galt als Faktor in der Risikobewertung für ein Mammakarzinom (Wrensch, Petrakis et al. 1993). In einem follow-up dieser Studiengruppe und neu hinzugekommener Patientinnen konnte bestätigt werden, dass ein abnormes Mamillensekret mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs einher ging (Wrensch, Petrakis et al. 2001). Im Jahre 2008 zeigte eine Studie von Baltzell et al., dass Frauen mit zellreichem und/oder abnormem Mamillensekret, ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs hatten, im Vergleich zu Frauen ohne bzw. mit zellarmem Sekret (Baltzell, Moghadassi et al. 2008).

Die meisten Studien mit zytologischer Diagnostik erfolgten an Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs oder suspekten Befunden in der bildgebenden Diagnostik (Petrakis, Ernster et al. 1982, Kurian, Mills et al. 2005). Bei der Studiengruppe von Petrakis et al. fanden sich Hinweise dafür, dass bei Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko und auch mit außerfamiliären Risikofaktoren signifikant mehr dysplastische Epithelien gesehen wurden. Zur Evaluation des Risikos für die Entwicklung eines Mammakarzinoms verglichen einige Autoren Risikobewertungsmodelle, z.B. das Gail-Model, mit der Zytologie des Mamillensekrets bzw. modifizierten dieses Model. Dabei konnte gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung der Zytologie eine genauere Berechnung des Risikos erreicht werden konnte (Tice, Miike et al. 2005).

Auch Patientinnenpopulationen mit spontaner Sekretion der nicht laktierenden Mamma wurden untersucht, da es im Rahmen einer Mammakarzinomerkrankung zu spontanen Sekretionen aus der Mamille kommen konnte.

1977 postulierte Wunderlich, dass es sich bei Patientinnen mit spontaner Mamillensekretion um eine Risikogruppe handelte (Wunderlich, 1977). Richards et al. legten wiederum dar, dass bei diesen Patientinnen keine erhöhte Anzahl an Mammakarzinomen oder deren Vorstufen diagnostiziert werden konnte (Richards, Hunt et al. 2007). Zum einen wurde der Zytopathologie ein zusätzlicher diagnostischer Nutzen zugesprochen (Baitchev, Gortchev et al. 2003, Kooistra, Wauters et al. 2009). Zum anderen ergaben Untersuchungen, dass zytologische Ergebnisse aus spontaner Mamillensekretion keinen Beitrag zur Detektion maligner Läsionen leisten konnten (Carvalho, Dias et al. 2009). Lanitis et al. stellten dar, dass die symptomatische Sekretion aus den Mamillen gehäuft bei Patientinnen mit intraductalen Papillomen oder Duktektasien zu finden war (Lanitis, Filippakis et al. 2008). In einer Studie von Gupta et al.

wurde beschrieben, dass die zytopathologischen Befunde mit der Histologie bei malignen Läsionen übereinkamen (Gupta, Gaskell et al. 2004). Auch Fung et al. beschrieben in 67% auffällige/maligne Mamillensekretzytologien bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom (Fung, Rayter et al. 1990). 2012 legten Kula et al. dar, dass bei Patientinnen mit spontaner Sekretion aus der Mamille neben einer hohen Sensitivität (74,5%) der positive prädiktive Wert bei > 60% lag und nach Hinzunahme suspekter bildgebender Verfahren auf 85% gesteigert werden konnte. In dieser Studie fanden sich zu ca. 30% falsch-positive Befunde (Kalu, Chow et al. 2012). Die Reproduzierbarkeit der zytopathologischen Befunde lag bei Patientinnen mit spontaner Sekretion aus der Mamille höher, wobei die Reproduzierbarkeit insgesamt nur gering ausfiel (48% der zuvor abnormen Sekrete) (Johnson-Maddux, Ashfaq et al. 2005). Falls keine spontane Sekretion vorlag, konnte die Gewinnung des Sekrets z.B. durch Druck oder Absaugen erfolgen. Im amerikanischen Raum existieren bereits spezielle Systeme (First Cyt Breast Test, HALO) zur Sekretgewinnung (Elsheikh 2009).

In einigen Studien wurden spontane Mamillensekretionen zytopathologisch untersucht, teils mit der Galaktographie verglichen und auch aufgrund von makroskopischen Aspekten beurteilt. Es ergab sich ein heterogenes Bild. So fand die Studiengruppe um Sauter et al. heraus, dass eine rot-braune Färbung des Mamillensekrets mit Brustkrebs einherging (Sauter, Winn et al. 2006). Kooistra et al. stellten eine geringere Spezifität und Sensitivität für blutiges Mamillensekret dar (Kooistra, Wauters et al. 2009). Die Duktuslavage zeigte im Vergleich zu der Aspiration von Mamillensekret mit einem Saugaufsatz eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Detektion von atypischen Zellen (Hou, Tsai et al. 2000, Dooley, Ljung et al. 2001). Weitere Diagnostik mittels Duktoskopie wurde von Autoren untersucht, die die fiberoptische Duktoskopie mit der Zytologie verglichen (Liu, Lu et al. 2008). Es wurde die Methode der Mikroendoskopie der Milchgänge erwähnt, bei der ein Bürstenabstrich zur zytologischen Untersuchung gewonnen werden konnte (Beechey-Newman, Kulkarni et al. 2005). Grunwald et al. stellten den Mamillenabstrich der Duktoskopie, der Galaktographie und der Mammasonographie gegenüber und kamen zu dem Schluss, dass die beiden letztgenannten den anderen Methoden überlegen waren (Grunwald, Bojahr et al. 2006).

Neben der zytopathologischen Differenzierung wurde auch nach weiteren Methoden gesucht, die das Erkennen einer Mammakarzinomkrankung oder deren Vorstufen ermöglicht. In einer Studie von Yayoi et al. wurde Mamillensekret auf das Vorliegen des Tumormarkers CEA untersucht. Besonderes Augenmerk galt den Patientinnen ohne palpablen Tumor im Stadium T0. In einem Kollektiv mit Patientinnen mit bekanntem gut- oder bösartigem Tumor konnte eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 100% für das Vorhandensein von CEA im Mamillensekret gezeigt werden (Yayoi, Furukawa et al. 1994). Auch die veränderte DNA der Zellbestandteile des Sekrets wurde als Marker genutzt. 1997 stellten Sauter et al. fest, dass eine erhöhter DNA-Index und Veränderungen im Zellzyklus in Mamillensekreten mit abnormen Zellen und einem erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergingen (Sauter, Ross et al. 1997).

Da sich häufig keine auswertbaren Zellen in Mamillensekreten fanden, untersuchten u.a. Phillips et al. 1999 verschiedene Biomarker im Sekret (Phillips, Howard et al. 1999, He, Gornbein et al. 2007). Es wurden verschiedene Biomarker detektiert, die für das Vorliegen von Brustkrebs sprachen. Insbesondere wurden Proteine gefunden (human neutrophil peptide), die als Marker bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein frühes Auftreten von Brustkrebs angesehen werden konnten (Li, Zhao et al. 2005). Oda et al. zeigten, dass bei Frauen mit einem Mammakarzinom höhere Konzentrationen von dem Protein DJ-1 im Mamillensekret vorlagen (Oda, Makita et al. 2012). Ebenso beschrieben Liu et al. ein erhöhtes Vorkommen von „basic fibroblast growth factor“ im Mamillensekret von Patientinnen mit einem Mammakarzinom (Liu, Wang et al. 2000).

Des Weiteren zeigte eine Studie, dass im Mamillensekret beider Brüste einer an Brustkrebs erkrankten Frau eine unterschiedliche Proteinzusammensetzung bestand, im Vergleich zum Sekret bei Frauen ohne eine Mammakarzinom Erkrankung (Noble, Dua et al. 2007).

Bisher hatte die zytopathologische Diagnostik von Mamillensekret durch Abstrich oder Lavage zumeist einen experimentellen Stellenwert und wurde als zusätzliche Diagnostik angewandt. Einen Einzug in den klinischen Alltag hat dieses Verfahren bislang noch nicht gewonnen. Nicht zuletzt auf Grund der Tatsache, dass keine Evidenz für einen klinisch-therapeutischen Benefit existiert, oder gar eine Rolle in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine operative Diagnostik und Therapie spielt. Dass die Gewinnung von Mamillensekret mithilfe von Aspiration oder auch ductaler Lavage eine von Frauen tolerierte und reproduzierbare Untersuchungsmethode darstellt, zeigten Twelves et al. 2013 (Twelves, Nerurkar et al. 2013). Einige Autoren verglichen die zytopathologischen Ergebnisse mit denen der histopathologischen Untersuchungen und stellten fest, dass es keine verlässliche Sensitivität und Spezifität für diese diagnostische Methode gibt (Hou, Tsai et al. 2000, Dinkel, Gassel et al. 2001, Lee 2003, Kooistra, Wauters et al. 2009).

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studien zur Mamillensekretzytologie zusammen.

Tabelle 3: Ergebnisse der Studien mit Mamillensekretzytologie

Autor	Jahr	Patientenanzahl	Mamillensekretion	Bekanntes Mammakarzinom	Erhöhtes Risiko	Ergebnis
Adair	1930	108 Frauen	ja	nein	nein	Blutige Mamillensekretion ist ein wichtiges Symptom, blutig aussehende Sekretionen enthalten häufig keine Blutzellen, die Bakteriologie war nicht wegweisend, häufiger histologische Befund war ein papilläres Adenom
Wunderlich	1977	3420 Frauen	ja	nein	nein	Spontaner Mamillensekretion als Risikofaktor
Petrakis, Ernster et al.	1982	3208 Frauen, Sekrete von 1100 Frauen berücksichtigt	nein	nein	nein	Hinweise auf additiven Effekt von abnormer Zytologie und anderen Risikofaktoren für ein Mammakarzinom
King, Chew et al.	1983	134 Frauen mit und ohne Mammakarzinom	nein	ja	nein	Atypische Zellen im Mamillensekret bei Frauen mit atypischer Proliferation der Milchgänge
Fujii et al.	1988	790 Patientinnen	ja	nein	nein	Steigerung der Sensitivität durch Sammeln des Sekrets
Takeda et al.	1990	20537 Frauen	ja	nein	nein	Bei 10 Frauen wurde ein Mammakarzinom (61 Frauen) allein anhand der zytologischen Untersuchung diagnostiziert
Fung et al.	1990	176 Frauen	ja	nein	nein	Übereinstimmung von Zytologie und Histologie in 67%
Wrensch, Petrakis et al.	1992	4046 Frauen	nein	nein	nein	Erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei Frauen mit hyperplastischen Zellen im Mamillensekret, weiterer Risikofaktor: Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinom
Wrensch, Petrakis et al.	1993	2089 Frauen	nein	nein	nein	Vorangegangene Biopsie in Zusammenschau mit abnormer Mamillensekretzytologie sind Faktoren in der Risikobewertung

Autor	Jahr	Patientenanzahl	Mamillensekretion	Bekanntes Mammakarzinom	Erhöhtes Risiko	Ergebnis
Yayoi, Furukawa et al.	1994	60 Frauen	nein	ja	nein	CEA eignete sich besser als Mammographie oder Zytologie zur Detektion von T0-Tumoren
Sauter, Ross et al.	1997	177 Frauen	nein	nein	nein	Erhöhter DNA-Index und Zellzyklusstörungen bei Frauen mit abnormen Zellen im Mamillensekret
Hou, Tsai et al.	2000	146 Frauen ohne palpablen Tumor	ja	nein	nein	>90% Sensitivität und Spezifität für intraduktale Aspiration im Vgl. zur Ausstreichmethode
Liu, Wang et al.	2000	30 Frauen, 24 Proben verwertet	ja (n=4)	ja (n=10)	nein	Vermehrtes Vorkommen von basic fibroblast growth factor im Mamillensekret von Frauen mit Mammakarzinom
Dinkel, Gassel et al.	2001	384 Frauen	ja	nein	nein	Mamillensekretzytologie zeigte im Vgl. zur Galaktographie eine niedrigere Sensitivität (31,2%) aber eine höhere Spezifität (97,4%)
Sauter, Ehya et.al	2001	72 Proben von 70 Frauen mit Mammakarzinom-anamnese	nein	ja	nein	Die Mamillensekretzytologie konnte additiv zu histopathologischen Faktoren Vorhersagen zu Residualtumor und Lymphknotenmetastasen treffen
Wrensch, Petrakis et al.	2001	7673 Frauen (665 wurden ausgeschlossen), Frauen mit benignem Tumor	nein	nein	nein	Höheres Mammakarzinomrisiko bei Frauen mit zytologisch suspektem Mamillensekret
Dooley, Ljung et al.	2001	507 Frauen	nein	nein	Ja (57% Anamnese, 39% erhöhtes Gail-Risiko)	Die Duktuslavage hatte im Vgl. zur Aspiration eine höhere Sensitivität und Spezifität

Autor	Jahr	Patientenanzahl	Mamillensekretion	Bekanntes Mammakarzinom	Erhöhtes Risiko	Ergebnis
Lee	2003	174 Frauen mit und ohne palpablem Tumor	ja	ja	nein	Kein Unterschied bzgl. der Sensitivität und Spezifität von Mamillensekret bei Patientinnen mit und ohne palpablen Tumor, Sensitivität der Feinnadelaspiration höher
Baitchev, Gortchev et al.	2003	172 Frauen	ja	nein	nein	Zytologische Tumordetektion und Differenzierung der histopathologischen Tumorarten möglich
Gupta, Gaskell et al.	2004	1530 Frauen und 36 Männer	nein	nein	nein	Zytopathologie war spezifisch in der Diagnose einer malignen Läsion
Kurian, Mills et al	2005	75 Frauen	nein	teilweise	Ja (BRCA-Mut., Anamnese)	Abnorme Zytologie bei Patientinnen ohne Mamillensekret, kein Mamillensekret vor allem bei Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese und/oder Chemotherapie
Tice, Miike et al.	2005	6904 Frauen	nein	nein	nein	Zytologie modifizierte die individuelle Risikoberechnung nach dem Gail-Model
Johnson-Madudux, Ashfaq et al.	2005	108 Frauen, 23 Frauen mit Atypien und 2. Zytologie	nein	nein	nein	Geringe Reproduzierbarkeit einer abnormen Zytologie
Beechy-Newman, Kulkarni et al.	2005	50 Frauen	ja	nein	nein	Mikroendoskopie mit Bürstenabstrich führte zu einer gesteigerten Sensitivität der Zytologie, ätiologische Abklärung möglich
Li, Zhao et al.	2005	95 Mamillensekretproben (Aspiration/Lavage)	nein	ja	ja	human neutrophile peptide im Mamillensekret bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko könnte ein Marker für das frühe Auftreten eines Mammakarzinoms darstellen

Autor	Jahr	Patientenanzahl	Mamillensekretion	Bekanntes Mammakarzinom	Erhöhtes Risiko	Ergebnis
Sauter, Winn et al.	2006	521 Frauen	nein	nein	nein	Rot-braune Färbung des Mamillensekrets bei Frauen mit Mammakarzinom
Grunwald, Bojahr et al.	2006	15 Frauen	ja	nein	nein	Diagnostische Wertigkeit von Sonographie und Galaktographie stehen über der Duktoskopie und dem Mamillenabstrich
Richards, Hunt et al.	2007	460 Frauen	ja	nein	nein	Keine erhöhte Anzahl an Mammakarzinomen bei Patientinnen mit spontaner Mamillensekretion
He, Gornbein et al.	2007	101 Sekrete von 76 Frauen	nein	ja (n=38)	nein	Detektion von 8 Biomarkern zur Unterscheidung von unauffälligem und malignem Mamillensekret
Noble, Dua et al.	2007	65 Frauen, 21 mit Mammakarzinom	nein	ja	nein	Veränderte Proteinzusammensetzung bei Frauen mit Mammakarzinom in der betroffenen und kontralateralen Brust
Baltzell, Moghadassi et al.	2008	946 Frauen	nein	nein	nein	Frauen mit epithelreichem und/oder abnormen Epithel im Mamillensekret haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko
Lanitis, Filippakis et al.	2008	76 Frauen	ja	nein	nein	Histologisch häufig benigne Tumoren oder Duktektasie, selten Mammakarzinom
Liu, Lu et al.	2008	1048 Frauen	ja	nein	nein	Fiberoptische Duktoskopie zeigte eine höhere Sensitivität im Vgl. zur Zytologie (58%) oder bildgebenden Verfahren allein. Unter Hinzunahme der Zytologie betrug die Sensitivität 98,1%.
Kooistra, Wauters et al.	2009	618 Frauen (163 Frauen mit Mamillensekretabstrich und Biopsie)	ja	nein	nein	Sensitivität für Mamillensekret 16%, Spezifität 66,1%, geringerer Wert bei blutigem Sekret, höhere Treffsicherheit falls Einstufung abhängig von Farbe

Autor	Jahr	Patientenanzahl	Mamillensekretion	Bekanntes Mammakarzinom	Erhöhtes Risiko	Ergebnis
Carvalho, Dias et al.	2009	94 Frauen	ja	nein	nein	Mittels Zytologie konnte kein Mammakarzinom diagnostiziert werden
Kalu, Chow et al.	2012	160 Patientinnen ohne Palpablem Tumor	ja	nein	nein	Vergleich mit bildgebender Diagnostik, Zytologie kann suspekte Sekretion beurteilen (Sensitivität 74,5%), PPV >60% falls suspekte Bildgebung berücksichtigt, bei klinisch suspekter Mamma, sollte man dennoch über OP nachdenken
Oda, Makita et al.	2012	136 Frauen mit invasiv-duktalem Karzinom, DCIS und benignen Läsionen	nein	ja	nein	Vermehrtes Vorkommen des Proteins DJ-1 im Mamillensekret von Frauen mit Mammakarzinom
Twelves, Nerurka et al.	2013	70 Frauen	nein	nein	ja	Frauen mit erhöhtem Risiko nach Gail/Claus, Untersuchungsmethode wird toleriert, Gewinnung von Sekret reproduzierbar

1.6 Feinnadelpunktion

Ein invasives Verfahren zur Gewinnung von Zellen zur zytopathologischen Untersuchung stellt die Aspiration mithilfe einer Biopsienadel dar (Feinnadelaspiration/FNA). Diese Methode wird meist ultraschallgesteuert vorgenommen. In der Literatur lag die Sensitivität bei 96% und die Spezifität bei 97%-98% (Ciatto, Bravetti et al. 1990, Al-Sindi, Kamal et al. 2009). Manfrin et al. zeigten, dass eine geringe Tumorgroße, das Grading und der histologische Subtyp zu einer Reduktion der Sensitivität führen können (Manfrin, Falsirollo et al. 2009). Des Weiteren war die Güte der Untersuchung von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (Barrows, Anderson et al. 1986, Ciatto, Cecchini et al. 1989).

Der Feinnadelaspiration (aus palpablen Knoten) wurde im Vergleich zu der nicht invasiven Abstrichgewinnung eine höhere diagnostische Treffsicherheit bestätigt (Knight, Lowell et al. 1986). Auch eine Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2003 verglich die Mamillensekretzytologie mit der FNA. Die Sensitivität der Abstrichbefunde fiel geringer aus, wobei die Spezifität der Verfahren ähnlich war. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Patientinnen mit oder ohne palpablen Tumor (Lee 2003). In Ergänzung zu den bildgebenden Verfahren oder einer Stanzbiopsie kann die FNA nach Bulgaresi et al. die diagnostische Treffsicherheit des Vorliegens einer Karzinomerkkrankung erhöhen (Bulgaresi, Cariaggi et al. 2006, Kurita, Tsuchiya et al. 2012). Smith et al. stellten dar, dass der Nachweis benigner Erkrankung mithilfe der FNA zuverlässig und schnell erfolgen konnte (Smith, Heffron et al. 2012).

In der folgenden Tabelle werden die Sensitivität und Spezifität der genannten Früherkennungsverfahren, der FNA und der Mamillensekretzytologie zusammengefasst.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität diagnostischer Verfahren (%)

Diagnostisches Verfahren	Sensitivität	Spezifität	Quelle
Sonographie	80%	88%	Houssami 2002, Kuhl 2005
Mammographie	77,6%	88 - 96,8%	Houssami 2002, Kuhl 2005
MRT	93%	97,2%	Sim 2004, Kuhl 2005
Mamillensekretzytologie	16,7 – 74,5%	30 - 100%	(Hou, Tsai et al. 2000, Dinkel, Gassel et al. 2001, Lee 2003, Kooistra, Wauters et al. 2009, Kalu, Chow et al. 2012)
Feinnadelpunktion	96%	97 - 98%	(Ciatto, Bravetti et al. 1990, Al-Sindi, Kamal et al. 2009)

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es in einem Kollektiv zu testen,

1.: ob die Mamillensekretzytologie als Früherkennungsparameter eingesetzt werden kann, und der Nachweis maligner Zellen in einem Patientenkollektiv gelingt,

2.: ob diese mit dem histologischen Ergebnis als Goldstandard korrelieren und ob es Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Mammakarzinomrisiko gibt.

