

**Zur Bedeutung der
klinischen Brustuntersuchung
und Brustselbstuntersuchung -
eine experimentelle Untersuchung**

MARKUS WAITZ

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Zur Bedeutung der klinischen Brustuntersuchung
und Brustselbstuntersuchung**

-

eine experimentelle Untersuchung

**INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von

Markus Waitz
aus Gießen

Gießen 2012

Aus dem Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums

Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen,

Leiter Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg

Gutachter: Herr Prof. Dr. Karsten Münstedt

Gutachterin: Frau Prof. Dr. Dr. Petra Netter

Tag der Disputation: 18.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 LEBENSERWARTUNG UND TODESURSACHEN IN DEUTSCHLAND	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	2
1.3 ERKRANKUNGSVERLAUF UND DIAGNOSEZEITPUNKT	4
1.4 PRIMÄR-, SEKUNDÄRPRÄVENTION UND PROGNOSE DES MAMMAKARZINOMS	5
1.4.1 MAMMOGRAPHIE	8
1.4.2 WEITERE APPARATIVE DIAGNOSTIK	9
1.4.3 CBE (KLINISCHE BRUSTUNTERSUCHUNG)	9
1.4.4 BSE (BRUSTSELBSTUNTERSUCHUNG)	10
2 FRAGESTELLUNG	12
3 MATERIAL UND METHODIK	14
3.1 DEFINITION DER VARIABLEN	14
3.1.1 ABHÄNGIGE VARIABLEN (ERGEBNISVARIABLE)	14
3.1.2 UNABHÄNGIGE VARIABLE	14
3.1.2.1 PROBANDEN BZW. GRUPPENSPEZIFISCHER EINFLUSS AUF DEN TASTERFOLG	15
3.1.2.2 BRUSTMODELLSPEZIFISCHER EINFLUSS	15
3.1.3 KONTROLLVARIABLEN	15
3.2 BESCHREIBUNG DER VERSUCHSPERSONEN UND DER RÄUMLICHKEITEN	15
3.3 VERSUCHSBEDINGUNGEN	18
3.4 VERSUCHSMATERIAL UND STUDIENABLAUF	19
3.4.1 DIE BRUSTMODELLE	19
3.4.2 ÜBUNGSMODELL	21
3.4.3 AUSWERTUNGSBOGEN	21
3.4.4 ABLAUF DER BRUSTUNTERSUCHUNG	22
3.5 ANPASSUNG DER EXPERIMENTELLEN BEDINGUNGEN	23
3.6 FRAGEBÖGEN	24
3.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG UND DATENERFASSUNG	24
3.8 ETHIK-VOTUM	25
4 ERGEBNISSE	26
4.1 EINFÜHRUNG	26
4.2 GRUPPENSPEZIFISCHER EINFLUSS AUF DIE MITTLERE TREFFERQUOTE	26
4.3 MULTIVARIABLE LINEARE REGRESSIONSANALYSE	28
5 DISKUSSION	31
5.1 ERGEBNISDARSTELLUNG	31
5.2 BEGRÜNDUNG DES STUDIENDESIGNS UND PROBLEME FRÜHERER STUDIEN	31
5.3 BEURTEILUNG, EINSCHÄTZUNG DER ERGEBNISSE UND AUSBLICK	34
6 ZUSAMMENFASSUNG	39

7 SUMMARY	41
8 LITERATURVERZEICHNIS	43
9 ANHANG	48
9.1 LEBENSLAUF	48
9.2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	49
9.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	50
9.4 TABELLENVERZEICHNIS	50
9.5 ERKLÄRUNG	51
9.6 Danksagung	52

1 Einleitung

1.1 Lebenserwartung und Todesursachen in Deutschland

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2006/08) in Deutschland liegt die aktuelle Lebenserwartung der Männer bei 77 Jahren. Frauen haben aktuell eine durchschnittliche Lebenserwartung von 82 Jahren. Vergleicht man diese Daten mit solchen aus dem Jahre 1950 (durchschnittliche Lebenserwartung: Mann 64,6 Jahre; Frau 68,5 Jahre), bedeutet dies eine Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung von etwa 17% bei Frauen und 19% bei Männern.

Während im vergangenen Jahrhundert Infektionserkrankungen und Unterversorgung in hohem Maße an der Sterblichkeitsrate beteiligt waren, so verschieben sich die Todesursachen in den letzten Jahrzehnten immer mehr in Richtung Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen. 2004 waren Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die häufigste Todesursache (45%), gefolgt von bösartigen Neubildungen mit 25,6% (Statistisches Bundesamt, 2004). Bei näherer Betrachtung erklärt sich die Zunahme der malignen Erkrankungen aus deren Entität. Krebserkrankungen entstehen durch multiple Veränderungen in unserer DNA. Können Reparatursysteme des Zellsystems die täglich entstehenden Strukturdefekte der Erbsubstanz in jungen Lebensjahren noch kompensieren, so nimmt die Zahl der Mutationen mit steigendem Alter erheblich zu.

Forschung und Entwicklung und die daraus resultierende verbesserte medizinische Versorgung wird nach Angaben von Experten in den nächsten Jahren zu einer erhöhten Lebenserwartung und weiteren Zunahme der Inzidenz und Prävalenz maligner Erkrankungen führen. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, zeigt das Prostatakarzinom die höchste Inzidenzrate bei den Männern. Die häufigste Krebserkrankung bei Frauen ist das Mammakarzinom. Insgesamt ist Brustdrüsenkrebs damit die häufigste Krebserkrankung in Deutschland.

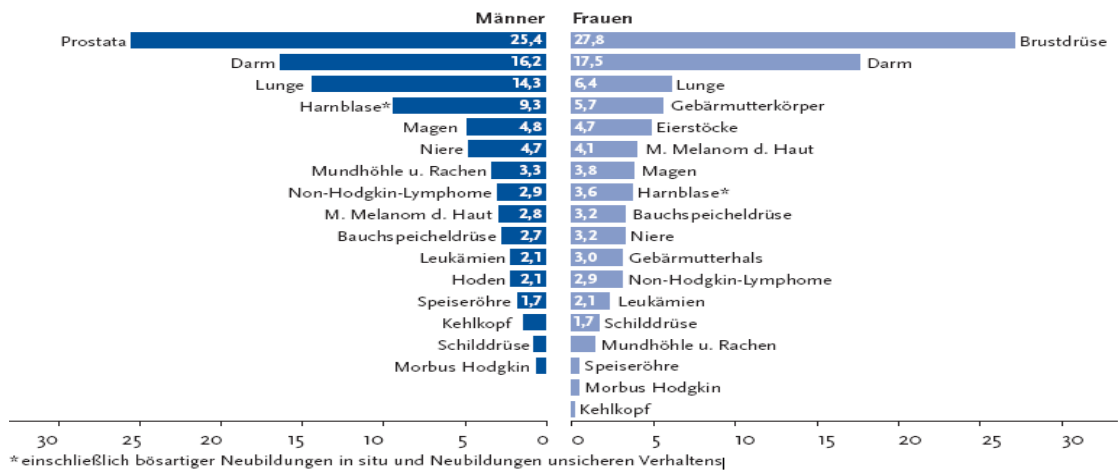


Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorkalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2004. Quelle Robert-Koch-Institut

1.2 Epidemiologie und Ätiologie des Mammakarzinoms

Weltweit erkranken jährlich etwa 1,2 Millionen Frauen an Brustkrebs (International Association on Research of Cancer). Schätzungen zufolge wird weltweit jede 8. bis 9. Frau damit rechnen müssen, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken. In Deutschland lag die Inzidenz des Mammakarzinoms im Jahr 2006 bei 121,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (Ferlay et al. 2006).

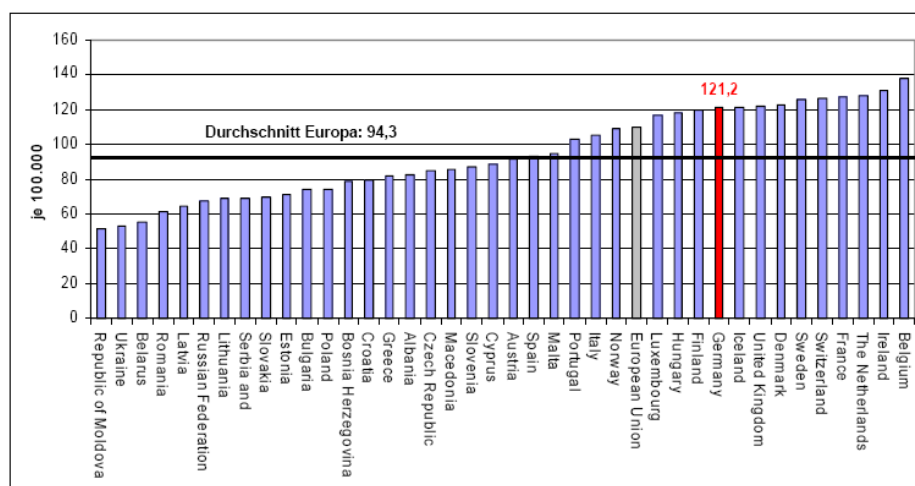


Abb. 2: Brustkrebsinzidenz (EU-Standard) 2006 (Ferlay et al., Annals of Oncology)

Laut RKI erkrankten in Deutschland im Jahr 2002 über 55.000 Frauen neu an Brustkrebs. Die Brustkrebsinzidenz zeigt außerdem eine deutliche Altersabhängigkeit. In der Gruppe der 35-39-Jährigen erkranken „nur“ ca. 50/100.000. Bei den 65-69-jährigen Frauen liegt die Häufigkeit bei 300/100.000 (GEKID 2006).

Eine Analyse der Todesursachenstatistik 2004 zeigt mit 17.592 Todesfällen durch Brustkrebs in Deutschland eine in den letzten Jahren zunehmend horizontal verlaufende Mortalitätsrate, seit 1995 sogar einen leicht rückläufigen Trend. Die leicht rückläufige Sterberate betrifft vor allem Erkrankte in den unteren Altersklassen (Giersiepen et al. 2005). Ursachen für diesen Trend liegen in der deutlich verbesserten Primär-, und Sekundärprävention und damit einer Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes. Zusätzlich besteht durch verbesserte therapeutische und diagnostische Maßnahmen eine Verbesserung der Krankheitsprognose.

Entwicklung der geschätzten Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland

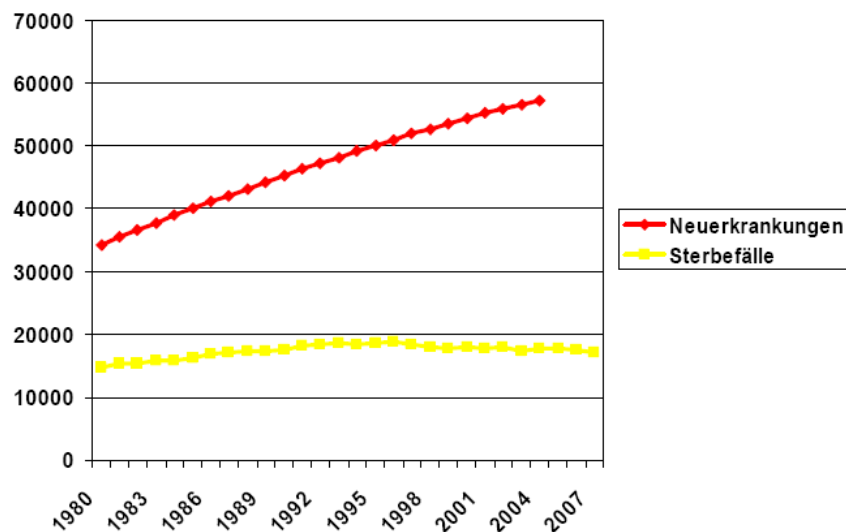


Abb. 3: Quelle RKI, GBE-Bund

Wie bei den meisten bösartigen Tumoren, ist die Ursache bislang unbekannt. Propagiert wird jedoch eine multifaktorielle Genese. Bei Frauen, in deren 1. Verwandtschaftsgrad (Mutter, Schwester) bereits eine maligne Brustdrüsenerkrankung vorliegt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken auf das zwei- bis neunfache erhöht (Knörr, 1989). In diesen Fällen liegt meist eine strukturelle Veränderung der DNA vor. Verantwortlich hierfür scheinen Veränderungen im Bereich der Tumorsuppressorgene BRCA-1 und 2 zu sein

(Smith et al. 1993). Trotzdem findet sich bei einem erheblichen Teil der Neuerkrankten eine unauffällige Familienanamnese (Helzlsouer et al. 1994).

