

Aus dem Institut für Sozialmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe

Ergebnisqualität im Modellprojekt „Qualitätssicherung in der
Mammadiagnostik“ (QuaMaDi)

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -
vorgelegt von
Marie Katharina Helene Kunow
aus Hannover
Lübeck 2010

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich Raspe

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Ricardo Felberbaum

Tag der mündlichen Prüfung: 16.08.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.08.2010

1	EINLEITUNG	9
2	HINTERGRUND	11
2.1	Pathomorphologie	11
2.1.1	Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	11
2.1.2	Lobuläre Neoplasie (LN; bisher: Carcinoma lobulare in situ / LCIS / CLIS)	12
2.1.3	Invasive Karzinome	13
2.2	Risikofaktoren	15
2.3	Therapie	16
2.3.1	Operative Therapie des primären Mammakarzinoms	16
2.3.2	Adjuvante Radiotherapie	17
2.3.3	Primär systemische Therapie	18
2.3.4	Adjuvante Systemtherapie	19
2.4	Epidemiologie des Mammakarzinoms	20
2.4.1	Inzidenz und Mortalität	20
2.4.2	Altersspezifische Inzidenz	21
2.4.3	Zeitliche Trends	25
2.4.4	Prognose	26
2.5	Brustkrebsfrüherkennung	29
2.5.1	Früherkennung und rechtliche Grundlage in Deutschland	29
2.5.2	Indikationsbezogene Diagnostik	29
2.5.3	Indikationsbezogene Diagnostik in Schleswig-Holstein	30
2.5.3.1	Das Modellprojekt Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik „QuaMaDi“	30
2.5.3.2	Ablauf im Projekt QuaMaDi	31
2.5.3.3	Beteiligte Ärzte in der KERN-Region	32
2.5.3.4	Das Mammazentrum in Kiel	33
2.5.4	Mammographie als Teil der Diagnosekette	33
2.5.5	Mammasonographie	35
2.5.6	MRT	36
2.5.7	Mammographie-Screening	37
2.5.8	EUREF - The European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services	38
2.5.9	Differenzierung von Qualitätsgesicherter kurativer Mamma-Diagnostik (=QuaMaDi) und Mammographie-Screening	39
3	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	40
4	PATIENTEN UND METHODEN	41
4.1	Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik „QuaMaDi“	41
4.1.1	Qualitätssichernde Evaluation im Projekt QuaMaDi	41
4.1.2	Elektronische Erfassung der Dokumentationsbögen aus der Gynäkologie, Radiologie und aus dem Mammazentrum	42
4.1.3	Standardisierte radiologische Diagnostik: BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System	43
4.1.4	Versorgungsgebiet des Modellprojektes	44
4.1.5	Finanzierung des Modellprojektes	44
4.1.6	Zeitrahmen des Modellprojektes	44
4.1.7	Aktuelle Situation	44
4.1.8	Eigene Befragung / Arztbefragung	44
4.1.9	Elektronische Erfassung der Arztbriefe	45
4.1.10	Datenschutz	46

4.2	Das Krebsregister Schleswig-Holstein.....	46
4.3	Statistische Auswertung.....	47
5	ERGEBNISSE	49
5.1	Alter bei Tumorbefund	50
5.1.1	Vergleich der QuaMaDi-Patienten mit den Krebsregister-Fällen aus der KERN-Region bzw. dem restlichen Schleswig Holstein	50
5.1.2	Vergleich von invasiven und in situ-Fällen	52
5.2	Lokalisation der Tumoren.....	59
5.3	Tumorentdeckungs- bzw. Inzidenzraten	61
5.4	Tumorstadien nach TNM-Klassifikation: Das T-Stadium.....	64
5.5	Tumorstadien nach TNM-Klassifikation: Der Nodalstatus	67
5.6	Tumorstadien nach TNM-Klassifikation: der Fernmetastasenstatus.....	70
6	DISKUSSION	73
6.1	Zusammenfassung über die Tumorbefunde in QuaMaDi und dem restlichen Schleswig-Holstein	73
6.2	Vergleich der Tumorentdeckungsraten.....	74
6.3	Mögliche Ursachen der Unterschiede im TNM Stadium	75
6.4	Bedeutung der Ausweitung von QuaMaDi.....	79
6.5	Nicht-invasive Tumoren der Brustdrüse und die Gefahr der Überdiagnose/Übertherapie.....	81
6.6	Limitationen und Stärken des Vergleichs (der Arbeit).....	84
6.7	Ausblick	85
7	ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT	87
8	LITERATURVERZEICHNIS	89
9	DANKSAGUNG.....	95
10	LEBENS LAUF.....	96
11	ANHANG	98
11.1	Arztanschriften.....	98
11.2	TNM-Klassifikation (6. Auflage) [135]	100

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
ALND	Axilla Lymph Node Dissection (Axilladissektion)
ASR	Altersstandardisierte Raten
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
BMV-Ä/ EKV	Bundemantelvertrag Ärzte/ Ersatzkassen
BRCA	Brustkrebs(-gen) (Breastcancer)
CAD	Computer assistiertes Detektionssystem
CIS	Carcinoma in situ
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DFS	Disease free survival (krankheitsfreies Intervall)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DCO	death certificate only (Meldung nur über Leichenschauschein)
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Arbeitsgruppe zur Untersuchung früher Brustkrebsformen)
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ESR	European Society of Radiology (Europäische Gesellschaft für Radiologie)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Krebsforschung und –therapie)
EUREF	European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER-2	Human epidermal growth factor (Wachstumsfaktorrezeptor der epidermalen Zellen)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Internationale Kommission für Krebsforschung)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IGel	Individuelle Gesundheitsleistungen im Rahmen der Vorsorge, die nicht zum Leistungskatalog der GKV gehören
IKE	Institut für Krebsepidemiologie e.V.
KERN-Region	Region Kiel-Eckernförde-Rendsburg-Neumünster Plön
KR	Krebsregister
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bund
LCIS/CLIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LN	Lobuläre Neoplasie
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

NOS	not otherwise specified (nicht anders spezifiziert)
OAS	Over all survival (Gesamtüberleben)
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PST	primär systemische Therapie
QuaMaDi	Qualitätsgesicherte Mamma Diagnostik
SGB	Sozialgesetzbuch
SLNB/ SLNE	Sentinel Lymph Node Biopsy/-Entfernung (Wächter-Lymphknoten-Biopsie)
TNM	Tumor Nodulus Metastase
WHO	World Health Organisation (Welt-Gesundheitsorganisation)
ZÄS	Zentraler Erfahrungsaustausch der ärztlichen Stellen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische Inzidenz in Deutschland im Jahr [56]	23
Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz und Mortalität in Schleswig-Holstein (ICD-10 C50) [58]	24
Abbildung 3: Schematischer Ablauf der qualitätsgesicherten Mammadiagnostik in Schleswig-Holstein	31
Abbildung 4: Landkarte von Schleswig- Holstein (die Modellregion ist farbig hinterlegt)...	33
Abbildung 5: Altersverteilung der QuaMaDi-Patientinnen mit gesichertem pathologischem Befund (C50 / D05).....	51
Abbildung 6: Altersverteilung der Krebsregister-Fälle aus der KERN-Region mit gesichertem pathologischem Befund (C50 / D05).....	51
Abbildung 7: Altersverteilung der Krebsregister-Fälle aus den anderen Regionen mit gesichertem pathologischem Befund (C50 / D05).....	52
Abbildung 8: Altersverteilung der QuaMaDi-Patientinnen mit gesichertem pathologischem Befund differenziert nach in situ (D05) bzw. invasiven Tumoren (C50)	53
Abbildung 9: Vergleich der Altersverteilung der QuaMaDi-Patientinnen mit in situ (D05) bzw. invasivem Karzinom (C50)	54
Abbildung 10: Altersverteilung der Krebsregister-Patientinnen (KERN-Region) mit gesichertem pathologischem Befund differenziert nach in situ (D05) bzw. invasiven Tumoren (C50)	55
Abbildung 11: Vergleich der Altersverteilung der Frauen aus der KERN-Region mit in situ (D05) bzw. invasivem Karzinom (C50).....	56
Abbildung 12: Altersverteilung der Krebsregister-Fälle aus den anderen Regionen mit gesichertem pathologischem Befund differenziert nach in situ (D05) bzw. invasiven Tumoren (C50)	57
Abbildung 13: Vergleich der Altersverteilung der Frauen aus den anderen Regionen mit in situ (D05) bzw. invasivem Karzinom (C50)	58
Abbildung 14: Relativer Anteil der in situ bzw. invasiven Tumoren in der QuaMaDi-Kohorte und in der KERN-Region sowie dem restlichen SH (relativer Anteil von ASR (Weltstandard)).....	63
Abbildung 15: Relative Verteilung der T-Stadien (Basis ASR (Weltstandard)) aller invasiven Tumoren	65
Abbildung 16: Relative Verteilung der T-Stadien (Basis ASR (Weltstandard)) aller invasiven Tumoren mit bekannter Größe (ohne TX)	66
Abbildung 17: Vergleich der N-Stadien (relativer Anteil der Stadien basierend auf ASR (Weltstandard)).....	68
Abbildung 18: Vergleich der N-Stadien bei untersuchtem Nodalstatus (relativer Anteil basierend auf ASR (Weltstandard))	69
Abbildung 19: Vergleich der M-Stadien (relativer Anteil der Stadien basierend auf ASR (Weltstandard)).....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Absolute und Altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz (ASR Welt) und Mortalität im Internationalen Vergleich (Schätzungen für das Jahr 2002) [1]...	21
Tabelle 2: Brustkrebsinzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004, ICD-10 C50, Fälle pro 100.000 Frauen [56]	22
Tabelle 3: Inzidenz und Mortalität in Schleswig-Holstein 2006 (ICD-10 C50) [58]	23
Tabelle 4: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs in Deutschland 1970-2000 (Europa-Standardbevölkerung) Inzidenz/Mortalität pro 100.000 Frauen [56].....	26
Tabelle 5: Relative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Tumorstadium (Quelle: Tumorregister München des Tumorzentrums München am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie, Epidemiologie (IBE)) [56].	27
Tabelle 6: Indikationen zur indikationsbezogenen Mammographie (Zentraler Erfahrungsaustausch der Ärztlichen Stellen)	34
Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität bildgebender Verfahren bei Hochrisikopatientinnen	36
Tabelle 8: Stufen der BI-RADS- Einteilung [81,93].....	43
Tabelle 9: Absolute Anzahl der Tumorbefunde in den Jahren 2001-2004	49
Tabelle 10: Altersverteilung der Kollektive (Alter in Jahren)	50
Tabelle 11: Lokalisation der in situ Tumorbefunde (D05; n (%)).....	59
Tabelle 12: Karzinome mit bekannter Lokalisation (C50, n (%)).....	60
Tabelle 13: Tumorentdeckungsraten in der QuaMaDi-Kohorte sowie bevölkerungsbezogene Mammakarzinominzidenz in der KERN-Region und im restlichen Schleswig-Holstein pro 100.000 Frauen in den Jahren 2001-2004 .	62
Tabelle 14: Vergleich der Tumorstadien (Stadienspezifische Tumorentdeckungs- bzw. Inzidenz-Raten pro 100.000 (ASR Weltstandard))	65
Tabelle 15: Vergleich der Nodalstadien – Stadienspezifische Entdeckungs- bzw. Inzidenz-Raten pro 100.000 (ASR Weltstandard))	67
Tabelle 16: Vergleich der Metastasenstadien – Stadienspezifischen Entdeckungs- bzw. Inzidenz-Raten pro 100.000 (ASR Weltstandard))	71
Tabelle 17: M-Status und Lokalisation der Fernmetastasen (n (%)).....	72
Tabelle 18: Internationale Leitlinienempfehlungen zur Doppelbefundung [75].....	77
Tabelle 19: N: regionale Lymphknoten.....	101
Tabelle 20: pN: Lymphknotenmetastasen (axillär und/ oder Mammaria) >2mm in Abhängigkeit von der Lokalisation.	101

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr. In Deutschland erkranken derzeit etwa 57.000 Frauen an Brustkrebs. Brustkrebs ist die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen. Diese Erkrankung ist für 27,8% aller Krebserkrankungsfälle bei Frauen und damit für deutlich mehr als ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Frauen verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren und damit sechs Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen [1].

Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Mammakarzinoms werden diskutiert. Die wichtigsten sind eine frühe erste Regelblutung, Kinderlosigkeit oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt sowie der späte Eintritt in die Wechseljahre, bestimmte Hormontherapien oder eine positive Familienanamnese und Lebensstil [2-5].

Unter **Primärprävention** werden alle Maßnahmen und Verhaltensweisen verstanden, die geeignet sind, eine Krankheit zu verhindern bzw. ihre Entstehung zu verlangsamen. Eine Primärprävention des Mammakarzinoms ist, oben genannte Risikofaktoren vorausgesetzt, nur bedingt möglich.

Die **Sekundärprävention** wird durchgeführt, wenn eine Krankheit bereits Symptome verursacht. Sie soll eine Verschlimmerung oder ein Wiederauftreten verhindern und der Chronifizierung entgegenreten. In Schleswig-Holstein wird eine Sekundärprävention des Mammakarzinoms seit 2008 mittels des systematischen Mammographie-Screenings umgesetzt.

Nicht jede Frau ist jedoch berechtigt, an einem Screeningprogramm teilzunehmen. Beispielsweise wenn sie nicht in der vorausgesetzten Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren ist oder wenn für sie sonstige Ausschlusskriterien zutreffen. Nach den Europäischen Standards („European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“) [6] dürfen Frauen mit Brustbeschwerden, klinischen Auffälligkeiten der Mammae, nach Brustkrebserkrankung und Mammakarzinomen in der Familie nicht am Screening teilnehmen. Für diese Frauen wird so gennante indikationsbezogene Diagnostik genutzt. So eine indikationsbezogene Diagnostik wird im Projekt Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik (QuaMaDi) durchgeführt. Qualitätssichernde Maßnahmen sowie

qualitätssichernde Evaluation umfassen hierbei die Bereiche Struktur- und Prozessqualität, eine Aussage zur Ergebnisqualität war bisher nicht möglich.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Altersstandardisierten Tumorentdeckungsraten von Patientinnen aus dem QuaMaDi-Datensatz mit den Inzidenzraten aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein verglichen. Eine Gegenüberstellung der Daten erlaubt eine Aussage zu den Auswirkungen des Qualitätssicherungsprogramms hinsichtlich der Ergebnisqualität, welche hier über den Surrogatparameter Tumorstadium abgebildet wird.

2 Hintergrund

2.1 Pathomorphologie

Die Diagnose eines Carcinoma in situ der weiblichen Brust wird in den letzten Jahren durch verbesserte Früherkennungsmaßnahmen zunehmend häufiger gestellt. In Ländern mit etabliertem Mammographie-Screeningprogrammen liegt die Inzidenz bei 15–20% aller im Rahmen dieser Programme erfassten Läsionen [7]. Das gemeinsame histopathologische Merkmal der In-situ-Karzinome ist der Nachweis der intakten Basalmembran. Die In-situ-Karzinome teilen sich in zwei Subklassen auf: das duktales Carcinoma in situ (DCIS, 90–95% aller In-situ-Karzinome) und die lobuläre Neoplasie (früher LCIS, lobuläres Carcinoma in situ). Diese beiden Untergruppen stellen sowohl morphologisch als auch im Hinblick auf Diagnostik, biologisches Verhalten und therapeutische Konsequenzen zwei voneinander zu trennende Entitäten dar.

2.1.1 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das DCIS ist nach WHO definiert als neoplastische intraduktale Läsion, welche durch folgende Eigenschaften charakterisiert wird: Erhöhte epitheliale Proliferation, subtile bis starke zelluläre Atypien sowie die Tendenz der Progression zu einem invasiven Karzinom [8].

Bei Non-High-Grade-DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der atypischen duktalem Hyperplasie notwendig. Die atypische duktalem Hyperplasie zeigt üblicherweise eine intraduktale Proliferation gleichmäßig verteilter, uniformer Zellen – ähnlich dem Low-Grade-DCIS. Dies unterscheidet die atypische duktalem Hyperplasie von der gewöhnlichen intraduktalen Epithelhyperplasie. Eine atypische duktalem Hyperplasie wird diagnostiziert, wenn charakteristische Zellen neben einer intraduktalen Epithelhyperplasie auftreten und/oder eine terminale duktulo-lobuläre Einheit nur partiell betroffen ist. Allerdings kann die Abgrenzung zwischen einer atypischen duktalem Hyperplasie und einem Low-Grade-DCIS v.a. bei kleinen Herden schwierig sein. Es besteht derzeit keine Übereinstimmung in der Frage, ob quantitative Kriterien zur Unterscheidung herangezogen werden sollen [8]. MacDonald et al. [9] fordern für das DCIS, dass die Ausdehnung der

atypischen intraduktalen Epithelproliferation 2mm überschreiten muss. Beim Non-High-Grade-DCIS mit solidem Baumuster ist außerdem eine Lobuläre Neoplasie abzugrenzen (s. u.). Eine große Zahl der intraduktalen Karzinome weisen mammographisch detektierbare Kalzifikationen auf [10]. Durch den breiten Einsatz der Mammographie ist der Anteil der DCIS an den neu diagnostizierten Karzinomen in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Die Kenntnisse über den natürlichen Verlauf des DCIS sind begrenzt. Allerdings ist aus retrospektiven Langzeitbeobachtungen [11] deutlich geworden, dass es sich um eine präkanzeröse Läsion handelt. Nach unbehandeltem DCIS liegt das Risiko eines nachfolgenden invasiven Karzinoms bei 30–50% [12]. Das sich üblicherweise innerhalb von zehn Jahren entwickelnde Karzinom entspricht einem invasiven duktalem Typ und tritt typischerweise im selben Quadranten auf [13]. Mit Blick auf die adäquate Therapie stellt sich die Frage nach Prädiktoren seines biologischen Verhaltens, da die intraduktalen Karzinome histopathologisch wie prognostisch eine heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellen. Nach heutigem Kenntnisstand werden Rezidivrate und Risiko eines invasiven Karzinoms in erster Linie von dem nukleären Grading, dem Resektionsrandstatus und der Ausdehnung der Läsion beeinflusst [14-18].

2.1.2 Lobuläre Neoplasie (LN; bisher: Carcinoma lobulare in situ / LCIS / CLIS)

Das Carcinoma lobulare in situ ist weder bezüglich seines biologischen Verhaltens noch des therapeutischen Vorgehens mit dem duktalem Carcinoma in situ vergleichbar [19]. Deshalb wird es gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (2003) als lobuläre Neoplasie (LN) bezeichnet. Unter dem Begriff der Lobulären Neoplasie wurden nunmehr Veränderungen im Sinne einer atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) und eines LCIS zusammengefasst. Wegen der häufigen Multizentrität und Bilateralität wurde über Jahrzehnte bei der LN die subkutane Mastektomie mit kontralateraler Biopsie des oberen äußeren Quadranten bzw. die beidseitige subkutane Mastektomie empfohlen. Die Therapieempfehlungen bei der LN, die in der EORTC-Konsensus-Konferenz (1989) [20] festgelegt wurden, und immer noch gelten, lauten: Die LN stellt keine Indikation zur Mastektomie dar. Die subkutane Mastektomie sollte nur bei zusätzlichen Risikofaktoren in Betracht

gezogen werden. Auch wird eine adjuvante Nachbestrahlung der Brust nicht angeraten, da die LN als wenig strahlensensibel gilt. Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung sollten jährlich Mammographien erfolgen.

Die Diagnose LN ergibt sich in der Regel als Zufallsbefund bei der histologischen Abklärung eines klinisch bzw. bei apparativen Untersuchungen verdächtigen bzw. unklaren Mammabefundes. Sie wird nicht als direkter Vorläufer eines invasiven Karzinoms eingestuft. Die LN hat aus heutiger Sicht eine Indikatorfunktion für ein erhöhtes Karzinomrisiko [21].

2.1.3 Invasive Karzinome

Die histologische Typisierung invasiver Karzinome folgt den Vorgaben der aktuellen WHO-Klassifikation [22]. Einige spezielle histologische Typen nehmen einen nachweislich günstigeren Verlauf [23,24]. Zu diesen zählen das tubuläre, invasive kribriforme, muzinöse und das adenoid-zystische Karzinom. Von einigen Autoren werden auch noch das tubulo-lobuläre und das papilläre Karzinom zu dieser Gruppe gerechnet [25].

Das **invasive duktales Karzinom** ist mit 40–75% der bei weitem häufigste Tumortyp. In der Häufigkeit folgen das invasive lobuläre (5–15%), das medulläre (1–7%), das tubuläre (1–2%), das muzinöse (1–2%) und das papilläre Karzinom (max. 1–2%). Die weiteren Karzinomformen treten in einer Häufigkeit von weniger als 1% auf [8]. Die zum Teil deutlichen Unterschiede in den Häufigkeitsangaben in der Literatur spiegeln die Interpretationsmöglichkeiten der früheren WHO-Klassifikation wider. Zur prognostisch relevanten Abgrenzung der Karzinome eines „reinen“ Typs von gemischten Typen bietet sich gemäß den EUREF-Leitlinien [6] die Faustregel an, ein Karzinom dann einem „reinen“ Typ zuzuordnen, wenn mindestens 90% des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen (z.B. tubuläres Karzinom). Wenn der Anteil einer zweiten Komponente 10% übersteigt, liegt ein gemischter Typ vor (z.B. gemischtes duktales (NOS) und muzinöses Karzinom), wobei gemäß WHO bei gemischten invasiv-duktales Typen das invasive duktales Muster (NOS) 10–49% des Tumors ausmacht. Um als invasiver duktales Typ (NOS) klassifiziert zu werden, muss ein Tumor nach sorgfältiger Untersuchung repräsentativer Schnitte ein nicht-spezialisiertes Muster in über

50% seiner Masse zeigen. Gesonderte Regeln gelten für muzinöse und kribriforme Karzinome [22].

Das **invasive lobuläre Karzinom** ist gewöhnlich mit einer LN assoziiert. Es besteht aus non-kohäsiven Zellen, die einzeln verstreut oder in schmalen Einzelzellsträngen in einem fibrösen Stroma liegen. Prognostisch verhält sich das invasive lobuläre Karzinom stadienbezogen wie das invasive duktales Karzinom [22].

Bei **muzinösen Karzinomen** ergibt sich ein etwas höherer Altersdurchschnitt der Patientinnen im Vergleich zu invasiven duktales Karzinomen. Üblicherweise liegen Inseln relativ kleiner gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims [8].

Nach den EUREF-Leitlinien [6] erfolgt die Einstufung als muzinöses Karzinom, wenn der Tumor zu 90% muzinös ist. Nach der aktuellen WHO-Klassifikation muss ein reines Karzinom vollständig muzinös differenziert sein. Große retrospektive Studien haben ergeben, dass das muzinöse Karzinom weitaus weniger aggressiv ist als das invasiv duktales und seltener mit Lymphknotenmetastasen assoziiert [26].

Die Diagnose eines **medullären Karzinoms** erfordert, dass der gesamte Tumor bestimmte pathomorphologische Kriterien erfüllt [22]. So genannte atypische medulläre Karzinome, die nicht alle Kriterien des typischen **medullären Karzinoms** erfüllen, zeigen demgegenüber keinen Prognosevorteil. Deshalb ist es vorzuziehen, diese lediglich als invasive duktales Karzinome zu klassifizieren [22].

Das **tubuläre Karzinom** wird in weniger als 2% der Mammakarzinome beobachtet, scheint jedoch bei subtiler radiologischer Diagnostik häufiger gefunden zu werden, da sein Anteil an Tumoren von weniger als 1cm Durchmesser bereits 8%, in reinen Screening-Populationen sogar 9–19% beträgt. Es ist ein hochdifferenziertes invasives Karzinom mit guter Prognose, das definitionsgemäß mindestens zu 90% ein klassisches tubuläres Wachstumsmuster aufweisen sollte [22].

Das invasive **kribriforme Karzinom** weist ein Wachstumsmuster auf, welches dem des intraduktalen kribriformen Karzinoms ähnelt. Es ist mit einer sehr guten Prognose verbunden. Auch Karzinome mit einer tubulären Komponente von 10–50% werden zur Gruppe der klassischen invasiven kribriformen Karzinome gezählt, vorausgesetzt das kribriforme Muster herrscht vor. Fälle mit einer andersartigen Komponente sollten als gemischte Typen bezeichnet werden [22].