3.: Im Weiteren wurden die statistischen Testparameter der Mamillensekretzytologie mit den bildgebenden Verfahren verglichen, mit der Frage, ob die Verfahren korrelieren bzw. einen additiven Wert im Rahmen der Diagnostik haben.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der Zeit von September 2003 bis Februar 2004 wurden bei 68 Patientinnen der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Mamillensekret durch Abstrich und Duktuslavage gewonnen. 67 dieser Patientinnen wurden aufgrund suspekter Befunde der Brust operiert. Alle Daten und Befunde wurden den Krankenakten der Patientinnen entnommen. Es handelte sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die mithilfe von klinischen Routinedaten durchgeführt wurde (Ethikantrag: Studiennummer 3985).

Von jeder der untersuchten Patientin wurde ein Abstrichbefund ausgewertet. Falls Befunde von der rechten und linken Brust vorlagen, wurde zur statistischen Auswertung zufällig eine Seite gewählt. Alle Mamillensekretbefunde wurden anhand der genetischen Risikokonstellation und der aktuellen Diagnosen der Patientinnen einer von sechs Risikogruppen zugeordnet (siehe Tabelle 2).

Ein familiäres Risiko lag vor, wenn Verwandte ersten oder zweiten oder ersten und zweiten Grades an einem Mammakarzinom erkrankt waren.

Ein erhöhtes Risiko definierte sich durch ein familiäres Risiko, ein Tumorleiden in der Vorgeschichte oder durch eine nachgewiesene BRCA 1- oder 2- Mutation.

Tabelle 5: Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppen

Patientinnen mit	Familiäres Risiko, BRCA-Mutation oder Tumoranamnese	
	vorhanden	Nicht vorhanden
malignem Tumorbefund	Gruppe 1	Gruppe 2
benignem Tumorbefund	Gruppe 3	Gruppe 4
ohne Tumornachweis	Gruppe 5	Gruppe 6

Zur Berechnung statistischer Größen wurde von der o.g. Einteilung abgewichen und zwischen Patientinnen mit oder ohne Risikokonstellation sowie Patientinnen mit oder ohne aktuelle Karzinomerkrankung unterschieden. Zu letzter Gruppe gehörten auch Patientinnen mit gutartigem Tumorbefund (z.B. Papillom, Fibrom).

Tabelle 6: Einteilung des Patientenkollektivs zur statistischen Auswertung

Patientinnen	Familiäres Risiko, BRCA-Mutation oder Tumoranamnese	
	vorhanden	nicht vorhanden
mit aktueller Karzinomerkrankung	a	b
ohne aktuelle Karzinomerkrankung	c	d

2.2 Statistische Methoden

2.2.1 Definition und Kenngrößen eines diagnostischen Tests

Die Datenverarbeitung und -analyse erfolgte mit SPSS 18.0 (IBM Statistics Standard, USA, 2009).

Diagnostische Tests dienen der Voraussage von An- bzw. Abwesenheit von Krankheit oder bestimmter Eigenschaften. Letztendlich soll ein diagnostischer Test herausfinden ob eine positiv getestete Person wirklich erkrankt und eine negativ getestete Person wirklich gesund ist. Zur Beurteilung der diagnostischen Verfahren wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) sowie die positive und negative likelihood ratio (LR+/ -) berechnet. Als Goldstandard wurde das histologische Ergebnis zugrunde gelegt.

Mithilfe des McNemar-Tests wurden die diagnostischen Verfahren untereinander verglichen. Dabei beantwortete der Test die Frage, ob signifikante Unterschiede zwischen den Verfahren vorliegen. P-Werte $<0,05$ wurden als signifikant gewertet. Der Fehler zweiter Art blieb unberücksichtigt.

Tabelle 7: Vierfeldertafel, McNemar-Test

	Test 2 positiv	Test 2 negativ	Summe
Test 1 positiv	a	b	a+b
Test 1 negativ	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	N

Bei signifikantem Ergebnis, musste die Nullhypothese verworfen werden. Es galt die H1-Hypothese/Alternative, dass die Sensitivitäten der beiden Tests unterschiedlich waren.

Zur Berechnung der statistischen Größen wurden alle erhobenen Befunde dichotomisiert.

Die erste Fragestellung bezog sich auf die Güte der Mamillensekretzytologie als diagnostischer Test im Vergleich zur Histologie (Goldstandard). Die diagnostische Güte wurde mittels der Vierfeldertafel und der daraus abgeleiteten Kenngrößen (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, LR+ und LR-) bewertet (Mandrekar 2010).

Die zweite Fragestellung verglich mithilfe des McNemar-Tests die unterschiedlichen diagnostischen Verfahren (Bloch 1997, Hawass 1997).

2.3 Histologie der Operationsbiopsate

Im Rahmen der senologischen Operationen wurden bei 68 Patientinnen im zeitlichen Zusammenhang mit der Abstrichgewinnung Operationsbiopsate befundet.

Das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf übernahm die Aufarbeitung und Auswertung der Operationsbiopsate, dem ich an dieser Stelle für die Zusammenarbeit danken möchte. Die histopathologischen Befunde wurden als endgültige Diagnose (Goldstandard) bewertet.

Die Auswertung der Operationsbiopsate ergab folgende histopathologische Befunde:

Karzinomdiagnose

- Duktales Carcinoma in situ
- Lobuläres Carcinoma in situ
- Invasiv-duktales Karzinom
- Invasiv-lobuläres Karzinom
- Inflammatorisches Karzinom
- Invasives Karzinom mit DCIS

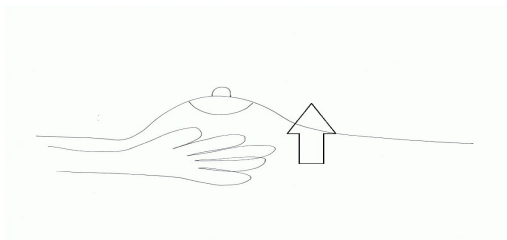
Benigne Befunde

- Fibrös-zystische Mastopathie
- Fibrös-zystische Mastopathie mit duktaler Hyperplasie
- Papillom
- Fibroadenom
- Hamartom

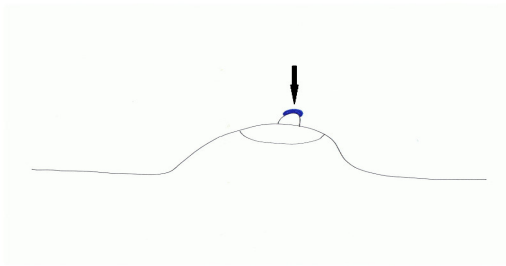
2.4 Mamillensekretgewinnung und Abstrichanfertigung

Die Gewinnung des Mamillensekrets fand unmittelbar vor der Operation statt. Die Brust wurde mit alkoholischer Lösung desinfiziert. Unter sterilen Bedingungen wurden die Mammæ der Patientinnen massiert und mamillenwärts ausgestrichen. Sobald sich ein Tropfen bildete wurde dieser mit einem Objektträger aufgenommen. Mit einem weiteren Objektträger wurde ein Abklatsch des ersten Objektträgers gewonnen und letzterer mit einem Alkoholfixierspray (Merckofix, Merck KGaA, Darmstadt) behandelt (siehe Schemazeichnung 1-4). Diese wurden luftgetrocknet in geeignete Transportbehälter gegeben und bei 4°C (Kühlschrank im OP) gekühlt oder direkt dem Institut für Zytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf zugestellt. Die folgenden Schemazeichnungen beschreiben das o.g. Procedere:

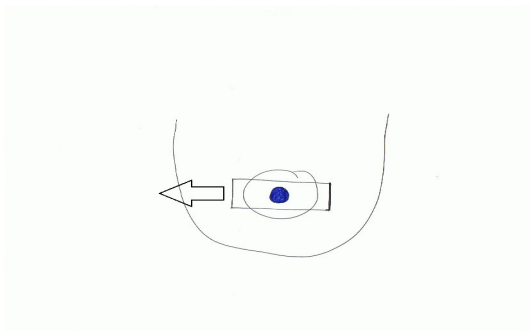
1)



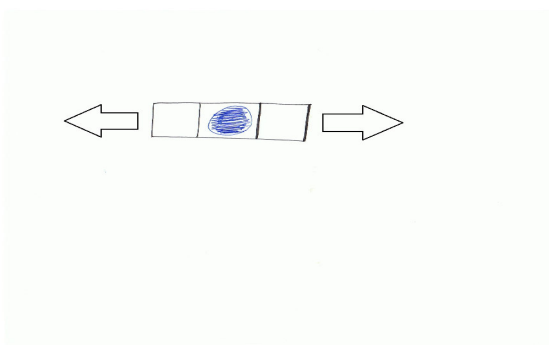
2)



3)



4)



Legende:

- 1) Massieren der Brust und mamillenwärts Ausstreichen
- 2) Mamillensekrettropfen (blau)
- 3) Aufnahme des Tropfens auf einen Objektträger
- 4) Abklatschgewinnung

Die Auswertung erfolgte durch das Institut für Zytopathologie, dem ich an dieser Stelle für die Auswertung und die kooperative Zusammenarbeit danken möchte.

2.5 Spontane Mamillensekretion

Im Rahmen der Datenerhebung wurde die spontane Mamillensekretion bei der nicht stillenden Frau beobachtet.

Es wurden klare Sekretionen von suspekten, blutigen Sekretionen unterschieden.

2.6 Zytopathologische Befunde der Mamillenabstriche

Das Institut für Zytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf führte die Auswertung der Mamillenabstriche durch. Die Abstriche wurden nativ und fixiert vorgelegt. Die nativen/luftgetrockneten Abstriche wurden May-Grünwald-Giemsa-Färbung, die alkoholfixierten mit der Papanicolaou-Färbung behandelt.

Die Befunde wurden in folgenden Kategorien angegeben:

- keine Tumorzellen (benigne Zellen, keine Zellen nachweisbar)
- zweifelhafter Nachweis von Tumorzellen
- Nachweis von Tumorzellen
- kein Abstrich vorhanden (kein Abstrich durchführbar, da Zustand nach Mastektomie, oder kein Sekret vorhanden).

Die zytopathologische Auswertung berücksichtigte die unterschiedlichen Bestandteile des Mamillensekrets.

In physiologischen Mamillensekret stellten sich Makrophagen (Schaumzellen) dar. Diese Zellen enthielten ein schaumiges Zytoplasma und akzentuierte Zellkerne. Zudem konnten in Mamillensekreten kernlose Hornlamellen gesehen werden.

Mamillensekret von Patientinnen mit einem gutartigen Tumor, also z.B. einem Papillom, hatten zumeist blutiges Sekret. Neben dem Detritus fanden sich kleine Gruppen papillär angeordneter, gutartiger, ductaler Epithelien. Auch regressiv veränderte Ductusepithelien eher dissoziiert liegend konnten gesehen werden.

Maligne Zellen im Mamillensekret wiesen folgende Kriterien auf: Die Zellkerne waren vergrößert, entrundet und chromatinreich. Es fanden sich zahlreiche Nukleolen. Zudem stellte sich das Zytoplasma vakuolisiert dar. Die Zellen selbst waren ebenfalls vergrößert. Zur Erhärtung eines Malignitätsverdachtes wurde in einem Fall eine ergänzende DNA-Bildzytometrie durchgeführt.

2.7 Bildgebende Diagnostik

Im Rahmen der Voruntersuchungen zur Operation wurde apparative Diagnostik durchgeführt.

2.7.1 Mammographie

Die Mammographieaufnahmen wurden von der Klinik für Radiologie der Heinrich-Heine-Universität angefertigt und befundet.

Die Dignität des Befundes wurde nach der BIRADS-Klassifikation, die Dichte des Gewebes mithilfe der ACR-Kriterien beurteilt (entnommen der Homepage des American College of Radiology). Die Befundung erfolgte getrennt durch zwei zertifizierte Radiologen.

Tabelle 8: Mammographie-Diagnosekriterien nach BI-RADS®

Mammographic Assessment	Assessment Category Description
Incomplete 0	Need additional imaging evaluation and/or prior mammograms for comparison.
Complete 1	Negative.
2	Benign finding(s).
3	Probably benign finding – initial short-interval follow-up suggested.
4	Suspicious abnormality – biopsy should be considered.
5	Highly suggestive of malignancy – appropriate action should be taken.
6	Known biopsy – proven malignancy – appropriate action should be taken.

Tabelle 9: ACR-Diagnosekriterien

ACR Typ I	Überwiegend lipomatös (fetttransparent), diagnostischer Sicherheitsgrad sehr hoch
ACR Typ II	Fibroglandulär (mäßig durchsichtig), diagnostischer Sicherheitsgrad hoch
ACR Typ III	Inhomogen dicht (verringert die Empfindlichkeit der Mammographie), diagnostischer Sicherheitsgrad limitiert
ACR Typ IV	extrem oder sehr dicht (Läsionen (z.B. Krebs) nicht immer erkennbar), diagnostischer Sicherheitsgrad limitiert

2.7.2 Sonographie

Die Ultraschallbefunde der Brust wurden von Facharzt/innen für Gynäkologie der Universitätsfrauenklinik erhoben. Die Sonographie wurde hier standardgemäß mit einem Schallkopf mit 7,5 Mhz durchgeführt.

Zum einen wurde die Beurteilbarkeit des Brustdrüsengewebes genannt:

- homogen
- aufgelockert
- Teilinvolution
- Involution

- Teilinvolution und Involution
- Teilinvolution und aufgelockert
- homogen und aufgelockert.

Des Weiteren fand eine Einstufung des Befundes nach den BIRADS-Kategorien statt: von 0 (weitere Bildgebung nötig) bis 6 (bioptisch gesichertes Karzinom).

Tabelle 10: Abschließende ACR-BI-RADS®-US-analoge Dignitätskategorien

Kategorie 0	eingeschränkt beurteilbar: z. B. bei Makromastie und ausgeprägter fibröser Mastopathie mit starker Schallabsorption, weitere bildgebende Abklärung erforderlich
Kategorie 1	unauffällig: Normalbefund ohne Herd, Architekturstörung oder Hautverdickung, keine weiteren Maßnahmen, evtl. ergänzend Vergleich mit Mammographie
Kategorie 2	gutartig: z. B. Zysten, Lymphknoten, Brustimplantate, verlaufs-konstante Narben, verlaufskonstante typische Fibroadenome, keine Punktion nötig, nur bei Symptomatik
Kategorie 3	wahrscheinlich gutartig: z. B. solide, ovale, hautparallel orientierte, scharf begrenzte Fibroadenome, komplizierte Zysten und traubenförmige Mikrozysten, kurzfristige Verlaufskontrolle empfohlen; evtl. Punktion
Kategorie 4	suspekt: solide Herde ohne obige typische Benignitätskriterien, (Stanz-)Biopsie empfohlen
Kategorie 5	wahrscheinlich maligne: mehrere typische Malignitätskriterien, Abklärung erforderlich

Das ACR/BI-RADS®-US-Lexikon sah zusätzlich die Kategorie 6 für histologisch gesicherte Malignität vor. Um für die sonographische Dignitätsbeurteilung eine klare

Trennung der Begriffe zu ermöglichen, wurde die Kategorie 6 von der DEGUM-Konsensuskonferenz mehrheitlich abgelehnt. Die Einteilung der US-BIRADS in dieser Arbeit erfolgte nach dem amerikanischen Vorbild (Madjar, Ohlinger et al. 2006).

2.7.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographieaufnahmen (MRT) und deren Befunde wurden ebenfalls von der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erstellt.

Die Auswertung und Einstufung erfolgte nach den BIRADS-Kriterien für das MRT der Brust (entnommen der Homepage des American College of Radiology), die denen der Mammographie entsprechen.

Tabelle 11: MRT-Diagnosekriterien nach BI-RADS®

Mammographic Assessment	Assessment Category Description
Incomplete 0	Need additional imaging evaluation and/or prior mammograms for comparison.
Complete 1	Negative.
2	Benign finding(s).
3	Probably benign finding – initial short-interval follow-up suggested.
4	Suspicious abnormality – biopsy should be considered.
5	Highly suggestive of malignancy – appropriate action should be taken.
6	Known biopsy – proven malignancy – appropriate action should be taken.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und Subgruppendifferenzierung

Das Patientenkollektiv bestand aus einer altersheterogenen Gruppe. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 46,8 ($\pm$ 11,9) Jahre, die jüngste Patientin war 19 Jahre, die Älteste 80 Jahre alt.

Die u.a. Tabellen geben einen Überblick über das Patientenkollektiv:

Tabelle 12: **Patientenkollektiv (%)**

Patientinnen	Anzahl	Mittleres Alter in Jahren
mit Mammakarzinom	25 (36,8)	49,2 $\pm$ 12
mit benignem Tumor	17 (25)	46,1 $\pm$ 12,6
ohne Tumornachweis	26 (38,2)	43,8 $\pm$ 12
Gesamt	68 (100)	46,8 $\pm$ 11,9

Tabelle 13 : **Tumorformel bei Patientinnen mit Mammakarzinom (%)**:

TNM	Anzahl
DCIS	4
T1 N0 M0	7
T1 N1 M0	3
T1 N2 M0	1
T1 N0 M1	3
T2 N0 M2	1
T2 N1 M0	4
T2 N2 M0	1
T3 N3 M0	1
Gesamt	25 (100)

Tabelle 14: **Befund der zur OP führte (%)**

Befund der zur OP führte	Anzahl
Suspekte Mammographie	14
Suspekte Sonographie	23
Suspekte MRT	20
Suspekte Mamillensekretion	18
Gesamt	75

Suspekte bildgebende Befunde: BIRADS 4-6

Suspekte Mamillensekretion: blutige Sekretion

Mehrfachnennung möglich

Der Anteil der Patientinnen ohne und mit Mammakarzinom war ungefähr gleich groß. Bei Betrachtung der Altersverteilung im Gesamtkollektiv zeigte sich, dass die Patientinnen mit

einem Mammakarzinom im Durchschnitt älter waren. Die Standardabweichung stellte in allen Gruppen ungefähr gleichgroß dar.

Bezüglich der Tumorformel lag bei 56% der Patientinnen ein T1-Stadium vor. Eine Lymphknotenmetastasierung (jedes N) wurde bei 40% beobachtet. Fernmetastasierungen nur in 4%.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen wies einen suspekten bildgebenden Befund auf, der zu dem operativen Procedere führte. Es fiel eine hohe Anzahl suspekter sonographischer und magnetresonanztomographischer Befunde (74,5% bezogen auf suspekte bildgebende Befunde) im Vergleich zu den suspekten Mammographiebefunden (24,6) auf.

In der folgenden Tabelle wurde die Verteilung in den Subgruppen nach histologischem Befund und Risikokonstellation bzw. genetischer Disposition beschrieben.

Tabelle 15: **Subgruppen und Risikokonstellation (%)**

Patientin mit	Risiko	Anzahl d. Patienten	Abstrich	BRCA positiv	BRCA negativ	Fam. Risiko	Karzinom-anamnese	Alter in J.
Mammakarzinom Gruppe 1	ja	10 (14,7)	10 (14,7)	2 (20)	-	6 (60)	2 (20)	49,5 ±9
Mammakarzinom Gruppe 2	nein	15 (22,1)	15 (22,1)	-	-	-	-	49 ±13,9
benignem Tumor Gruppe 3	ja	8 (11,8)	8 (11,8)	1 (12,5)	1 (12,5)	5 (62,5)	1 (12,5)	46,6 ±10,2
benignem Tumor Gruppe 4	nein	9 (13,2)	9 (13,2)	-	-	-	-	45,5 ±15
ohne Tumor Gruppe 5	ja	17 (25)	17 (25)	1 (5,9)	1 (5,9)	10 (58,8)	5 (29,4)	43,3 ±10,2
ohne Tumor Gruppe 6	nein	9 (13,2)	9 (13,2)	-	-	-	-	48 ±13,7

Die größte Gruppe der Patientinnen war die ohne eine Tumorerkrankung mit Risikokonstellation (Gr. 5), gefolgt von den Patientinnen mit einem Mammakarzinom ohne erhöhtes Risiko (Gr. 2). Die drittgrößte Gruppe stellten die der Patientinnen mit einem Karzinom und erhöhtem Risiko (Gr. 1) dar. Somit lag der Anteil der Patientinnen mit einem malignen Tumor unabhängig von der Risikokonstellation bei über einem Drittel (36,8%). Einen etwa gleichgroßen Anteil nahmen die Patientinnen mit bioptischen Normalbefunden ein (38,2%). Ein Viertel des Kollektivs bestand aus Patientinnen mit

einem benignen Tumorbefund (25%). Die Anteile der Patientinnen mit bzw. ohne Risikokonstellation waren ähnlich (51,5 % mit Risiko, 48,5% ohne Risiko).