Das hormonelle Einflüsse die Entstehung von Brustkrebs fördern, gilt mittlerweile als bewiesen und wurde in unterschiedlichen Studien belegt (Rautalahti et al 1993, Spratt et al. 1995, Chlebowski et al. 2000). Zu den hormonellen Einflüssen zählt vor allem die östrogene Stimulation. Diese kann endogen durch die Ovarien erfolgen bzw. exogen (medikamentös) hinzugeführt werden. Weitere hormonelle Einflüsse, die für die Entstehung des Mammakarzinom verantwortlich gemacht werden, sind eine frühe Menarche, späte Menopause sowie eine Nullparität.

Bereits seit den 70er Jahren vermutet man einen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Brustkrebs. Hier muss jedoch streng zwischen prämenopausaler und postmenopausaler Adipositas unterschieden werden. Zeigen viele Studien einen präventiven Effekt einer prämenopausalen Adipositas, so ändert sich das Bild nach den Wechseljahren. Prospektive Kohortenstudien zeigen ein um 20% erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mamma-Ca bei postmenopausaler Adipositas (Bianchini et al. 2002).

1.3 Erkrankungsverlauf und Diagnosezeitpunkt

Bevor das Mammakarzinom überhaupt klinisch in Erscheinung tritt, bzw. durch heutige moderne Diagnostik detektiert werden kann, durchläuft es zunächst eine präklinische Phase. Diese kann einen Zeitraum von bis zu acht Jahren in Anspruch nehmen. Erreicht der Tumor eine klinisch diagnostizierbare Größe von etwa 0,5 - 1 cm, nimmt die Tumorverdopplungsrate ab. Jedoch kann bereits ab diesem Stadium eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung stattgefunden haben. Je nach Tumorlokalisation erfolgt die metastatische Ausbreitung zunächst über die lokoregionären Lymphknoten der Axilla, weiter über die interpektoralen Lymphknoten zu denen der Vena axillaris.

Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom bevorzugt in das Skelettsystem (> 70%), gefolgt von Lunge (60%), Leber (50%) und Gehirn (Pfleiderer et al. 2000).

Da der Tumor bereits in einem frühen Stadium bereits lymphogen oder hämatogen Metastasen abgesetzt haben kann, muss bei Diagnosestellung bereits von einem systemischen Befall ausgegangen werden.

Im BQS-Report 2004 lag der Anteil der bundesweit diagnostizierten DCIS (duktales Carcinoma in situ) bei 7,8%. Die Rate bei den kleinen invasiven Tumoren (pT1) betrug 48,4%, die der lymphknotennegativen Karzinome bei 50,88%, an lymphknotenpositiven Karzinomen bei 42,8%.

Für den Zeitraum von 1996 bis 1998 existieren populationsbasierte Daten aus Deutschland mit Raten von 2,3 bis 6,7% für DCIS (Engel et. al. 2002). Der Anteil der pT1-Tumoren schwankte zwischen 42,4% und 55,8%.

1.4 Primär-, Sekundärprävention und Prognose des Mammakarzinoms

Die Genese des Mammakarzinoms ist multifaktoriell. Die Entstehung von Brustkrebs zu verhindern bzw. die Inzidenzzahlen zu verringern, erfordert aus diesem Grund eine Prävention, die sich bevorzugt gegen die vermuteten auslösenden Ursachen richtet. Eine Änderung der Lebensgewohnheiten, Nikotin-, Alkoholabstinenz, vermehrte körperliche Betätigung sind die Eckpfeiler der Primärprävention, nicht nur des Mammakarzinoms (Key et al. 2003).

Einer postmenopausalen Adipositas muss mit einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten entgegengewirkt werden. Hier steht vor allem der Verzehr von frischem Obst und Gemüse sowie Vollkornprodukten im Vordergrund. Ein präventiver Effekt bei bestimmten Tumorerkrankungen wird bei entsprechender Ernährung vermutet (Münstedt et al. 2001). Alleine eine Änderung des Lebensstils und der Essgewohnheiten kann einen Ausbruch der Erkrankung jedoch nicht verhindern.

Da Östrogen als primärer Faktor bei der Entstehung von Brustkrebs bekannt ist, waren die letzten Jahre der Forschung in der Primärprävention geprägt von dem Gedanken, der Entstehung von Brustkrebs durch Einsatz von SERM (spezifische Östrogen Rezeptor Modulatoren) entgegenzuwirken. In der Sekundärprävention konnte für das Antiöstrogen Tamoxifen eine Reduktion der Rate kontralateraler Tumoren nachgewiesen werden.

In der IBIS-I-Studie konnte durch Einsatz von Tamoxifen (20mg/d) eine Reduktion der östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinome im Vergleich zur Placebogruppe um 38% erreicht werden. Allerdings zeigte sich im gesamten Beobachtungszeitraum eine Zunahme der Tamoxifen-spezifischen Nebenwirkungen. Besonders bedenklich

war eine erhöhte Rate an Endometriumkarzinomen sowie von thrombembolischen Ereignissen. Die Chemoprävention konnte sich aus diesem Grund bisher nicht durchsetzen und ist daher in Deutschland nicht zugelassen.

Neueste Daten der ATAC-Studie bestätigten eine Überlegenheit von Aromatasehemmern gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Tamoxifen. Die Rezidivrate konnte um 24%, das krankheitsfreie Überleben um 15% und die Inzidenz von kontralateralen Tumoren um 40% gesenkt werden. Ob eine präventive Behandlung mit Aromatasehemmern die Brustkrebsinzidenz senken kann, muss in neueren Studien geprüft werden (IBIS II).

Während die Primärprävention ausschließlich der Verhinderung des Ausbruchs der Erkrankung dient, beschäftigt sich die Sekundärprävention des Mammakarzinoms mit der Früherkennung und Senkung der Brustkrebsmortalität. Ziel der Sekundärprävention muss es sein, Tumoren in einem noch lokal begrenzten Stadium aufzufinden, noch bevor diese metastasieren. Während Tumoren in lokal begrenztem Stadium einer Operation und postoperativen Radiotherapie zugänglich sind und hier gute Aussicht auf Heilung besteht, lassen sich bereits metastasierte Mammakarzinome nur selten heilen. Kriterien zur Beurteilung der Prognose sind die Tumorausbreitung, die histopathologische Klassifikation, der Hormonrezeptorstatus, das Tumorigradung sowie die Wachstums- und Proliferationsfaktoren. Anhand dieser Kriterien lässt sich statistisch gesehen für jedes Tumorstadium eine 5-Jahres-Überlebensrate berechnen. Insgesamt lässt sich dabei feststellen, dass die Überlebensrate mit Zunahme der Tumormasse sinkt (Remmele, 1997).

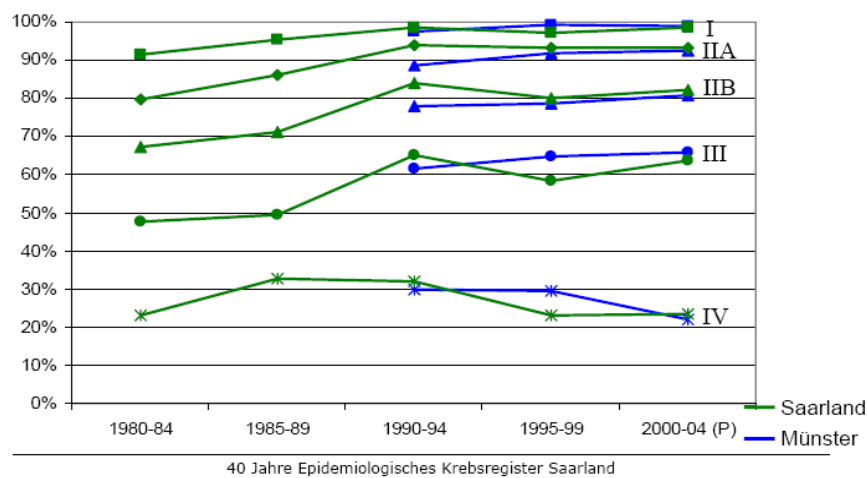


Abb. 4: 5-Jahres-Überlebensraten des Mammakarzinoms nach UICC-Stadien. Kraywinkel et al. 2004. Quelle: Epidemiologisches Krebsregister NRW

Während in frühen Tumorstadien (Stadium I nach UICC) 5-Jahres-Überlebensraten von über 95% erreicht werden, fällt die Prognose bei Zunahme des Tumorstadiums immer weiter ab, im Stadium IIb etwa 80%, im Stadium IV ca. 20%, (Kraywinkel et al 2004). Die Sekundärprävention muss also darauf abzielen, maligne Tumoren der Brust in einem sehr frühen Stadium zu entdecken, um die Brustkrebsmortalität zu senken.

In Anlehnung an die Leitlinie der European Commission (2001) fordert die nationale Leitlinie in Deutschland (Albert & Schulz 2003) entsprechende Werte für Screening - und Früherkennungsprogramme:

Duktale Carcinoma in situ > 10%

Invasive Karzinome (pT1) > 65%

Lymphknotennegative invasive Karzinome > 75%

Die bereits in 1.3 beschriebenen Daten eines BQS-Reports von 2004 zeigen, dass die geforderten Qualitätsstandards in Deutschland noch nicht erreicht sind. Nach wie vor besteht ein deutliches Defizit für eine leitlinienkonforme und qualitätsgesicherte Früherkennung in der Mammadiagnostik.

Nach wie vor bleiben sämtliche der in Deutschland und anderen europäischen Ländern propagierten Verfahren zur Früherkennung umstritten. Angebotene apparative Verfahren in der Mammadiagnostik sind:

1. Mammographie
2. Mammasonographie
3. Mamma-MRT

Die Vor- und Nachteile der genannten Verfahren werden hier im Kurzen dargestellt:

1.4.1 Mammographie

Die röntgenologische Untersuchung der weiblichen Brust erfolgt an speziellen Röntgengeräten. Die verwendeten Röntgenstrahlen sind weiche Strahlen mit einer Energiemenge von etwa 25-35 keV. Durch die Verwendung dieser weichen Strahlen entsteht eine kontrastreiche Aufnahme. Dadurch können bereits kleinste, nicht zu tastende Gewebsvermehrungen oder Mikroverkalkungen dargestellt werden. Die Mammographie gilt weltweit als Goldstandard in der Brustkrebsdiagnostik.

Die wohl bekannteste Studie, die den Nutzen der Mammographie in Screeningprogrammen überprüfte, ist die Canadian National Breast Study 2. Hier konnte kein Einfluss eines flächendeckenden Mammographiescreenings auf die Brustkrebsmortalität gefunden werden (Miller et al. 2002). Bis zu diesem Zeitpunkt war dies die einzige Studie, die das Outcome bezüglich der Brustkrebsmortalität zwischen einem Screening mit Mammographie und körperlicher Untersuchung und einem Screening mit ausschließlich klinischer Brustuntersuchung prüfte.

Elmore et al. (1998) untersuchten in einer retrospektiven Studie das kumulative Risiko für falsch-positive Mammographie-Befunde bei Patientinnen im Alter von 40 - 69 Jahren. In einem Zeitraum von 10 Jahren erhielten die Patienten im Median vier Mammographien. 23,8% erhielten nach der Auswertung zumindest einen falsch-positiven Befund. Das zu erwartende kumulative Risiko nach 10 Mammographien beträgt in diesem Fall 49,1%. Demnach werden sich geschätzt 18,6% der gesunden Frauen aufgrund von falsch-positiven Mammographiebefunden einer Biopsie unterziehen.

Nach einer Analyse der acht größten randomisierten klinischen Studien aus Ländern wie USA, Schottland, Kanada und Schweden ergibt sich eine signifikante Mortalitätsreduktion durch ein Mammographie-Screening erst ab einem Alter von 50 Jahren. Hier konnte eine Senkung der Mortalität um 30% nachgewiesen werden (Fletcher & Elmore, 1993).

Bei Frauen im Alter von 40 bis 50 Jahren zeigte sich in einer Studie von Jatoi (1999) eine hohe Rate an falsch-positiven Befunden. Laut dieser Studie ergeben sich für 96% der untersuchten Frauen keine Vor- oder Nachteile durch die Mammographie. Für 1,5% der Untersuchten bedeuten jedoch falsch-positive Befunde unnötige zusätzliche Diagnostik (Biopsien). Eine falsch-positive Diagnose einer Krebserkrankung löst bei den Betroffenen enormen psychischen Stress aus (Olsson et al. 1999).

Derzeit wird das Mammographie-Screening in Deutschland vorwiegend für Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren empfohlen. Bei Patienten mit entsprechenden

Risikofaktoren wie zum Beispiel Brustkrebserkrankungen im 1. Verwandtschaftsgrad oder eine bereits bestehende Brustkrebserkrankung wird die Röntgenuntersuchung bereits früher empfohlen.