2.2 Risikofaktoren

Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Mammakarzinoms werden diskutiert. Eine frühe erste Regelblutung, Kinderlosigkeit oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt sowie der späte Eintritt in die Wechseljahre werden mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert. Ausgetragene Schwangerschaften in jungen Jahren, mehrere Geburten und längere Stillzeiten scheinen umgekehrt das Brustkrebsrisiko zu verringern [4]. Östrogen- und progesteronhaltige Ovulationshemmer erhöhen das Brustkrebsrisiko geringfügig, wirken sich allerdings günstig auf das Risiko für ein von der Schleimhaut der Gebärmutter ausgehenden Krebs (Endometriumkarzinom) und Eierstockkrebs aus. Das Risiko verliert sich rund zehn Jahre nach dem Absetzen [2]. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass die Hormontherapie mit Östrogenen oder insbesondere eine Kombination von Östrogenen und Gestagenen in Klimakterium und Postmenopause das Brustkrebsrisiko erhöht [3]. In vielen Studien wurde eine Risikosteigerung durch Übergewicht, Bewegungsmangel und in gewissem Umfang durch regelmäßigen Alkoholkonsum beobachtet, während regelmäßige körperliche Aktivität und Sport einen positiven Einfluss haben [5]. Frauen, in deren naher Verwandtschaft Brustkrebserkrankungen aufgetreten sind, tragen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Nur ein kleiner Anteil der Brustkrebspatientinnen trägt vermutlich vererbare Genveränderungen, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Einige, aber längst nicht alle beteiligten Genveränderungen und ihre Auswirkungen sind bekannt. Zusammenhänge mit dem gehäuften Auftreten von Eierstockkrebs in betroffenen Familien werden ebenfalls beobachtet [27]. Etwa 5% aller Mammakarzinome entstehen aufgrund einer erblichen Disposition. Frauen mit Keimbahnmutation in einem der prädisponierenden Gene BRCA1 oder BRCA2 haben ein lebenslanges Risiko von 50-80%, an einem Mammakarzinom, von 60% an einem kontralateralen Mammakarzinom und 10-40% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [28,29].

Dass auch ionisierende Strahlung sich auf das Risiko für Mammakarzinome auswirkt [30], wurde besonders bei der Einführung des Mammographie-Screenings in das gesetzliche Programm zur Brustkrebsfrüherkennung berücksichtigt. Das heißt, Frauen werden in einem bestimmten Risikoalter (50-69

Jahre) untersucht und die Untersuchungsintervalle werden möglichst weit gesetzt (alle zwei Jahre), um die Strahlenbelastung gering zu halten.

2.3 Therapie

2.3.1 Operative Therapie des primären Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms ist heute durch eine Individualisierung des Vorgehens gekennzeichnet, wobei das Ausmaß des operativen Eingriffs in erster Linie vom histopathologischen Befund und vom Wunsch der Patientin bestimmt wird. Zwei prinzipielle Vorgehensweisen bieten sich an:

1. Brusterhaltende Therapie (BET) = Tumorexzision (ggf. in Kombination mit plastisch-chirurgischen Eingriffen) mit Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB = Sentinel Lymph Node Biopsy) und/oder Axilladisektion (ALND) und Strahlentherapie [31].
2. Modifiziert radikale Mastektomie (MRM) oder Mastektomie mit SLNB, ggf. mit simultanem (oder sekundärem) Wiederaufbau [32,33].

Eine Frau, die mit der Verdachtsdiagnose eines Mammakarzinoms konfrontiert wird, erfährt ein schweres psychisches Trauma nicht nur aufgrund der Lebensbedrohung durch die Erkrankung, sondern darüber hinaus auch im Hinblick auf eine drohende Zerstörung ihres Körperbildes [10]. Das Wissen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Operation oder der primären bzw. sekundären Wiederaufbauplastik nach Mastektomie kann wesentlich zur Minderung der psychischen Probleme beitragen [10]. Deshalb gehört es heute zu den Aufgaben der behandelnden Ärzte, ihre Patientinnen frühzeitig über die verschiedenen Therapieformen zu informieren und diese in den Entscheidungsprozess für das am besten geeignete Verfahren in der individuellen Situation einzubeziehen. Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung bezüglich des Überlebens der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) gleichwertig [34-37]. Deshalb sollen alle Patientinnen über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) mit der Möglichkeit einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden. Der Wunsch der Patientin ist entscheidend [38]. Vor allem bei jungen Frauen sollte hier gemeinsam mit der Patientin das optimale Therapiekonzept ausgewählt werden [39].

2.3.2 Adjuvante Radiotherapie

Das Mammakarzinom in den Frühstadien ohne Risikofaktoren kann durch eine Operation mit anschließender Strahlentherapie geheilt werden. Die Mehrzahl der Patientinnen sollte heute laut DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.) brusterhaltend operiert und anschließend einer Strahlentherapie zugeführt werden [Organgruppe Mammakarzinom der DEGRO 2006] [38,39]

In zahlreichen Studien konnte die Gleichwertigkeit von Mastektomie und brusterhaltender Operation gefolgt von adjuvanter Radiotherapie der operierten Mamma bewiesen werden [34-37]. In einer Meta-Analyse der Daten von sieben randomisierten Studien der Early Breast Cancer Trialists' Group [40] war auch nach zehn Jahren eine identische Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen nach Mastektomie im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie (BET – Quadrantektomie oder Lumpektomie) und Strahlentherapie nachweisbar [41]. Ein Verzicht auf die Radiotherapie nach brusterhaltender Operation ließ die Lokalrezidivraten um einen Faktor 3 bis 4 ansteigen, sodass generell nach BET die adjuvante Radiotherapie der gesamten Brust indiziert ist. Diese Aussage gilt sowohl für nodalnegative als auch nodalpositive Patientinnen. Auch die zunehmend durchgeführte adjuvante systemische Therapie trägt zwar zur weiteren Verbesserung der lokoregionären Kontrollraten bei, bedeutet aber keine Änderung der Indikationsstellung für die adjuvante Radiotherapie. Ebenso sollte auch nach einer präoperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie gefolgt von brusterhaltender Operation oder Mastektomie nicht auf eine Radiotherapie, selbst nach Erreichen einer histologisch kompletten Remission, verzichtet werden [42]. Die Indikation und der Umfang der Radiotherapie sollten anhand der initial möglichst genau definierten Tumorausdehnung bzw. Risikokonstellation festgelegt werden. Weiteres Ziel der Radiotherapie ist die Erhöhung der Überlebensrate durch Vermeidung von aus lokoregionären Rezidiven hervorgehenden sekundären Fernmetastasen. Die Erhöhung der Überlebensrate war in der Metaanalyse der vorhandenen randomisierten Studien durch die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group nur deswegen knapp ausgefallen, weil hier auch Studien einbezogen waren, bei denen durch die auf insuffiziente Radiotherapietechnik zurückzuführende erhöhte Kardiotoxizität der positive Einfluss der Radiotherapie

auf die Überlebensrate vermindert oder ins Gegenteil verkehrt war [40]. Whelan et al. [43] konnten in ihrer Metaanalyse der randomisierten Studien nachweisen, dass bei zusätzlicher systemischer Therapie durch die Radiotherapie eine statistisch signifikante Erhöhung der Überlebensquote erzielt wird. In der Auswertung von van de Steene et al. [44], die nur jüngere und ausreichend große randomisierte Studien einschloss, war der Effekt ebenfalls statistisch signifikant.

2.3.3 Primär systemische Therapie

Die primär systemische Therapie (PST) bezeichnet alle medikamentösen Therapieformen, die nach der histologischen Diagnose eines Mammakarzinoms vor Durchführung der operativen Maßnahmen verabreicht werden. Synonym werden die Begriffe „neoadjuvante“, „präoperative“ oder „Induktions“-Therapie verwendet. Seit vielen Jahren ist die PST bei der Behandlung des inflammatorischen und des lokal weit fortgeschrittenen Mammakarzinoms die Therapie der Wahl, um nach der medikamentösen Tumorreduktion möglichst eine Operation in sano zu erreichen [45-48].

In retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz der PST nicht nur die Operabilität verbessert werden konnte, sondern das Ansprechen auf die systemische Therapie mit dem krankheitsfreien Intervall (DFS) und dem Gesamtüberleben (OAS) korrelierte [48-50]. Die Äquieffektivität der PST zur adjuvanten Chemotherapie wurde durch die Resultate der NSABP B-18-Studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) bewiesen [51]. In dieser prospektiv randomisierten Studie erhielten 1.523 Patientinnen mit einem operablen Mammakarzinom je vier Zyklen Doxorubicin/ Cyclophosphamid (60/600 mg/m²) prä- oder postoperativ. Nach einer Nachbeobachtungszeit von neun Jahren betrug die Überlebensrate in der präoperativen Gruppe 69% und in der postoperativen Gruppe 70% ($p = 0,8$). Das DFS betrug bei postoperativ behandelten Patientinnen 53% und präoperativ behandelten Patientinnen 55% ($p = 0,5$), das heißt, die Prognose der Patientinnen ist unabhängig vom Zeitpunkt der systemischen Therapie im Verhältnis zur Operation [51].

Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird heute als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines

multimodalen Therapiekonzeptes angesehen. [45,46,52] Die neoadjuvante Chemotherapie stellt eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, bei denen eine Indikation für eine Mastektomie vorliegt, die aber eine brusterhaltende Operation wünschen [38,52].

2.3.4 Adjuvante Systemtherapie

Seit ihrer Einführung haben sich die adjuvante Hormon- und die adjuvante Chemotherapie über die letzten 25 Jahre zu einem integralen und unverzichtbaren Bestandteil in der Therapie des Mammakarzinoms entwickelt.

Die Wirksamkeit beider Therapieformen wurde in einer großen Anzahl von randomisierten Studien untersucht und immer wieder bestätigt. Die großen Metaanalysen dieser Studien mit zehntausenden Patientinnen durch die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), die in regelmäßigen Abständen ergänzt wurden (zuletzt 2008), unterstreichen die Bedeutung einer adjuvanten Therapie für die Verhinderung von Rezidiven und Todesfällen [53,54].

Allgemeingültige Empfehlungen für den Einsatz der Hormon- und der Chemotherapie, in Abhängigkeit von Risikogruppen werden laufend den neuesten Studienergebnissen angepasst. Nach den Empfehlungen von St. Gallen 2005 und 2007 erfolgt die Risikoeinstufung in 3 Gruppen. Zu der Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko gehören Frauen, die alle folgenden Bedingungen erfüllen müssen: Patientinnen 35 Jahre oder älter, Tumordurchmesser unter 2cm, Grading I, positiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus, negativer HER-2-Status (human epidermal growth factor receptor, in etwa 20 % aller invasiven Mammakarzinome ist dieser Rezeptor stark überexprimiert) und tumorfreie Lymphknoten in der Axilla (N0). Alle anderen Patientinnen sind den Gruppen mit intermediärem oder erhöhtem Rezidivrisiko zuzuordnen.

Bei Frauen mit erhöhtem Risiko und bei Tumoren mit zweifelhafter oder fehlender endokriner Sensitivität ist immer eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Bei Frauen mit intermediärem Risiko und sicher hoher endokriner Sensitivität muss die Sequenz aus Chemotherapie und endokriner Therapie gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie in jedem Einzelfall abgewogen werden. Faktoren ungünstiger Prognose wie Lymphknotenbefall, ungünstiges Grading, Alter unter 35 Jahren, Hormonrezeptorexpression, Tumorgöße begründen im Allgemeinen den Einsatz

einer adjuvanten Chemotherapie [38]. Bei Frauen mit niedrigem Risiko kann auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden, eine adjuvante endokrine Therapie sollte im Allgemeinen dennoch erfolgen [38,55].

2.4 Epidemiologie des Mammakarzinoms

2.4.1 Inzidenz und Mortalität

Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr [1]. Tabelle 1 gibt entsprechend den Schätzungen der WHO einen Überblick für das Jahr 2002 über die Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich (Auswahl) [1]. Bezüglich Inzidenz und somit auch Mortalität bestehen weltweit erhebliche Unterschiede zwischen den Kontinenten. Vor allem anhand der altersstandardisierten Raten (ASR Welt) ist der Unterschied zwischen den so genannten „more developed countries“ und den „less developed countries“ zu Gunsten der Letzteren zu erkennen (Tabelle 1).