BRCA wurde in vier Fällen positiv getestet, davon zweimal bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Die anderen beiden Patientinnen waren Gruppen mit benignem Tumor bzw. ohne Tumornachweis zuzuordnen. Die BRCA negativ getesteten Patientinnen fanden sich ebenfalls in Subkollektiven mit benignem oder ohne Tumorerkrankung.

Die Patientinnen deren erhöhtes Mammakarzinomrisiko auf einem Tumor Eigen- bzw. Familienanamnese beruht, machten in den Gruppen 1 und 3 den gleichen Anteil im Vgl. zu den BRCA-positiven Patientinnen aus (12,5% bzw. 20%). In der Gruppe der Patientinnen ohne aktuelles Tumorleiden lag bei etwa 30% eine Tumoranamnese vor.

Die Risikokonstellationen waren in allen Gruppen vorwiegend durch die familiäre Disposition geprägt. Der Anteil der Patientinnen deren Risiko sich aus einer familiären Disposition ergab, lag in den Gruppen mit jeweils ca. 60% am höchsten.

Im Hinblick auf das Alter stellte sich in den Subgruppen eine relativ homogene Verteilung des mittleren Alters dar. Auffällig war die Verteilung des mittleren Alters in Abhängigkeit von dem Tumorstatus und der Risikokonstellation. So lag das Alter der Patientinnen mit einem Tumorleiden und Risikokonstellation (Gr. 1) am höchsten und nahm bis zu der Gruppe 5 ab. Die Patientinnen der sechsten Gruppe wiesen mit einem mittleren Alter von 48 Jahren das zweithöchste Alter auf. Die Standardabweichungen bemaßen in allen Gruppen eine breite Spanne, was die inhomogene Verteilung des Alters in den einzelnen Gruppen wiedergab. Im Gesamtkollektiv waren die Patientinnen mit Risikokonstellation jünger (45,9 Jahre + Risiko vs. 47,8 Jahre - Risiko).

3.2 Histopathologische Befunde der Operationspräparate

Im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung konnte bei 25 von insgesamt 63 Operationsbiopsaten ein Mammakarzinom diagnostiziert werden (36,8%). Bei 5 Patientinnen war der Tumorstatus bekannt. Der genaue histopathologische Befund konnte jedoch den Akten nicht entnommen werden (7,4%).

In 17 Fällen (25%) fanden sich invasiv-ductale Karzinome. Ein ductales Carcinoma in situ (DCIS) konnte bei 4 Frauen (5,9%) gesehen werden. Die Diagnose eines invasiv-lobulären Karzinoms wurde zweimal gestellt (2,9%). Ein invasiv-lobuläres Karzinom mit DCIS-Komponente sowie ein inflammatorisches Mammakarzinom wurden jeweils einmal beschrieben (1,5%).

Bei 17 Operationsbiopsaten ergab der histopathologische Befund den Nachweis eines gutartigen Tumors (25%). So konnten bei 12 Biopsien (17,7%) ein Papillom diagnostiziert werden. Die Diagnose Fibroadenom wurde dreimal gestellt (4,4%). Ein Lipom sowie ein Hamartom wurden jeweils einmal beschrieben (je 1,5%).

Keine tumoröse Veränderung konnte bei 21 Operationsbiopsaten gesehen werden (30,9%). In sechs Fällen lag eine fibrös-zystische Mastopathie vor (8,9%). Bei 15 Biopsaten ging die fibrös-zystische Mastopathie mit Verkalkungen und Hyperplasie einher (22,1%).

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die histopathologischen Befunde.

Tabelle 16: Histologische Befunde der Operationsbiopsate (%)

Histologischer Befund	Anzahl
Maligne Befunde	25 (36,8)
Davon: DCIS	4 (5,9)
Invasiv-ductales Karzinom	17 (25)
Invasiv-lobuläres Karzinom	2 (2,9)
Invasiv-lobuläres Karzinom mit DCIS	1 (1,5)
Inflammatorisches Karzinom	1 (1,5)
Histologischer Subtyp unbekannt	5 (7,4)
Benigne Tumorbefunde	17 (25)
Davon: Papillom	12 (17,7)
Fibroadenom	3 (4,4)
Lipom	1 (1,5)
Hamartom	1 (1,5)
Benigne Befunde	21 (30,9)
Davon: Fibrös-zystische Mastopathie	6 (8,9)
Fibrös-zystische Mastopathie mit Verkalkungen und Hyperplasie	15 (22,1)

3.3 Zytopathologische Befunde der Abstrichpräparate

Insgesamt konnten 68 Mamillenabstriche bei 68 Patientinnen gewonnen werden, 34 von der rechten und 34 der von linken Brust.

Entsprechend der eingangs erwähnten Befundkategorien befanden sich in 57 Abstrichen (83,8%) keine Tumorzellen. In 5 Abstrichbefunden (7,4%) wurde ein zweifelhafter Tumorzellnachweis angegeben. Der Nachweis von Tumorzellen konnte sechsmal (8,8%) erbracht werden. Die Patientinnen ohne Tumorzellnachweis waren mit einem mittleren Alter von 45,9 Jahren die jüngsten, die Patientinnen mit malignen Zellen im Abstrichbefund die älteste Gruppe (mittleres Alter: 54,5 Jahre).

Tabelle 17: Mamillensekretabstrich (%)

Mamillensekretabstrich	Anzahl	Alter
Keine Tumorzellen	57 (83,8)	45,9 ±11,5
Zweifelhafter Nachweis von Tumorzellen	5 (7,4)	48,2 ±
Nachweis von Tumorzellen	6 (8,8)	54,5 ±14
Summe der vorhandenen Befunde	68 (100)	46,8 ±11,9

In Bezug auf die Subpopulationen ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 18: Zytopathologische Ergebnisse in den Subgruppen (%)

Patientinnen mit	Risiko	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Abstriche	Keine Tumorzellen	Zwh. Tumorzellen	Tumor-zellen
Mammakarzinom Gruppe 1	ja	10	10	9 (90)	1 (10)	-
Mammakarzinom Gruppe 2	nein	15	15	10 (66,7)	1 (6,7)	4 (26,7)
benignem Tumor, Gruppe 3	ja	8	8	6 (75)	1 (12,5)	1 (12,5)
benignem Tumor, Gruppe 4	nein	9	9	8 (88,9)	1 (11,1)	-
ohne Tumor, Gruppe 5	ja	17	17	16 (94,1)	-	1 (5,9)
ohne Tumor, Gruppe 6	nein	9	9	8 (88,9)	1 (11,1)	-

In der überwiegenden Anzahl der Fälle konnten im Abstrichbefund keine Tumorzellen nachgewiesen werden. Dies trifft sowohl auf die Verteilung im Gesamtkollektiv als auch in den Subgruppen zu (66,7%-94,1%). Der zweifelhafte Tumorzellnachweis trat in jeder Subpopulation mit Ausnahme der Gruppe 5 einmal auf. Tumorzellen im Mamillenabstrich fanden sich überwiegend bei Patientinnen mit Mammakarzinom ohne Risikokonstellation (4 von 6 Fällen). Auffällig war der Tumorzellnachweis bei Patientinnen ohne histologisches Korrelat. Insgesamt wurde der Nachweis von Tumorzellen im Sekret zu 66,7% bei Patientinnen ohne Risikokonstellation gesehen.

Betrachtete man die Gruppen des Patientinnenkollektivs und verglich die histologischen und zytopathologischen Befunde, stimmten in 45 von 68 Fällen die Diagnosen überein (66,2%). In 23 Fällen gaben die Sekretbefunde nicht den histopathologischen Befund wieder (33,8%). Die zweifelhaften Tumorzellbefunde wurden zur statistischen Analyse

(Dichotomisierung) als negativ gewertet. Ferner wurden zwischen den Populationen mit und ohne Risikonachweis unterschieden.

Die Vierfeldertafel der Patientinnen mit Risikokonstellation ergab eine Sensitivität von 0% und eine Spezifität von 95,2%.

Die Teststatistik der Patientinnen ohne Risiko ergab eine Sensitivität von 26,7% und eine Spezifität von 100%.

Der positive prädiktive Wert (PPV) des Tests lag bei den Patientinnen mit Risikokonstellation bei 0% und 100% bei den Patientinnen ohne Risiko. Der negative prädiktive Wert (NPV) betrug 66,7% bzw. 60,7%.

Da die Prävalenz einer Mammakarzinomkrankung über der der Normalbevölkerung lag, wurde die likelihood ratio (LR) berechnet.

Die positive LR betrug für die Risikopatientinnen 0, negative LR 1,1.

Für die Patientinnen ohne Risikokonstellation lag die negative LR bei 0, 7, die Positive konnte nicht berechnet werden.

Tabelle 19: Vierfeldertafel Histologie vs. Zytopathologie, Patientinnen mit Risiko (%)

	Karzinom, Risiko +	Kein Karzinom, Risiko +	Gesamt
Tumorzellen im Mamillensekret	0 (0)	1 (3,2)	1 (3,2)
Keine Tumorzellen im Mamillensekret	10 (32,3)	20 (64,5)	30 (96,8)
Gesamt	10 (32,3)	21 (67,7)	31(100)

Tabelle 20: Vierfeldertafel Histologie vs. Zytopathologie, Patientinnen ohne Risiko (%)

	Karzinom, Risiko -	Kein Karzinom, Risiko -	Gesamt
Tumorzellen im Mamillensekret	4 (12,5)	0 (0)	4 (12,5)
Keine Tumorzellen im Mamillensekret	11 (34,4)	17 (53,1)	28 (87,5)
Gesamt	15 (46,9)	17 (53,1)	32 (100)

Die Spezifität war in beiden Kollektiven sehr hoch. Die Sensitivität lag sowohl in risikoreichen als auch in risikoarmen Kollektiven sehr niedrig. Gerade erkrankte Patientinnen dieses Kollektivs mit erhöhtem Risiko wurden mithilfe der Zytologie nicht erkannt. In der untersuchten Patientinnengruppe lagen relevantere Werte für Patientinnen

ohne Risikokonstellation vor. Auch die Ergebnisse des PPV und NPV erreichten bei den Patientinnen ohne erhöhtes Risiko signifikantere Werte.

Für die Abstrichbefunde als Test ergaben sich überwiegend keine relevanten likelihood ratios. Lediglich bei Patientinnen ohne Risikokonstellation konnten Annäherungen an signifikante Werte bei der negativen likelihood ratio gesehen werden.

Berechnete man nun den McNemar-Test für das gesamte Kollektiv unter der Annahme, dass die Sensitivität der Histologie und der Zytopathologie gleich waren, so ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 21: **McNemar-Test Histologie vs. Zytopathologie (%)**

	Keine Tumorzellen	Tumorzellen	Gesamt
Kein Mammakarzinom	37 (58,7)	1 (1,6)	38 (60,3)
Mammakarzinom	21 (33,3)	4 (6,3)	25 (39,7)
Gesamt	58 (92,1)	5 (7,9)	63 (100)

Bei 41 von 63 Patientinnen kamen die Diagnosen überein, bei 22 von 63 nicht. Bei 4 der 25 Patientinnen mit einem Mammakarzinom liegt eine positive Zytopathologie vor.

Nach dem McNemar-Test wurde die Hypothese, dass die Sensitivität der Tests gleich war, abgelehnt. Die beiden Tests unterschieden sich signifikant ($p < 0.0001$). Auch die Analyse der Patientinnen mit und ohne Risiko ergab, dass die Tests sich unterschieden (Risiko +: $p = 0,0117$, Risiko -: $p = 0,0009$).

3.4 Bildgebende Diagnostik

3.4.1 Mammographiebefunde

Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden bei 47 Patientinnen Mammographiebefunde erhoben. 43 dieser Aufnahmen wurden nach dem BIRADS-System beurteilt. Bei allen Patientinnen wurde die Dichte des Brustdrüsengewebes, eingeteilt nach den ACR-Typen, angegeben. Aufgrund von Voroperationen konnten in einigen Fällen keine Mammographiebilder angefertigt werden. Nur bei 33 Patientinnen lagen Mammographie- und histologischer Befund der gleichen Mamma vor.

Die Einteilung der Befunde nach der ACR-Klassifikation ergab folgende Ergebnisse: Am Häufigsten wurde eine Einordnung des Befundes in die Kategorie ACR 3 beobachtet (53,2%), gefolgt von ACR 2-Befunden (27,7%). ACR 4 lag selten vor (17%). Einmal wurde ACR 1 (2,1%) beschrieben.

In den Subgruppen des Patientinnenkollektivs lag die Beurteilung der Mammographiebefunde wie folgt vor:

Tabelle 22: ACR-Befunde in den Subgruppen (%)

		ACR-Befunde				Gesamt
		1	2	3	4	
Vergleichs- gruppe	1	-	2 (4,3)	3 (6,4)	1 (2,1)	6 (12,8)
	2	-	2 (4,3)	4 (8,5)	1 (2,1)	7 (14,9)
	3	-	3 (6,4)	3 (6,4)	1 (2,1)	7 (14,9)
	4	1 (2,1)	1 (2,1)	3 (6,4)	2 (4,3)	7 (14,9)
	5	-	4 (8,5)	8 (17)	1 (2,1)	13 (27,7)
	6	-	1 (2,1)	4 (8,5)	2 (4,3)	7 (14,9)
Gesamt		1 (2,1)	13 (27,7)	25 (53,2)	8 (17)	47 (100)

In allen Gruppen stellten sich überwiegend Einschränkungen der Beurteilbarkeit im Sinne einer ACR-Kategorie 3 bzw. 4 dar, insbesondere bei den Patientinnen ohne Risikokonstellation.

Wenn man sich die Verteilung nach der BIRADS-Klassifikation anschaut, ergaben sich 7 Befunde der BIRADS-Kategorie 0. Die Anzahl der BIRADS 1-Befunde betrug 5, der BIRADS 2-Befunde 14 und der BIRADS 3-Befunde drei. In den BIRADS-Kategorien 4 und 5 fanden sich insgesamt 14 Befunde. Davon waren sechs BIRADS 4 und acht Befunde BIRADS 5 zuzuordnen. BIRADS 6 wurde nicht angegeben.

In Bezug auf die Subgruppen ergibt sich:

Tabelle 23: Mammographiebefunde in den Subgruppen (%)

		Mammographien nach BIRADS					Gesamt
		0	1	2	3	4	
Gr.	1	1 (2,3)	-	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	6 (14)
	2	-	-	-	-	3 (7)	6 (14)
	3	1 (2,3)	1 (2,3)	4 (9,3)	-	-	6 (14)
	4	2 (4,7)	-	2 (4,7)	-	-	5 (11,6)
	5	2 (4,7)	4 (9,3)	4 (9,3)	-	1 (2,3)	12 (27,9)
	6	1 (2,3)	-	3 (7)	2 (4,7)	1 (2,3)	8 (18,6)
Gesamt		7 (16,3)	5 (11,6)	14 (32,6)	3 (7)	6 (14)	8 (18,6)

Insgesamt lagen überwiegend benigne Mammographiebefunde vor (51,2% benigne, 32,6% suspekt). Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom und erhöhtem Risiko zeigten sich 50% suspekte BIRADS-Befunde. Die Hälfte der Mammographien deutet also nicht auf eine Tumorerkrankung hin. Ausschließlich tumorsuspekte Befunde hingegen traten in der Gruppe 2 auf. In den Subkollektiven mit einem benignen Tumor (Gruppe 3

und 4) betrug der Anteil suspekter Mammographien 0% bzw. 20%. Der Anteil suspekter Befunde lag in den Gruppen der Patientinnen ohne Tumorerkrankung (Gruppe 5 und 6) bei 16,7% bzw. 25%.

Somit war der Anteil suspekter Befunde bei Patientinnen ohne Risikokonstellation größer. Falsch-positive Befunde bzw. falsch-negative Befunde fanden sich häufiger bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko.

Tabelle 24: Vierfeldertafel Histologie vs. Mammographie, Patientinnen mit Risiko (%)

	Karzinom, Risiko +	Kein Karzinom, Risiko +	Gesamt
Mammographie suspekt	3 (16,7)	2 (11,1)	5 (27,8)
Mammographie nicht suspekt	2 (11,1)	11 (61,1)	13 (72,2)
Gesamt	5 (27,8)	13 (72,2)	18 (100)

Tabelle 25: Vierfeldertafel Histologie vs. Mammographie, Patientinnen ohne Risiko (%)

	Karzinom, Risiko -	Kein Karzinom, Risiko -	Gesamt
Mammographie suspekt	6 (40)	2 (13,3)	8 (53,3)
Mammographie nicht suspekt	0 (0)	7 (46,7)	7 (46,7)
Gesamt	6 (40)	9 (60)	15 (100)

Bei den Patientinnen mit erhöhtem Risiko lagen die Sensitivität der Mammographie bei 60% und die Spezifität bei 84,6%. Der positive prädiktive Wert betrug 60%. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin bei Vorliegen eines unauffälligen Mammographiebefundes nicht an einem Mammakarzinom erkrankt war, betrug 84,6%.

Die Sensitivität bei Patientinnen ohne Risikokonstellation lag bei 100%, die Spezifität bei 77,8%. Der PPV bei Patientinnen ohne Risiko betrug 75%, der NPV 77,8%.

Die likelihood ratios betrugen für Patientinnen mit erhöhtem Risiko 3,9 (LR+) bzw. 0,5 (LR-). Bei Patientinnen ohne erhöhtes Risiko lagen die positive likelihood ratio bei 4,5 und die negative likelihood ratio bei 0. Letztere war somit signifikant.

Die Mammographie wurde mit der Histologie korreliert. Der McNemar-Test ergab, dass die Mammographie und die Histologie in dem untersuchten Kollektiv keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p=0,6$).

Tabelle 26: McNemar-Test Histologie vs. Mammographie (%)

Mammographie Histologischer Befund	Unauffällige Mammographie	Suspekte Mammographie	Gesamt
Kein Mammakarzinom	18 (54,5)	4 (12,1)	22 (66,7)
Mammakarzinom	2 (6,1)	9 (27,3)	11 (33,3)
Gesamt	20 (60,6)	13 (39,4)	33 (100)

Die Berechnung des McNemar-Tests bei Patientinnen mit und ohne Risiko ergibt in beiden Fällen, dass die Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann (Risiko +: $p=1$, Risiko -: $p=0,5$).

3.4.2 Sonographiebefunde

Eine sonographische Untersuchung der Brust wurde bei 58 Patientinnen durchgeführt. In 41 Fällen wurde die Beurteilbarkeit angegeben.

Die Eigenschaften und Beurteilbarkeit des Gewebes wurden in den in Tabelle 21 aufgeführten Kategorien angegeben. Diese Kategorisierung entspricht den ACR-Kriterien zur Beurteilbarkeit des Brustdrüsengewebes in der Sonographie.

In Bezug auf die Subpopulationen ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 27: Beurteilbarkeit der Sonographie in den Vergleichsgruppen (%)

		Beurteilbarkeit der Sonographien				Gesamt
		homo- gen	aufgelo- ckert	Teil- involution	Homogen und aufge- lockert	
Gr.	1	1 (2,4)	7 (17,1)	1 (2,4)	-	9 (22)
	2	2 (4,9)	1 (2,4)	2 (4,9)	-	5 (12,2)
	3	-	5 (12,2)	1 (2,4)	-	6 (14,6)
	4	4 (9,8)	2 (4,9)	-	-	6 (14,6)
	5	4 (9,8)	4 (9,8)	1 (2,4)	2 (4,9)	11 (26,8)
	6	2 (4,9)	2 (4,9)	-	-	4 (9,8)
Gesamt		13 (31,7)	21 (51,2)	5 (12,2)	2 (4,9)	41 (100)

In Zusammenschau ließ sich feststellen, dass die Beurteilbarkeit der sonographischen Befunde in den Subgruppen überwiegend als hinreichend angegeben wurde. Die größten Einschränkungen gab es in der Gruppe 2 (40%), wobei die Anzahl der Befund in der Gruppe gering war.

Die BIRADS-Einstufung der Sonographiebefunde ergab folgende Verteilung:

Suspekte sonographische Befunde konnten insgesamt bei 23 Mammæ (39,7%) diagnostiziert werden. Es wurden 14x BIRADS 4, 7 Befunde BIRADS 5, und zwei BIRADS 6-Befunde erhoben. Benigne Befunde der BIRADS-Kategorien 1, 2 und 3 wurden in 34 Fällen (58,6%) beobachtet, wobei 13 davon in BIRADS 1, 8 in BIRADS 2 und 13 in BIRADS 3 eingestuft wurden.