1.4.2 Weitere apparative Diagnostik

Der Einsatz der Mammasonographie spielt im klinischen Alltag in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms lediglich eine untergeordnete Rolle. Sie findet ihre Anwendung vor allem bei in der Mammographie auffälligen suspekten Befunden, zum Beispiel der Unterscheidung von zystischen Formationen vs. soliden Tumoren. Eine Überlegenheit der Brustsonographie gegenüber der Mammographie findet sich bei Frauen mit ausgeprägter Mastopathie, gesteigerter Durchblutung und multiplen Drüsenkörpern.

Werden in der Ultraschalldiagnostik hochauflösende Geräte verwendet, können DCIS und kleine Tumore unter 1 cm erkannt werden.

Die Magnetresonanztomographie, kombiniert mit Kontrastmittelgabe, stellt eine sensitive Methode zur Detektion kleiner Mammakarzinome dar. Die Spezifität liegt laut Leidenberger et al. (2004) bei 30-70%, die Sensitivität nach Kuhl et al. (2007) bei 98% für DCIS. Bei auffälligen Befunden ist jedoch eine Kontrolle durch die Mammographie zwingend erforderlich. Derzeit stellt die MRT-Untersuchung der Brust keine Routinediagnostik dar.

1.4.3 CBE (Klinische Brustuntersuchung)

Die klinische Brustuntersuchung wird nach wie vor von unterschiedlichen Organisationen propagiert und in der klinischen Praxis häufig durchgeführt.

Allerdings besteht bei dieser praktischen Untersuchungsmethode eine deutliche Abhängigkeit des Tasterfolgs von der Tumorgroße. Zusätzlich erschwert eine Adipositas der Patientin die Untersuchung und führt zu einer verminderten Sensitivität. Bei einer Tumorgroße von $< 0,5$ cm beträgt die Detektionswahrscheinlichkeit durch die klinische Brustuntersuchung lediglich 17%. Tumore mit einer Größe bis 2,1 cm werden in 58% der Fälle getastet (Oestreicher et al. 2002). In einer Studie von Barton et al. (1999) konnte eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 95% zumindest geschätzt werden.

Wie bereits in Kapitel 1.4.1 erwähnt, prüften Miller et al. (2002) in der groß angelegten Canadian National Breast Studie II die Senkung der Brustkrebsmortalität durch ein Screening mit Mammographie und CBE mit einem Screening, welches ausschließlich aus klinischer Brustuntersuchung und BSE bestand. Die Ergebnisse zeigten keine wesentlichen Unterschiede in der Brustkrebsmortalität. Die Zahl der erkrankten Frauen mit Lymphknotenbefall unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Eine mögliche Senkung der Mortalitätsrate durch die klinische Brustuntersuchung muss durch die Ergebnisse dieser Studie zumindest in Betracht gezogen werden.

1.4.4 BSE (Brustselbstuntersuchung)

Neben der klinischen Untersuchung der Brust durch medizinisches Fachpersonal wird in den meisten Ländern auch die Brustselbstuntersuchung empfohlen. Die Vorstellung beim Facharzt erfolgt in den meisten Fällen durch selbst ertastete Unregelmäßigkeiten oder Knoten in der Brust. Laut Rosenberg et al. (2003) werden bei Frauen unter 40 Jahre, 42% aller Tumoren durch die Brustselbstuntersuchung entdeckt. Die Prozentzahl der durch den Gynäkologen getasteten Tumoren liegt lediglich bei 7%. 40% der Tumore werden in dieser Studie zufällig entdeckt.

Mit steigendem Alter nimmt die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode jedoch deutlich ab. So liegt die Sensitivität der Brustselbstuntersuchung im Vergleich zur Mammographie nur bei ca. 20-30% (O'Malley & Fletcher, 1987) und nimmt mit zunehmendem Alter weiter ab.

Eine prospektive randomisierte Studie aus St. Petersburg (Semiglazov et al. 1992) untersuchte von 1985 den Nutzen der BSE (Brustselbstuntersuchung) im Hinblick auf Brustkrebsmortalität, Brustkrebsinzidenz und günstige Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnose. Die Aufteilung der Probanden (n=120.319) erfolgte zu Beginn in 2 Gruppen. Frauen aus der Instrukionsgruppe erhielten eine Anleitung zur Brustselbstuntersuchung sowie einen Kalender zur regelmäßigen Durchführung. Probandinnen aus der Kontrollgruppe erhielten keine Auflagen. In der Instrukionsgruppe erkrankten 190 Teilnehmer an Brustkrebs, in der Kontrollgruppe waren es 192 Probanden. Ein signifikanter Unterschied zwischen Tumorgröße oder Metastasierungsgrad zum Zeitpunkt der Diagnose fand sich nicht. Von den 60.221 Probanden der BSE-Gruppe führten jedoch nur etwa 50% die

Brustselbstuntersuchung mehr als 5x/Jahr durch. Eine weitere große prospektive randomisierte Studie, die den Einfluss einer regelmäßigen BSE überprüfen sollte, wurde 2002 veröffentlicht (Thomas et al.). In der Instruktionsgruppe wurden 132.979 Frauen über insgesamt 5 Jahre 3x zur BSE instruiert. Zusätzlich wurde mindestens alle 6 Monate eine Brustselbstuntersuchung unter medizinischer Kontrolle durchgeführt. Die Frauen wurden durch Poster an ihrem Arbeitsplatz an die monatlich durchzuführende BSE erinnert. In beiden Vergleichsgruppen lag die Mortalitätsrate durch Mammakarzinome nach 5 Jahren bei 0,1%. Eine längerfristige Instruktion zur BSE und eine konsequente Durchführung scheint auch bei großem Probandenkollektiv die Brustkrebsmortalität nicht zu senken. Innerhalb der Instruktionsgruppe wurden jedoch gegenüber der Kontrollgruppe mehr benigne Brustveränderungen getastet, denen weitere unnötige und teure Diagnostik folgte.

Eine Metaanalyse (Hackshaw et al. 2003) bestätigte die Ergebnisse.

Diese retrospektive Studie soll die Effektivität der klinischen Brustuntersuchung sowohl bei Fachpersonal (Ärzte), als auch bei Laien (Patienten mit und ohne Mammakarzinom) im Rahmen eines experimentellen Versuchsaufbaus weiter prüfen.

2 Fragestellung

Bis heute liegen nur wenige Daten zur klinischen Brustuntersuchung und Brustselbstuntersuchung vor. Um die Effektivität dieser beiden Untersuchungsmethoden weiter zu prüfen sowie neue Erkenntnisse und Beeinflussungseffekte bezüglich des Untersuchers zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser retrospektiven Analyse Daten eines experimentellen Versuchsaufbaus ausgewertet, der die Brustuntersuchung durch den Arzt und die Brustselbstuntersuchung unter standardisierten Bedingungen beschreiben soll.

Zu folgenden Fragestellungen soll im Rahmen dieser retrospektiven Analyse Stellung genommen werden:

- Gibt es Unterschiede bezüglich der taktilen Wahrnehmung zwischen den unterschiedlichen Probandengruppen?
- Gibt es weitere Faktoren (Alter; speziell Ärzte: Anzahl der Berufsjahre, monatlich durchgeführte Brustuntersuchungen) und/oder eine bereits bestehende Brustkrebserkrankung, die einen Zusammenhang mit der Detektionsrate bei der experimentellen Brustuntersuchung aufweisen?
- Besteht ein statistisch signifikanter Einfluss von Tumorgröße, Brustgröße und der Tumortiefe im Hinblick auf den Tasterfolg?

Hypothesen:

1. Vergleicht man
 - a) den Tasterfolg zwischen den Probandinnen mit Mammakarzinom in der Vorgeschichte und den Probandinnen ohne Mammakarzinom, werden die Mitglieder der Mammakarzinom-Gruppe eine höhere Trefferquote erzielen
 - b) den Tasterfolg der Ärzte mit den beiden Probandinnengruppen, werden die Ärzte die höchste Trefferquote erzielen
2. Ein Vergleich zwischen den einzelnen Probanden aus der Ärztegruppe wird zu einer höheren Detektionsrate bei den Ärzten führen, die im klinischen Alltag

regelmäßig Brustuntersuchungen durchführen, über eine hohe Anzahl an Berufsjahren verfügen und/oder Mitarbeiter eines Brustzentrums sind.

3. Der Tasterfolg wird

a) mit zunehmender Größe der Brustmodelle abnehmen

b) umso besser sein, je größer das eingebrachte Tumoräquivalent ist

c) bei den Tumoren am besten sein, die näher an der Brustoberfläche gelegen sind.

3 Material und Methodik

3.1 Definition der Variablen

3.1.1 Abhängige Variable (Ergebnisvariable)

Die abhängige Variable ist die Anzahl der unter den vorgegeben Versuchsbedingungen richtig getasteten Tumoräquivalenten und der entsprechende richtige Eintrag in den Befundbogen.

3.1.2 Unabhängige Variablen

Die unabhängigen Variablen entsprechen zum einen den einzelnen Probandengruppen und deren Einfluss auf den Tasterfolg (gruppenbezogener Einfluss). Weiterhin gelten brustmodellspezifische Merkmale wie Tumorgröße, Tumortiefe und Brustgröße als brustmodellbezogene, unabhängige Variablen (brustmodellbezogener Einfluss).

3.1.2.1 Probanden bzw. gruppenspezifischer Einfluss auf den Tasterfolg

Tab. 1 Aufteilung der Probanden in die entsprechenden Gruppen

Weibliche Probanden mit Mamma-Ca	Gruppe 1	n= 21
Weibliche Probanden ohne Mamma-Ca	Gruppe 2	n=22
Ärzte mit Zeit- und Tasdruckbeschränkung	Gruppe 3	n=25

3.1.2.2 Brustmodellspezifischer Einfluss

Die Tumortiefe, der Durchmesser der Tumoräquivalente und Brustgröße sind ebenfalls unabhängige Variablen, deren Einfluss auf den Tasterfolg überprüft werden soll.

3.1.3 Kontrollvariablen

Weitere Einflussgrößen, die einen Zusammenhang zwischen dem Tasterfolg und den Probandengruppen darstellen können sind:

- Alter
- Geschlecht
- speziell für Probanden der Ärztegruppe:
 - Berufserfahrung (Assistenzarzt/Facharzt)
 - Arbeitsplatz (Klinik/Praxis)
 - Anzahl der wöchentlich durchgeführten Brustuntersuchungen
 - Anzahl der Mammakarzinom-Patienten am Arbeitsplatz pro Jahr
 - Mitarbeit im Brustzentrum

3.2 Beschreibungen der Versuchspersonen und der Räumlichkeiten

Aus der Gruppe der Probandinnen mit Mammakarzinom in der Vorgeschichte konnten 21 Versuchspersonen in die Auswertung einbezogen werden. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 55 Jahre.

In der Gruppe der Probanden ohne Mammakarzinom konnten insgesamt 22 Versuchspersonen zur Auswertung einbezogen werden. Das durchschnittliche Lebensalter lag hier bei 43 Jahren.

25 Probanden aus der Gruppe der Ärzte mit Zeit- und Tastdruckbeschränkung konnten in die Auswertung mit einbezogen werden. Das Durchschnittsalter hier lag bei 46 Jahren.

Gruppe 1: (Probanden mit Mammakarzinom)

Die Probandinnen wurden im Rahmen ihrer Tumornachsorge in der onkologischen Ambulanz der Universitätsklinik Gießen auf die Möglichkeit der Teilnahme an einem der angebotenen Workshops hingewiesen. Im Rahmen dieser Workshops erhielten die Patientinnen die Möglichkeit ihre Tastkenntnisse und -fähigkeiten an dem im Folgenden beschriebenen Tastparcours zu überprüfen. Der Versuchsraum befand sich in der Universitätsfrauenklinik in Giessen. Hat sich eine Probandin bereit erklärt an der Studie teilzunehmen, wurde sie vom Leiter des Workshops einzeln zu den beschriebenen Räumlichkeiten begleitet. Hier fand die entsprechende Instruktion zum Ablauf statt.

Gruppe 2: (Probanden ohne Mammakarzinom)

Die Teilnehmer aus dieser Gruppe sind bevorzugt Mitarbeiterinnen der Universitätsklinik Gießen, Patientinnen der gynäkologischen Poliklinik sowie Bekannte und Verwandte der den Workshop anbietenden Mitarbeiter. Die Räumlichkeiten entsprachen denen aus 3.2.1.