Die Gemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister (GEKID) und das Robert Koch-Institut geben rund 57.000 Neuerkrankungsfälle für das Jahr 2004 an, das sind 27,8% aller weiblichen Krebserkrankungen [56].

Die Vollständigkeit der Erkrankungsmeldungen der Krebsregister in Deutschland hat seit 1980 zugenommen. In den Jahren zwischen 2002 und 2004 wurden in vier Bundesländern mindestens einmal mehr als 95% aller bei Frauen aufgetretenen Krebskrankheiten und in fünf Bundesländern mehr als 95% aller bei Männern aufgetretenen Krebskrankheiten erfasst. Brustkrebs bei Frauen wird an die bevölkerungsbezogenen Krebsregister in Deutschland besonders vollzählig gemeldet. Die epidemiologischen Krebsregister in den 13 Bundesländern mit flächendeckender Krebsregistrierung erfassten bis auf zwei Ausnahmen mehr als 90% aller Brustkrebserkrankungen der Frauen im jeweiligen Einzugsbereich [56].

Auch bezüglich der Mortalität ist Brustkrebs in Deutschland die häufigste Krebstodesursache bei Frauen (vor Darmkrebs, Lungenkrebs, Pankreas-, Magen- und Eierstockkrebs). Die Zahlen stützen sich auf die Daten der amtlichen Todesursachenstatistik. Für das Jahr 2006 werden 17.286 Sterbefälle aufgrund eines Mammakarzinoms berichtet. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 17,5% [56].

Tabelle 1: Absolute und Altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz (ASR Welt) und Mortalität im Internationalen Vergleich (Schätzungen für das Jahr 2002) [1]

Land / Kontinent	Inzidenz (absolut)	Inzidenz (ASR)	Mortalität (absolut)	Mortalität (ASR)
Welt	1 151 298	37,4	410 712	13,2
„more developed countries“	636 128	67,8	189 765	18,1
„less developed countries“	514 072	23,8	220 648	10,3
Südafrika	6 474	33,4	3 130	16,3
Ostafrika	15 564	19,5	10 974	14,1
Westafrika	21 397	27,8	14 833	19,6
Zentralafrika	5 173	16,5	3 711	12,1
Südamerika	75 907	46,0	24 681	15,1
Mittelamerika	14 240	25,9	5 679	10,5
Nordamerika	229 631	99,4	48 239	19,2
Ostasien	167 525	20,6	47 866	5,8
Japan	32 245	32,7	9 178	8,3
Süd-/Zentralasien	133 802	21,8	67 165	11,1
Zentral-/Osteuropa	100 262	46,6	45 310	17,9
Nordeuropa	62 425	82,5	19 789	22,6
Südeuropa	72 458	62,4	24 617	18,1
Westeuropa	125 604	84,6	39 297	22,3
Deutschland	55 689	79,8	17 994	21,6

ASR steht für „Age Standardised Rate“, hier Weltstandard.

Absolute und relative Häufigkeiten von Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungsaufbau der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Die altersspezifischen Raten werden daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet, um Vergleichbarkeit zu erreichen. Diese standardisierten Raten beziehen sich auf 100 000 Personen, deren Altersverteilung einem realen oder geschätzten Bevölkerungsaufbau entspricht, z.B. geschätzte Weltbevölkerung für den so genannten Weltstandard, geschätzte Europabevölkerung für den Europastandard, Bevölkerungsaufbau von 1987 für den BRD-Standard.

Die Erkrankungsrate (Inzidenz) für Deutschland (ASR Weltstandard: 79,8) liegen im europäischen Vergleich im mittleren Bereich. In Belgien (ASR Weltstandard: 92,0), Frankreich (ASR Weltstandard: 91,9) und Dänemark (ASR Weltstandard: 88,7) ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit höher, in südeuropäischen Ländern wie Spanien (ASR Weltstandard: 50,9), Griechenland (ASR Weltstandard: 51,6) und Portugal (ASR Weltstandard: 55,5) teilweise deutlich niedriger [57]

Auffällig ist, dass die Erkrankungsrate aus Schleswig-Holstein im bundesweiten Vergleich hoch liegt, sich aber auf dem Niveau der dänischen Nachbarn bewegt [56].

2.4.2 Altersspezifische Inzidenz

Die häufig zu findende Aussage, der Altersgipfel der Brustkrebserkrankung liege zwischen 55 und 70 Jahren (s. Abbildung 1), geht von der absoluten Zahl aus und

ist richtig, spiegelt aber nicht die stetige relative Zunahme der Erkrankungshäufigkeit ab dem vierten Lebensjahrzehnt wieder. Das heißt, die höchste Altersgruppe hat das größte Neuerkrankungsrisiko (s. Tabelle 2).

In der Tabelle 2 sind die Brustkrebsbedingten Inzidenz- und Mortalitätsraten für 2004 angegeben (Zahl der Sterbefälle an Brustkrebs je 100.000 Frauen in Deutschland nach Angaben des Statistischen Bundesamtes, Europastandard). In Abbildung 2 sind die Angaben zu Inzidenz und Mortalität für Schleswig-Holstein aus dem Jahr 2006 enthalten [58]. Zu beachten ist, dass die Mortalität bis zur letzten Altersklasse ansteigt.

Tabelle 2: Brustkrebsinzidenz und Mortalität nach Altersgruppen in Deutschland 2004, ICD-10 C50, Fälle pro 100.000 Frauen [56]

Alter in Jahren	Frauen	
	Inzidenz	Mortalität
bis unter 15	0,0	0,0
15 bis unter 35	9,0	1,0
35 bis unter 40	53,0	7,0
40 bis unter 45	105,4	15,4
45 bis unter 50	167,9	25,5
50 bis unter 55	221,1	39,7
55 bis unter 60	286,9	58,3
60 bis unter 65	299,1	75,8
65 bis unter 70	303,2	89,7
70 bis unter 75	275,9	101,7
75 bis unter 80	283,7	129,2
80 bis unter 85	278,2	162,2
85 und älter	231,8	223,5
Rohe Rate	135,8	41,7
Standardisierte Rate (<i>Europastandard</i>)	104,2	26,8

Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004, ICD-10 C50
 Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen

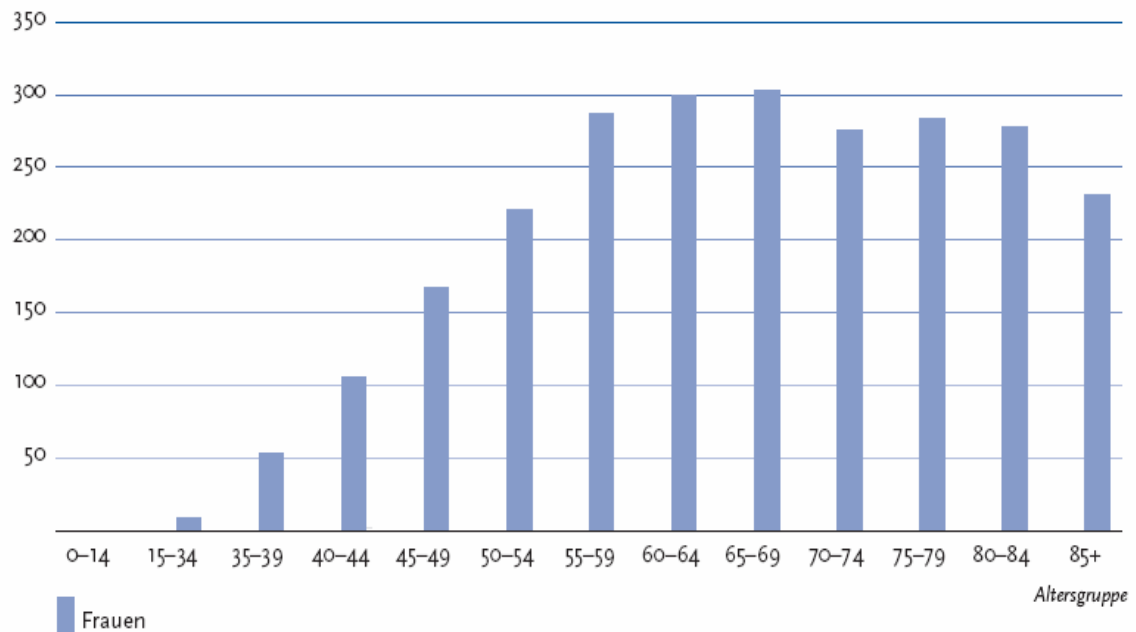


Abbildung 1: Altersspezifische Inzidenz in Deutschland im Jahr [56]

Tabelle 3: Inzidenz und Mortalität in Schleswig-Holstein 2006 (ICD-10 C50) [58]

	Inzidenz Neuerkrankungen		Mortalität Sterblichkeit	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Fallzahl	18	2.659	5	648
Erwartete Fallzahl 2009	15-25	2.590-2.720	10-25	600-640
Anteil an Krebs gesamt		33,1%		18,4%
Erkrankungs- bzw. Sterbealter (Median)		65		70
Carcinomata in situ	1	199		
Geschlechterverhältnis	1 : 147,7		1 : 129,6	
Raten (/100.000)				
Rohe Rate		183,7		44,8
Weltstandard		95,5		19,7
Europastandard		131,6		28,4
Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der letzten 9 Jahre (AAPC)		- 1,0 *		- 2,0 *
Kumulative Inzidenz bzw. Mortalität (0-74 Jahre)		11,0		2,3
Qualitätsindikatoren				
HV		88,9%		
M/I		0,24		
DCO-Fälle	4	272		
DCO-Rate	22,2%	10,2%		
Deutschland (Inzidenz 2004, Mortalität 2006)				
Fallzahl, Anteil an Krebs gesamt		57.230 27,8%		17.286 17,5%
Erkrankungs- bzw. Sterbealter (Median)		63		72
Altersstandardisierte Rate (Europastandard)		104,2		25,5

* statistisch signifikant

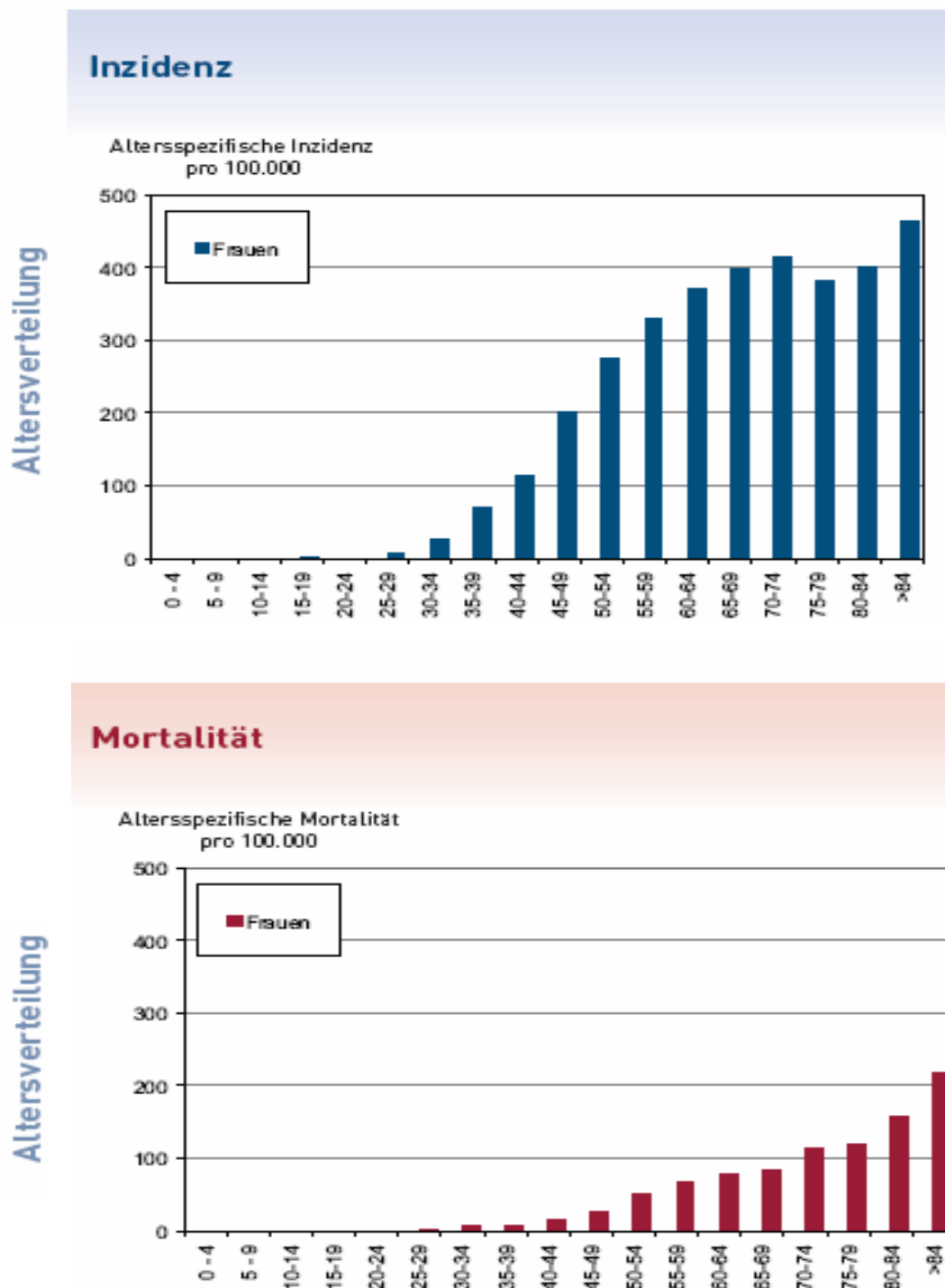


Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz und Mortalität in Schleswig-Holstein (ICD-10 C50) [58]

2.4.3 Zeitliche Trends

Die Brustkrebsinzidenz steigt in Deutschland seit 1970 stetig an, während die Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre leicht sinkt, s. Tabelle 4 [56].