In Bezug auf die Subgruppen ergab sich folgendes Bild:

Tabelle 28: **Sonographiebefunde nach BIRADS in den Subgruppen (%)**

		Sonographische Befunde nach BIRADS							Gesamt
		0	1	2	3	4	5	6	
Gr.	1	-	3 (5,2)	-	1 (1,7)	5 (8,6)	1 (1,7)	-	10 (17,2)
	2	-		-	3 (5,2)	4 (6,9)	4 (6,9)	2 (3,4)	14 (24,1)
	3	-	2 (3,4)	3 (5,2)	1 (1,7)	-	1 (1,7)	-	7 (12,1)
	4	1 (1,7)	2 (3,4)	2 (3,4)	1 (1,7)	2 (3,4)	-	-	8 (13,8)
	5	-	4(6,9)	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (5,2)	1 (1,7)	-	12 (20,7)
	6	-	1 (1,7)	2 (3,4)	4 (6,9)	-	-	-	7 (12,1)
Gesamt		1 (1,7)	13 (22,4)	8 (13,8)	13 (22,4)	14 (24,1)	7 (12,1)	2 (3,4)	58 (100)

Die Verteilung der Befunde zeigte, dass bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom der Anteil suspekter Befunde der BIRADS-Kategorien 4-6 bei 60% bzw. 71,4 % lagen. Dementsprechend fielen bis zu 40% der sonographischen Befunde bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom unauffällig aus.

Bei Patientinnen ohne Tumorbefund fanden sich erwartungsgemäß die niedrigsten Raten suspekter Befunde (33,3% bzw. 0%).

Auffällig war, dass in den Gruppen 1-4 die Patientinnen mit erhöhtem Risiko weniger suspekte Ultraschallbefunde aufwiesen (Gruppe 1 60% suspekte Befunde, Gruppe 2 71,4% suspekte Befunde, Gruppe 3 14,3% suspekte Befunde, Gruppe 4 25% suspekte Befunde). Anders verhielt es sich bei den Patientinnen ohne Tumorbefund. Hier lag der Anteil der suspekten Befunde bei Patientinnen mit Risikokonstellation höher (Gruppe 5 33,3% suspekte Befunde, Gruppe 6 0% suspekte Befunde).

Betrachtete man das Kollektiv allgemein, so fielen 47,8% der suspekten Befunde auf die Patientinnen mit Risikokonstellation und 52,2% auf die Patientinnen ohne erhöhtes Risiko.

Berechnete man die Teststatistik für Patientinnen mit Risikokonstellation, betrug die Sensitivität 60% und die Spezifität 72,2%. Die positiven bzw. negativen prädiktiven Werte lagen bei 54,5% bzw. 76,5%. Da sich keine Normalverteilung der Mammakarzinomerkrankung in diesem Kollektiv darstellte, wurde die Güte des Tests mit der likelihood Ratio (LR) angegeben. Die positive LR betrug 2,2 und die negative LR 0,6, so dass in beiden Fällen keine signifikanten Werte zu sehen waren.

Bei den Frauen ohne Risikokonstellation betrugen die Sensitivität 71,4% und die Spezifität 84,6%. Die positive LR lag bei 4,6 und die negative LR bei 0,3. Damit fielen diese nicht in den signifikanten Bereich, nähern sich diesem jedoch im Vergleich zum Kollektiv mit Risikokonstellation an. Der positive prädiktive Wert maß bei Patientinnen ohne Risiko 83,3% und war somit höher. Der negative prädiktive Wert betrug 73,3% und war mit dem des Risikokollektivs vergleichbar.

Tabelle 29: Vierfeldertafel Histologie vs. Sonographie, Patientinnen mit Risiko (%)

	Karzinom, Risiko +	Kein Karzinom, Risiko +	Gesamt
Suspekter Sonographiebefund	6 (21,4)	5 (17,9)	11 (39,3)
Kein suspekter Sonographiebefund	4 (14,3)	13 (46,4)	17 (60,7)
Gesamt	10 (35,7)	18 (64,3)	28 (100)

Tabelle 30: Vierfeldertafel Histologie vs. Sonographie, Patientinnen ohne Risiko (%)

	Karzinom, Risiko -	Kein Karzinom, Risiko -	Gesamt
Suspekter Sonographiebefund	10 (37)	2 (7,4)	12 (44,4)
Kein suspekter Sonographiebefund	4 (14,8)	11 (40,7)	15 (55,6)
Gesamt	14 (51,8)	13 (48,1)	27 (100)

Zum Vergleich der Histologie mit der Sonographie wurden mithilfe des McNemar-Tests diese Verfahren verglichen.

Tabelle 31: McNemar-Test Histologie vs. Sonographie (%)

Sonographie	Unauffälliger Sonographiebefund	Suspekter Sonographiebefund	Gesamt
Histologischer Befund			
Kein Mammakarzinom	24 (43,6)	7 (12,7)	31 (56,4)
Mammakarzinom	8 (14,5)	16 (29,1)	24
Gesamt	32 (58,2)	23 (41,8)	55 (100)

In diesem Fall wurde die Nullhypothese angenommen. Die Tests ergaben bezüglich Ihrer Resultate keinen signifikanten Unterschied ($p=1$). Auch bei Analyse des Kollektivs aufgeteilt nach Risikokonstellation konnte die Nullhypothese für Patientinnen mit und ohne Risiko angenommen werden (Risiko +: $p=1$, Risiko -: $p=0,68$).

3.4.3 MRT-Befunde

MRT-Befunde wurde bei 33 Patientinnen angefertigt. Nur für 40% der Befunde konnte der McNemar-Test durchgeführt werden

Insgesamt dreimal ergab die Auswertung der Aufnahmen BIRADS 0. BIRADS 1 konnte bei 5 Befunden diagnostiziert werden. In 4 Fällen wurden BIRADS 2-Befunde erhoben. In einem Fall ergaben sich BIRADS 3. BIRADS 4 wurde siebenmal diagnostiziert. Bei insgesamt 13 Aufnahmen wurde der Befund BIRADS 5 erhoben. Auffällig war, dass der überwiegende Teil der Befunde suspekt ausfiel.

In den Subgruppen lag folgende Befundverteilung vor:

Tabelle 32: MRT-Befunde in den Subgruppen (%)

		MRT-Befunde nach BIRADS						Gesamt
		0	1	2	3	4	5	
Gruppe	1	-	-	-	-	2 (6,1)	4 (12,1)	6 (18,2)
	2	-	-	-	-	1 (3)	8 (24,2)	9 (27,3)
	3	-	-	1 (3)	1 (3)	1 (3)	-	3 (9,1)
	4	-	2 (6,1)	-	-	1 (3)	-	3 (9,1)
	5	3 (9,1)	3 (9,1)	1 (3)	-	1 (3)	1 (3)	9 (27,3)
	6	-	-	2 (6,1)	-	1 (3)	-	3 (9,1)
Gesamt		3 (9,1)	5 (15,2)	4 (12,1)	1 (3)	7 (21,2)	13 (39,4)	33 (100)

Der Großteil der MRT-Befunde fiel suspekt aus. Suspekte Befunde traten bis zu einem Drittel auch bei Patientinnen ohne Tumor bzw. mit einem benignen Tumor auf (Gruppe 3 33,3%, Gruppe 4 33,3%, Gruppe 5 22,2%, Gruppe 6 33,3%). Bei Patientinnen mit einem Karzinom lagen keine falsch-negativen Befunde vor. Die Anzahl falsch-positiver Befunde bei Patientinnen ohne Tumor lag bei Patientinnen mit Risiko niedriger.

Verglich man die Sensitivität und Spezifität in den Kollektiven der Patientinnen mit und ohne Risikokonstellation, so betrug die Sensitivität jeweils bei 100%. Die Spezifität war bei den Patientinnen mit erhöhtem Risiko mit 62,5% geringer als bei den Patientinnen ohne Risikokonstellation (80%). Die positive LR lag demnach bei Patientinnen ohne Risikokonstellation höher ((+) LR 5 ohne Risikokonstellation, (+) LR 2,6 mit Risikokonstellation). Signifikante Werte wurden hier nicht gesehen. Die negative LR betrug in beiden Kollektiven 0. Der PPV war bei Patientinnen mit Risikokonstellation niedriger (PPV 66,7% mit Risiko, PPV 90% ohne Risiko). Der NPV betrug in beiden Subgruppen bei 100%.

Tabelle 33: Vierfeldertafel Histologie vs. MRT, Patientinnen mit Risiko (%)

	Karzinom, Risiko +	Kein Karzinom, Risiko +	Gesamt
Suspekter MRT-Befund	6 (42,9)	3 (21,4)	9 (64,3)
Kein suspekter MRT-Befund	0 (0)	5 (35,7)	5 (35,7)
Gesamt	6 (42,9)	8 (57,1)	14 (100)

Tabelle 34: Vierfeldertafel Histologie vs. MRT, Patientinnen ohne Risiko (%)

	Karzinom, Risiko -	Kein Karzinom, Risiko -	Gesamt
Suspekter MRT-Befund	9 (64,3)	1 (7,1)	10 (71,4)
Kein suspekter MRT-Befund	0 (0)	4 (28,6)	4 (28,6)
Gesamt	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (100)

Mit dem McNemar-Test wurden die Resultate der histologischen Aufarbeitung mit denen des MRTs verglichen.

Tabelle 35: McNemar-Test Histologie vs. MRT (%)

MRT Histologischer Befund	Unauffälliges MRT	Suspektes MRT	Gesamt
Kein Mammakarzinom	9	4	13
Mammakarzinom	0	15	15
Gesamt	9	19	28

Die Verfahren zeigten in diesem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede ($p=0,1$). Dies zeigte sich auch in der Analyse bei Patientinnen mit und ohne Risiko (Risiko +: $p=0,25$, Risiko -: $p=1$).

3.5 Vergleich der bildgebenden mit den zytopathologischen Befunden

Nach dem oben angegebenen Vergleich der diagnostischen Verfahren mit dem Goldstandard, der Histologie, wurden in diesem Kapitel die bildgebenden Befunde der Mamillensekretzytologie gegenübergestellt. Zudem wurde mittels des McNemar-Tests die Hypothese, dass die Tests keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, überprüft.

Die Mammographiebefunde zeigten eine große Streubreite (BIRADS 0-5), wobei die meisten Befunde BIRADS 2 zugeordnet werden konnten. Der Anteil suspekter Befunde (BIRADS 4, 5, und 6) lag bei 32,6% und wurde überwiegend bei Patientinnen ohne Tumorzellen im Abstrichbefund gesehen. Bei Patientinnen mit Tumorzellen im Abstrich fielen je eine benigne und eine suspekte Mammographie auf. Der zweifelhafte Tumorzellnachweis ging ausschließlich mit gutartigen Mammographiebefunden einher.

Tabelle 36: Mammographie vs. Zytologie (%)

Mammographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	BIRADS 6	Gesamt
Keine TZ	7 (16,3)	4 (9,3)	11 (25,6)	3 (7)	6 (14)	7 (16,3)	-	38 (88,4)
Zweifelhaft TZ	-	1 (2,3)	2 (4,7)	-	-	-	-	3 (7)
TZ	-	-	1 (2,3)	-	-	1 (2,3)	-	2 (4,7)
Gesamt	7 (16,3)	5 (11,6)	14 (32,6)	3 (7)	6 (14)	8 (18,6)	-	43 (100)

Für den McNemar-Test im gesamten Kollektiv ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 37: McNemar-Test Mammographie vs. Zytologie (%)

	Unauffälliger Mammographiebefund	Suspekter Mammographiebefund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	21 (58,3)	13 (36,1)	34 (94,4)
Suspekter Abstrichbefund	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)
Gesamt	22 (61,1)	14 (38,9)	36 (100)

Dabei zeigte sich, dass keine Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren vorlag ($p=0,0018$).

Des Weiteren erfolgte die Betrachtung des Kollektivs unter Berücksichtigung der Risikokonstellation. Nach Durchführung des McNemar-Tests ergab sich ebenfalls ein Unterschied der Ergebnisse. Zwar stellte sich kein signifikanter p-Wert bei Patientinnen mit Risikokonstellation dar, jedoch blieb ein Fehler der 2. Art zu berücksichtigen, so dass die Tests auch hier zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Tabelle 38: McNemar-Test Mammographie vs. Zytologie, Patientinnen mit Risiko ($p=0,2188$) (%)

	Unauffälliger Mammographiebefund	Suspekter Mammographiebefund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	14 (70)	5 (25)	19 (95)
Suspekter Abstrichbefund	1 (5)	0 (0)	1 (5)
Gesamt	15 (75)	5 (25)	20 (100)

Tabelle 39: McNemar Test Mammographie vs. Zytologie, Patientinnen ohne Risiko ($p=0,0078$) (%)

	Unauffälliger Mammographiebefund	Suspekter Mammographiebefund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	7 (43,8)	8 (50)	15 (93,8)
Suspekter Abstrichbefund	0 (0)	1 (6,3)	1 (6,3)
Gesamt	7 (43,8)	9 (56,3)	16 (100)

Die sonographischen Befunde zeigten eine heterogene Verteilung. Abstrichbefunde ohne Tumorzellen gingen zu 38% mit einem suspekten Sonographiebefund einher (BIRADS 4, 5 und 6), besonders BIRADS 4. Bei zweifelhaftem und sicherem Nachweise von Tumorzellen lagen je zur Hälfte sowohl unauffällige wie suspekte Befunden vor.

Tabelle 40: Sonographie vs. Zytologie (%)

Sonographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	BIRADS 6	Gesamt
Keine TZ	1 (1,7)	11 (19)	7 (12,1)	12 (20,7)	13 (22,4)	5 (8,6)	1 (1,7)	50 (86,2)
Zwh. TZ	-	1 (1,7)	1 (1,7)	-	1 (1,7)	1 (1,7)	-	4 (6,9)
TZ	-	1 (1,7)	-	1 (1,7)	-	1 (1,7)	1 (1,7)	4 (6,9)
Gesamt	1 (1,7)	13 (22,4)	8 (13,8)	13 (22,4)	14 (24,1)	7 (12,1)	2 (3,4)	58 (100)

Unter der Annahme die Tests glichen sich in ihrem Ergebnis, wurde der McNemar-Test durchgeführt.

Tabelle 41: McNemar-Test Sonographie vs. Zytologie (%)

	Unauffälliger Sonographiebefund	Suspekter Sonographiebefund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	32 (56,1)	21 (36,8)	53 (93)
Suspekter Abstrichbefund	2 (3,5)	2 (3,5)	4 (7)
Gesamt	34 (59,6)	23 (40,4)	57 (100)

Die Verfahren unterschieden sich in Ihrem Resultat ($p<0,0001$).

Die Testung nach McNemar bei Patientinnen mit und ohne Risikokonstellation führte in beiden Fällen zu dem Ergebnis, dass sich die Verfahren unterschieden.

Tabelle 42: McNemar-Test Sonographie vs. Zytologie, Patientinnen mit Risiko ($p=0,0063$) (%)

	Unauffälliger Sonographiebefund	Suspekter Sonographiebefund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	17 (58,6)	11 (37,9)	28 (96,6)
Suspekter Abstrichbefund	1 (3,4)	0 (0)	1 (3,4)
Gesamt	18 (62,1)	11 (37,9)	29 (100)

Tabelle 43: McNemar-Test Sonographie vs. Zytologie, Patientinnen ohne Risiko ($p=0,0117$) (%)

	Unauffälliger Sonographiebefund	Suspekter Sonographiebefund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	15 (53,6)	10 (35,7)	25 (89,3)
Suspekter Abstrichbefund	1 (3,6)	2 (7,1)	3 (10,7)
Gesamt	16 (57,1)	12 (42,9)	28 (100)

Die MRT-Befunde lagen zu 60,9% im suspekten Bereich (BIRADS 4, 5 und 6). Patientinnen ohne Tumorzellen im Abstrichbefund wiesen zu 56,7% suspekten MRT-Befunde auf. Der zweifelhafte wie sichere Tumorzellnachweis ging ausschließlich mit einem suspekten MRT einher.

Tabelle 44: MRT vs. Zytologie (%)

MRT Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	BIRADS 6	Gesamt
Keine TZ	3 (9,1)	5 (15,2)	4 (12,1)	1 (3)	6 (18,2)	11 (33,3)	-	30 (90,9)
Zwh. TZ	-	-	-	-	-	1 (3)	-	1 (3)
TZ	-	-	-	-	1 (3)	1 (3)	-	2 (6,1)
Gesamt	3 (9,1)	5 (15,2)	4 (12,1)	1 (3)	7 (21,2)	13 (39,4)	-	33 (100)

Der McNemar-Test kam bezüglich MRT vs. Zytologie zu dem Schluss, dass sich die Ergebnisse signifikant unterscheiden ($p>0,0001$).

Tabelle 45: McNemar-Test MRT vs. Zytologie (%)

	Unauffälliger MRT-Befund	Suspekter MRT-Befund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	10 (33,3)	18 (60)	28 (93,3)
Suspekter Abstrichbefund	0 (0)	2 (6,7)	2 (6,7)
Gesamt	10 (33,3)	20	30 (100)

Auch bei getrennter Betrachtung der Patientinnen mit und ohne Risikokonstellation musste die Nullhypothese abgelehnt werden.

Tabelle 46: McNemar-Test MRT vs. Zytologie, Patientinnen mit Risiko ($p=0,0039$) (%)

	Unauffälliger MRT-Befund	Suspekter MRT-Befund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	6 (40)	9 (60)	15 (100)
Suspekter Abstrichbefund	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	6 (40)	9 (60)	15 (100)

Tabelle 47: McNemar-Test MRT vs. Zytologie, Patientinnen ohne Risiko ($p=0,0039$) (%)

	Unauffälliger MRT-Befund	Suspekter MRT-Befund	Gesamt
Unauffälliger Abstrichbefund	4	9	13
Suspekter Abstrichbefund	0	2	2
Gesamt	4	11	15

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Mamillensekretzytologie im Vergleich zu den etablierten diagnostischen Verfahren (Mammographie, Sonographie und MRT) bei Betrachtung dieses Kollektivs zu keiner Übereinstimmung der Ergebnisse kam.

Auch bei Differenzierung nach Risikokonstellation unterschieden sich die Verfahren voneinander.

3.6 Vergleich der bildgebenden mit den zytopathologischen Befunden in den Subgruppen

Zur differenzierten Betrachtung bezüglich des Risikokollektivs und zum Vergleich der bildgebenden Befunde mit der Auswertung der Zytopathologie werden innerhalb der Subgruppen diese Methoden verglichen.

Tabelle 48: Gruppe 1, Abstrich vs. Mammographie (%)

Mammographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	1 (16,7)	-	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	5 (83,3)
Zweifelhaft TZ	-	1 (16,7)	-	-	-	1 (16,7)
TZ	-	-	-	-	-	-
Gesamt	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	6 (100)

Tabelle 49: Gruppe 1, Abstrich vs. Sonographie (%)

Sonographie Abstrich	BIRADS 1	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	3 (30)	1 (10)	4 (40)	1 (10)	9 (90)
Zwh. TZ	-	-	1 (10)	-	1 (19)
TZ	-	-	-	-	-
Gesamt	3 (30)	1 (10)	5 (50)	1 (10)	10 (100)

Tabelle 50: Gruppe1, Abstrich vs. MRT (%)

MRT Abstrich	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	2 (33,3)	3 (50)	5 (83,3)
Zwh. TZ	-	1 (16,7)	1 (16,7)
TZ	-	-	-
Gesamt	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100)

Ein Tumorzellnachweis im Abstrichbefund konnte bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom und erhöhtem Risiko nicht geführt werden. Die bildgebenden Befunde bei Patientinnen ohne Tumorzellnachweis im Sekret fielen zu 63,6% suspekt aus (BIRADS 0, 4 und 5), wobei 59,1 % der Befunde maligne und ein Befund (4,5%) abklärungsbedürftig war (BIRADS 0). 36,4% der Befunde wiesen nicht auf eine Karzinomerkrankung hin. Betrachtete man die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren bei Mammae mit Karzinom und ohne Tumorzellnachweis im Abstrich, so trat in der Sonographie die größte Anzahl falsch-negativer Befunde auf (BIRADS 1-3). Die Ergebnisse der Mammographie waren zu einem Drittel benigne. Das MRT wies hier ausschließlich suspekta Befunde auf.

In einem Mamillenabstrich war der Tumorzellnachweis nicht sicher ausgeschlossen. Hier stellte sich der mammographische Befund unauffällig dar, während der sonographische und der MRT- Befund suspekt ausfielen.