Gruppe 3: (Ärzte mit Zeit- und Tastdruckbeschränkung)

Im Rahmen des gynäkologischen Ärztekongresses der Universitätsklinik Giessen 2008 wurden hier speziell Gynäkologen angesprochen, an der Studie teilzunehmen. Der Versuchsaufbau und Ablauf entsprach 3.2.1-3.2.2. Der Tastparcours entsprach dem der Gruppen 1 und 2. In einem separaten Teil des Foyers der Kongresshalle in Giessen wurde der Brustmodellparcours aufgebaut. Für die Ärztoprobanden wurde ein spezieller Fragebogen konzipiert, der sowohl demographische Daten, als auch Informationen zum Arbeitsplatz und zur Berufserfahrung enthielt.

Zusatz:

Der Senologenkongress im Jahr 2007 war Anlass, im Rahmen eines Workshops diesen Brustmodellparcours aufzustellen und somit einer großen Anzahl an Gynäkologen die Möglichkeit zu geben, ihre Tastfähigkeiten am Modell zu überprüfen. Aufgrund der großen Teilnehmerzahl war eine Beschränkung des Tastdrucks und der Zeit in diesem Setting nicht möglich. In diesem Rahmen konnten 200 Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen den Tastparcours durchlaufen. Die

Tastergebnisse dieses Kollektivs werden in der Diskussion erwähnt, ohne in die statistische Analyse einzugehen.

Tab. 2 Demographische Charakteristika der Probandengruppen

	Weibliche Probanden mit Mamma-Ca 1 (n=21)	Weibliche Probanden ohne Mamma-Ca 2 (n=22)	Ärzte 3 (n=25)	Kontraste	Univariate Analyse, p
Alter in Jahren als Mittelwert (SD)	55,8 (±11,8)	43,3 (±11,7)	46,4 (±10,0)	1 - 2 1 - 3 2 - 3	0,045 0,048 0,431
Anzahl Brustuntersuchung/Woche als Mittelwert (SD)	-	-	72,7 (± 65,1)	-	-
Mamma-Ca Patientinnen am Arbeitsplatz als Mittelwert/Jahr (SD)	-	-	57,9 (± 119,6)	-	-

Tab. 2 zeigt eine Zusammenstellung der demographischen Daten der drei Probandengruppen sowie Angaben zur Gruppe der Ärzte hinsichtlich der zu untersuchenden Kontrollvariablen Anzahl der Mammakarzinom-Patienten am Arbeitsplatz und Anzahl der wöchentlich durchgeführten klinischen Brustuntersuchungen. Die Probandinnen der Mammakarzinomgruppe unterscheiden sich im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant hinsichtlich des durchschnittlichen Alters. Keine Signifikanz hinsichtlich des Altersunterschieds findet sich beim Vergleich der Ärztgruppe mit der Gruppe der gesunden Probandinnen.

Tab. 3 Verteilung der ärztespezifischen Kontrollvariablen in der Ärztgruppe

Ärzte (n=25)							
Berufserfahrung		Arbeitsplatz		Mitarbeiter Brustzentrum		Geschlecht	
Assistenzarzt, n (%)	Facharzt, n (%)	Klinik, n (%)	Praxis, n (%)	Ja, n (%)	Nein, n (%)	Männlich, n (%)	Weiblich, n (%)
4 (16%)	21 (84%)	6 (24%)	19 (76%)	5 (20%)	20 (80%)	9 (36%)	16 (64%)

Die Tabelle 3 zeigt ein insgesamt heterogenes Verteilungsmuster hinsichtlich der vordefinierten Kontrollvariablen innerhalb der Ärztgruppe. Es finden sich hier

deutlich häufiger Fachärzte als Assistenzärzte (84% vs. 16%), mehr niedergelassene Ärzte als Klinikmitarbeiter (76% vs. 24%) sowie deutlich mehr weibliche Probanden als Männliche (36% vs. 64%). Nur jeder fünfte Proband der Ärztegruppe ist Mitarbeiter in einem Brustzentrum.

3.3 Versuchsbedingungen

Retrospektiv lassen sich folgende Versuchsbedingungen nachvollziehen, die systematische Fehler in der Analyse des Experiments weitestgehend ausschließen.

- Die Studie findet immer unter der Aufsicht desselben Versuchsleiters statt
- Die Vorstellung der Probanden erfolgt einzeln, damit ein Austausch von Informationen unter den Probanden ausgeschlossen ist
- Während der gesamten Studie bleiben die Brustmodelle und die darin befindlichen Tumoräquivalente unverändert
- Die Reihenfolge der Brustmodelle ändert sich im gesamten Studienverlauf nicht
- Jeder Proband erhält vor Testbeginn den gleichen schriftlichen Instruktionsbogen
- Zu Beginn wird jeder Proband persönlich instruiert, ausschließlich mit Zeige- Mittel- und Ringfinger zu tasten, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erreichen
- Jeder Proband hat für das Ertasten des Tumoräquivalents pro Brust 20 Sekunden Zeit
- Es erfolgt bei jedem Probanden eine Kontrolle des Tastdrucks während der gesamten Untersuchung. Ein Tastdruck von > 800g darf nicht überschritten werden

3.4 Versuchsmaterial und Studienablauf

3.4.1 Die Brustmodelle

Die Firma Amoena stellte für diese Studie Brustmodelle aus Silikon zur Verfügung, die sich in ihrer Größe unterscheiden (Größe 12 (größte), Größe 3 (kleinste)), deren Silikonmasse in der Brust aber homogen verteilt ist (Abb. 5). 24 dieser Brustmodelle wurden auf identisch großen Holzplatten mit der selbstklebenden Unterseite der Brustmodelle fixiert. Vor der Fixation wurden die Tumoräquivalente in Form von Holzkugeln unterschiedlicher Größe über die Rückseite der Brust in die Silikonmasse eingebracht (Tab. 4). Um Verwechslungen zu vermeiden, wurden Informationen zur Brust- und Kugelgröße auf der Rückseite der Holzplatte und für den Probanden nicht sichtbar vermerkt.



Abb. 5: Beispiel Brustmodell

Tab. 4 Präparation der Brustmodelle

Model	Kugelgröße (cm)	Größe Prothese	Tumortiefe (cm)
1	2,5	7	2,0
2	0,8	6	1,0
3	2,0	9	3,2
4	2,0	4	1,5
5	2,0	9	1,0
6	-	5	-
7	1,5	9	0,75
8	3,0	9	3,3
9	-	5	-
10	1,5	6	0,75
11	2,5	6	1,25
12	-	5	-
13	1,0	9	0,8
14	2,0	6	1,0
15	0,8	6	0,8
16	0,8	4	0,5
17	-	4	-
18	1,0	3	0,5
19	1,2	4	1,0
20	1,2	3	0,6
21	-	6	-
22	1,5	6	2,0
23	1,5	7	1,0
24	3,0	12	1,5

19 Brustmodelle wurden jeweils mit einer Holzkugel mit einem Durchmesser von 0,8 - 3,0cm (Tab. 5) in unterschiedlicher Position ausgestattet. Die Kugeln waren in der Silikonmasse frei beweglich oder mit einem Draht fest mit der unterliegenden Holzplatte verbunden.

Zur Kontrolle wurden 5 der 24 Brustmodelle nicht präpariert und enthielten daher keine Holzkugeln.

Tab. 5 Häufigkeit und Größe der Tumoräquivalente

Tumorgröße (cm)	Kein Tumor	0,8	1,0	1,2	1,5	2,0	2,5	3,0
Häufigkeit	5	3	2	2	4	4	2	2

3.4.2 Übungsmodell

Um den Probanden ein Gefühl für den Ablauf des Tests zu vermitteln, konnte die Tastuntersuchung zu Beginn des Parcours an einem Übungsmodell ohne Zeitdruck erprobt werden. Die Tastdruckbeschränkung von maximal 800g durfte hier zur Vermeidung von Gewöhnungseffekten nicht überschritten werden. Hier erfolgte die praktische Demonstration, wie der ertastete Befund im Befundbogen dokumentiert werden soll.

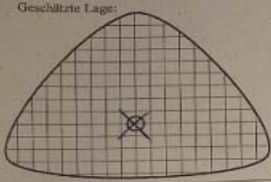
3.4.3 Auswertungsbogen

Hat der Proband einen Tumor ertastet, wurde er aufgefordert einen Befund zu erstellen. Größe, Lage und Tumortiefe in der Brust mussten in den entsprechend nummerierten Befundbogen eingetragen werden. Wie in Abb. 6 ersichtlich wurde der geschätzte Durchmesser auf einer längenmäßig nicht äquivalenten Skala von 1-5 cm mit einem Kreuz angegeben. Die Tumortiefe (Abstand des Tumors vom Boden der Holzplatte) wurde auf einer linearen Skala von 1 bis 7 cm eingetragen. Die Dokumentation der Tumorage in der Brust erfolgte in einem eindimensionalen Brustschema.

Modell Position 11

Befund getastet: ja nein

Geschätzte Größe in cm: 0 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0 3,5 4,0

Geschätzte Lage: 

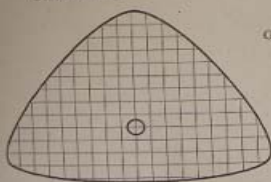
Geschätzte Tiefe: 0,0 cm 2,0 4,0 6,0

HOLZPLATTE

Modell Position 12

Befund getastet: ja nein

Geschätzte Größe in cm: 0 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 3,0 3,5 4,0

Geschätzte Lage: 

Geschätzte Tiefe: 0,0 cm 2,0 4,0 6,0

HOLZPLATTE

Abb. 6: Beispiel Befundbogen

3.4.4 Ablauf der Brustuntersuchung

Vor der Tastuntersuchung jeder einzelnen Brust wurde diese auf einer Waage platziert. Die Brustmodelle waren fortlaufend von 1 bis 24 nummeriert. Begonnen wurde mit dem Brustmodell Nr.1 und dann in fortlaufender numerischer Reihenfolge.



Abb. 7: Anordnung der Brustmodelle im Studienverlauf

Für jedes Brustmodell hatte der Proband **20 Sekunden Zeit**. Der Versuchsleiter kontrollierte über den gesamten Testverlauf sowohl die Technik des Abtastens als auch Tastdruck und Zeit. Ist der vorgegebene Tastdruck von **800g** überschritten worden, wurde der maximale und mittlere Tastdruck im dafür vorgesehenen Tastdruckprotokoll vermerkt. Wurde der Tumor vom Probanden im vorgegebenen Zeitraum ertastet, musste er den entsprechenden Befund bestehend aus Größe (Durchmesser), Lokalisation und Tiefe in den jeweiligen Befundbogen eintragen. Für den Eintrag in den Auswertungsbogen bestand kein Zeitlimit. Ein erneutes Ertasten zur weiteren Abschätzung war jedoch untersagt.

Insgesamt benötigten die Probanden für den Tastparcours etwa 15 bis 20min.

3.5 Anpassung der experimentellen Bedingungen

Die Validierung der Versuchsbedingungen erfolgte bereits in einer vorangegangenen Studie (von Georgi, Münstedt, Thele, 2007). Im Rahmen einer Vorstudie stellte sich heraus, dass insbesondere die Tastzeit und der Tastdruck

erheblichen Einfluss auf die Auffindungsquote hat. Erst durch schrittweise Begrenzung des Tastdrucks war es möglich die Gruppen miteinander zu vergleichen. Zusätzlich wurde die Reihenfolge der Modelle mehrmals verändert.

Um einen entsprechenden Schwierigkeitsgrad zu erreichen, wurden einige Tumoräquivalente im Rahmen der Validierung tiefer in die Brustmodelle eingebracht.

Zusätzlich erfolgte eine wiederholte Anpassung des Befundbogens, damit einer aussagekräftigen Auswertung und Erfassung der Befunde Rechnung getragen werden konnte.

3.6 Fragebögen

Ein Fragebogen wurde speziell für die Probandengruppe der Ärzte konzipiert. Erfasst wurden hier Informationen zum Arbeitsplatz, zur Berufserfahrung, Alter und Geschlecht. Diese Informationserhebung diente im weiteren Verlauf der Erkennung möglicher Einflussvariablen (Kontrollvariablen) auf den Tasterfolg.

3.7 Statistische Auswertung und Datenerfassung

Die Ergebnisse der Tastbefunde aus dem Befundbogen (Abb. 6) wurden in das Statistikprogramm SPSS 12.0 überführt. Hiermit wurde zusätzlich die statistische Auswertung vorgenommen.