Die Früherkennung von Brustkrebs (Sekundärprävention) ist neben der weiteren Verbesserung der Therapie die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung zu optimieren, infolge dessen die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Das Ziel dabei ist die Entdeckung von Mammakarzinomen als präinvasive Form oder als frühes invasives Stadium, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate bei adäquater Therapie bei über 90% liegt [59-62]. Der zunehmende Nachweis präinvasiver Befunde lässt dabei auf einen präventiven Beitrag zur Senkung der zukünftigen Inzidenz hoffen [63]. Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich [61,64,65].

Tabelle 4: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs in Deutschland 1970-2000 (Europa-Standardbevölkerung) Inzidenz/Mortalität pro 100.000 Frauen [56]

Jahr	Geschätzte Inzidenz	Inzidenz Saarland	Inzidenz DDR	Mortalität, Deutschland
1970		71,6	47,1	27,6
1971		58,6	47,3	27,9
1972		66,8	47,0	28,1
1973		64,7	47,1	28,5
1974		78,9	49,9	29,3
1975		77,6	52,0	29,2
1976		75,0	51,7	29,8
1977		78,3	53,7	29,0
1978		75,3	53,1	29,1
1979		71,0	54,5	30,3
1980		75,8	54,0	29,9
1981		73,6	58,3	30,8
1982		83,6	59,6	30,8
1983		83,1	59,3	31,6
1984		79,6	62,1	30,9
1985		80,3	59,8	32,1
1986		79,0	60,5	32,7
1987		76,8	64,5	33,1
1988		85,4	66,1	33,4
1989		83,1	61,5	32,9
1990	95,8			32,9
1991	97,6			32,0
1992	98,9			31,9
1993	99,6			32,1
1994	99,7			31,2
1995	99,1			31,7
1996	97,9			31,7
1997	96,1			30,3
1998	93,8			28,8
1999	91,0			28,5
2000	87,8			28,3

2.4.4 Prognose

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Brustkrebspatientinnen betragen mittlerweile, über alle Stadien betrachtet, 81% [56]. Niedrige Stadien gehen dabei mit einer günstigeren Prognose einher (siehe auch Tab. 5) [66]. Im Zeitlichen Verlauf ist in Tabelle 5 eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit zu erkennen. Zum Beispiel war die relative Überlebenswahrscheinlichkeit 9 Jahre nach Diagnosestellung im Jahr 1978-1986 für ein T1-Karzinom noch 82,6% während die Überlebenswahrscheinlichkeit 1996 bis 2002 für die gleiche Tumorgroße 93% betragen (s. Tabelle 5).

Die relative Überlebensrate setzt das Überleben an Krebs Erkrankter in Relation zum Überleben der allgemeinen Bevölkerung, welches anhand von Sterbetafeln entsprechend der Alters- und Geschlechtsstruktur geschätzt wird. Eine relative Überlebensrate von 100% bedeutet, dass die Sterblichkeit unter den Erkrankten genauso hoch ist wie die Sterblichkeit der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters.

Tabelle 5: Relative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Tumorstadium (Quelle: Tumorregister München des Tumorzentrums München am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie, Epidemiologie (IBE)) [56]

Relative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Tumorstadium, in Jahren nach Diagnosestellung

N=26.602

Quelle: Tumorregister München des Tumorzentrums München am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie, Epidemiologie (IBE)

Jahre nach Diagnosestellung	T1			T2			T3		
	1978-1986	1987-1995	1996-2002	1978-1986	1987-1995	1996-2002	1978-1986	1987-1995	1996-2002
0	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
0	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	99,9 %
0,5	100,1 %	100 %	100,1 %	99,6 %	99,9 %	99,8 %	97,2 %	96,9 %	94,7 %
1	100 %	99,9 %	100,3 %	97,9 %	98,8 %	98,7 %	93,2 %	90,3 %	89,8 %
2	98,7 %	99,0 %	99,7 %	92,4 %	93,6 %	95,3 %	79,7 %	79,0 %	77,7 %
3	95,7 %	97,3 %	99,0 %	86,7 %	88,0 %	90,4 %	70,0 %	67,6 %	69,0 %
4	92,9 %	94,8 %	97,7 %	80,4 %	82,5 %	86,1 %	60,5 %	59,3 %	62,1 %
5	91,3 %	92,4 %	96,6 %	76,9 %	78,2 %	81,6 %	52,3 %	52,7 %	54,9 %
6	89,2 %	90,2 %	94,8 %	72,9 %	74,5 %	78,6 %	48,3 %	47,1 %	50,1 %
7	86,6 %	88,1 %	93,3 %	69,1 %	71,2 %	75,9 %	45,3 %	43,2 %	46,2 %
8	83,7 %	86,3 %	92,3 %	67,1 %	68,1 %	73,5 %	42,8 %	39,6 %	41,8 %
9	82,6 %	85,1 %	93,0 %	64,0 %	64,9 %	73,3 %	38,3 %	36,6 %	38,0 %
10	81,6 %	83,2 %		61,8 %	62,4 %		36,2 %	34,4 %	
11	79,8 %	82,4 %		60,1 %	60,0 %		33,6 %	33,5 %	
12	78,3 %	81,0 %		57,6 %	56,7 %		31,9 %	32,0 %	
13	75,8 %	79,1 %		55,6 %	54,6 %		30,2 %	29,7 %	
14	74,1 %	77,7 %		53,8 %	51,8 %		27,8 %	27,0 %	
15	72,5 %	75,9 %		51,6 %	50,2 %		26,3 %	22,6 %	
16	70,6 %	75,4 %		50,2 %	47,3 %		25,5 %	21,0 %	
17	69,0 %	73,5 %		47,9 %	46,2 %		23,4 %	21,3 %	
18	67,4 %	72,7 %		45,8 %	46,4 %		23,1 %	21,7 %	
19	66,1 %			44,5 %			22,0 %		
20	64,7 %			43,3 %			22,5 %		
21	62,0 %			41,5 %			20,3 %		

Die Bestimmung von Prognosefaktoren beim Mammakarzinom hat das Ziel, den Krankheitsverlauf für die individuelle Patientin prospektiv möglichst genau abzuschätzen. Zu den als Prognosefaktoren in Frage kommenden Faktoren

gehören das Ausbreitungsstadium des Tumors (pTNM-Status), das Wachstumsmuster (histopathologischer Typ, Grading; vgl. Kapitel 2.1.) und weitere biologische Kriterien (Vorhandensein von Steroidhormonrezeptoren, Proliferationskinetik, Expressionsmuster tumorassoziierter Antigene etc.). Übereinstimmend werden in den Consensus-Statements der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie AGO [67], St. Gallen (10., bzw.11. Konsensuskonferenz 2007 [68] bzw. 2009 [69]), American Association of Clinical Oncology (ASCO 1996) und EORTC Receptor and Biomarker Group (1995) folgende Prognosefaktoren zur routinemäßigen Bestimmung empfohlen: Tumorgroße, Nodalstatus, histologischer Typ, Grading, und Steroidhormonrezeptorstatus. Die aktuelle S3-Leitlinie unter U.-S. Albert für die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen Konzertierte Aktion Brustkrebs Früherkennung in Deutschland [38] nennt zusätzlich als prognostische Faktoren für das Auftreten eines lokalen/ lokoregionalen Rezidivs nach modifiziert radikaler Mastektomie oder brusterhaltender Therapie den Resektionsstatus (R0/R1/R2) sowie die Fokalität (unifokal > multifokal > inflammatorisch).

Bis heute ist der axilläre Lymphknotenstatus beim Mammakarzinom der stärkste Prognosefaktor für Rezidiv und Überleben. Hierbei korreliert die Anzahl der befallenen Lymphknoten direkt mit dem Risiko des Rezidivs und des Todes. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall [70]. Auch morphologische Kriterien sind von hoher prognostischer Bedeutung. Definierte Sonderformen, wie zum Beispiel tubuläre, papilläre und muzinöse Karzinome, haben eine signifikant bessere Prognose als duktale Karzinome. Ein peritumoraler Tumoreinbruch in die Lymph- oder Blutgefäße weist auf eine schlechte Prognose hin. Weiterhin besteht eine eindeutige Abhängigkeit zwischen dem histologischen Grading und dem rezidivfreien Überleben [71].

2.5 Brustkrebsfrüherkennung

2.5.1 Früherkennung und rechtliche Grundlage in Deutschland

Behandlungs- und Heilungsmöglichkeiten sind besser, je eher eine Krankheit erkannt wird. Der Zweck von Früherkennungsuntersuchungen ist, eine Krankheit in einem frühen, noch vorklinischen Stadium zu erfassen, um sie besser behandeln und dadurch die krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität senken zu können [72]. Die gesetzlichen Krankenkassen bieten ihren Versicherten so genannte Früherkennungsuntersuchungen an. Diese sind ein wesentlicher Teil der Prävention bzw. Krankheitsvorbeugung.

Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchungen sind im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms gemäß §25 SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch) Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen. Grundsätzlich haben alle gesetzlich versicherten Frauen ab 30 Jahre ohne obere Altersbeschränkung einen jährlichen Anspruch auf eine Brustkrebsfrüherkennungsmaßnahme. Diese beinhaltet das Abtasten der Brustdrüse und der regionalen Lymphknoten einschließlich der ärztlichen Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung.

Seit Anfang 2004 ist das o.g. Krebsfrüherkennungsprogramm hinsichtlich der Brustkrebsfrüherkennung um das Mammographie-Screening für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren - auf Basis der Vorgaben der „Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung des Mammographie-Screenings“ [6] – erweitert worden.

2.5.2 Indikationsbezogene Diagnostik

Der Bereich der indikationsbezogenen Diagnostik steht allen Frauen zur Verfügung, die nicht zur Teilnahme am Screening berechtigt sind. Im Gegensatz zum Mammographie-Screening ist die indikationsbezogene Diagnostik in Deutschland weitgehend unregelt und nicht qualitätsgesichert [Quelle: Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach §135 Abs. 2 SGB V zur indikationsbezogenen Mammographie (Mammographie-Vereinbarung) DARIS NR. 1003751762 vom 08.12.2006 (Anlage zum BMV-Ä [3] und EKV [3])].