Tabelle 51: Gruppe 2, Abstrich vs. Mammographie (%)

Mammographie Abstrich	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	3 (60)	2 (40)	5 (100)
Zweifelhaft TZ	-	-	-
TZ	-	-	-
Gesamt	3 (60)	2 (40)	5 (100)

Tabelle 52: Gruppe 2, Abstrich vs. Sonographie (%)

Sonographie Abstrich	BIRADS 1	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	BIRADS 6	Gesamt
Keine TZ	1 (7,1)	2 (14,3)	4 (28,6)	2 (14,3)	1 (7,1)	10 (71,4)
Zwh. TZ	-	-	-	1 (7,1)	-	1 (7,1)
TZ	-	1 (7,1)	-	1 (7,1)	1 (7,1)	3 (21,4)
Gesamt	1 (7,1)	3 (21,4)	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (14,3)	14 (100)

Tabelle 53: Gruppe2, Abstrich vs. MRT (%)

MRT Abstrich	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	-	7 (77,8)	7 (77,8)
Zwh. TZ	-	-	-
TZ	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (22,2)
Gesamt	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100)

In diesem Subkollektiv fielen 85,7% der bildgebenden Befunde suspekt aus. 14,3 % der BIRADS-Befunde waren ohne Hinweise auf eine Mammarkarzinomerkkrankung und wurden ausschließlich via Sonographie erhoben. Die Befunde der Mammographie und des MRTs fielen ausschließlich malignitätsverdächtig aus. In diesem Patientinnenkollektiv wurden die meisten der Tumorzellnachweise im Mamillensekret erbracht. Bei diesen lagen zu 80% suspekte BIRADS-Befunde aller bildgebenden Verfahren vor, so dass Histologie, Bildgebung und Zytopathologie übereinkamen. Die meisten Befunde wurden mittels der Sonographie erhoben, die bei diesen Patientinnen in einem von drei Fällen einen benignen Befund erbrachte.

In einem Fall waren Tumorzellen nicht sicher auszuschließen und es lag ein Tumorverdacht in der Sonographie vor.

Tabelle 54: Gruppe 3, Abstrich vs. Mammographie (%)

Mammographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	Gesamt
Keine TZ	1 (16,7)	-	3 (50)	4 (66,7)
Zweifelhaft TZ	-	1 (16,7)	-	1 (16,7)
TZ	-	-	1 (16,7)	1 (16,7)
Gesamt	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,7)	6 (100)

Tabelle 55: Gruppe 3, Abstrich vs. Sonographie (%)

Sonographie Abstrich	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	-	3 (42,9)	1 (14,3)	1 (14,3)	5 (71,4)
Zwh. TZ	1 (14,3)	-	-	-	1 (14,3)
TZ	1 (14,3)	-	-	-	1 (14,3)
Gesamt	2 (28,6)	3 (42,9)	1 (14,3)	1 (14,3)	7 (100)

Tabelle 56: Gruppe 3, Abstrich vs. MRT (%)

MRT Abstrich	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Gesamt
Keine TZ	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)
Zwh. TZ	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-
Gesamt	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)

Der überwiegende Anteil aller bildgebenden Verfahren in dieser Gruppe war nicht hinweisend auf einen malignen Tumor (81,3%). 12,5% der Befunde wurden maligne gewertet. Der größte Anteil der benignen bildgebenden Befunde wurde mithilfe der Sonographie diagnostiziert, gefolgt von der Mammographie.

In dieser Subpopulation war ein Sekretbefund mit Tumorzellen auffällig. Dieser Befund ging mit einem sonographisch und mammographisch benignem Ergebnis einher. Auch im Vergleich zur Histologie gab es keine Übereinstimmung mit dem Sekretbefund, so dass es sich hier um einen falsch-positiven Befund sowohl in Bezug auf die Histologie als auch die Bildgebung handelte.

Ähnlich verhielt es sich in dem Fall eines nicht sicheren Ausschlusses von Tumorzellen im Sekret. Die bildgebende Diagnostik (in diesem Fall Sonographie und Mammographie) wies benigne Befunde auf, die Histologie einen benignen Tumor.

Tabelle 57: Gruppe 4, Abstrich vs. Mammographie (%)

Mammographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 2	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	5 (100)
Zweifelhaft TZ	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-
Gesamt	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	5 (100)

Tabelle 58: Gruppe 4, Abstrich vs. Sonographie (%)

Sonographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	Gesamt
Keine TZ	1 (12,5)	2 (25)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25)	7 (87,5)
Zwh. TZ	-	-	1 (12,5)	-	-	1 (12,5)
TZ	-	-	-	-	-	-
Gesamt	1 (12,5)	2 (25)	2 (25)	1 (12,5)	2 (25)	8 (100)

Tabelle 59: Gruppe 4, Abstrich vs. MRT (%)

MRT Abstrich	BIRADS 1	BIRADS 4	Gesamt
Keine TZ	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)
Zwh. TZ	-	-	-
TZ	-	-	-
Gesamt	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)

Mehr als die Hälfte der bildgebenden Befunde (56,3%) ergab keinen Hinweis auf ein Tumorgeschehen. 25% der Befunde wurden als suspekt eingestuft. Auch hier war der größte Anteil der gutartigen Befunde in der Sonographie zu finden (62,5%), das MRT zeigte benigne Befunden in 2 von 3 Fällen, gefolgt von der Mammographie.

93,8% der Mamillensekrete dieser Gruppe gingen ohne Tumorzellnachweis einher. Bei diesen Mammæ waren 53,3% der bildgebenden Befunde benigne, so dass Histologie, Bildgebung und Zytologie zu einer Übereinstimmung kamen. Suspekte Befunde fanden sich in allen bildgebenden Verfahren. Der zweifelhafte Tumorzellnachweis ging mit einem unauffälligen BIRADS 2-Befund einher.

Tabelle 60: Gruppe 5, Abstrich vs. Mammographie (%)

Mammographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	2 (16,7)	4 (33,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	12 (100)
Zweifelhaft TZ	-	-	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-	-	-
Gesamt	2 (16,7)	4 (33,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	12 (100)

Tabelle 61: Gruppe 5, Abstrich vs. Sonographie (%)

Sonographie Abstrich	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	4 (33,3)	1 (8,3)	3 (25)	3 (25)	1 (8,3)	12 (100)
Zwh. TZ	-	-	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-	-	-
Gesamt	4 (33,3)	1 (8,3)	3 (25)	3 (25)	1 (8,3)	12 (100)

Tabelle 62: Gruppe 5, Abstrich vs. MRT (%)

MRT Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)	9 (100)
Zwh. TZ	-	-	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-	-	-
Gesamt	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)	9 (100)

In dieser Gruppe ergaben sich insgesamt 57,6% gutartige BIRADS-Befunde. In 24,2% fanden sich in der Histologie, der Zytologie und der bildgebende Diagnostik keine Übereinstimmungen. Bildgebende Diagnostik lag ausschließlich bei Patientinnen ohne Tumorzellen im Abstrichbefund vor.

Der Anteil suspekter BIRADS-Befunde dieser Mammæ lag in der Sonographie mit 33,3% am höchsten, gefolgt vom MRT und der Mammographie. Die meisten Übereinstimmungen zwischen Histologie, Zytologie und der Bildgebung ergaben sich im MRT (44,4%).

Tabelle 63: Gruppe 6, Abstrich vs. Mammographie (%)

Mammographie Abstrich	BIRADS 0	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4	BIRADS 5	Gesamt
Keine TZ	1 (12,5)	2 (25)	2 (25)	1 (12,5)	1 (12,5)	7 (87,5)
Zweifelhaft TZ	-	1 (12,5)	-	-	-	1 (12,5)
TZ	-	-	-	-	-	-
Gesamt	1 (12,5)	3 (37,5)	2 (25)	1 (12,5)	1 (12,5)	8 (100)

Tabelle 64: Gruppe 6, Abstrich vs. Sonographie (%)

Sonographie Abstrich	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	Gesamt
Keine TZ	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	7 (100)
Zwh. TZ	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-
Gesamt	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	7 (100)

Tabelle 65: Gruppe 6, Abstrich vs. MRT (%)

MRT Abstrich	BIRADS 2	BIRADS 4	Gesamt
Keine TZ	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)
Zwh. TZ	-	-	-
TZ	-	-	-
Gesamt	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)

In dieser Gruppe fanden sich insgesamt 77,8% benigne BIRADS-Befunde. Suspekte Befunde traten in 16,7% der Fälle auf und wurden ausschließlich bei Mammæ ohne Tumorzellnachweis im Mamillensekret gesehen. Das MRT war mit einem Anteil von 33% führend (Sonographie 0%, Mammographie 25%).

Der zweifelhafte Tumorzellnachweis ging mit unauffälligen bildgebenden Befunden einher. Zu 76,5% kamen Histologie, Zytologie und Bildgebung zu einer Übereinstimmung.

Bei Betrachtung der Subgruppen fiel vor allem der positive Tumorzellnachweis bei einer Patientin mit gutartiger Raumforderung auf. Es handelte sich hierbei um einen falsch-positiven Befund. Einzelne zweifelhafte Tumorzellnachweise gingen sowohl mit suspekten als auch mit unauffälligen Befunden der bildgebenden Diagnostik einher.

3.7 Vergleich der Teststatistik der bildgebenden Verfahren und der Zytopathologie

Um einen direkten Vergleich der diagnostischen Methoden zu ziehen, wurden die Ergebnisse der Teststatistik untereinander verglichen. Zum Erhalt dieser statistischen Größen wurden die bereits aus den obigen Kapiteln gewonnenen Werte der Patientinnen mit und ohne Mammakarzinomerkkrankung sowie mit und ohne Risikokonstellation nebeneinander gestellt.

Im Hinblick auf die Sensitivität aller Verfahren fiel auf, dass diese in den risikobehafteten Kollektiven unter der der Patientinnen ohne Risikokonstellation lag. Nur bei der MRT-Diagnostik betrug diese für Patientinnen mit und ohne Risiko 100%.

Die folgende Tabelle listet die Sensitivitäten der diagnostischen Verfahren auf.

Tabelle 66: Sensitivität der diagnostischen Verfahren (%)

Diagnostisches Verfahren	Sensitivität Risiko +	Sensitivität Risiko –
Sonographie	60	71,4
Mammographie	60	100
MRT	100	100
Mamillenabstrich	0	26,7

Das MRT hatte in diesem Kollektiv die höchste Sensitivität bei Patientinnen mit und ohne Risikokonstellation, gefolgt von der Mammographie. Letztere fiel bei Patientinnen mit Risiko geringer aus. Niedrige Werte wurden ebenfalls bei der Sonographie gesehen. Insbesondere bei den Patientinnen mit erhöhtem Risiko konnten nur 60% der histologischen Befunde in der Sonographie nachvollzogen werden. Die Sensitivität des Mamillenabstrichs lag bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko bei 0% aufgrund des fehlenden Tumorzellnachweises in dieser Subpopulation. Bei Patientinnen ohne Risikokonstellation befand sich diese unterhalb der der bildgebenden Verfahren. Vergleich man die Sensitivitäten profitierten die Patientinnen mit Risikokonstellation nicht von der Mamillensekretzytologie.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Spezifität der diagnostischen Verfahren.

Tabelle 67: Spezifität der diagnostischen Verfahren (%)

Diagnostisches Verfahren	Spezifität Risiko +	Spezifität Risiko –
Sonographie	72,2	84,6
Mammographie	84,6	77,8
MRT	62,5	80
Mamillenabstrich	95,2	100

Bei dem Vergleich der Spezifitäten lagen hohe Werte für die Mamillensekretzytologie vor. Dieses Verfahren schnitt für die Patientinnen mit Risikokonstellation am besten ab. Bei Patientinnen ohne erhöhtes Risiko wies die Sonographie eine Spezifität von 100% auf. Für Patientinnen mit Risikokonstellation war die Spezifität in diesem Kollektiv in der Sonographie und im MRT gering. In der Mammographie und in der Zytologie lag die Spezifität für Patientinnen mit Risikokonstellation höher.

3.8 Vergleich der Beurteilbarkeit der bildgebenden Befunde mit den zytopathologischen Befunden in den Subgruppen

Um einen Zusammenhang der Beurteilbarkeit der Bildgebung und damit eine Aussage über die Dichte der Brust als ein Maß für dessen Beschaffenheit mit den zytopathologischen Befunden in den Subgruppen zu untersuchen, wurden diese Befunde verglichen.

Die Mammographieaufnahmen wurden nach dem Beurteilungssystem des American College of Radiology (ACR) bewertet. Von 47 Mammographieaufnahmen wurde die Beurteilbarkeit genannt. In den Subgruppen ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 68: Gruppe 1, Beurteilbarkeit der Mammographie (%)

ACR Abstrich	ACR 2	ACR 3	ACR 4	Gesamt
Keine TZ	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	6 (100)
Zweifelhaft TZ	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-
Gesamt	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	6 (100)

Tabelle 69: Gruppe 2, Beurteilbarkeit der Mammographie (%)

ACR Abstrich	ACR 2	ACR 3	ACR 4	Gesamt
Keine TZ	1 (14,3)	4 (57,1)	1 (14,3)	6 (85,7)
Zweifelhaft TZ	-	-	-	-
TZ	1 (14,3)	-	-	1 (14,3)
Gesamt	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	7 (100)

Tabelle 70: Gruppe 3, Beurteilbarkeit der Mammographie (%)

ACR Abstrich	ACR 2	ACR 3	ACR 4	Gesamt
Keine TZ	2 (28,6)	2 (28,3)	1 (14,3)	5 (71,4)
Zwh. TZ	-	1 (14,3)	-	1 (14,3)
TZ	1 (14,3)	-	-	1 (14,3)
Gesamt	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)	7 (100)

Tabelle 71: Gruppe 4, Beurteilbarkeit der Mammographie (%)

ACR Abstrich	ACR 1	ACR 2	ACR 3	ACR 4	Gesamt
Keine TZ	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (42,9)	2 (28,6)	7 (100)
Zwh. TZ	-	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-	-
Gesamt	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (42,9)	2 (28,6)	7 (100)

Tabelle 72: Gruppe 5, Beurteilbarkeit der Mammographie (%)

ACR Abstrich	ACR 2	ACR 3	ACR 4	Gesamt
Keine TZ	4 (30,8)	8 (61,5)	1 (7,7)	13 (100)
Zweifelhaft TZ	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-
Gesamt	4 (30,8)	8 (61,5)	1 (7,7)	13 (100)

Tabelle 73: Gruppe 6, Beurteilbarkeit der Mammographie (%)

ACR Abstrich	ACR 2	ACR 3	ACR 4	Gesamt
Keine TZ	1 (14,3)	3 (42,9)	2 (28,6)	6 (85,7)
Zweifelhaft TZ	-	1 (14,3)	-	1 (14,3)
TZ	-	-	-	-
Gesamt	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)	7 (100)

Die Beurteilbarkeit der Mammographie, bei der das Dichteverhalten der Mamma angegeben wurde, stellte sich in allen Subgruppen überwiegend als eingeschränkt dar (ACR 3 und 4). Die meisten Befunde wurden mit ACR 3 angegeben. In den Fällen mit Tumorzellnachweis im Sekret lag die Beurteilbarkeit im ausreichenden Bereich (ACR 2). Bei einem zweifelhaften Tumorzellnachweis wurde ACR 3 angegeben.

Patientinnen ohne Risikokonstellation wurde ein dichteres Drüsengewebe zugesprochen.

Die Beurteilbarkeit der sonographischen Befunde wurde in den bereits erwähnten Kategorien aufgeführt. Diese lag von 41 Sonographieaufnahmen vor.

Im Kollektiv ergab sich folgenden Verteilung:

Tabelle 74: Gruppe 1, Beurteilbarkeit der Sonographie (%)

Beurteilbarkeit Abstrich	homogen	aufgelockert	Teilinvolution	Gesamt
Keine TZ	-	7 (77,8)	1 (11,1)	8 (88,9)
Zweifelhaft TZ	1 (11,1)	-	-	1 (11,1)
TZ	-	-	-	-
Gesamt	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)	9 (100)

Tabelle 75: Gruppe 2, Beurteilbarkeit der Sonographie (%)

Beurteilbarkeit Abstrich	homogen	aufgelockert	Teilinvolution	Gesamt
Keine TZ	2 (40)	1 (20)	1 (20)	4 (80)
Zweifelhaft TZ	-	-	-	-
TZ	-	-	1 (20)	1 (20)
Gesamt	2 (40)	1 (20)	2 (40)	5 (100)

Tabelle 76: Gruppe 3, Beurteilbarkeit der Sonographie (%)

Beurteilbarkeit Abstrich	aufgelockert	Teilinvolution	Gesamt
Keine TZ	4 (66,7)		4 (66,7)
Zweifelhaft TZ	1 (16,7)	-	1 (16,7)
TZ	-	1 (16,7)	1 (16,7)
Gesamt	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100)

Tabelle 77: Gruppe 4, Beurteilbarkeit der Sonographie (%)

Beurteilbarkeit Abstrich	homogen	aufgelockert	Gesamt
Keine TZ	4 (66,7)	1 (16,7)	5 (83,3)
Zweifelhaft TZ	-	1 (16,7)	1 (16,7)
TZ	-	-	-
Gesamt	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)

Tabelle 78: Gruppe 5, Beurteilbarkeit der Sonographie (%)

Beurteilbarkeit Abstrich	homogen	aufgelockert	Teil-involution	homogen und aufgelockert	Gesamt
Keine TZ	4 (36,4)	4 (36,4)	1 (9,1)	2 (18,2)	11 (100)
Zweifelhaft TZ	-	-	-	-	-
TZ	-	-	-	-	-
Gesamt	4 (36,4)	4 (36,4)	1 (9,1)	2 (18,2)	11 (100)

Tabelle 79: Gruppe 6, Beurteilbarkeit der Sonographie (%)

Beurteilbarkeit Abstrich	homogen	aufgelockert	Gesamt
Keine TZ	2 (50)	2 (50)	4 (100)
Zweifelhaft TZ	-	-	-
TZ	-	-	-
Gesamt	2 (50)	2 (50)	4 (100)

Die Beurteilbarkeit der sonographischen Befunde wurde überwiegend als homogen und aufgelockert, also gut beurteilbar angegeben, was die Güte der Befunde nach dem BIRADS-System erhöhte.

Einschränkungen im Sinne einer Teilinvolution wurden bei Patientinnen mit Risikokonstellation und in beiden Gruppen der Patientinnen mit Mammakarzinom gesehen. Sonographische Befunde bei Patientinnen mit Tumorzellen im Abstrichbefund waren eingeschränkt beurteilbar. Bei zweifelhaftem Tumorzellnachweis lag die Beurteilbarkeit überwiegend im ausreichenden Bereich.

3.9 Befunde der Mamillensekretion

Eine spontane und suspekta Sekretion aus der Mamille lag bei 18 Patientinnen vor. Die klare Sekretion trat in 3 Fällen auf. Da die suspekta Sekretion hinweisend auf ein malignes Geschehen gewertet wurde, wurde nur diese als positiv gewertet.

Tabelle 80: Mamillensekretion (%)

Mamillensekretion		keine Sekretion und klare Sekretion	suspekte Sekretion	Gesamt
Vergleichsgruppe	1	8 (12,3)	1 (1,5)	9 (13,8)
	2	12 (18,5)	3 (4,6)	15 (23,1)
	3	5 (7,7)	3 (4,6)	8 (12,3)
	4	6 (9,2)	3 (4,6)	9 (13,8)
	5	13 (20)	3 (4,6)	16 (24,6)
	6	3 (4,6)	5 (7,7)	8 (12,3)
Gesamt		47 (72,3)	18 (27,7)	65 (100)

Der größte Anteil suspekter Sekretionen wurde in den Gruppen der Patientinnen mit einem gutartigen Tumor gesehen (35,3%). Die Patientinnen mit einem Mammakarzinom wiesen den geringsten Anteil suspekter Sekretionen auf (16,7%). Die spontane und suspekte Mamillensekretion stellte sich bei Patientinnen mit Risikokonstellation nicht häufiger dar. Ein ausgeglichenes Verhältnis fand sich bei Patientinnen mit einem gutartigen Tumor (38,9%).