Um dem Datenschutz Rechnung zu tragen, wurde jeder Proband mit einer Teilnehmernummer versehen. Ein Tastbefund wurde als richtig bewertet, wenn dieser innerhalb des eindimensionalen Brustschemas bezüglich der Lage korrekt angegeben wurde.

Mittels univarianter Varianzanalyse wurde im Folgenden der Einfluss der unabhängigen Variablen (die drei Probandengruppen) auf die abhängige Variable (Tumordetektionsrate) überprüft. Zusätzlich wurden mittels t-Test Einzelvergleiche zwischen den drei Probandengruppen durchgeführt.

In einer weiteren Auswertung wurde mittels multivariabler linearer Regressionsanalyse der Einfluss von brustmodellspezifischen Gegebenheiten wie Größe des Tumors, Tiefe des Tumors und Brustgröße auf die Trefferquote geprüft.

3.8 Ethik-Votum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Giessen am 15.09.2011 unter der Antragsnummer 213/11 genehmigt.

4 Ergebnisse

4.1 Einführung

Im Folgenden wurden die drei Probandengruppen, hinsichtlich der Trefferquote mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse verglichen.

Wie in Abschnitt 3.5.1 bereits beschrieben, wurden insgesamt 19 von 24 Brustmodellen mit Tumoräquivalenten bestückt, jedoch pro Modell mit maximal einem Tumor. In die Endauswertung wurden alle 19 präparierten Brustmodelle eingeschlossen. In 5 Brustmodelle waren keine Tumoren eingebracht.

4.2 Gruppenspezifischer Einfluss auf die Trefferquote (TQ)

Als abhängige Variable wurde die Anzahl der richtig getasteten Tumoren definiert. Die maximale Anzahl der Treffer entsprach demnach der Menge der Anzahl der in den Brüsten versteckten Tumoräquivalente (maximale Trefferanzahl 19).

Tab. 6 Univariate Varianzanalyse zum Vergleich der 3 Untersuchungsgruppen mit Einzelvergleichen (Kontrasten) der Gruppen durch t-Tests

	n = 68	MW (SD)	F	t	Kontraste	p
1 Probandengruppe mit Mamma-Ca	21	13,8 (± 2,7)	7,746	-3,2	1 - 2	0,02
2 Probandengruppe ohne Mamma-Ca	22	16,0 (± 1,9)	7,746	-3,6	1 - 3	0,01
3 Ärzte	25	16,2 (± 2,0)	7,746	-0,37	1 + 2 - 3	0,024
			7,746	0,347	2 - 3	0,76

Mittels Anschluss-t-Tests erfolgte ein Vergleich der durchschnittlichen Trefferzahl zwischen den Probandengruppen der Patienten mit und ohne Mammakarzinom. In der Gruppe der Probanden mit Mammakarzinom lag die mittlere Trefferanzahl bei 13,8. Die Probanden der Gruppe ohne Mammakarzinom erzielten eine mittlere

Trefferanzahl von 16,0. Der Einzelvergleich zwischen den beiden Probandinnengruppen ergab hier einen hochsignifikanten Unterschied ($p = 0,002$).

In der Gruppe der Ärzte mit Tastdruckbeschränkung konnte eine durchschnittliche Trefferanzahl von 16,2 Tumoren ermittelt werden. Beim Vergleich der Gruppe der Ärzte mit den Probandinnen der Mammakarzinomgruppe fand sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,001$). Ein Vergleich der mittleren Trefferanzahl der Gruppe der Ärzte mit den Probandinnen ohne Mammakarzinom erbrachte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,76$).

Einen signifikanten Einfluss der in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Kontrollvariablen (Berufserfahrung (Assistenzarzt/Facharzt), Arbeitsplatz (Klinik/Praxis), Anzahl der wöchentlich durchgeführten Brustuntersuchungen, Anzahl der Mammakarzinom-Patientinnen am Arbeitsplatz pro Jahr oder Mitarbeit im Brustzentrum) auf die Trefferanzahl innerhalb der Ärztegruppe konnte nicht festgestellt werden (P jeweils $> .05$)

Eine Auswertung des Kollektivs der Ärzte die im Rahmen des Senologenkongresses den Tastparcours ohne Tastdruckbeschränkung und ohne Zeitlimit durchlaufen konnten, ergab die höchste Trefferanzahl mit durchschnittlich 18 getasteten Tumoräquivalenten. (vergl. Diskussion)

4.3 Multivariable lineare Regressionsanalyse

Durch schrittweise Selektion der einzelnen brustmodellspezifischen Variablen (Tumorgröße, Prothesengröße, Tumortiefe) wird in diesem Abschnitt deren Einfluss auf die abhängige Variable Trefferquote (TQ) geprüft.

Tab. 7 Abhängigkeit der Trefferquote von Tumorgröße, Prothesengröße und Tumortiefe (Regressionsanalyse)

	Regressionskoeffizient	t	Signifikanz
Kugelgröße (cm)	0,279	3,476	0,003
Größe Prothese	-0,054	-2,76	0,015
Tumortiefe (cm)	0,016	0,248	0,808

In das Regressionsmodell wurden schrittweise die Tumorgröße, die Prothesengröße und die Tumortiefe eingefügt und ihr Einfluss auf die mittlere Trefferanzahl ermittelt (s. Tab. 7). Hier zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Trefferquote ($p = 0,003$). Der nicht-standardisierte Regressionskoeffizient ist mit $r = 0,279$ signifikant positiv.

Ein negativer Regressionskoeffizient findet sich dagegen bei der Betrachtung der TQ in Abhängigkeit von der Größe der Prothese, dieser beträgt $-0,054$. Die Signifikanz ist mit einem p-Wert von $0,015$ ebenfalls deutlich (s. Tab. 7).

Demnach findet sich eine Zunahme der Trefferanzahl bei zunehmender Größe der Tumoräquivalente. Eine Abnahme der mittleren Trefferquote zeigt sich bei zunehmender Größe der Brustmodelle.

Die Tumortiefe hat in der Regressionsanalyse keinen Einfluss auf den Tasterfolg ($p = 0,808$).

Die Zusammenhänge zwischen Trefferquote und Tumorgröße bzw. Brustmodellgröße sind in Abb. 8 und 9 dargestellt

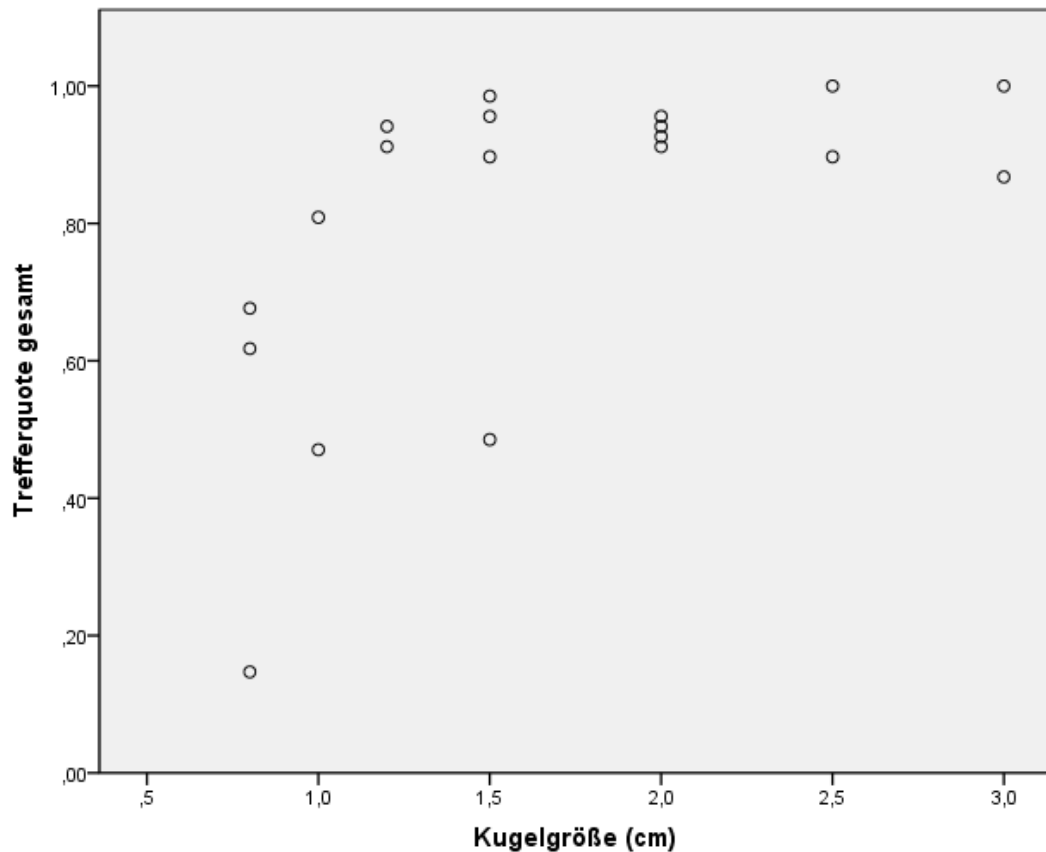


Abb. 8: Abhängigkeit der Trefferanzahl von der Kugelgröße (kumulativ)

Das Punktwolkenmodell (Abb. 8) zeigt die bereits in Tab. 7 beschriebene Abhängigkeit der Trefferanzahl von der Kugelgröße. Eine Zunahme der Trefferquote mit steigendem Durchmesser der Tumoräquivalente wird hier deutlich, allerdings nur im Bereich von einer Kugelgröße zwischen 0.5 und 1.5 cm Durchmesser, während Kugelgrößen von > 1.5 cm Durchmesser fast alle erkannt werden und nicht mehr eine größenabhängige Zunahme der Trefferquote erzielen. Von den insgesamt 19 eingebrachten Tumoräquivalenten sind 16 Äquivalente ≥ 1 cm. Betrachtet man die Punktwolke erneut so wird deutlich, dass die durchschnittliche Trefferquote aller Probandengruppen bei Tumoren ≥ 1 cm deutlich über 0,8 liegt.

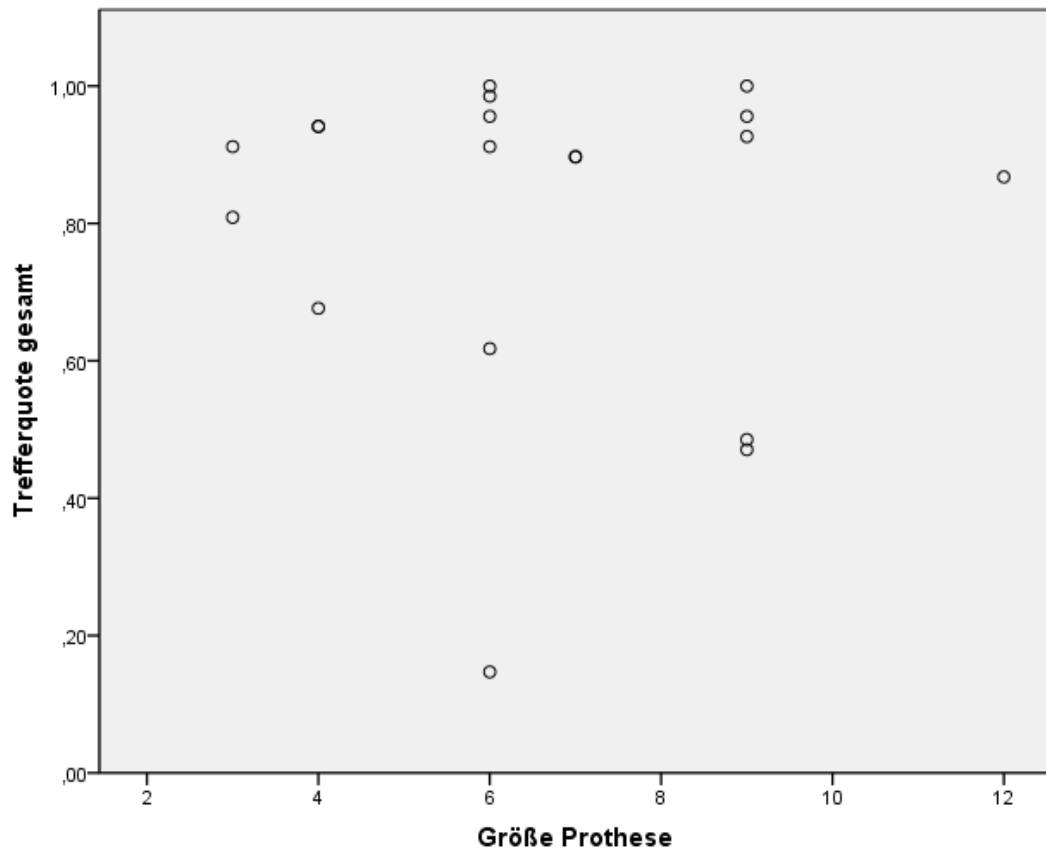


Abb. 9: Abhängigkeit der Trefferquote von der Prothesengröße (kumulativ)

Einen signifikanten Einfluss der Prothesengröße auf die TQ zeigt Abb. 9. Auf den ersten Blick scheint die Verteilung der Punkte oberhalb einer TQ von 0,8 zunächst sehr heterogen. 6 der 19 relevanten Brustmodelle hatten eine Größe ≥ 9 , davon fünf Modelle mit der Größe 9 und eines mit der Größe 12. Diese 6 großen Brustmodelle wurden mit Tumoräquivalenten $\geq 1\text{cm}$ bestückt. In der durchgeführten multivariablen linearen Regressionsanalyse findet sich jedoch trotzdem eine signifikante Tendenz in Richtung abnehmender TQ bei zunehmender Prothesengröße (s. Tab. 7). Wie bereits erwähnt, ist der Regressionskoeffizient in diesem Fall negativ (-0,054), die Signifikanz bezüglich der Abhängigkeit der Trefferquote von der Prothesengröße ist deutlich ($p = 0,015$).