2.5.3 Indikationsbezogene Diagnostik in Schleswig-Holstein

2.5.3.1 Das Modellprojekt Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik „QuaMaDi“

QuaMaDi steht für Qualität in der Mamma-Diagnostik und wurde als Modellprojekt zur frühzeitigen Brustkrebserkennung mit Hilfe der Mammographie im Jahr 2001 begonnen. Durch QuaMaDi soll die Diagnostik bei Brustkrebsverdacht durch eine qualitätsgesicherte diagnostische Kette verbessert werden. Das Projekt setzt dabei hauptsächlich auf organisatorische Verbesserungen der Diagnostik, wie etwa das Vier-Augen-Prinzip, bei dem eine Diagnose stets von zwei Ärzten unabhängig voneinander anhand der Röntgenbilder erstellt wird. Ein Frauenarzt führt die Eingangsuntersuchung durch und stellt die Indikation zur Mammographie. Ein Radiologe führt die Mammographie und gegebenenfalls einen Ultraschall durch und befundet die Aufnahmen. Anschließend erhält ein zweiter Facharzt die Unterlagen und stellt eine eigene, unabhängige Diagnose. Wenn die beiden Ergebnisse voneinander abweichen, klären Experten im Mammazentrum die Röntgenbilder ab und schließen ggf. weitere Diagnostik (Assessmentuntersuchungen) an.

Primäres Ziel des Modellvorhabens (nach §63 SGB V) war es, für die indikationsbezogene Mammadiagnostik ein prozessorientiertes Qualitätsmanagement auf der Basis internationaler Richtlinien („European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“)[6] mit begleitender Evaluation in die bestehende Versorgung zu implementieren. Die bisher übliche Diagnostik bei Brustkrebsverdacht sollte qualitätsgesichert und verbessert werden.

Das Projekt begann als Modellvorhaben nach §§63ff. SGB V. Im Sozialgesetzbuch V -gesetzliche Krankenversicherung-, drittes Kapitel „Leistungen der Krankenversicherung“ findet man im zehnten Abschnitt „Weiterentwicklung der Versorgung“: §63 „Grundsätze“, §64 „Vereinbarungen mit Leistungserbringern“ und §65 „Auswertung der Modellvorhaben“ sowie §65b „Förderung von Einrichtungen zur Verbraucher- und Patientenberatung“ eine gesetzliche Grundlage für die Durchführung von Modellvorhaben.

Damit ist es den Krankenkassen und ihren Verbänden möglich, „zur Verbesserung der Qualität und der Wirtschaftlichkeit der Versorgung Modellvorhaben“ „zu Leistungen zur Verhütung und Früherkennung von Krankheiten“ durchzuführen. „QuaMaDi“ ist ein gemeinsames Projekt der Krankenkassen, der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein, der Berufsverbände der Gynäkologen und der Radiologen, dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Mammazentrum Kiel) als Referenzzentrum sowie dem Institut für Krebsepidemiologie e.V. in Lübeck. QuaMaDi steht unter der Schirmherrschaft des Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Verbraucherschutz Schleswig-Holstein. Das Projekt QuaMaDi funktioniert in der bestehenden Versorgung. Das Mammographie-Screening stellt hingegen einen eigenen Versorgungssektor dar.

2.5.3.2 Ablauf im Projekt QuaMaDi

Der Ablauf von QuaMaDi verläuft nach einem dreistufigen Schema (s. Abbildung 3).

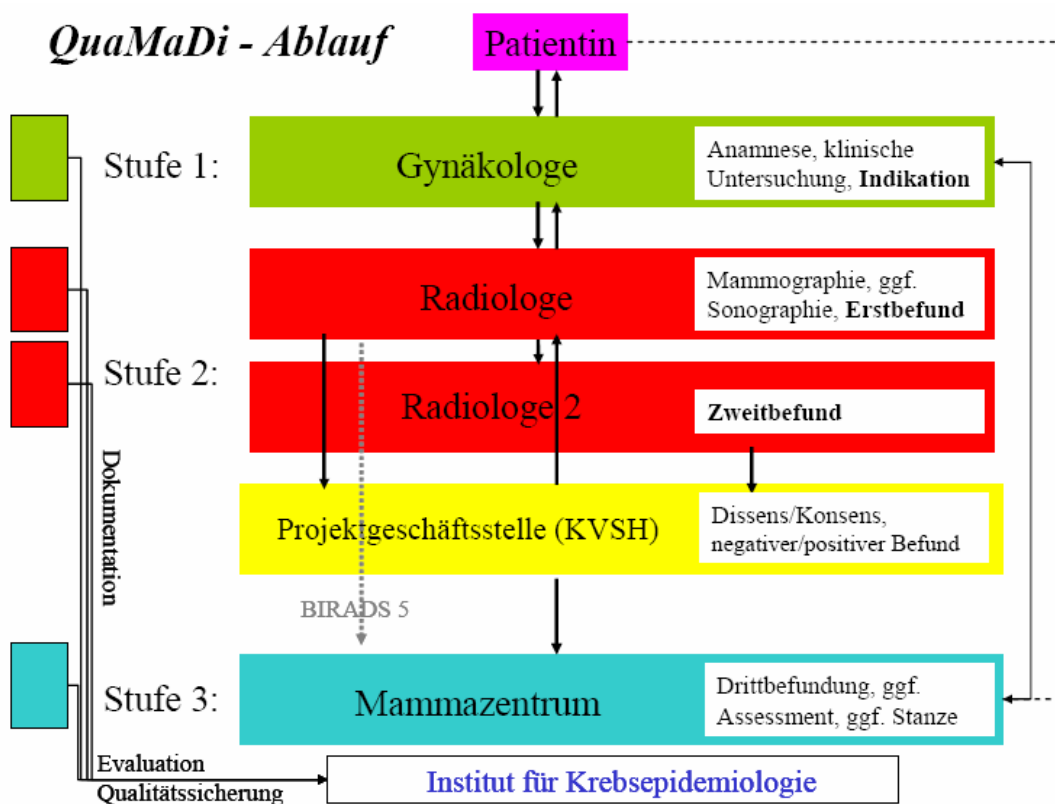


Abbildung 3: Schematischer Ablauf der qualitätsgesicherten Mammadiagnostik in Schleswig-Holstein

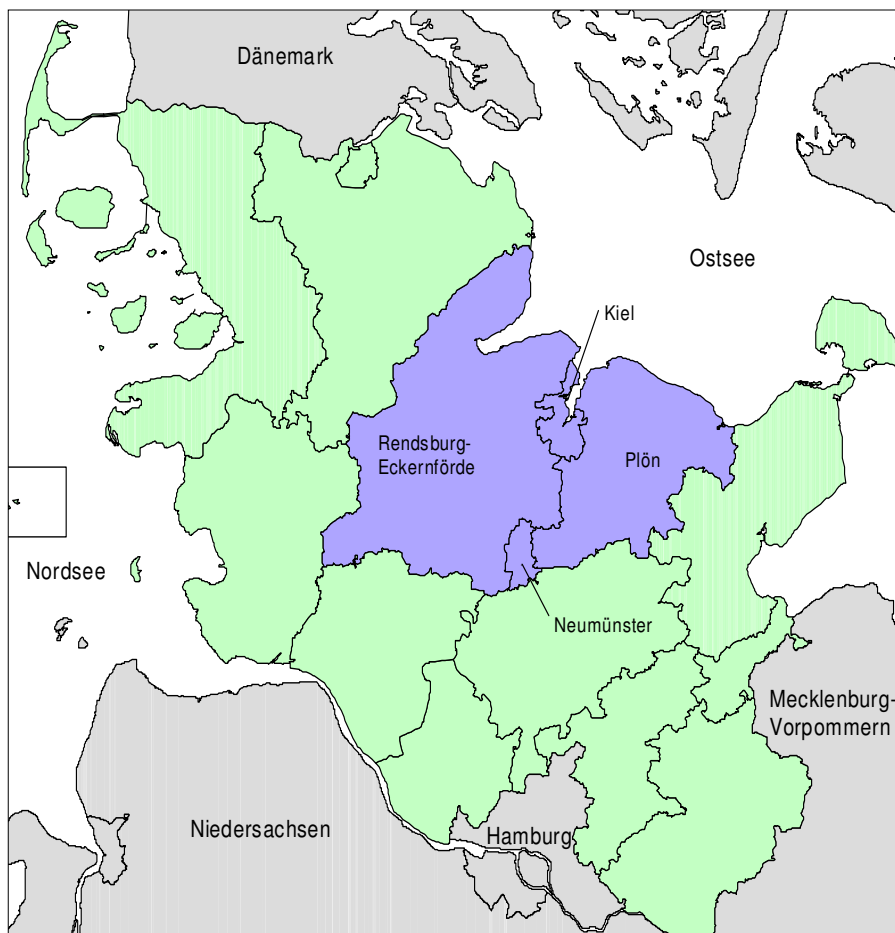
Stufe 1: Die Patientinnen der beteiligten Krankenkassen werden standardisiert gynäkologisch untersucht. Der niedergelassene Gynäkologe stellt die Indikation.

Stufe 2: Anschließend wird eine diagnostische radiologische Mammographie durch zwei unabhängige Radiologen befundet [73].

Stufe 3: Urteilt auch nur ein Radiologe unklar über das Bild–(BI-RADS 4-5, malignitätsverdächtig bis maligne) oder herrscht Dissens (BI-RADS 1/2 versus 3; BI-RADS 1/2/3 versus 4; BI-RADS 1/2 versus 4/5; BI-RADS 3 versus 4/5), folgt eine weitere Abklärung in einem Mammazentrum.

2.5.3.3 Beteiligte Ärzte in der KERN-Region

Die Abkürzung KERN-Region steht für die am Projekt beteiligten Städte Kiel, Eckernförde, Rendsburg, Neumünster und Plön (s. Abb. 4). 82 niedergelassene Gynäkologen, 4 radiologisch tätige Gynäkologen und 21 radiologische Praxen aus dieser Region nahmen unter der Projektleitung der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein teil.

Abbildung 4: Landkarte von Schleswig-Holstein (die Modellregion ist farbig hinterlegt)

2.5.3.4 Das Mammazentrum in Kiel

Das erste deutsche Mammazentrum ist seit 1996 an der Universitätsfrauenklinik in Kiel etabliert. Es ist eine interdisziplinär arbeitende Einrichtung. Vorsorge, Früherkennung, Behandlung, Nachsorge und Beratung bei Brustkrankungen werden von verschiedenen Fachrichtungen, die sich mit Brustkrankungen beschäftigen, in einem Zentrum betreut.

2.5.4 Mammographie als Teil der Diagnosekette

Die Mammographie ist ein Untersuchungsverfahren mittels Röntgenstrahlen, bei dem die ganze Brustdrüse bildgebend dargestellt wird. Der Einsatz der Mammographie wird im Rahmen der Röntgenverordnung (in der Fassung der Bekanntmachung vom 30.04.2003, Bundesgesetzblatt, 604) [74] geregelt, wobei die Indikation zum Einsatz von Röntgenstrahlen durch den Arzt gestellt wird. Diese ist dann gerechtfertigt, wenn der gesundheitliche Nutzen der Anwendung das

Strahlenrisiko überwiegt. Die ZÄS (Zentraler Erfahrungsaustausch der Ärztlichen Stellen) hat die Indikationen zur indikationsbezogenen Mammographie in einer Indikationsliste zusammengefasst (s. Tabelle 6).

Die Röntgenverordnung (insbesondere §23) macht deutlich, dass in jedem Einzelfall eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden der Strahlenanwendung am Menschen zu erfolgen hat. Eine Untersuchung ist dann zulässig, wenn es individuell gilt, ein konkretes Verdachtsmoment einer Erkrankung oder eines Körperschadens diagnostisch abzuklären oder zusätzliche Informationen über eine Erkrankung oder einen Körperschaden zu gewinnen. Die Durchführung von Reihenuntersuchungen (Mammographie-Screening) wurde mit Änderung des §25 Absatz 1 Satz 2 der Röntgenverordnung 2003 zugelassen, wenn für den einzubeziehenden Personenkreis die Voraussetzungen vorliegen. Somit ist auch für das Mammographie-Screening eine rechtfertigende Indikation nach §23 nötig [75]. Die Indikation zur Anwendung von Röntgenstrahlen ist, je jünger die Personen sind, umso zurückhaltender zu stellen. Dies gilt auch für die Mammographie, insbesondere dann, wenn durch andere Verfahren eine primäre Abklärung möglich ist.