Im Vergleich zu den Abstrichbefunden ist in der Subgruppenanalyse folgendes auffällig:

Tabelle 81: Gruppe 1, Mamillensekretion vs. Mamillenabstrich(%)

Mamillensekretion Mamillenabstrich	keine Sekretion und klare Sekretion	suspekte Sekretion	Gesamt
Keine TZ	7 (77,8)	1 (11,1)	8 (88,9)
Zweifelhaft TZ	1 (11,1)	-	1 (11,1)
TZ	-	-	-
Gesamt	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100)

Tabelle 82: Gruppe 2, Mamillensekretion vs. Mamillenabstrich (%)

Mamillensekretion Mamillenabstrich	keine Sekretion und klare Sekretion	suspekte Sekretion	Gesamt
Keine TZ	9 (60)	1 (6,7)	10 (66,7)
Zweifelhaft TZ	0	1 (6,7)	1 (6,7)
TZ	3 (20)	1 (6,7)	4 (26,7)
Gesamt	12 (80)	3 (20)	15 (100)

Tabelle 83: Gruppe 3, Mamillensekretion vs. Mamillenabstrich (%)

Mamillensekretion Mamillenabstrich	keine Sekretion und klare Sekretion	suspekte Sekretion	Gesamt
Keine TZ	5 (62,5)	1 (12,5)	6 (75)
Zweifelhaft TZ	-	1 (12,5)	1 (12,5)
TZ	-	1 (12,5)	1 (12,5)
Gesamt	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (100)

Tabelle 84: Gruppe 4, Mamillensekretion vs. Mamillenabstrich (%)

Mamillensekretion Mamillenabstrich	keine Sekretion und klare Sekretion	suspekte Sekretion	Gesamt
Keine TZ	6 (66,7)	2 (22,2)	8 (88,9)
Zweifelhaft TZ	-	1 (11,1)	1 (11,1)
TZ	-	-	-
Gesamt	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)

Tabelle 85: Gruppe 5, Mamillensekretion vs. Mamillenabstrich (%)

Mamillensekretion Mamillenabstrich	keine Sekretion und klare Sekretion	suspekte Sekretion	Gesamt
Keine TZ	12 (75)	3 (18,8)	15 (93,8)
Zweifelhaft TZ	-	-	-
TZ	1 (6,3)	-	1 (6,3)
Gesamt	13 (81,3)	3 (18,8)	16 (100)

Tabelle 86: Gruppe 6, Mamillensekretion vs. Mamillenabstrich (%)

Mamillensekretion Mamillenabstrich	keine Sekretion und klare Sekretion	suspekte Sekretion	Gesamt
Keine TZ	3 (37,5)	4 (50)	7 (87,5)
Zweifelhaft TZ	-	1 (12,5)	1 (12,5)
TZ	-	-	-
Gesamt	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (100)

Die Analyse dieser Daten zeigte, dass der Tumorzellnachweis in den Abstrichbefunden gehäuft ohne eine suspekten Sekretion aus der Mamille einhergeht (n=4/6). Betrachtete man die suspekten Sekretion aus der Mamille, fanden sich zu 66,7% keine Tumorzellen, zu 22,2% ein zweifelhafter Tumorzellnachweis und nur zu 11,1% Tumorzellen.

Eine suspekten Sekretion aus der Mamille stellte sich häufiger bei Patientinnen ohne Risikokonstellation (oder gleichviel bei Gruppe 3 und 4) dar. Den größten Anteil wiesen die Patientinnen ohne Tumor und ohne Risiko auf (62,5%).

4 Diskussion

4.1 Epidemiologische Daten und Patientinnenkollektiv

Krebserkrankungen gehören in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen. Das Mammakarzinom ist bei der Frau das führende maligne Tumorleiden (Prognose für 2012: 74500 Neuerkrankte, Krebs in Deutschland 2007/2008). Von den Fachgesellschaften sowie von Seiten des Gesetzgebers wurden Programme entworfen um das Mammakarzinom frühzeitig zu erkennen, mit dem Ziel, eine rechtzeitige und optimale Therapie durchzuführen.

Nach Einführung der bildgebenden Verfahren (Mammographie, Ultraschall sowie Magnetresonanztomographie) stiegen die Möglichkeiten der Früherkennung. Den Goldstandard der Diagnostik stellt jedoch nach wie vor der histologische Nachweis von Tumorgewebe dar (Kreienberg et al. 2008).

Ziel der Arbeit war es, mittels der gewonnen Abstrichpräparate eine Methode, die Zytopathologie von Mamillensekret, zu untersuchen, die es erlaubt auf wenig invasive Art einen Nachweis von Tumorzellen zu erbringen. Zudem sollte der Vergleich der zytopathologischen Befunde mit den bildgebenden Verfahren einen Eindruck darüber vermitteln, ob es eine Korrelation zwischen suspekten Mammographie-, Ultraschall- und MRT- Befunden und dem Nachweis von Tumorzellen im Mamillenabstrich gibt. Dabei sollte die Mamillensekretzytologie insbesondere die Frage klären, ob das individuelle Risiko bei fehlender oder vorhandener Risikokonstellation weiter konkretisiert und spezifiziert werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Patientenpopulation bestehend aus 68 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf untersucht. Das Kollektiv wurde zum einen in 6 Subgruppen unterteilt, abhängig von dem histologischen Befund und dem Vorliegen einer Risikokonstellation für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Dadurch entstanden zu kleine Subpopulationen um statistisch signifikante Ergebnisse zu detektieren. Zum anderen erfolgte zur statistischen Auswertung eine Dichotomisierung der Untersuchungsbefunde, woraus eine Unschärfe bezüglich der apparativen, histologischen und zytologischen Diagnostik resultierte. Nicht alle Patientinnen erhielten alle drei möglichen apparativen Verfahren, weshalb sich in den Subpopulationen unterschiedliche Gruppengrößen ergaben.

Das mittlere Lebensalter der Subgruppen lag bei ca. 47 Jahren (Patientinnen mit Mammakarzinom 49 Jahre, Patientinnen ohne Karzinom 44 Jahre). Das mittlere Erkrankungsalter in der Gesamtbevölkerung wird mit 64 Jahren höher beziffert (Krebs in Deutschland 2005). In der vorliegenden Arbeit fand sich somit keine Normalverteilung bzgl. des Alters. Der Anteil der Patientinnen mit einer Risikokonstellation in diesem Kollektiv betrug 51,5% und lag damit sehr hoch. Ein erhöhtes Risiko definierte sich über ein Mammakarzinom in der Eigenanamnese, in der Familienanamnese (Verwandte 1.° oder 2.° oder 1. und 2.°) oder bei nachgewiesener BRCA 1- oder 2-Mutation. Dabei hatte das familiäre Risiko den

größten Anteil (32,4%). In der Allgemeinbevölkerung wurde der Prozentsatz der Patientinnen mit einer BRCA 1- oder 2-Mutation mit ca. 5% angegeben, was auch dem Anteil der BRCA-Mutationen in diesem Kollektiv entsprach. Bei weiteren 10-15% der Mammakarzinomerkrankungen werden moderat penetrante Gene verantwortlich gemacht (Meindl 2010). Dass Patientinnen mit erhöhter Risikokonstellation bereits in jungen Jahren für regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sensibilisiert wurden und entsprechend häufiger abklärungsbedürftige Befunde auffielen, kann den hohen Anteil risikobehafteter Patientinnen und das junge Durchschnittsalter in diesem Kollektiv erklären.

4.2 Mamillensekretzytologie

Der Vergleich Sensitivität und Spezifität der Zytologie zeigte, dass in dieser Arbeit die Sensitivität in dem Risikokollektiv (0%) unter den Angaben in der Literatur liegt (16,7% - 74,5%) (Hou, Tsai et al. 2000, Dinkel, Gassel et al. 2001, Lee 2003, Kooistra, Wauters et al. 2009, Kalu, Chow et al. 2012).

Bei Patientinnen ohne Risikokonstellation betrug die Sensitivität 26,7% und befand sich damit in dem in der Literatur dargestellten Bereich.

Die Spezifitäten in der vorliegenden Arbeit von 95,2% (mit Risiko) bzw. 100% (ohne Risiko) fielen höher bzw. gleich aus verglichen mit den Studien von Kalu et al., Hou et al. bzw. Kooistra et al. (30% - 89,3%). Dinkel et al. gaben eine Spezifität von 97,1%, Lee et al. eine von 100% an. Bezüglich des Studienaufbaus blieb anzumerken, dass Kalu et al., Hou et al. sowie Dinkel et al. im Gegensatz zu dieser Arbeit nur Frauen mit spontaner Sekretion aus der Brust untersuchten und nicht nach Risikokollektiven unterschieden haben. Kooistra et al. sahen verminderte Werte bei Patientinnen mit blutigem Sekret. Lee et al. berücksichtigten nur Sekrete mit Zellbestandteilen. Die Spannweite der Sensitivität und Spezifität mag auch ein Hinweis darauf sein, dass kein standardisiertes Procedere zur Gewinnung des Sekrets vorlag. In dieser Arbeit wurde die Brust ausgestrichen, ein Verfahren das z.B. je nach Untersucher zu unterschiedlichen Mengen Sekret führen kann. Untersucher hätten z.B. auch die Möglichkeit mit speziellen Pumpsystemen zu arbeiten. Zudem legten, wie bereits oben erwähnt, die Autoren unterschiedliche diagnostische Kriterien bei der zytopathologischen Aufarbeitung zu Grunde. In manchen Untersuchungen wurde zellfreies Sekret nicht in die Analyse einbezogen. Zudem wurden der PPV und NPV der Mamillensekretzytologie berechnet. Die Werte lagen in diesem Kollektiv bei Patientinnen mit Risikokonstellation (PPV 0%, NPV 66,7%) unter den Angaben in der Literatur (PPV 100%, NPV 88,9%, (Lee 2003)). Das Ergebnis für Patientinnen ohne Risiko entsprach für den PPV dem der Literatur (100%), der NPV lag mit 60,7% darunter. Die Studie von Lee ließ die Risikokonstellation der Patientinnen unberücksichtigt.

Die Anzahl der Patientinnen mit einem eindeutigen Nachweis von malignen Zellen im Abstrich der Brust war mit n=6 gering. Bei vier Patientinnen mit Tumorzellen im Abstrich bestand gleichzeitig eine histologisch gesicherte Mammakarzinomerkrankung. In der Untersuchung von Zajdela et al. (Zajdela, Ghossein et al. 1975) betrug die Rate richtig-positiver Befunde 88% und lag somit über der der vorliegenden Arbeit (54,9%). Bei

Zajdela et al. konnten falsch-negative Befunde bei Patientinnen mit sehr kleinen, sehr großen oder hoch differenzierten Karzinomen gesehen werden. Die Ursachen dafür könnten ebenfalls in der Sekretgewinnungstechnik liegen. Das Ausstreichen der Brust kann sowohl bei sehr kleinen als auch bei sehr großen Mammæ erschwert sein. In der vorliegenden Arbeit wurde nicht auf die Differenzierung oder die Größe des Karzinoms eingegangen, so dass hier keine vergleichbaren Ergebnisse erhoben wurden. Dies sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

In dem untersuchten Patientinnenkollektiv wurde in zwei Fällen das Vorhandensein von Tumorzellen im Abstrich diagnostiziert, ohne dass der histopathologische Nachweis eines Karzinoms erbracht wurde. Diese Befunde wurden als falsch-positiv bewertet. Ob diese Ergebnisse wirklich falsch-positiv waren oder sich maligne Erkrankungen der apparativen Diagnostik und dem histopathologischen Blickfeld entzogen haben, müssen eine engmaschige Nachbeobachtung oder ggf. bioptische/ operative Herangehensweise klären. In der Studie von Kalu et al. lag die Häufigkeit falsch-positiver Befunde der Mamillensekretzytologie bei ca. 30% (Kalu, Chow et al. 2012). Letztendlich führt ein solcher Befund jedoch zu einer Verunsicherung des Untersuchers wie der Patientin und zieht weitere Kontrollen sowie ggf. invasive Diagnostik nach sich.

Bei Patientinnen mit einer familiären Disposition oder einer vorhandenen BRCA 1/2-Mutation konnte der Nachweis eines suspekten Sekretbefundes nicht gehäuft erbracht werden (zwei (+Risiko) vs. vier (-Risiko) Abstrichbefunde). Dies entspricht nicht der von Petrakis et al. gewonnenen Erkenntnis, dass bei Frauen mit erhöhtem Risiko vermehrt dysplastische Epithelien gesehen werden (Petrakis, Ernster et al. 1982). Ursachen dafür könnten die geringe Fallzahl in der vorliegenden Arbeit oder auch untersucherabhängig sein. In diesem Subkollektiv ließ sich kein Nutzen der Mamillensekretzytologie als diagnostische Maßnahme zur Sicherung eines Mammakarzinoms ableiten.

In den risikoreichen wie risikoarmen Kollektiven betrug die Spezifität 95,2% bzw. 100%. Ähnliche Werte fanden sich z.B. in den Untersuchungen von Dinkel et al. sowie Kooistra et al. (Dinkel, Gassel et al. 2001, Kooistra, Wauters et al. 2009). So kann diskutiert werden inwieweit eine unauffällige Mamillensekretzytologie die Diagnostik bezüglich eines Mammakarzinomausschlusses bestärken kann. Nach den Ergebnissen des McNemar-Tests unterschieden sich Histologie und Zytopathologie jedoch bezüglich der Sensitivität signifikant. Aufgrund der geringen Sensitivität ist die Mamillensekretzytologie nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht als Screening geeignet.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Tumorzellnachweis im Abstrichpräparat eher bei Frauen der Altersgruppe über 50 Jahren erbracht werden konnte. In dieser Altersgruppe gab es auch erwartungsgemäß die größte Anzahl an Karzinomerkrankungen. Ob die verminderte Dichte des Brustdrüsengewebes und damit möglicherweise eine bessere Voraussetzung zur Gewinnung von zellreichem Mamillensekret eine entscheidende Rolle spielt, oder diese Beobachtung der per se höher zu beziffernden Inzidenz von Karzinomerkrankungen in dieser Altersgruppe zu Grunde

liegt, bleibt unklar. Dagegen zeigten Lee et al., dass bei Frauen mit mammographisch dichterem Brustdrüsengewebe Atypien im Mamillensekret 4,4mal häufiger auftraten. Das Alter der Patientinnen war weniger ausschlaggebend.

In Bezug auf die Methodik der Mamillensekretgewinnung gibt es bisher eher experimentelle Ansätze. Die Technik bleibt dem Untersucher überlassen und kann z.B. mittels spezieller Pumpensysteme durchgeführt werden (HALO). Die Abstrichgewinnung erfolgte in dieser Arbeit durch Ausstreichen der Brust. Dieses Verfahren kann bei fehlender spontaner Sekretion bis zur Gewinnung eines ausreichenden Tropfens unangenehm sein, so dass die Abstriche unmittelbar präoperativ im Rahmen der Narkose gewonnen wurden. Diese Methode könnte daher im Rahmen einer Früherkennungsmethode ohne Analgesie weniger Akzeptanz finden. Ob ein spezielles Pumpensystem Vorteile bringen könnte, untersuchten Elsheikh et al. und stehen diesem System skeptisch gegenüber (Elsheikh 2009). Inwieweit die Sekretgewinnung optimiert werden kann oder dieses Verfahren zugunsten einer Lavage oder Galaktographie bzw. Duktoskopie mit Materialgewinnung verlassen werden sollte, müsste in prospektiven Studien untersucht werden. Erste Studien zum Vergleich der Abstrichbefunde und Lavage führten Lee et al., Dooley et al. und Knight et al. bereits durch und stellten in ihren Arbeiten dar, dass eine Lavage mit Aspiration (NAF) gegenüber den reinen Abstrichbefunden mehr diagnostische Aussagekraft und Treffsicherheit bringt (Knight, Lowell et al. 1986, Dooley, Ljung et al. 2001, Lee 2003).

Letztendlich bleibt fraglich, ob die angewandte Methode der Abstrichgewinnung die geeignete scheint, oder ob es gewebe- und patientenabhängige Faktoren gibt, die die Gewinnung des Mamillensekretabstrichs beeinflussen oder sogar begünstigen. Die Dichte des Brustdrüsengewebes sowie eine etwaige spontane Sekretion sind denkbare Variablen für eine Beeinflussung dieser diagnostischen Methode.

So liegen zum einen Studien vor, die bei Patientinnen mit einer spontanen Sekretion aus der Mamille eine bessere Reproduzierbarkeit der zytologischen Befunde nachwies (Johnson-Maddux, Ashfaq et al. 2005) und diese Patientinnen generell als eine Risikogruppe bezeichneten (Wunderlich 1977) als auch Studien die der Zytologie keinen Benefit für die Diagnosestellung eines Mammakarzinoms zusprachen (Richards, Hunt et al. 2007, Carvalho, Dias et al. 2009). Ein Zusammenhang zwischen der spontanen Mamillensekretion und einem erhöhten Vorkommen maligner Zellen im Sekret wurde in dieser Arbeit nicht gesehen.

Bei der Auswertung der zytopathologischen Befunde gab es die Kategorie „Kein Nachweis von Tumorzellen“. Hier flossen sowohl Befunde mit unauffällige Epithelien und als auch zellfreie Befunde ein. Baltzell et al. untersuchten 2008 Frauen ohne Mamillensekret, mit zellfreiem Sekret sowie mit normalen oder abnormen Zellen im Sekret und stellten dar, dass sogar bei normalen Zellen im Sekret ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom vorlag verglichen mit Mamillensekret welches zellfrei oder gar nicht vorhanden war (Baltzell, Moghadassi et al. 2008). Dieser Aspekt wurde bei der Einteilung der zytopathologischen Befunde sowie Subgruppen nicht berücksichtigt. Eine weitere

zytopathologische oder mikrobiologische Differenzierung und Aufarbeitung des Sekrets wie z.B. in u.g. Studien ist im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgt. Studien die Eigenschaften eines zellfreien Sekrets sowie weitere Zelleigenschaften untersucht haben, geben einen Ausblick für diese diagnostische Methode (Yayoi, Furukawa et al. 1994, Sauter, Ross et al. 1997, Phillips, Howard et al. 1999, Liu, Wang et al. 2000, Li, Zhao et al. 2005, Noble, Dua et al. 2007).

Die Fallzahl war zu gering um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen. Es konnte jedoch gefolgert werden, dass der Abstrichbefund zur Diagnostik eines Mammakarzinoms keine optimale Methode darstellte. Lag ein unauffälliges Testergebnis vor, war die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Brustkrebs gering. Diese Ergebnisse schienen auch von einem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom unbeeinflusst. Eine Annäherung an statistisch signifikante Werte wurde eher bei den Patientinnen ohne Risikokonstellation gesehen.

4.3 Mammographie

In diesem Patientinnenkollektiv wurde die Beurteilbarkeit der Mammographie überwiegend eingeschränkt (ACR 3 und 4) angegeben. Eine Herabsetzung der Beurteilbarkeit einer Mammographie wäre bei Frauen unter 45 Jahre zu erwarten, da diese häufig dichteres Brustdrüsengewebe aufweisen. Das mittlere Alter der Patientinnen lag nur in den Gruppen 4 und 5 unter 45 Jahren, wobei berücksichtigt werden musste, dass die Altersverteilung in den Gruppen eine hohe Streubreite hatte. Ob die Einschränkungen der Beurteilbarkeit nach ACR aufgrund von technischen Gegebenheiten so hoch ausfielen, bleibt zu diskutieren. Das Verfahren der Doppelbefundung soll untersucherabhängige Faktoren reduzieren.

Es war auffällig, dass die Mammographie bei Patientinnen mit einem Karzinom ohne Risikokonstellation eine höhere Rate richtig-positiver Befunde aufwies im Vergleich zu Patientinnen mit einem Mammakarzinom und erhöhtem Risiko. Hingegen zeigen sich falsch-positive Befunde vermehrt bei Patientinnen ohne Karzinom mit erhöhtem Risiko. Falsch-positive und falsch-negative Befunde werden in diesem Kollektiv häufiger bei Patientinnen mit Risikokonstellation gesehen. Bereits Gotzsche und Nielsen wiesen auf die hohe Rate falsch- positiver Befunde im Rahmen der Mammographie hin (Gotsche and Nielsen 2009). Eine Untersuchung von Bigenwald et al. bezüglich eines Risikokollektivs mit BRCA-Mutationen ergab, dass die Mammographie in der untersuchten Gruppe eine niedrigere Sensitivität hatte als das MRT (20% versus 87% für DCIS, 26% versus 90% für invasive Karzinome), auch bei Patientinnen mit niedriger Dichte des Brustdrüsengewebes (Bigenwald, Warner et al. 2008). In einer Studie von Houssami et al. betrug die Sensitivität 77,6%, zwischen Frauen mit oder ohne Risikokonstellation wurde nicht unterschieden. Die Sensitivität in diesem Kollektiv betrug 60% für Patientinnen mit Risikokonstellation und 100% für Patientinnen ohne erhöhtes Risiko. Die Spezifität der Mammographie bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko lag in dieser Arbeit bei 84,6%. Bei Patientinnen ohne erhöhtes Mammakarzinomrisiko fiel diese mit 77,8% niedriger aus. In

der Literatur wurde die Spezifität mit 88-96,8% angegeben (Kuhl, Schrading et al. 2005). Die Einschränkungen der Sensitivität und Spezifität könnten auf die überwiegend eingeschränkte Beurteilbarkeit der Mammæ zurückzuführen sein. Die Anzahl in dieser Arbeit erhobenen Befunde ist zu gering um eine allgemeingültige Aussage herzuleiten, aber es fallen Unterschiede zwischen den Patientinnen mit und ohne Risiko auf. Die diagnostische Wertigkeit der Mammographie, insbesondere die Sensitivität, scheint bei Patientinnen mit Risikokonstellation eingeschränkt.