5 Diskussion

5.1 Ergebnisdarstellung

Von den 19 in die Brustmodelle eingebrachten Tumoräquivalenten wurden von der Gruppe der Probandinnen mit Mammakarzinom durchschnittlich 13,8 Tumore ertastet. Dies entspricht einer mittleren Trefferquote von 72%. Die Gruppe der Probandinnen ohne Mammakarzinom, sowie die Gruppe der Ärzte mit Zeit- und Tastdruckbeschränkung erzielten eine nahezu identische MTQ von 84% bzw. 85%. Ein Einfluss des Alters in den Gruppen der Probandinnen mit und ohne Mammakarzinom auf die Trefferquote fand sich nicht. Ebenso konnte in den beiden Ärzteguppen kein Einfluss der zuvor determinierten Kontrollvariablen wie Berufserfahrung (Assistenzarzt/Facharzt), Arbeitsplatz (Klinik/Praxis), Anzahl der wöchentlich durchgeführten Brustuntersuchungen, Anzahl der Mammakarzinom-Patienten am Arbeitsplatz pro Jahr oder Mitarbeit in einem Brustzentrum gefunden werden.

Brustmodellspezifische Eigenschaften wie die Tumorgröße und Größe des Brustmodells beeinflussten in jeder der 3 Probandengruppen signifikant den Tasterfolg. So zeigte sich in allen Probandengruppen eine statistisch signifikante Abhängigkeit der TQ von der Größe des Tumoräquivalents ($p=0,003$). Insbesondere Brustmodelle mit Äquivalenten $> 1\text{cm}$ hatten eine durchschnittliche TQ $> 80\%$.

Weiterhin findet sich eine signifikante Tendenz in Richtung abnehmender TQ bei zunehmender Größe der Brustmodelle (negativer Regressionskoeffizient $-0,054$).

Die Analyse der erhobenen Daten zeigt, dass, entgegen unserer Hypothese weibliche Probanden mit einer Brustkrebserkrankung signifikant weniger Tumore ertasten als gesunde Probandinnen, und Ärzte mit Tastdruck- und Zeitbeschränkung ähnliche Ergebnisse wie die gesunden Frauen erzielten. Eine fehlende Tastdruck- und Zeitbeschränkung führte bei diesen Brustmodellen dazu, dass ein Kollektiv von 200 Ärzten nahezu alle Tumoräquivalente ertasten konnten.

5.2 Begründung des Studiendesigns und Probleme früherer Studien

Der experimentelle Aufbau dieser Studie mit dem Ziel des Einflusses bestimmter Faktoren auf die Auffindungsquote von Tumoren wurde in der Literatur bereits in ähnlicher Weise beschrieben. In den meisten Fällen handelte es sich jedoch um Brustmodelle der Firma Mamma-Care. Eine Vergleichbarkeit dieser Studien (Wood

et al. 2002, Leight et al. 2000, Murali et al. 1992, Jacob et al. 1994, Iannotti et al. 2002) mit der hier vorgestellten Studie ist jedoch nur schwer möglich. Die erwähnten Studien prüften den Effekt einer Anleitung und eines Trainings auf die Brustuntersuchung. Sie alle zeigten nach dem Training bessere Ergebnisse der Brustselbstuntersuchung, jedoch wurde auf einen Vergleich der initialen Tastergebnisse verzichtet. Die Mamma-Care Tastmodelle entsprechen darüber hinaus nicht der klinischen Realität. Auch die Auswahl und der Vergleich zwischen den Probandengruppen unserer Studie ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Bis dato existiert keine Veröffentlichung, die den Tasterfolg von Probandinnen mit und ohne Mamma-Ca in der Krankengeschichte und Ärzten vergleicht. Bestandteil der meisten Studien war die Untersuchung eines möglichen Einflusses der klinischen Brustuntersuchung auf die Brustkrebsmortalität, die Methoden der BSE sowie der Einfluss bestimmter Charaktereigenschaften der Frauen auf den Tasterfolg. Das Alter der Probandinnen dieser Studien lag, ähnlich unserer Studie, über 40 Jahren.

Fast alle Probanden unserer Studie gaben zu Beginn an, bereits Erfahrung in der BSE bzw. CBE zu besitzen. Einzig zwei Probandinnen ohne Erfahrung in der BSE wurden vor Beginn des Experiments die Möglichkeiten einer zirkulären bzw. linearen Abtastung der Brust erläutert. Die Möglichkeit, an einem effektiven Training vor dem Experiment teilzunehmen, hatten die Probanden jedoch nicht. Lediglich am Übungsmodell konnten sich die Probanden einen groben Überblick über die Beschaffenheit der Brustmodelle und Tumoräquivalente verschaffen. In der bereits oben erwähnten Studie von Murali et al. (1992) wurde zwischen einer linearen und zirkulären Untersuchung der Brust durch Probandinnen unterschieden. Einen signifikant unterschiedlichen Einfluss der Untersuchungsmethoden auf den Tasterfolg zeigte sich hier nicht.

Dass Probandinnen eine ähnlich hohe Detektionsrate wie Ärzte aufweisen können, zeigte sich in der Studie von Jacob et al. (1994). Allerdings erfolgte auch hier ein Training zur BSE vor dem Vergleich, was bei der vorliegenden Analyse nicht erfolgte.

In der Studie von Thele et al. (2006) wurde die Effektivität von Tastfolien als Tasthilfe sowie der Einfluss eines Instruktionsvideos auf den Tasterfolg geprüft. Die Probanden dieser Studie durchliefen exakt den gleichen Tastparcours mit den gleichen Brustmodellen und Tumoräquivalenten an gleicher Position. Die Versuchspersonen in dieser Studie waren vor allem Studenten und Studentinnen der Humanmedizin mit einem Durchschnittsalter von etwa 25 Jahren. Hier gaben alle Probanden zu Beginn an, keine Erfahrung in der BSE oder CBE zu haben. Die

TQ der Probanden ohne Tastfolie und ohne Instruktionsvideo lag bei 0,62. Allerdings wurden hier nur die Brustmodelle mit einer mittleren Trefferquote zwischen 10% und 90% in die Endauswertung einbezogen. Im Vergleich dazu wurden in der vorliegenden Studie zur Klärung von brustmodellspezifischen Einflüssen alle Modelle in die Auswertung mit einbezogen. Werden in der Studie von Thele et al. (2006) alle Brustmodelle in die Endauswertung einbezogen, so kommen 12 Probandinnen ohne Instruktionsvideo und ohne Tastfolie auf eine TQ von 0,72. Dies entspricht in etwa dem Tastergebnis der Gruppe der Probandinnen mit Mamma-Ca in der Vorgeschichte.

5.3 Beurteilung, Einschätzung der Ergebnisse und Ausblick

Die vorgestellte experimentelle Studie zur Bedeutung der klinischen Brustuntersuchung durch Fachpersonal, betroffene Patienten und gesunde Frauen untersucht den Einfluss unterschiedlicher unabhängiger Variablen auf den Tasterfolg von in Brustmodellen eingebrachten Tumoräquivalenten. Hierbei wurden sowohl gruppenspezifische Einflüsse (Arzt, Probanden mit und ohne Mammakarzinom in der Krankengeschichte), als auch brustmodellspezifische Einflüsse im Hinblick auf den Tasterfolg bewertet.

Die Studie zeigt, entgegen der eingangs vorgestellten Versuchshypothesen, dass die Effektivität der klinischen Brustuntersuchung durch Ärzte, unabhängig vom Ausbildungsstand, der Berufserfahrung oder des Geschlechts nicht größer ist verglichen mit einer Probandengruppe, bestehend aus gesunden Frauen ohne spezielle Vorkenntnisse in der klinischen Brustuntersuchung. Auch das Alter innerhalb der Gruppen zeigte keinen Einfluss auf den Tasterfolg.

Interessante Ergebnisse finden sich jedoch beim Vergleich der Gruppe der Probandinnen mit Brustkrebs in der Krankengeschichte und den beiden Gruppen bestehend aus Ärzten und Frauen ohne Mammakarzinom. Hier zeigt sich eine signifikant niedrigere Trefferquote in der Gruppe der Frauen mit Brustkrebs. Entgegen der zu Beginn aufgestellten Versuchshypothese, dass gerade diese Frauen, aufgrund einer möglicherweise krankheitsbedingten Sensibilisierung und Auseinandersetzung mit der Erkrankung, eine höhere Trefferquote erzielen sollten, hat sich in unserem experimentellen Ansatz nicht bestätigt. Zwar waren die Frauen mit Mammakarzinom im Durchschnitt 12 Jahre älter als die Probandinnen ohne Brustkrebs, ein Einfluss des Alters auf den Tasterfolg fand sich jedoch nicht.

Die Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse bezogen auf die brustmodellspezifischen Einflüsse wie Größe des Brustmodells und Tumordurchmesser bestätigen jedoch die eingangs aufgestellten Versuchshypothesen. Die Detektionsrate ist demnach umso größer, je größer der Tumor und je kleiner das Brustmodell ist. Zumindest in diesem experimentellen Ansatz kann eine geringere Sensitivität der klinischen Brustuntersuchung bei großen Brüsten und kleiner Tumorgöße vermutet werden.

Wie bereits in Abschnitt 4.3. erwähnt, hatten von den 19 eingebrachten Tumoräquivalenten nur 3 Tumore einen Durchmesser $< 1\text{cm}$. Die mittlere Trefferquote bezogen auf jedes einzelne dieser drei Brustmodelle lag in allen

Probandengruppen deutlich unter der Gesamt-TQ, bei Brustmodell Nr. 2 (Tumorgröße 0,8 cm) war die TQ die niedrigste in der gesamten Studie ($TQ < 0,2$). Die Ergebnisse unserer experimentellen Studie bestätigen die Daten von Oestreicher et al. (2002), wonach die Wahrscheinlichkeit, einen Befund $< 0,5$ cm Größe durch die CBE zu erfassen, nur bei 17% liegt. Bei Tumoren bis 2,1 cm Durchmesser liegt die Wahrscheinlichkeit bereits bei 58%. Auch die Ergebnisse bzgl. des brustmodellspezifischen Einflusses, wie etwa die Größe der Brust, decken sich mit den Daten von Oestreicher. Demnach sinkt die Sensitivität der CBE bei steigender Adipositas. Ein Aspekt, dem bei Betrachtung der Adipositas-Inzidenz in den westlichen Industrienationen, zunehmende Bedeutung zukommen sollte. Der asymptotische Verlauf der Trefferquote in Abhängigkeit von der Tumorgröße spiegelt in dieser Studie wider, dass bei Tumorgrößen > 1 cm praktisch keine Erhöhung der Trefferquote mehr erreicht wurde. Ebenso hätte eine weitere Differenzierung des Tasterfolgs möglicherweise dadurch erreicht werden können, wenn Tumoren unter 0,5 cm eingebracht worden wären. Somit hätte dem Weber-Fechnerschen Gesetz, das den logarithmischen Zusammenhang zwischen Empfindungsstärke und Reizstärke formuliert, Rechnung getragen werden müssen. Ob ein CBE-Screening einen Einfluss auf die Brustkrebsmortalität hat, lässt sich aufgrund der heutigen Datenlage nicht eindeutig klären. Eine vergleichende Untersuchung eines Screenings bestehend aus alleiniger CBE und keinem Screening wurde bis heute nicht durchgeführt (Jatoi 2003).