Tabelle 6: Indikationen zur indikationsbezogenen Mammographie (Zentraler Erfahrungsaustausch der Ärztlichen Stellen)

Klinik	Indikation	Bemerkungen
< 50 Jahre, asymptomatisch - auch nach OP eines benignen Tumors	nein	Analog SSK J1
50-70 Jahre asymptomatisch - auch nach OP eines benignen Tumors	nein	Screening (analog SSK J2)
> 70 Jahre asymptomatisch	ja	Risiko erhöht, Strahlenbelastung vernachlässigbar
Familiär erhöhte Disposition	ja	Analog SSK J3. a) 1 Mammatumor bei Verwandten 1. oder 2. Grades oder b) 2 Mammatumore bei Verwandten 3. und 4. Grades c) Ovarial-Ca. bei Verwandten 1. Grades
Hochrisikopatienten	ja	Analog SSK J4
jedes Alter: unklarer Tastbefund und/oder positiver Sonographiebefund	ja	Analog SSK J5, J6 und J9
Mastopathie	nein	
Mastodynie bds.	nein	
zyklusabhängige beidseitige Beschwerden	nein	
Mastodynie einseitig	ja	Analog SSK J5 und J6
Histologisch definierte Risikoläsionen	ja	ADH, SDA, CLIS
Sekretion aus der Mamille	ja	Analog SSK J8
Z.n. Mamma-Op. (gutartig)	nein	ggf. einmalige Nachkontrolle
Z.n. Mamma-Ca. (invasiv und noninvasiv)	ja	Analog SSK J10 und J11
Entzündliche Veränderungen, Mastitis/Abszess	ja	Analog SSK J5 und J6
Neu aufgetretene Veränderungen an der Mamille und/oder Haut	ja	z.B. Mamillenretraktion Apfelsinenhaut, Plateau etc.
Karzinophobie	???	Bisher nicht abschließend bewertet. Keine Indikationsempfehlung.

2.5.5 Mammasonographie

Die Mammasonographie stellt mittlerweile einen festen Bestandteil in der weiteren Abklärung von klinischen und mammographischen Befunden und zur sicheren Diagnostik von Zysten dar. Beim Brustkrebs-Screening ist der Ultraschall der Mammographie jedoch nachgeordnet. Durch die ständige Weiterentwicklung der Leistungsfähigkeit der Ultraschallgeräte mit besserer Bildqualität, Kontrast- und räumlicher Auflösung ist der Ultraschall in der Lage, vorwiegend kleine invasive Mammakarzinome zu finden, die im Median nicht größer sind als die durch die Mammographie entdeckten. Nicht zuletzt durch diese Leistungsfähigkeit empfiehlt sich der Ultraschall auch als die bevorzugte Methode zur Steuerung perkutaner Punktions- und Biopsiemethoden sowie zur präoperativen Lokalisation von Herdbefunden [10].

Folgende Indikationen wurden in großen klinischen Studien erarbeitet [76-79] und in den S3-Leitlinien Brustkrebs-Früherkennung empfohlen:

- Sichere Diagnose der einfachen Zyste
- Ergänzende Differenzialdiagnose mammographischer Herdbefunde, die teilweise oder auch vollständig durch mammographisch dichte Parenchymstrukturen überlagert werden
- Ergänzende Diagnostik bei mammographisch dichtem Drüsenkörper
- Abklärung von Tastbefunden mit unklarem Mammographiebefund
- Erste bildgebende Untersuchungsmodalität zur Abklärung von Tastbefunden bei jungen Frauen < 40, in der Schwangerschaft und Laktationsperiode
- Komplementäre Mammadiagnostik: Mammographische Befunde BI-RADS 0, III, IV und V
- Sonographische Steuerung interventioneller Maßnahmen (Feinnadelpunktion, Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie; präoperative Lokalisation)

Die Umsetzung gesicherter Indikationen für die tägliche Routinediagnostik setzt die Anwendung allgemein gültiger Geräte- und Untersuchungsstandards voraus.

Im Rahmen einer Studie mit den Daten aus dem QuaMaDi-Patientinnenkollektiv untersuchten Schaefer et al. [80], wie viele Karzinome bei symptomatischen oder Hochrisikopatientinnen nach unauffälligem klinischen und radiologischen Untersuchungsbefund mittels Ultraschall entdeckt werden konnten. Dabei wurden bei Patientinnen mit hoher Dichte des Brustdrüsengewebes (ACR III und IV) [81] ,

die ein erhöhtes Karzinomrisiko haben [82], laut Autoren 15,9% ($p < 0,01$) Karzinome mittels Ultraschall gefunden. Unabhängig von der Beschaffenheit des Drüsengewebes wurden zusätzlich 12,8% Karzinome ($p < 0,01$) durch Mammographie plus Mammasonographie (verglichen mit Mammographie allein) gefunden.

2.5.6 MRT

Eine aktuelle Studie existiert von Kuhl aus Bonn [83] zum Aussagewert der Magnetresonanztomografie (MRT), die als das treffsicherste bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik gilt [84]. Die Ergebnisse dieser Studie im Hinblick auf die Treffsicherheit der MRT beziehen sich laut der für die Einführung des Screenings verantwortliche Kooperationsgemeinschaft Mammografie-Screening – eine gemeinsame Einrichtung der Krankenkassen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung - jedoch nur auf die Diagnostik der Brustkrebsvorstufe duktales Carcinomata in situ (DCIS).

Im Rahmen der Mammakarzinom-Früherkennung sind die Einsatzgebiete für die dynamische Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie evaluiert worden [10]. Demnach sind die Indikationen für die Untersuchung im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung:

- Screening bei Hochrisikopatientinnen
- Staging vor geplanter Therapie bei Mammakarzinom.

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität bildgebender Verfahren bei Hochrisikopatientinnen

	Mammographie	Mammasonographie	Mamma-MRT
Kuhl et al 2000 [84]	Sensitivität 33% Spezifität 93%	Sensitivität 33% Spezifität 80%	Sensitivität 100% Spezifität 95%
Warner et al 2001 [85]	Sensitivität 43% Spezifität 99%	Sensitivität 50% Spezifität 93%	Sensitivität 86% Spezifität 91%
Podo et al 2002 [86]	Sensitivität 13% Spezifität 100%	Sensitivität 13% Spezifität 100%	Sensitivität 100% Spezifität 99%

Die Tabelle 7 zeigt die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen bildgebenden Verfahren aus drei Studien bei Hochrisikopatientinnen. Die Sensitivität der MRT lag mit 86–100% (Youden-Index als Testgütekriterium 0,77-0,99) bei allen Studien

ganz deutlich über der Karzinomentdeckungsrate von Mammographie (13–43%, Youden-Index 0,13-0,42) und (soweit eingesetzt) Ultraschall (13–50%, Youden-Index 0,13-0,43).

2.5.7 Mammographie-Screening

Die Mammographie ist für Patientinnen ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko die beste Screening-Methode [87]. Ziel des Screenings (engl. = Siebung, Durchleuchtung) ist es, bei asymptomatischen Personen eine mögliche Erkrankung in einem frühen und daher noch potenziell heilbarem Stadium zu entdecken (Sekundärprävention). Die Aufgabe des Screenings ist die Suche nach Auffälligkeiten und nicht die definitive Diagnose.

Wilson und Jungner [88] veröffentlichten 1968 zehn Kriterien für ein sinnvolles Screening-Programm, die als Leitlinien der WHO noch heute gelten:

1. Die Krankheit sollte ein wichtiges gesundheitliches Problem sein.
2. Es sollte eine Therapie geben/ die Krankheit behandelbar sein.
3. Passende Einrichtungen für Diagnostik und Therapie sollten vorhanden sein.
4. Es sollte Vorstufen der Erkrankung geben.
5. Es sollte eine passende Untersuchung für die Erkrankung geben.
6. Der Test sollte von der Bevölkerung angenommen werden.
7. Der natürliche Krankheitsverlauf der Erkrankung sollte ausreichend bekannt sein.
8. Es sollte klar sein, wer behandelt wird.
9. Die Gesamtkosten für die Erkennung der Erkrankung sollten ökonomisch im Verhältnis zum medizinischen Kostenaufwand im Gesundheitssystem stehen.
10. Screening sollte ein kontinuierlich veränderbarer Prozess bleiben.

Im Einzelnen sind die wichtigsten Voraussetzungen für ein Screeningprogramm nach Beaglehole [89]: die Erkrankung sollte ernst sein, es sollte eine hohe Prävalenz vorklinischer Stadien der Krankheit vorhanden sein, der natürliche Krankheitsverlauf sollte verstanden sein, und es sollte eine lange Zeitspanne

zwischen ersten Anzeichen der Krankheit und der symptomatischen Erkrankung liegen.

Ansprüche an den diagnostischen Test sind hohe Sensitivität und Spezifität, der Test soll einfach und preiswert, sicher und akzeptabel und zuverlässig sein.

Für die Diagnose und Behandlung gilt ferner, dass in geeigneten Einrichtungen für das Screeningprogramm eine effektive, akzeptable und sichere Behandlung ermöglicht wird.

In Deutschland sind Frauen der Altersgruppe 50-69 Jahre, die keine Brustkrebs-assoziierten Symptome aufweisen und die keine Hochrisikopatientinnen (familiäre Belastung, Z.n. Mammakarzinom) sind, zur Teilnahme am Screening berechtigt. Sowohl Evidenzlage als auch Nutzen-Risiko-Abwägung waren ausschlaggebend für die Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung der Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungsrichtlinie) und die Einführung des Mammographie-Screenings für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr. In Abschnitt B (Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen) Nr. 3 „Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening“ ist die Richtlinie der Versorgung durch den Bundesmantelvertrag geregelt [10,90].

2.5.8 EUREF - The European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services

EUREF ist die führende Organisation auf europäischer Ebene, die Leitlinien mit den notwendigen Qualitätsstandards für Brustkrebs-Früherkennungsprogramme entwickelt hat und fördert. Die EUREF-Leitlinien in der derzeit vierten Auflage sind Grundlage für die Mammographie-Screening-Programme in zahlreichen europäischen Ländern - u.a. auch in Deutschland. Darüber hinaus unterstützt EUREF die Mitgliedsstaaten bei der Umsetzung eines qualitätsgesicherten Screening-Programms. So bietet EUREF an, Screening-Programme in den europäischen Ländern hinsichtlich der geforderten Qualitätsstandards zu prüfen und zu zertifizieren. Zudem unterstützt das Experten-Team Fortbildungen und Training im Mammographie-Screening. Getragen wird EUREF von den

europäischen Mitgliedsstaaten. Der Sitz der Nonprofit-Organisation ist in der Radboud University Medical Centre, Nijmegen in den Niederlanden.

2.5.9 Differenzierung von Qualitätsgesicherter kurativer Mamma-Diagnostik (=QuaMaDi) und Mammographie-Screening

Laut S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland [10] bestehen Versorgungsdefizite auf dem Sektor der Brustkrebsfrüherkennung. Gesundheitsziel der Leitlinien ist die Etablierung eines qualitätsgesicherten, flächendeckenden und fachübergreifenden Brustkrebs-Früherkennungsprogramms. Im Hinblick auf Zeitnähe und Kosten der angestrebten Versorgungsverbesserung wird in den Leitlinien gefordert, dass bereits etablierte Versorgungsstrukturen genutzt werden.

Im Rahmen von QuaMaDi findet die qualitätsgesicherte Untersuchung von symptomatischen Frauen, Hochrisikopatientinnen aller Altersgruppen in der bestehenden Versorgungsstruktur statt. Dabei ist das Verfahren nicht mit einem Screening-Verfahren gleichzusetzen, bei dem asymptomatische Frauen in der Altersspanne 50-69 Jahren in spezialisierten Screeningeinheiten untersucht werden.

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode. Das Optimum aus dem Verhältnis Nutzen und Risiko der Mammographie liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr [10]. Das ist die Altersspanne, in der bei asymptomatischen Frauen eine Mammographie-Screening-Untersuchung durchgeführt werden kann. Während für das Mammographie-Screening laut EUREF-Richtlinie hohe Qualitätsstandards und Anforderungen an die apparative Ausstattung und fachliche Kompetenz von Radiologieassistenten sowie Radiologen gelten [6], ist der Bereich der indikationsbezogenen Mammographie bislang weitgehend unregelt. Bei der Konzeption von QuaMaDi und der Festlegung der Qualitätsanforderungen wurden daher -soweit es möglich war- die Anforderungen und Qualitätsindikatoren auf den Bereich der indikationsbezogenen Mammographie übertragen und die EUREF-Leitlinie zugrunde gelegt. Qualitätssicherung in der Diagnostik ist unverzichtbar, weil nur ein Bruchteil der Karzinome im Screening entdeckt wird [91].