Der PPV bei Patientinnen mit Risikokonstellation lag bei 60% und damit im Vergleich mit den Angaben der Literatur höher (22% bei Patientinnen mit erhöhtem familiärem Brustkrebsrisiko, (Kerlikowske, Grady et al. 1993)). Zu berücksichtigen bleibt, dass in der genannten Studie der PPV mit dem Lebensalter der Patientinnen anstieg. Eine Unterscheidung bzgl. des Alters wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen. Der PPV für Patientinnen ohne erhöhtes Mammakarzinomrisiko lag in diesem Patientenkollektiv bei 75% und damit ebenfalls über den Angaben in der Literatur, die einen maximalen PPV bei Patientinnen ohne erhöhtes Risiko von maximal 19% sahen. Dieser Wert wurde in einer Altersgruppe von 70 Jahren oder älter angegeben. Bei Patientinnen in vergleichbaren Altersstufen in Bezug auf das Durchschnittsalter lag der PPV bei 4-9% (Kerlikowske, Grady et al. 1993). Der NPV betrug für Patientinnen mit Risikokonstellation 84,6% und 77,8% bei Patientinnen ohne Risiko. Soo et al. sowie Wasroor et al. gaben einen NPV von 100% an. Diese Arbeiten untersuchten Patientinnen mit palpablen Tumoren oder mit Schmerzen der Mamma (Soo, Rosen et al. 2001, Masroor, Afzal et al. 2009). Nach Risikokonstellation wurde nicht unterschieden.

Grunwald et al. verglichen in Ihrer Studie im Jahre 2007 unter anderem Mammographie und Mamillenabstrichzytologie. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität lagen bei der Mammographie höher. Dies unterstreicht zum Teil die in dieser Arbeit erhobenen Daten. Die Sensitivität der Mamillenzytologie liegt unter der der Mammographie. Die Spezifität hingegen, liegt mit 95,2% (Risiko+) bzw. 100% (Risiko-) über der der Mammographie (84,6% (Risiko+), 77,8% (Risiko-)). Im McNemar- Test unterscheiden sich die Tests signifikant voneinander. Die Fallzahlen in der vorliegenden Arbeit sind zu gering um diese Zahlen zu vergleichen, diese geben jedoch einen Hinweis darauf, dass eine unauffällige Mamillensekretzytologie eine additive Information liefern kann, insbesondere zum Ausschluss einer Mammakarzinomerkrankung.

4.4 Mammasonographie

In der vorliegenden Arbeit betrug die Sensitivität der Mammasonographie 60% bei Patientinnen mit und 71,4% bei Patientinnen ohne Risikokonstellation und lag somit in dem in der Literatur angegebenen Bereich (33%-83,3%) (Kuhl, Schmutzler et al. 2000, Warner, Plewes et al. 2001, Houssami, Ciatto et al. 2002, Sim, Hendriks et al. 2004). Ursächlich für die unterschiedlichen Sensitivitätswerte könnte die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens gewesen sein. Die Spezifität der Sonographie betrug in diesem Kollektiv 72,2% bei Frauen mit und 84,6% bei Frauen ohne Risikokonstellation. In der Literatur wurde diese mit 88% angegeben (Kuhl, Schrading et al.

2005). Bei Frauen mit Risiko wurde in dieser Arbeit also eine Einschränkung in der Sonographie gesehen und zwar überwiegend in Bezug auf die Spezifität.

Die meisten Studien nutzten ein an die BIRADS-Klassifikation angelehntes Befundungssystem, wie es in der vorliegenden Arbeit ebenfalls verwandt wurde. Das Maß der Beurteilbarkeit der Sonographien wurde in den Studien von Sim et al. sowie Benson et al. nicht explizit aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit lag zu 87,8% gut beurteilbares Parenchym vor, so dass diese Angabe die diagnostische Treffsicherheit untermauert. Die größte Einschränkung der Beurteilbarkeit wurde in der Gruppe der Patientinnen mit einem Karzinom aber ohne Risikokonstellation gesehen. In dieser Gruppe fanden sich 4 von 6 Tumorzellnachweisen. So könnte man schlussfolgern, dass bei Patientinnen mit sonographisch dichtem Brustdrüsengewebe die additive Mamillensekretzytologie wichtige diagnostische Hinweise liefern kann. Einschränkend bleibt zu bemerken, dass die Anzahl der untersuchten Patientinnen sehr gering war. Nach dem McNemar-Test wurde zwischen der Histologie und der Sonographie in diesem Kollektiv kein signifikanter Unterschied gesehen, so dass beide Verfahren in diesem Kollektiv überwiegend zu gleichen Ergebnissen kamen. Bezüglich des PPV lag in dieser Arbeit für Patientinnen mit Risiko ein Wert von 54,5% und für Patientinnen ohne Risiko von 83,3% vor. In der Literatur wurde der PPV in Abhängigkeit der BIRADS-Klassifikation mit 54% (BIRADS 4) bzw. 98% (BIRADS 5) angegeben und entspricht damit den in dieser Arbeit erhobenen Werten, bzw. liegt darüber (Kim, Ko et al. 2008). Eine Unterscheidung bzgl. der einzelnen BIRADS-Kategorien ist in dieser Arbeit nicht erfolgt. Der NPV lag mit 76,5% bei Patientinnen mit Risikokonstellation und 73,3% bei Patientinnen ohne Risiko unter den Angaben in der Literatur (100%, (Soo, Rosen et al. 2001, Masroor, Afzal et al. 2009)).

Der Vergleich der sonographischen mit den Abstrichbefunden zeigte ein heterogenes Bild. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen suspekten sonographischen Befunden und einer auffälligen Mammazytopathologie. Nach den Berechnungen der McNemar-Tests kamen die Verfahren zu unterschiedlichen Ergebnissen. Da der McNemar-Test für Histologie vs. Sonographie zu keinem signifikanten Unterschied kam, kann man schlussfolgern, dass die Sonographie in diesem Kollektiv im Vergleich zur Zytologie die geeignetere Methode darstellt. Auch Grundwald et al. konnten in ihrer Studie im Jahre 2006 zeigen, dass im Vergleich zum Mamillenabstrich die Sonographie eine überlegene Rolle einnahm (Grundwald, Bojahr et al. 2006). Die Sensitivität der Sonographie lag bei den risikoarmen wie risikobehafteten Patientinnen über der der Zytologie, die Spezifität hingegen jedoch sowohl bei den Patientinnen mit also auch ohne Risiko unter der der Mamillensekretzytologie. Übereinstimmungen fanden sich im Gesamtkollektiv zu ca. 52 % zwischen benignen sonographischen und zytopathologischen Befunden, so dass die Zytologie zum Teil die bildgebende Diagnostik im Hinblick auf die benignen Befunde untermauerte.

4.5 Magnetresonanztomographie

Das MRT ergab in dieser Untersuchungsgruppe sowohl bei den risikoreichen, als auch bei den risikoarmen Patientinnen eine Sensitivität von 100% und lag damit über den Angaben in der Literatur (Sim, Hendriks et al. 2004). Dies kann an der Selektion der

Patientinnen liegen. Die Patientinnen, die ein MRT erhielten, kamen zum Teil mit unklaren bzw. suspekten Mammabefunden. Die Spezifität betrug bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko 62,5%, bzw. 80% bei Patientinnen ohne Risikokonstellation. Studien von Sim et al. und Kuhl et al. ergaben eine Spezifität von >90% (Sim, Hendriks et al. 2004, Kuhl, Schrading et al. 2005).

Das MRT hat vor allem bei jungen Patientinnen oder Patientinnen mit einer Risikokonstellation für Brustkrebs einen hohen Stellenwert (Kuhl, Schrading et al. 2005, Hagen, Kvistad et al. 2007). Eine Studie, die eine Verringerung der Mortalität durch das Mamma-MRT, z.B. durch Detektion früher Tumorstadien, bei jungen, risikobehafteten Frauen nachwies, lag bislang noch nicht vor (Lord, Lei et al. 2007).

Der Vergleich der bildgebenden Verfahren in dieser Arbeit ergab die höchste Sensitivität für das MRT sowohl bei risikoreichen als auch –armen Gruppen. Die Spezifität lag insbesondere bei Frauen mit Risikokonstellation unter den Angaben in der Literatur. Das bedeutete, dass die Rate an falsch-positiven Befunden des MRTs höher war, als in den anderen Untersuchungsverfahren in der vorliegenden Arbeit bzw. in der Literatur (Sim, Hendriks et al. 2004, Kuhl, Schrading et al. 2005). Eine hohe falsch-positive Rate wurde ebenfalls in den Studien von van Goethem et al. sowie Lord et al. beschrieben (Van Goethem, Schelfout et al. 2004, Lord, Lei et al. 2007). Diese Befunde können zu mehr invasiver Diagnostik führen und somit die Patientinnen belasten. Der PPV wurde bei Patientinnen mit Risiko mit 66,7% bei Patientinnen ohne Risiko mit 90% angegeben. Im Vergleich mit den Werten in der Literatur, die mit 39% bis 92% angegeben wurden, lagen die Werte in der vorliegenden Arbeit diesem Bereich (Brennan, Liberman et al. 2010, Gutierrez, DeMartini et al. 2011, Duygulu, Oktay et al. 2012). Brennan et al. untersuchten Frauen mit Brustkrebs in der Anamnese. Der NPV lag unabhängig von der Risikokonstellation bei 100% und damit über den Werten in der Literatur (96%, (Duygulu, Oktay et al. 2012), 97% (Londero, Zuiani et al. 2012)).

Bei Patientinnen mit einem malignen Tumor lagen ausschließlich suspekte BIRADS-Befunde vor. Der zweifelhafte sowie der sichere Tumorzellnachweis gingen stets mit einem suspekten MRT-Befund einher. Die Sensitivität des MRTs im Vergleich zur Mamillensekretzytologie zeigte, dass das MRT sowohl bei Patientinnen mit und ohne Risikokonstellation überlegen war. Bezüglich der Spezifität war die Mamillensekretzytologie aussagekräftiger, unabhängig von der Risikokonstellation. Letztendlich führte die Rate falsch-positiver Befunde zur Minimierung der Spezifität. Anhand der Resultate des McNemar-Tests unterschieden sich die Tests sowohl bei Patientinnen mit also auch ohne Risikokonstellation. Die Ergebnisse mussten jedoch immer vor dem Hintergrund der geringen Fallzahlen betrachtet werden und waren daher nicht signifikant.

4.6 Spontane Mamillensekretion

Neben dem aspirablen Mamillensekret wurde die spontane Mamillensekretion beobachtet. Bei den Patientinnen mit einem gutartigen Tumor ergab sich die höchste Rate an spontanen Sekretionen (35,5%). Dies deckte sich mit den Angaben in der Literatur (Lanitis, Filippakis et al. 2008). Es bleibt zu bemerken, dass die letztgenannte Studie nur

Patientinnen mit gutartiger Zytologie untersuchte. Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom zeigte sich nur zu 16,7% eine klinisch suspekthe Mamillensekretion. Bei Patientinnen mit Risikokonstellation wurde eine suspekthe Sekretion in 38,9% der Fälle beobachtet. Eine suspekthe Sekretion aus der Mamille stellte sich häufiger bei Patientinnen ohne Risikokonstellation dar. Den größten Anteil suspekter Mamillensekretion wiesen die Patientinnen ohne Tumor und ohne Risiko auf (62,5%). Somit ergab sich kein Hinweis darauf, dass bei Patientinnen mit Risikokonstellation eine klinisch suspekthe Mamillensekretion additive Informationen liefern konnte.

In mehreren Studien wurde beschrieben, dass Patientinnen mit spontaner Sekretion überwiegend gutartige histologische Veränderungen aufwiesen (15,8-35% Duktectasie, 31-48,7% Papillom) (Lanitis, Filippakis et al. 2008, Carvalho, Dias et al. 2009), so dass die Angaben in der Literatur den Ergebnissen dieser Arbeit glichen. In diesem Kollektiv wiesen 22,2% der Patientinnen mit einer spontanen Sekretion aus der Mamille ein Mammakarzinom auf. Diese Zahl lag über den Ergebnissen in der Literatur (Fung, Rayter et al. 1990, Richards, Hunt et al. 2007, Carvalho, Dias et al. 2009). Das mag darin begründet liegen, dass die Patientinnen in den Studien zum Teil keine weiteren suspekten Mammabefunde aufwiesen und somit in dieser Arbeit ein selektioniertes Patientenkollektiv vorlag. Die Reproduzierbarkeit der zytologischen Befunde wurde bei spontaner Mamillensekretion höher beziffert (Johnson-Maddux). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde dieser Aspekt nicht überprüft.

Der Vergleich der spontanen Mamillensekretion mit der Mamillensekretionszytologie zeigte, dass 33,3% der Tumorzellnachweise im Mamillensekret mit einer spontanen Sekretion einhergingen. Betrachtete man die suspekthe Sekretion aus der Mamille, fanden sich zu 66,7% keine Tumorzellen, zu 22,2% ein zweifelhafter Tumorzellnachweis und nur zu 11,1% Tumorzellen.

Bei Mammæ mit einem malignen Tumor fanden sich zu 25% Tumorzellen im Sekret bei spontaner Sekretion. Dieser Wert lag unter den Ergebnissen bei Fung et al. (67%) (Fung, Rayter et al. 1990). Bei Carvalho et al. ergaben sich via Zytologie aus spontaner Mamillensekretion keine Hinweise auf Brustkrebs (Carvalho, Dias et al. 2009). Im Vergleich zu Richards et al. konnte in diesem Kollektiv der Tumorzellnachweis auch bei spontaner Sekretion erbracht werden (Richards, Hunt et al. 2007). Mögliche Ursachen der genannten Unterschiede könnten sowohl untersucher- als auch patientenabhängig sein.

5 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist das führende Tumorleiden bei Frauen. Mit Einführung der bildgebenden Verfahren (Mammographie, Ultraschall sowie Magnetresonanztomographie (MRT)) stiegen die Möglichkeiten der Früherkennung. Den Goldstandard der Diagnostik stellt der histologische Nachweis von Tumorgewebe dar. Ziel der Untersuchungen war es, mithilfe von Mamillenabstrichpräparaten eine Methode zu untersuchen, die es erlaubt auf wenig invasive Art den Nachweis von Tumorzellen durch die Zytopathologie zu erbringen. Zudem sollten zytologischen Befunde mit bildgebenden Verfahren hinsichtlich einer Korrelation untersucht werden. Der Zusammenhang zwischen Eigenschaften des Kollektivs (Risikokonstellation, spontane Mamillensekretion) und den Abstrichbefunden wurde untersucht.

Der Nachweis von malignen Zellen im Mamillensekret konnte erbracht werden. Die Mamillensekretzytologie hatte bei Patientinnen mit Risikokonstellation in diesem Kollektiv eine Sensitivität von 0% und eine Spezifität von 95,2%. Die Teststatistik bei Patientinnen ohne familiäres oder genetisches Brustkrebsrisiko fiel höher aus (Sensitivität 26,7%, Spezifität 100%). Im Vergleich zu den getesteten bildgebenden Verfahren konnte der Zytologie eine geringere diagnostische Wertigkeit zugesprochen werden. Bei Patientinnen mit Risiko betrug die Sensitivität 60% für die Sono- und Mammographie sowie 100% für das MRT und bestätigt damit die hohe Wertigkeit der intensivierten Früherkennungsmaßnahmen und insbesondere der regelmäßigen Mamma-MRT-Untersuchung bei Frauen mit hohem familiärem Risiko. Die Spezifitäten bei Patientinnen mit Risiko lagen bei 72,2% (Sonographie), 84,6% (Mammographie) und 62,5% (MRT). Es zeigte sich, dass bei Patientinnen ohne Risiko die Werte der Teststatistik bei allen Verfahren besser ausfielen, mit Ausnahme der Spezifität der Mammographie (Sensitivität: Sonographie 71,4%, Mammographie und MRT je 100%; Spezifität: Sonographie 84,6%, Mammographie 77,8%, MRT 80%). In diesem Kollektiv wurden in zwei Fällen Tumorzellen im Abstrich diagnostiziert, ohne dass der histologische Nachweis eines Karzinoms erbracht wurde.

Die untersuchte Methode kann nach derzeitigem Stand nur additiv eingesetzt werden und bei Frauen mit spontaner Mamillensekretion und hohem Brustkrebsrisiko eine zusätzliche nicht-invasive Möglichkeit der Überwachung darstellen. Die Frage, ob mithilfe der Mamillensekretzytologie das individuelle Risiko bei fehlender oder vorhandener Risikokonstellation weiter konkretisiert werden kann, konnte mit dieser Untersuchung nicht generell geklärt werden, erscheint aber in Einzelfällen möglich. Die bildgebende sowie histologische Mammadiagnostik bleiben vorrangig. Welcher Stellenwert der Gewinnung und Evaluation von Mamillensekret z.B. durch die verbesserten Möglichkeiten einer Duktuslavage in der Früherkennung des Mammakarzinoms insbesondere bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko zukommt, könnte erst nach weiteren prospektiven Studien mit größeren Kollektiven bestimmt werden. Vielversprechender im Vergleich zur Zytologie erscheint die Evaluation neuer Risikomarker auf molekularer Ebene.

6 Literaturverzeichnis

- Al-Sindi, K., N. Kamal and J. Golbahar (2009). "Efficacy of fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of breast cancer: a retrospective study of 303 cases in Bahrain." Diagn Cytopathol **37**(9): 636-640.
- Baitchev, G., G. Gortchev, A. Todorova, D. Dikov, N. Stancheva and I. Daskalova (2003). "Intraductal aspiration cytology and galactography for nipple discharge." Int Surg **88**(2): 83-86.
- Baltzell, K. A., M. Moghadassi, T. Rice, J. D. Sison and M. Wrensch (2008). "Epithelial cells in nipple aspirate fluid and subsequent breast cancer risk: a historic prospective study." BMC Cancer **8**: 75.
- Barrows, G. H., T. J. Anderson, J. L. Lamb and J. M. Dixon (1986). "Fine-needle aspiration of breast cancer. Relationship of clinical factors to cytology results in 689 primary malignancies." Cancer **58**(7): 1493-1498.
- Beechey-Newman, N., D. Kulkarni, A. Kothari, C. D'Arrigo, G. Culora, H. Hamed and I. Fentiman (2005). "Breast duct microendoscopy in nipple discharge: microbrush improves cytology." Surg Endosc **19**(12): 1648-1651.
- Benndorf, M., P. A. Baltzer, T. Vag, M. Gajda, I. B. Runnebaum and W. A. Kaiser (2010). "Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes." Acta Radiol **51**(7): 715-721.
- Benson, S. R., J. Blue, K. Judd and J. E. Harman (2004). "Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer." Am J Surg **188**(4): 381-385.
- Biesheuvel, C., S. Weigel and W. Heindel (2011). "Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries." Breast Care (Basel) **6**(2): 104-109.
- Bigenwald, R. Z., E. Warner, A. Gunasekara, K. A. Hill, P. A. Causer, S. J. Messner, A. Eisen, D. B. Plewes, S. A. Narod, L. Zhang and M. J. Yaffe (2008). "Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density?" Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **17**(3): 706-711.
- Birrenbach, S., S. Miller, W. Stern, T. Xydeas, B. Pietsch-Breitfeld, C. Belka, N. Fersis, C. D. Claussen and M. Muller-Schimpfle (2004). "[Clinical value of mammography, ultrasound and MR imaging during the first year after breast conserving therapy of breast cancer]." Rofo **176**(10): 1423-1430.
- Bloch, D. A. (1997). "Comparing two diagnostic tests against the same "gold standard" in the same sample." Biometrics **53**(1): 73-85.
- Brennan, S., L. Liberman, D. D. Dershaw and E. Morris (2010). "Breast MRI screening of women with a personal history of breast cancer." AJR Am J Roentgenol **195**(2): 510-516.