Dass die CBE durchaus Potential besitzt, die Mortalitätsrate des Mammakarzinoms zu senken, zeigt die bereits in Kapitel 1.4.1 erwähnte Canadian National Breast Study 2 (Miller et al. 2002).

Dass eine Anleitung zur klinischen Brustuntersuchung zur Verbesserung der CBE führt und von den Teilnehmern als hilfreich empfunden wurde, bestätigte Warner et al. (1993). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch Ianotti et al. (2002). Hier konnten Krankenschwestern, unabhängig vom Ausbildungsstand, signifikant von einem CBE-Training profitieren. Die Brustkrebsmortalität lässt sich durch die klinische Brustuntersuchung gering senken. Der Effekt ist jedoch abhängig von Technik und der Gründlichkeit der Untersuchung (Gaskie et al. 2005).

Obwohl es unbestritten ist, dass die meisten Brusttumore von den Frauen selbst gefunden werden (Rosenberg et al. 2003), gibt es bis heute keine Daten, die den klinischen Nutzen der Brustselbstuntersuchung belegen. Die bereits eingangs (Kapitel 1.4.4) erwähnte Studie von Semiglazov (1992) konnte keine Senkung der Brustkrebsmortalität nachweisen. Auch die von O'Malley & Fletcher (1987)

geschätzte Sensitivität der BSE von 20-30% ergibt kein überzeugendes Bild für die Brustselbstuntersuchung. Ungeachtet dieser Datenlage wird die Brustselbstuntersuchung weiterhin von Experten und Gesellschaften empfohlen (Harvey et al. 1997, Epstein et al. 2001, Beckmann et al. 2005).

In unserer Studie findet sich bei den teilnehmenden Ärzten kein signifikant besseres Tastergebnis im Vergleich zu den Frauen ohne Mammakarzinom. Welchen Stellenwert die CBE in der Ausbildung der Gynäkologen in Deutschland hat und nach welchen Maßgaben und Standards sie geschult wird, ist nicht einheitlich geklärt. In diesem Zusammenhang sei jedoch noch erwähnt, dass eine Gruppe aus 200 Ärzten, die den Tastparcours ohne Beschränkungen im Hinblick auf Zeit und Tastdruck durchlaufen konnten, nahezu alle Tumoren ertastet haben. Möglicherweise kann der Faktor Zeit beim Ertasten von Tumoren diesem Experiment und vielleicht auch in vivo einen Einfluss auf den Tasterfolg haben.

Die derzeitige Datenlage (Epstein et al. 2001, Sittek et al 2005) zeigt, insbesondere bei Frauen im Alter von 50-69 Jahren, eine Mortalitätsreduktion durch die Mammographie von 30%. Damit ist sie als Screeningmethode derzeit die einzige Untersuchung, die statistisch signifikant die Brustkrebsmortalität senkt. Aus diesem Grund besteht seit 2005 ein bundesweit organisiertes Screening. Demnach steht Frauen im Alter von 50-69 Jahren alle 2 Jahre eine Mammographie zu. Ziel dieses flächendeckenden Screenings ist die Senkung der Brustkrebsmortalität durch Vorverlagerung des Diagnosezeitpunkts auf ein prognostisch günstiges Stadium. Erste Daten (Malek et al. 2009) weisen auf deutlichen Nutzen des Mammographiescreenings in Bezug auf die Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes hin. Bezogen auf alle entdeckten Karzinome entfallen im Untersuchungszeitraum 2005-2007 19,8% auf In-situ-Karzinomen. Der Anteil an In-situ-Karzinomen vor Einführung des Mammographie-Screenings (2000 – 2005), gemeldet an die epidemiologischen Krebsregister, lag hier bei 7,1%.

Ähnlich gute Daten ergeben sich bei der Detektion von invasiven Mammakarzinomen.

Trotz dieser ersten ermutigenden Daten stellt die Aufklärung über die Erkrankung Brustkrebs die erste Stufe in der Primärprävention dar.

Unter der Vorstellung, dass insbesondere das Mammakarzinom bereits ab einer Tumorgroße von 0,5 cm in der Lage ist, lymphogen oder hämatogen zu metastasieren, scheint zumindest in diesem Experiment die klinische Brustuntersuchung keine effektive Methode zur Detektion von sehr kleinen Tumoren

zu sein. Gegebenenfalls bietet sich hier die Möglichkeit, den Tastparcours in einer weiteren Studie durch Verwendung kleinerer Tumoräquivalente zu modifizieren. Insgesamt sind die Übertragung und der Vergleich der Ergebnisse dieser experimentellen Studie auf den klinischen Alltag kritisch zu bewerten. Die hier verwendeten Brustmodelle bestehen aus einer homogenen Silikonmasse, in die die Tumoräquivalente eingebracht wurden. In vivo muss jedoch aufgrund von strukturellen Veränderungen der Brust (Mastopathie, Brustdrüsengewebe) mit deutlich erschwerten Tastbedingungen, insbesondere bei älteren Frauen ausgegangen werden. Die fehlende Elastizität der Holzplatte, auf der die Brustmodelle befestigt wurden, dürfte die Tastbedingungen im Experiment zusätzlich erleichtert haben. Insbesondere für die Übertragung der Ergebnisse auf die Brustselbstuntersuchung gilt weiterhin, dass die Frauen in unserem Experiment ausschließlich neurale Impulse von ihren Fingern erhalten. In der klinischen Praxis würden sie zusätzliche taktile und sensible Impulse von der eigenen untersuchten Brust erhalten.

Trotz des schwierigen Vergleichs bleibt festzuhalten, dass die Tastergebnisse unter kontrollierten Bedingungen erhoben wurden. Die Ergebnisse innerhalb der Studie erlauben damit jedoch einen validen Vergleich des Tasterfolgs der einzelnen Probandengruppen.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die Größe der Modelle und Tumoräquivalente nicht systematisch miteinander kombiniert und in der Darbietungsreihenfolge permutiert waren, so dass die Zufallstreffer-Wahrscheinlichkeit nicht bei jeder Kombination aus Tumor- und Modellgröße und Tumortiefe gleich war. Eine systematische Kombination der Stimuluseigenschaften hätte die Prüfung ihrer gegenseitigen Beeinflussung in Form einer Interaktion ermöglicht und die Validität der Aussagen erhöht.

Weiterhin bleibt zu diskutieren, ob die Untersuchungszeit von 20 Sekunden pro Brustmodell zu kurz gewählt wurde. Im Rahmen der Durchführung dieser Studie fiel gerade zu Beginn des Tastparcours auf, dass die ersten Modelle insgesamt zu gründlich abgesucht wurden und damit die Zeit zur kompletten Untersuchung der einzelnen Brustmodelle zu kurz war.

Insbesondere die Tastergebnisse der Probandengruppe der Patientinnen mit Mammakarzinom stechen aus dieser durchgeführten Studie hervor. Warum gerade diese Probandengruppe signifikant schlechtere Tastergebnisse erzielte, kann möglicherweise durch psychologische Einflussfaktoren erklärt werden. Die Akzeptanz der Brustselbstuntersuchung in Abhängigkeit von bestimmten

psychologischen Einflussvariablen war Gegenstand diverser Studien (Janda et al. 2000, Fry et al. 2005, Wood et al. 2002, Iannotti et al. 2002, Champion 1989). Die Akzeptanz der BSE war in diesen Untersuchungen abhängig von der Angst vor Krebs, dem Selbstbewusstsein, dem persönlichen Risiko in Bezug auf Brustkrebs und dem Glauben an die Effektivität der Untersuchung. Die Brustkrebserkrankung unserer Probandinnen wird vermutlich Einfluss auf die oben genannten Variablen haben. Ob diese Einflussfaktoren entscheidend für das schlechte Abschneiden in dieser Gruppe waren, könnte in einem größeren Kollektiv unter Erhebung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale erneut überprüft werden.

Zusammenfassend scheint derzeit die Mammographie die einzige Screeningmethode zur Senkung der Brustkrebsmortalität zu sein. Ermutigend sind hier die ersten ausgewerteten Daten des flächendeckenden Mammographie-Screenings in Deutschland (Malek et al. 2009).

6 Zusammenfassung

Einleitung: Während die klinische Brustuntersuchung die Brustkrebsmortalität gering senken kann, zeigen große randomisierte Studien keinen Vorteil der Brustselbstuntersuchung. Während die BSE von vielen Organisationen weiterhin als Vorsorgeuntersuchung empfohlen wird, ist der Stellenwert der klinischen Brustuntersuchung in der klinischen Praxis unklar. Diese Untersuchung soll die Effektivität beider Methoden in einem experimentellen Aufbau überprüfen.

Material und Methode: Im Rahmen von Workshops und Tagungsterminen hatten Ärzte und Patientinnen die Möglichkeit, ihre Tastfähigkeiten an einem Parcours bestehend aus 24 Silikonbrustmodellen zu überprüfen. Die Brustmodelle unterschiedlicher Größe wurden zuvor mit Tumoräquivalenten in Form von Holzkugeln mit variabler Größe (0,8 – 3 cm) präpariert. Fünf dieser Brustmodelle wurden nicht präpariert.

Insgesamt konnten 68 Probanden in drei Gruppen eingeteilt und in die Auswertung einbezogen werden. (21 Probandinnen mit Mammakarzinom, 22 Probandinnen ohne Mammakarzinom, 25 Ärzte). 200 weitere Ärzte, die auf einer Tagung ohne Zeitdruck die Tastuntersuchung durchführen konnten, dienten in der Diskussion als Kontrollen zur Frage des Einflusses von Zeitbegrenzung bei der Tastuntersuchung. Die Tastergebnisse wurden in einer statistischen Analyse ausgewertet. Die abhängige Variable war die Anzahl der unter den vorgegebenen Versuchsbedingungen (Tastdruck max. 800 g, 20 sec Untersuchungszeit) richtig getasteten Tumoren (TQ = Trefferquote). Die unabhängigen Variablen entsprechen zum einen den einzelnen Probandengruppen und deren Einfluss auf den Tasterfolg (gruppenbezogener Einfluss). Zusätzlich galten brustmodellspezifische Merkmale (Brustgröße, Tumordurchmesser) als brustmodellspezifische unabhängige Variablen.

Ergebnisse: Beim Vergleich der Gruppen untereinander zeigte sich eine signifikant schlechtere Trefferquote bei der Gruppe der Probandinnen mit Mammakarzinom, während die Gruppe der Frauen ohne Mammakarzinom ähnliche Tastergebnisse lieferten wie die Gruppe der Ärzte mit Tastdruckbeschränkung. Eine Zunahme der Trefferquote in allen Gruppen fand sich bei zunehmender Größe der Tumoräquivalente. Eine Abnahme der Trefferquote fand sich bei zunehmender Größe der Prothese.

Schlussfolgerung: Dass Frauen mit Brustkrebs möglicherweise eine weniger effektive BSE durchführen als gesunde Probandinnen, ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Inwiefern mögliche psychologische Merkmale einen Einfluss auf den Tasterfolg haben könnten, muss in einer weiteren Studie geprüft werden. Dass insbesondere kleine Tumore (< 1 cm) signifikant seltener getastet wurden, spricht gegen die BSE und CBE als Früherkennungsmaßnahme. Unverständlicherweise wird insbesondere die BSE weiterhin von vielen Organisationen empfohlen.

7 Summary

Introduction: Evidence suggests that CBE could reduce breast cancer mortality rate, whereas great randomized controlled trials suggest no effects of BSE. BSE is still recommended by many organizations in preventing breast cancer, whereas the significant value of the CBE in clinical practice is still unclear. The effect of both methods was statistically evaluated in an experimental trial.

Methods: At several workshops and congresses medical practitioners, female patients suffering from breast cancer and female patients without breast cancer had the possibility to test their breast examination skills on an experimental setting. In 19 of 24 silicon breast forms with different sizes, one tumor equivalent (diameter 0,8 cm to 3,0 cm) was inserted. 5 breast forms were left unprepared.

The dependent variable was the rate of correct detection of tumor equivalents - mean sum of correct positive hits (CPH) - under the preset test conditions (Palpation pressure max. 800 g, examination period 20 sec. of each breast form).

From a total of 268 volunteers 68 were divided into 3 groups. 21 women with breast cancer, 22 women without breast cancer and 25 medical practitioners were palpating under preset test conditions. In addition 200 medical practitioners had no limitations during breast palpation and were tested as a separate introduced in the discussion for control reasons

The independent variables were the 4 different groups of test persons and their influence on the mean sum of correct hits (group-specific influence).

In addition, characteristics of breast forms (size, diameter of tumor) and their influence on the dependent variable were defined as breastmodel-specific independent variable. Retrospective analysis of the collected results was performed.