- Bulgaresi, P., P. Cariaggi, S. Ciatto and N. Houssami (2006). "Positive predictive value of breast fine needle aspiration cytology (FNAC) in combination with clinical and imaging findings: a series of 2334 subjects with abnormal cytology." Breast Cancer Res Treat **97**(3): 319-321.
- Carvalho, M. J., M. Dias, M. Goncalo, G. Fernandes, V. Rodrigues and C. F. de Oliveira (2009). "What is the diagnostic value of nipple discharge cytology and galactography in detecting duct pathology?" Eur J Gynaecol Oncol **30**(5): 543-546.
- Ciatto, S., P. Bravetti, S. Cecchini, G. Grazzini, A. Iossa, P. Cariaggi, P. Bulgaresi, M. Confortini and P. Pacini (1990). "The role of fine needle aspiration cytology in the differential diagnosis of suspected breast cancer local recurrences." Tumori **76**(3): 225-226.
- Ciatto, S., S. Cecchini, A. Iossa, G. Grazzini and D. Bartoli (1989). "Fine needle aspiration cytology and breast cancer diagnosis." Tumori **75**(3): 280-283.
- Corsetti, V., N. Houssami, A. Ferrari, M. Ghirardi, S. Bellarosa, O. Angelini, C. Bani, P. Sardo, G. Remida, E. Galligioni and S. Ciatto (2008). "Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost." Eur J Cancer **44**(4): 539-544.
- Dinkel, H. P., A. M. Gassel, T. Muller, S. Lourens, M. Rominger and A. Tschammler (2001). "Galactography and exfoliative cytology in women with abnormal nipple discharge." Obstet Gynecol **97**(4): 625-629.
- Dooley, W. C., B. M. Ljung, U. Veronesi, M. Cazzaniga, R. M. Elledge, J. A. O'Shaughnessy, H. M. Kuerer, D. T. Hung, S. A. Khan, R. F. Phillips, P. A. Ganz, D. M. Euhus, L. J. Esserman, B. G. Haffty, B. L. King, M. C. Kelley, M. M. Anderson, P. J. Schmit, R. R. Clark, F. C. Kass, B. O. Anderson, S. L. Troyan, R. D. Arias, J. N. Quiring, S. M. Love, D. L. Page and E. B. King (2001). "Ductal lavage for detection of cellular atypia in women at high risk for breast cancer." J Natl Cancer Inst **93**(21): 1624-1632.
- Duric, N., P. Littrup, L. Poulo, A. Babkin, R. Pevzner, E. Holsapple, O. Rama and C. Glide (2007). "Detection of breast cancer with ultrasound tomography: first results with the Computed Ultrasound Risk Evaluation (CURE) prototype." Med Phys **34**(2): 773-785.
- Duygulu, G., A. Oktay, I. G. Bilgen, M. Kapkac and O. Zekioglu (2012). "The role of breast MRI in planning the surgical treatment of breast cancer." Diagn Interv Radiol **18**(5): 460-467.
- Elsheikh, T. M. (2009). "Does the new automated "HALO" nipple aspiration fluid system really deliver as promised? The answer is "No, but...": A literature review of the role of breast fluid cytology in cancer risk assessment." Diagn Cytopathol **37**(9): 699-704.
- Fujii, M., Y. Ishii, M. Nagao, T. Wakabayashi, S. Fukahori, A. Goto, T. Tomono and K. Hagiwara (1988). "[A cytologic diagnosis of breast secretions--application of cytology to the mass survey of breast cancer]." Gan No Rinsho **34**(2): 174-178.

- Fung, A., Z. Rayter, C. Fisher, D. M. King and P. Trott (1990). "Preoperative cytology and mammography in patients with single-duct nipple discharge treated by surgery." Br J Surg **77**(11): 1211-1212.
- Geier, G. R., B. H. Korner and R. Schuhmann (1977). "Differential cytology of breast cancer." Exp Cell Biol **45**(3-4): 167-175.
- Gotzsche, P. C. and M. Nielsen (2009). "Screening for breast cancer with mammography." Cochrane Database Syst Rev(4): CD001877.
- Grunwald, S., B. Bojahr, G. Schwesinger, A. Schimming, G. Kohler, K. Schulz and R. Ohlinger (2006). "Mammary ductoscopy for the evaluation of nipple discharge and comparison with standard diagnostic techniques." J Minim Invasive Gynecol **13**(5): 418-423.
- Gupta, R. K., D. Gaskell, C. S. Dowle, J. S. Simpson, B. R. King, S. Naran, S. Lallu and R. Fauck (2004). "The role of nipple discharge cytology in the diagnosis of breast disease: a study of 1948 nipple discharge smears from 1530 patients." Cytopathology **15**(6): 326-330.
- Gutierrez, R. L., W. B. DeMartini, J. J. Silbergeld, P. R. Eby, S. Peacock, S. H. Javid and C. D. Lehman (2011). "High cancer yield and positive predictive value: outcomes at a center routinely using preoperative breast MRI for staging." AJR Am J Roentgenol **196**(1): W93-99.
- Hagen, A. I., K. A. Kvistad, L. Maehle, M. M. Holmen, H. Aase, B. Styr, A. Vabo, J. Apold, P. Skaane and P. Moller (2007). "Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series." Breast **16**(4): 367-374.
- Hall, J. M., M. K. Lee, B. Newman, J. E. Morrow, L. A. Anderson, B. Huey and M. C. King (1990). "Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21." Science **250**(4988): 1684-1689.
- Hawass, N. E. (1997). "Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients." Br J Radiol **70**(832): 360-366.
- He, J., J. Gornbein, D. Shen, M. Lu, L. E. Rovai, H. Shau, J. Katz, J. P. Whitelegge, K. F. Faull and H. R. Chang (2007). "Detection of breast cancer biomarkers in nipple aspirate fluid by SELDI-TOF and their identification by combined liquid chromatography-tandem mass spectrometry." Int J Oncol **30**(1): 145-154.
- Hille, H., M. Vetter and B. J. Hackeloer (2004). "[Re-evaluating the role of breast ultrasound in current diagnostics of malignant breast lesions]." Ultraschall Med **25**(6): 411-417.
- Hou, M., K. Tsai, H. Lin, C. Chai, C. Liu and T. Huang (2000). "A simple intraductal aspiration method for cytodiagnosis in nipple discharge." Acta Cytol **44**(6): 1029-1034.

- Houssami, N., S. Ciatto, L. Irwig, J. M. Simpson and P. Macaskill (2002). "The comparative sensitivity of mammography and ultrasound in women with breast symptoms: an age-specific analysis." Breast **11**(2): 125-130.
- Houssami, N., L. Irwig and C. Loy (2002). "Accuracy of combined breast imaging in young women." Breast **11**(1): 36-40.
- Houssami, N., L. Irwig, J. M. Simpson, M. McKessar, S. Blome and J. Noakes (2003). "Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms." AJR Am J Roentgenol **180**(4): 935-940.
- Johnson-Maddux, A., R. Ashfaq, L. Cler, E. Naftalis, A. M. Leitch, S. Hoover and D. M. Euhus (2005). "Reproducibility of cytologic atypia in repeat nipple duct lavage." Cancer **103**(6): 1129-1136.
- Kalu, O. N., C. Chow, A. Wheeler, C. Kong and I. Wapnir (2012). "The diagnostic value of nipple discharge cytology: breast imaging complements predictive value of nipple discharge cytology." J Surg Oncol **106**(4): 381-385.
- Kelly, K. M., J. Dean, W. S. Comulada and S. J. Lee (2009). "Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts." Eur Radiol.
- Kerlikowske, K., D. Grady, J. Barclay, E. A. Sickles, A. Eaton and V. Ernster (1993). "Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer." JAMA **270**(20): 2444-2450.
- Kim, E. K., K. H. Ko, K. K. Oh, J. Y. Kwak, J. K. You, M. J. Kim and B. W. Park (2008). "Clinical application of the BI-RADS final assessment to breast sonography in conjunction with mammography." AJR Am J Roentgenol **190**(5): 1209-1215.
- King, E. B., K. L. Chew, N. L. Petrakis and V. L. Ernster (1983). "Nipple aspirate cytology for the study of breast cancer precursors." J Natl Cancer Inst **71**(6): 1115-1121.
- Knight, D. C., D. M. Lowell, A. Heimann and E. Dunn (1986). "Aspiration of the breast and nipple discharge cytology." Surg Gynecol Obstet **163**(5): 415-420.
- Kooistra, B. W., C. Wauters, S. van de Ven and L. Strobbe (2009). "The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients." Eur J Surg Oncol **35**(6): 573-577.
- Kuhl, C. K., R. K. Schmutzler, C. C. Leutner, A. Kempe, E. Wardelmann, A. Hocke, M. Maringa, U. Pfeifer, D. Krebs and H. H. Schild (2000). "Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results." Radiology **215**(1): 267-279.
- Kuhl, C. K., S. Schrading, C. C. Leutner, N. Morakkabati-Spitz, E. Wardelmann, R. Fimmers, W. Kuhn and H. H. Schild (2005). "Mammography, breast ultrasound, and

magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer." J Clin Oncol **23**(33): 8469-8476.

Kuhl, C. K., S. Schrading, S. Weigel, K. Nussle-Kugele, H. Sittek, B. Arand, N. Morakkabati, C. Leutner, B. Tombach, D. Nordhoff, C. Perlet, A. Rieber, W. Heindel, H. J. Brambs and H. Schild (2005). "[The "EVA" Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period]." Rofo **177**(6): 818-827.

Kurian, A. W., M. A. Mills, M. Jaffee, B. M. Sigal, N. M. Chun, K. E. Kingham, L. C. Collins, K. W. Nowels, S. K. Plevritis, J. E. Garber, J. M. Ford and A. R. Hartman (2005). "Ductal lavage of fluid-yielding and non-fluid-yielding ducts in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and other women at high inherited breast cancer risk." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **14**(5): 1082-1089.

Kurita, T., S. Tsuchiya, Y. Watarai, Y. Yamamoto, O. Harada, K. Yanagihara, S. Iida, K. Yamashita, S. S. Haga and E. Uchida (2012). "Roles of fine-needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of breast cancer." Breast Cancer **19**(1): 23-29.

Lanitis, S., G. Filippakis, J. Thomas, T. Christofides, R. Al Mufti and D. J. Hadjiminis (2008). "Microdocheotomy for single-duct pathologic nipple discharge and normal or benign imaging and cytology." Breast **17**(3): 309-313.

Lee, W. Y. (2003). "Cytology of abnormal nipple discharge: a cyto-histological correlation." Cytopathology **14**(1): 19-26.

Li, J., J. Zhao, X. Yu, J. Lange, H. Kuerer, S. Krishnamurthy, E. Schilling, S. A. Khan, S. Sukumar and D. W. Chan (2005). "Identification of biomarkers for breast cancer in nipple aspiration and ductal lavage fluid." Clin Cancer Res **11**(23): 8312-8320.

Liu, G. Y., J. S. Lu, K. W. Shen, J. Wu, C. M. Chen, Z. Hu, Z. Z. Shen, T. Q. Zhang and Z. M. Shao (2008). "Fiberoptic ductoscopy combined with cytology testing in the patients of spontaneous nipple discharge." Breast Cancer Res Treat **108**(2): 271-277.

Liu, Y., J. L. Wang, H. Chang, S. H. Barsky and M. Nguyen (2000). "Breast-cancer diagnosis with nipple fluid bFGF." Lancet **356**(9229): 567.

Londero, V., C. Zuiani, A. Linda, R. Girometti, M. Bazzocchi and F. Sardanelli (2012). "High-risk breast lesions at imaging-guided needle biopsy: usefulness of MRI for treatment decision." AJR Am J Roentgenol **199**(2): W240-250.

Lord, S. J., W. Lei, P. Craft, J. N. Cawson, I. Morris, S. Walleiser, A. Griffiths, S. Parker and N. Houssami (2007). "A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer." Eur J Cancer **43**(13): 1905-1917.

Madjar, H., R. Ohlinger, A. Munding, D. Watermann, J. P. Frenz, W. Bader, R. Schulz-Wendtland and F. Degenhardt (2006). "[BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in

breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound]."
Ultraschall Med **27**(4): 374-379.

Mandrekar, J. N. (2010). "Simple statistical measures for diagnostic accuracy assessment." J Thorac Oncol **5**(6): 763-764.

Manfrin, E., F. Falsirollo, A. Remo, D. Reghellin, R. Mariotto, D. Dalfior, E. Piazzola and F. Bonetti (2009). "Cancer size, histotype, and cellular grade may limit the success of fine-needle aspiration cytology for screen-detected breast carcinoma." Cancer **117**(6): 491-499.

Masroor, I., S. Afzal, S. Sakhawat, N. Khan, M. A. Beg and D. Kawal (2009). "Negative predictive value of mammography and sonography in mastalgia with negative physical findings." J Pak Med Assoc **59**(9): 598-601.

Meijers-Heijboer, H., A. van den Ouweland, J. Klijn, M. Wasielewski, A. de Snoo, R. Oldenburg, A. Hollestelle, M. Houben, E. Crepin, M. van Veghel-Plandsoen, F. Elstrodt, C. van Duijn, C. Bartels, C. Meijers, M. Schutte, L. McGuffog, D. Thompson, D. Easton, N. Sodha, S. Seal, R. Barfoot, J. Mangion, J. Chang-Claude, D. Eccles, R. Eeles, D. G. Evans, R. Houlston, V. Murday, S. Narod, T. Peretz, J. Peto, C. Phelan, H. X. Zhang, C. Szabo, P. Devilee, D. Goldgar, P. A. Futreal, K. L. Nathanson, B. Weber, N. Rahman and M. R. Stratton (2002). "Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations." Nat Genet **31**(1): 55-59.

Meindl, A., H. Hellebrand, C. Wiek, V. Erven, B. Wappenschmidt, D. Niederacher, M. Freund, P. Lichtner, L. Hartmann, H. Schaal, J. Ramser, E. Honisch, C. Kubisch, H. E. Wichmann, K. Kast, H. Deissler, C. Engel, B. Muller-Myhsok, K. Neveling, M. Kiechle, C. G. Mathew, D. Schindler, R. K. Schmutzler and H. Hanenberg (2010). "Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene." Nat Genet **42**(5): 410-414.

Narod, S. A. (2011). "Screening of women at high risk for breast cancer." Prev Med **53**(3): 127-130.

Noble, J. L., R. S. Dua, G. R. Coulton, C. M. Isacke and G. P. Gui (2007). "A comparative proteomic analysis of nipple aspiration fluid from healthy women and women with breast cancer." Eur J Cancer **43**(16): 2315-2320.

Oda, M., M. Makita, K. Iwaya, F. Akiyama, N. Kohno, B. Tsuchiya, T. Iwase and O. Matsubara (2012). "High levels of DJ-1 protein in nipple fluid of patients with breast cancer." Cancer Sci **103**(6): 1172-1176.

Pande, A. R., B. Lohani, P. Sayami and S. Pradhan (2003). "Predictive value of ultrasonography in the diagnosis of palpable breast lump." Kathmandu Univ Med J (KUMJ) **1**(2): 78-84.

Papanicolaou, G. N., D. G. Holmquist, G. M. Bader and E. A. Falk (1958). "Exfoliative cytology of the human mammary gland and its value in the diagnosis of cancer and other diseases of the breast." Cancer **11**(2): 377-409.

- Petrakis, N. L., V. L. Ernster, E. B. King and S. T. Sacks (1982). "Epithelial dysplasia in nipple aspirates of breast fluid: association with family history and other breast cancer risk factors." J Natl Cancer Inst **68**(1): 9-13.
- Phillips, H. A., G. C. Howard and W. R. Miller (1999). "Nipple aspirate fluid in relation to breast cancer." Breast **8**(4): 169-174.
- Richards, T., A. Hunt, S. Courtney and H. Umeh (2007). "Nipple discharge: a sign of breast cancer?" Ann R Coll Surg Engl **89**(2): 124-126.
- Rissanen, T. J., H. P. Makarainen, M. A. Apaja-Sarkkinen and E. L. Lindholm (1995). "Mammography and ultrasound in the diagnosis of contralateral breast cancer." k kokmsdxActa Radiol **36**(4): 358-366.
- Sauter, E. R., H. Ehya, A. Mammen and G. Klein (2001). "Nipple aspirate cytology and pathologic parameters predict residual cancer and nodal involvement after excisional breast biopsy." Br J Cancer **85**(12): 1952-1957.
- Sauter, E. R., E. Ross, M. Daly, A. Klein-Szanto, P. F. Engstrom, A. Sorling, J. Malick and H. Ehya (1997). "Nipple aspirate fluid: a promising non-invasive method to identify cellular markers of breast cancer risk." Br J Cancer **76**(4): 494-501.
- Sauter, E. R., J. N. Winn, P. S. Dale and C. Wagner-Mann (2006). "Nipple aspirate fluid color is associated with breast cancer." Cancer Detect Prev **30**(4): 322-328.
- Schaefer, F. K., A. Waldmann, A. Katalinic, C. Wefelnberg, M. Heller, W. Jonat and I. Schreer (2009). "Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis-analysis of 102,577 diagnostic procedures." Eur Radiol.
- Sim, L. S., J. H. Hendriks and S. M. Fook-Chong (2004). "Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer." Ann Acad Med Singapore **33**(5): 600-606.
- Smith, M. J., C. C. Heffron, J. R. Rothwell, B. M. Loftus, M. Jeffers and J. G. Geraghty (2012). "Fine needle aspiration cytology in symptomatic breast lesions: still an important diagnostic modality?" Breast J **18**(2): 103-110.
- Soo, M. S., E. L. Rosen, J. A. Baker, T. T. Vo and B. A. Boyd (2001). "Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions." AJR Am J Roentgenol **177**(5): 1167-1170.
- Spiegelman, D., G. A. Colditz, D. Hunter and E. Hertzmark (1994). "Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk." J Natl Cancer Inst **86**(8): 600-607.
- Stosiek, U. and M. Zedelius (1987). "Of false negative results in the ultrasound of female breast cancer." Eur J Gynaecol Oncol **8**(6): 575-578.
- Takeda, T., A. Matsui, Y. Sato, H. Irumagawa, A. Kato, K. Ito, K. Ishioka and H. Higashiiwai (1990). "Nipple discharge cytology in mass screening for breast cancer." Acta Cytol **34**(2): 161-164.

- Teh, W. and A. R. Wilson (1998). "The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening." Eur J Cancer **34**(4): 449-450.
- Tice, J. A., R. Miike, K. Adduci, N. L. Petrakis, E. King and M. R. Wrensch (2005). "Nipple aspirate fluid cytology and the Gail model for breast cancer risk assessment in a screening population." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **14**(2): 324-328.
- Tohno, E. and E. Ueno (2005). "Ultrasound (US) diagnosis of nonpalpable breast cancer." Breast Cancer **12**(4): 267-271.
- Tohno, E., E. Ueno and H. Watanabe (2009). "Ultrasound screening of breast cancer." Breast Cancer **16**(1): 18-22.
- Tornberg, S., L. Kemetli, N. Asuncion, S. Hofvind, A. Anttila, B. Seradour, E. Paci, C. Guldenfels, E. Azavedo, A. Frigerio, V. Rodrigues and A. Ponti (2010). "A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries." Eur J Cancer Prev **19**(2): 87-93.
- Twelves, D., A. Nerurkar, P. Osin, A. Ward, C. M. Isacke and G. P. Gui (2013). "The feasibility of nipple aspiration and duct lavage to evaluate the breast duct epithelium of women with increased breast cancer risk." Eur J Cancer **49**(1): 65-71.
- Van Goethem, M., K. Schelfout, L. Dijckmans, J. C. Van Der Auwera, J. Weyler, I. Verslegers, I. Biltjes and A. De Schepper (2004). "MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound." Eur Radiol **14**(5): 809-816.
- Warner, E., D. B. Plewes, R. S. Shumak, G. C. Catzavelos, L. S. Di Prospero, M. J. Yaffe, V. Goel, E. Ramsay, P. L. Chart, D. E. Cole, G. A. Taylor, M. Cutrara, T. H. Samuels, J. P. Murphy, J. M. Murphy and S. A. Narod (2001). "Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer." J Clin Oncol **19**(15): 3524-3531.
- Wolfe, J. N. (1976). "Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern." Cancer **37**(5): 2486-2492.
- Wrensch, M., N. L. Petrakis, E. B. King, M. M. Lee and R. Miike (1993). "Breast cancer risk associated with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid and prior history of breast biopsy." Am J Epidemiol **137**(8): 829-833.
- Wrensch, M. R., N. L. Petrakis, E. B. King, R. Miike, L. Mason, K. L. Chew, M. M. Lee, V. L. Ernster, J. F. Hilton, R. Schweitzer and et al. (1992). "Breast cancer incidence in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid." Am J Epidemiol **135**(2): 130-141.
- Wrensch, M. R., N. L. Petrakis, R. Miike, E. B. King, K. Chew, J. Neuhaus, M. M. Lee and M. Rhys (2001). "Breast cancer risk in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid." J Natl Cancer Inst **93**(23): 1791-1798.

Wunderlich, M. (1977). "[Exfoliative cytology of nipple discharge (author's transl)]." Arch Geschwulstforsch **47**(7): 627-633.

Yayoi, E., J. Furukawa, M. Sekimoto, H. Tateishi, M. Kinuta, H. Maruyama and J. Okamura (1994). "[Early detection of non-palpable (T0) breast cancer: the diagnostic procedure for pathological discharge from the nipple]." Gan To Kagaku Ryoho **21 Suppl 2**: 133-139.

Zajdela, A., N. A. Ghossein, J. P. Pilleron and A. Ennuyer (1975). "The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: experience at the Fondation Curie." Cancer **35**(2): 499-506.

Zonderland, H. M. (2000). "The role of ultrasound in the diagnosis of breast cancer." Semin Ultrasound CT MR **21**(4): 317-324.

Danksagung

Mein Dank gilt Frau Dr. med. C. Nestle-Krämling für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung. Ganz besonders möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung danken.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, im Dezember 2014

Judith Flemming-Pott