Results: Comparison of the groups regarding the mean sum of correct hits shows the lowest CPH-rate in the group of women with breast-cancer (CPH 13,8). The group of women without breast cancer and the group of medical practitioners palpating under the defined preset test conditions achieved similar results of CPH (16 vs. 16,2). Regression analysis of breastmodel-specific independent variables shows a significant increase of CPH by increasing diameter of the tumor equivalents and a decrease of CPH with raising breastmodel-size.

Conclusions: The impression that women with breast cancer might perform a less effective BSE compared to women without breast cancer has so far not been described in the literature. Whether psychological characteristics might have an

influence on the effect of BSE, should be verified in a prospective trial. The fact that particularly small tumors (<1cm) were detected less frequently in this study, leads to the assumption that especially BSE is an ineffective method in the early detection of breast cancer. However, BSE is still recommended by various medical associations.

8 Literaturverzeichnis

1. **Albert U-S, Schulz K-D: Ökonomische und strukturelle Aspekte der Brustkrebsfrüherkennung:** Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag. 2003. 161.
2. **Barton MB, Harris R, Fletcher S:** Does this patient have breast cancer?: The screening clinical breast examination: Should it be done?, How? J Am Med Assoc. 1999; 282 (13): 1270-1280.
3. **Beckmann IA, Deutsche Krebshilfe e.V.:** Brustkrebs. Ein Ratgeber für Betroffene, Angehörige und Interessierte. 2005.
4. **Bianchini F, Kaaks R, Vainio H:** Overweight, obesity, and cancer risk. Lancet Oncol. 2002; 3: 565–574.
5. **Champion VL:** Effect of knowledge, teaching method, confidence and social influence on breast self examination behavior. Image J Nurs Sch. 1989; 21: 76-80.
6. **Chlebowski RT:** Reducing the risk of breast cancer. Review article. New Engl J Med. 2000; 343/3: 191-198.
7. **Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S:** First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. Lancet. 2002; 360(9336): 817-824.
8. **Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, Strelocke K, Sauer H, Katenkamp D, Mittermayer Ch, Heidemann E, Schulz KD, Kunath H, Lorenz W, Hölzel D:** Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. Eur J Cancer. 2002; 38 (4): 578-585.
9. **Elmore J, Schmidt M, Hölzel D:** Prävention in der Onkologie: Krebsregister müssen erfolgreiche Präventionsstrukturen belegen können. Onkologe. 1998; 4 (8): 689-697.
10. **Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW:** Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. N Engl J Med. 1998; 338 (16): 1089-1096.
11. **Epstein SS, Bertell R, Seaman B:** Dangers and unreliability of mammography: breast examination is safe, effective and practical alternative. Int J Health Serv. 2001; 31; 3: 605-615.
12. **Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P:** Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007;18(3): 581-592.

- 13. Fletcher SW, Elmore JG:** Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348 (17): 1672-80.
- 14. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M.:** Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 45-53.
- 15. Fry RB, Prentice-Dunn S:** Effects of psychological intervention on breast self examination attitudes and behaviours. *Health Educ Res.* 2006; 21(2): 287-295.
- 16. Gaskie S:** Are breast self exams or clinical exams effective for screening breast cancer? *Fam Pract Inq Net.* 2005; 54: 9.
- 17. v. Georgi R, Thele F, Hackethal A, Münstedt K:** Can an instruction video or palpation aid improve the effectiveness of breast self-examination in detecting tumors? An experimental study. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 5: 167-172.
- 18. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und RKI:** Krebs in Deutschland, 5. Auflage, Saarbrücken 2006
- 19. Giersiepen K, Haartje U, Hentschel S, Katalinic A, Kieschke J:** Tumorstadienverteilung in der Zielgruppe für das Mammographie-Screening, DÄB, Heft 30, 2004: 2117-2222.
- 20. Giersiepen K., Heitmann C., Janhsen K., Lange C.:** Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft Brustkrebs, Robert Koch-Institut, Berlin 2005.
- 21. Hackshaw AK, Paul EA:** Breast self-examination and death from breast cancer: a meta analysis. *Br J Cancer.* 2003; 88: 1047-1053.
- 22. Harvey BJ, Miller AB, Baines CJ, Corey PN:** Effect of breast self examination techniques on the risk of death from breast cancer. *Can Med Assoc J.* 1997; 157: 1205-1212.
- 23. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Longcope C, Gordon GB, Comstock GW.:** A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detection and Prevention.* 1994; 18(2): 79-85.
- 24. http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/Veranstaltungen/ekr_nrw-2007_06_Kraywinkel_Ueberlebensraten_Mamma.pdf** (Zugriff am 18.12.2011).
- 25. Iannotti RJ, Finney LJ, Sander AA, De Leon JM:** Effect of clinical breast examination training on practitioners perceived competence. *Cancer Detect Prev.* 2002; 26: 146-148.

- 26.** <http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2004/ergebnisse/leistungsbereiche/mammachirurgie/qualitaet/document.2005-07-25.6885016995>; Erfassungsjahr 2004 (Zugriff am 18.12.2011).
- 27. Jacob TC, Penn NE, Giebink J, Bastien R:** A comparison of breast self examination and clinical examination. *J Natl Med Assoc.* 1994; 86: 40-45.
- 28. Janda M, Obermair A, Haidinger G, Waldhoer T, Vutuc C:** Austrian womens attitudes towards and knowledge of breast self examination. *J Cancer Educ.* 2000; 15: 91-94.
- 29. Jatoi I:** Breast cancer screening. *Am J Surg.* 1999; 177: 518-524.
- 30. Jatoi I:** Screening clinical breast examination. *Surg Clin North Am.* 2003 Aug; 83(4):789-801.
- 31. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC:** Nutrition and breast cancer. *Breast J* 2003; 12: 412-416.
- 32. Kuhl K, Schradling S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner C, Koenig R, Kuhn W, Schild H:** MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007; 370: 485-492.
- 33. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O:** *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte.* 2004; Springer, 3. Auflage: 516-517.
- 34. Leight SB, Deiriggi P, Hursh D, Miller D, Leight V:** The effect of structured training on breast self examination search behaviors as measured using biometrical instrumentation. *Nurs Res.* 2000; 49, 5: 283-289.
- 35. Malek P, Rabe D:** Zusammenfassung des Evaluationsberichts Mammographie-Screening der Jahre 2005–2007; Kooperationsgemeinschaft Mammographie: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2731/2009-09-21-Evaluationsbericht.pdf> (Zugriff am 18.12.2011).
- 36. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C:** The Canadian national breast screening study 1: Breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 305-312.
- 37. Münstedt K, Lange S, Hadji P, von Georgi R:** Möglichkeiten der Prävention von Tumorerkrankungen. *Frauenarzt.* 2001; 42, 10: 1083-1100.
- 38. Murali ME, Crabtree K:** Comparison of two breast self examination palpation techniques. *Cancer Nurs.* 1992; 15: 276-282.

- 39. Oestreicher N, White E, Lehman CD, Mandelson MT, Porter PL, Taplin SH:** Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 76 (1): 73-81.
- 40. O'Malley MS, Fletcher SW:** US Preventive Services Task Force: Screening for Breast cancer with Breast-Self-Examination. A critical review. *J Am Med Assoc.* 1987; 257, 16: 2197-2203.
- 41. Ollson P, Armelius K, Nordahl, Lenner P, Westman G:** Women with false positive mammograms: how do they cope? *J Med Screen.* 1999; 6: 89-93.
- 42. Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Marius G:** Gynäkologie und Geburtshilfe. Sicher durch Studium und Praxis. Thieme, 2000; 3: 182-4, 217-227.
- 43. Rautalahti M, Albanes D, Virtamo J, Palmgren J, Haukka J, Heinonen OP:** Lifetime menstrual activity-indicator of breast cancer risk. *Eur J Epidemiol.* 1993; 9/1: 17-25.
- 44. Remmele W:** Pathologie. Band 4. Springer, Berlin 1997;. 135–36.
- 45. Robert-Koch-Institut:** Gesundheitsberichterstattung: www.rki.de: Brustkrebs Themenheft, 2005; Stand 2006.
- 46. Rosenberg R, Levy-Schwartz R:** Breast cancer in women younger than 40 years. *Int J Fertil.* 2003; 48: 200-205.
- 47. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, Migmanova NSh, Seleznyov NK, Popova RT, Ivanova OA, Orlov AA, Chagunava OA, Barash NJ, et al.:** The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol.* 1992; 8(4):498-502.
- 48. Sittek H, de Waal JC, Engel J, Hellemann HP, Heywang-Köbrunner SH, Kessler M, Mahl G, Perlet C, Sommer H, Strauss A, Strigl R, Untch M:** Mammographie-Screening, bildgebende und minimal-invasive Diagnostik. In *Manual Mammakarzinome.* 2005; Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag München, 10. Auflage.
- 49. Smith SA, Ponder BA:** Predisposing genes in breast and ovarian cancer: an overview. *Tumori.* 1993; 79(5):291-296.
- 50. Spratt JS, Donegan W, Sigdestad C:** Epidemiology and Etiology. Donegan W, Spratt JS (Hrsg.): *Cancer of the breast.* 1995; Saunders Company, Philadelphia USA: 116-145.

51. Statistisches Bundesamt Deutschland: Gesundheitswesen

http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=10301&suchstring=Lebenserwartung&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=4&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gastd&p_aid=91446168&hlp_nr=3&p_janein=J (Zugriff am 18.12.2011).

52. Thomas DB, Gao DL, Ray R, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1445-1457.

53. Warner SL, Solomon LJ, Foster RS, Wordon JK, Atkins EA: Continuing education in the physicians office: A pilot study for breast exams. *Fam Pract Res J.* 1993; 13: 179-183.

54. Wood RY, Duffy ME, Morris SJ, Carnes JE: The effect of an educational intervention on promoting breast-self-examination in older African, American and Caucasian women. *Oncol Nurs Forum.* 2002; 29: 1081-1090.

9.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATAC	Studie Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
BRCA 1 + 2	BreastCancer-Gen
BSE	Brustselbstuntersuchung
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Karzinom
CBE	Klinische Brustuntersuchung
cm	Zentimeter
CPH	Correct positiv hits
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonukleinsäure
g	Gramm
keV	Kiloelektronenvolt
MTQ	Mittlere Trefferquote
max.	Maximum
NRW	Nordrhein-Westfalen
Nr.	Nummer
sec.	Sekunde
SERM	Spezifische Estrogen Rezeptor Modulatoren
Tab.	Tabelle
UICC	International Union Against Cancer
vs.	Versus

9.3 *Abbildungsverzeichnis*

Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2004.

Abb. 2: Brustkrebsinzidenz (EU-Standard) 2006.

Abb. 3: Entwicklung der geschätzten Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland.

Abb. 4: 5-Jahres-Überlebensraten des Mammakarzinoms nach UICC-Stadien.

Abb. 5: Beispiel Brustmodell.

Abb. 6: Beispiel Befundbogen.

Abb. 7: Anordnung der Brustmodelle im Studienverlauf.

Abb. 8: Abhängigkeit der MTQ von der Kugelgröße (kumulativ).

Abb. 9: MTQ-Gesamt in Abhängigkeit von der Prothesengröße.

9.4 *Tabellenverzeichnis*

Tab. 1: Gruppeneinteilung der Probanden.

Tab. 2: Demographische Charakteristika der Probandengruppen

Tab. 3: Verteilung der ärztespezifischen Kontrollvariablen in der Ärztegruppe

Tab. 4: Präparation der Brustmodelle

Tab. 5: Häufigkeit und Größe der Tumoräquivalente

Tab. 6: Univariate Varianzanalyse zum Vergleich der 3 Untersuchungsgruppen mit Einzelvergleichen der Gruppen durch t-Tests

Tab. 7: Abhängigkeit der Trefferquote von Tumorgröße, Prothesengröße und Tumortiefe (Regressionsanalyse)

9.5 Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis niedergelegt sind, eingehalten.

9.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums und meiner Promotion unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. Karsten Münstedt möchte ich danken für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit unter seiner Leitung und für seine Unterstützung und Geduld über die Jahre.

Herrn Dr. Ernst Burkhardt danke ich für seine praktischen Tipps zu den statistischen Fragestellungen.

Meinem Freund, Sebastian, für die Unterstützung bei Fragen rund um den PC.

Meinem Bruder, Prof. Dr. Thomas Waitz, für fruchtbare Gespräche.

Meiner Freundin Sofia, die mich stets motiviert, unterstützt und abgelenkt hat.

Meiner Oma.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium und damit die Möglichkeit zur Promotion erst ermöglicht haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6010-7



9 783835 196010 7