3 Fragestellung und Zielsetzung

Die Hauptfragestellung der Arbeit lag in dem Vergleich der Altersstandardisierten Tumorentdeckungsraten von Patientinnen aus dem QuaMaDi-Datensatz mit den Inzidenzraten aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein sowie der TNM-Stadien der in QuaMaDi diagnostizierten Fälle mit der im Krebsregister dokumentierten Tumorstadienverteilung. Eine Gegenüberstellung der Daten erlaubt eine Aussage zu den Auswirkungen des Qualitätssicherungsprogramms hinsichtlich der Ergebnisqualität, welche hier über den Surrogatparameter Tumorstadium abgebildet wird.

Die der Arbeit zu Grunde liegende Hypothese nahm einen Vorteil für die QuaMaDi-Frauen an, da im Rahmen eines Qualitätssicherungsprogramms eine sichere und frühzeitige Diagnose und letztlich eine günstigere Tumorstadienverteilung erzielt werden sollte. Weil QuaMaDi in der KERN-Region allen gesetzlich versicherten Frauen zur Verfügung stand, sollte ein positiver Effekt des Qualitätssicherungsprogramms nicht nur bei den Teilnehmerinnen sondern auch auf bevölkerungsbezogener Basis zu sehen sein.

4 Patienten und Methoden

4.1 Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik „QuaMaDi“

4.1.1 Qualitätssichernde Evaluation im Projekt QuaMaDi

Unter dem Begriff Qualitätssicherung werden Methoden und Maßnahmen zur Erreichung und Sicherung von Qualität verstanden [92]. Im Rahmen von QuaMaDi wurde Qualitätssicherung als eine Komponente des Qualitätsmanagements durch eine regelmäßige Auswertung von definierten Qualitätsindikatoren verwirklicht. Notwendige Voraussetzung für diese Maßnahme waren (und sind) zwei Faktoren. Zum einen müssen Qualitätsindikatoren definiert und wünschenswerte Bereiche (Zielkorridore) werden, zum anderen müssen Maßnahmen getroffen werden, anhand derer die Qualitätsindikatoren abgebildet, das heißt entsprechende Daten erhoben und analysiert werden können. Zu 1: Soweit möglich, wurden die für das Mammographie-Screening geltenden Qualitätsindikatoren aus der EUREF-Leitlinie zur Messung und Beurteilung der Versorgungsqualität herangezogen. Im Wesentlichen waren dies Indikatoren der Prozess- und Strukturqualität wie beispielsweise Dauer eines Prozesses (d. h. Wartezeit auf den Endbefund), Anteil mit Wiederholungsaufnahmen, Anteil mit Abklärungsdiagnostik oder auch das Verhältnis von benignen zu malignen Befunden nach Stanze. Zu 2: An QuaMaDi teilnehmende Ärzte verpflichten sich, die klinische Anamnese, die Befunde der bildgebenden Diagnostik sowie der invasiven Abklärungsdiagnostik auf standardisierten Befundungsbögen zu dokumentieren (vgl. Kapitel 4.1.5 und 4.1.6). Alle Dokumentationsbögen des dreistufigen QuaMaDi-Prozesses werden routinemäßig von einer unabhängigen Stelle (dem IKE) elektronisch erfasst und die Daten in regelmäßigen Abständen ausgewertet.

Zum Zweck der Qualitätssicherung werden von der QuaMaDi-Gruppe am Institut für Krebsepidemiologie e. V. regelmäßig Benchmarkberichte für die beteiligten Akteure und Fachgruppen (je ein Bericht für Gynäkologie und Radiologie sowie Benchmarkberichte für die beteiligten Akteure und Fachgruppen (je ein Bericht für Gynäkologie und Radiologie sowie ein Bericht für die Referenzzentren) und zusammenfassende Berichte für das Steuerungsgremium von QuaMaDi (auch Lenkungsgruppe genannt) erstellt. Dokumentation und Evaluation wurden durch

die beteiligten Krankenkassen und das Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie, Jugend und Senioren finanziert.

Bislang können anhand der erhobenen Daten in QuaMaDi nur Struktur- und Prozessqualität evaluiert werden. Eine Bewertung der Versorgungsform hinsichtlich Überleben (= klinisch relevanter Endpunkt) oder TNM-Stadien (als Surrogatparameter der Ergebnisqualität) ist im Evaluationskonzept nicht vorgesehen und war während der Laufzeit des Modellprojektes aus rechtlichen Gründen (Datenschutz, Krebsregistergesetz) nicht realisierbar.

4.1.2 Elektronische Erfassung der Dokumentationsbögen aus der Gynäkologie, Radiologie und aus dem Mammazentrum

Auf allen Stufen der QuaMaDi-Kette kommen standardisierte Dokumentationsbögen zur Befunderfassung zum Einsatz. Diese werden im IKE elektronisch erfasst (teils manuell, teils mittels einer Scan-Software).

Im weiteren Verarbeitungsverlauf werden die unterschiedlichen Bögen einer Patientin (eines Untersuchungsverlaufes) einander zugeordnet und jede Patientin erhält eine Identifikationsnummer unter der ihre Daten gespeichert werden. Die namentlichen Angaben werden vom Datensatz abgetrennt, so dass ein pseudonymisierter Datensatz zur Auswertung zur Verfügung steht.

Nach erfolgreicher EDV-Erfassung wurden die Erhebungsbögen mittels eines Schredders vernichtet.

4.1.3 Standardisierte radiologische Diagnostik: BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System

Innerhalb von QuaMaDi wurden die Bilder standardisiert befundet und der Endbefund mittels der Kategorien des Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) beschrieben [6,93,94]. Tabelle 8 gibt einen Überblick, was die einzelnen Stufen bedeuten.

Tabelle 8: Stufen der BI-RADS- Einteilung [81,93]

1	Unauffällig	„ohne Befund“
2	Benigne	die Mammographie ist nicht pathologisch. Es sind benigne Herdbefunde vorhanden, die einer Beschreibung bedürfen. (z.B. Ölzysten, Lipome, die eine definitive Diagnose in der Mammographie ermöglichen, aber auch intramammäre Lymphknoten und Implantate.)
3	eher benigne	kurzfristige Verlaufskontrolle empfohlen. Läsionen in dieser Kategorie sollten mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne sein. Kurzfristige Veränderungen sind nicht zu erwarten, der Untersucher möchte aber die morphologische Stabilität der Läsion kontrolliert haben. Ein Intervall für die Verlaufskontrolle sollte spezifiziert werden.
4	malignitätsverdächtig	Biopsie empfohlen. Die Läsion hat keine für ein Mammakarzinom typische Morphologie, ist aber auch nicht typisch benigne. Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine maligne Läsion handelt, so dass der Befunder eine Biopsie für indiziert hält. Nach den Empfehlungen des BIRADS sollten, wenn möglich, konkrete Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, um der Patientin und dem Überweiser die Entscheidung über eine weitere Abklärung zu erleichtern.
5	Malignität sehr wahrscheinlich	Läsionen dieser Kategorie haben dringend weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen zur Folge.

4.1.4 Versorgungsgebiet des Modellprojektes

Das Modellprojekt QuaMaDi wurde in Schleswig-Holstein in der KERN-Region durchgeführt (vgl. Abb. 4, Kapitel 2.5.3.3). Diese Region umfasst die Landeshauptstadt Kiel, die kreisfreie Stadt Neumünster sowie die Kreise Plön und Rendsburg-Eckernförde. Von insgesamt 800.000 Einwohnern sind hier ca. 290 000 Frauen älter als 20 Jahre.

4.1.5 Finanzierung des Modellprojektes

Das Projekt (Dokumentation und qualitätssichernde Evaluation, Einrichtung und Betrieb einer Projektgeschäftsstelle) wurde über die Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein, die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und das schleswig-holsteinische Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie, Jugend und Senioren laut SGB V §63ff. finanziert. Das Mammazentrum Kiel wurde durch die Deutsche Krebshilfe e.V. gefördert.

4.1.6 Zeitrahmen des Modellprojektes

Der Zeitrahmen des Projektes umfasste fünf Jahre. Nach einer Vorbereitungsphase sowie einer Pilotphase unter dem Namen „Mammadiagnostik Kiel“ begann das Projekt im Mai 2001.

4.1.7 Aktuelle Situation

Seit 2005 steht QuaMaDi allen gesetzlich versicherten Frauen im gesamten Bundesland Schleswig-Holstein zur Verfügung. Die Finanzierung dieser Regelversorgung erfolgt gemäß SGB V §73ff. Derzeit gibt es in Schleswig-Holstein drei weitere Mamma-Zentren neben dem in Kiel. Für das östliche Schleswig-Holstein wurde ein Zentrum in Lübeck, für den Südwesten in Elmshorn und für den Norden des Bundeslandes eines in Flensburg eingerichtet.

4.1.8 Eigene Befragung / Arztbefragung

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden alle Frauen mit Befund BI-RADS V (maligne) oder der Empfehlung „operative Therapie, benigner Befund“

nach Assessment (= Selektionskriterien) aus den Jahren 2001 bis 2004 identifiziert. Insgesamt waren es 835 Frauen.

Die betreuenden Gynäkologen dieser Frauen wurden angeschrieben und um die Übersendung eines Befundberichtes gebeten oder die Angaben von TNM auf einem Kurzfragebogen (siehe Anhang) für die jeweilige Patientin gebeten. Insgesamt wurden 60 Gynäkologen bzw. gynäkologische Gemeinschaftspraxen angeschrieben. Das Ausfüllen des Fragebogens bzw. die Übersendung des Befundberichtes wurde mit 15 Euro pro Fall vergütet.

Ziel der Arztbefragung war die Erhebung des TNM-Stadiums für Frauen mit klinischem Verdacht auf Brustkrebs, so dass letztendlich die Tumorstadien der in QuaMaDi diagnostizierten Fälle mit der im Krebsregister dokumentierten Tumorstadienverteilung verglichen werden konnten.

4.1.9 Elektronische Erfassung der Arztbriefe

Die Erfassung der QuaMaDi-Daten für diese Arbeit erfolgte aus den Arztbriefen in ein EDV-System durch manuelle Eingabe mittels einer Eingabemaske (Microsoft Access). Anschließend wurden die Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, unklare Daten korrigiert bzw. ergänzt. Personen- und Studiendaten wurden in zwei Datenbanken getrennt, die Auswertung erfolgte nur auf Basis der pseudonymisierten Datenbank.

Nach erfolgreicher EDV-Erfassung wurden die Arztbriefe mittels eines Schredders vernichtet.

Die über den Kurzfragebogen erhobenen Angaben (TNM-Stadien) wurden in eine Access-Datenbank eingegeben. Lag ein Arztbrief vor, wurden zusätzlich alle angegebenen Tumorkenngrößen (wie beispielsweise Grading, Tumorlokalisation, u. ä.) sowie alle weiteren Angaben zur Therapie, welche zum Zeitpunkt der abgeschlossenen Diagnostik bei Entlassung aus der Klinik in die Weiterbehandlung des niedergelassenen Kollegen veranlasst worden war, erfasst. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden die Angaben der Frauen in einer passwortgeschützten Access-Datenbank pseudonymisiert gespeichert. Die Auswertung dieser Daten wurden ebenfalls auf Pseudonymbasis durchgeführt.

4.1.10 Datenschutz

Der Datenschutz wurde gewährleistet nach den Anforderungen des Unabhängigen Landeszentrums für Datenschutz Schleswig-Holstein.

Die Verarbeitung der Daten erfolgte nach den Sicherheitsstandards des Instituts für Krebsepidemiologie für Datenschutz und Datensicherheit und greift auf dessen Organisationsstruktur und technische Ausstattung zurück. Das beinhaltet ein abgetrenntes Computernetz, welches nur auf die Räume des IKE e.V. begrenzt ist und keinen Internetanschluss hat; Speicherung der Daten auf einem Windows NT-Server, Windows 2000-Clients, regelmäßiges Backup mit Lagerung der Datenbänder in einem Safe, Alarmanlage, Protokollierung der Anwesenheit von Mitarbeitern.

Zur Vermeidung von Doppelerfassungen und zur Zusammenführung von Informationen aus verschiedenen Quellen wie zum Beispiel Daten aus dem Krebsregister und Daten aus der QuaMaDi-Datenbank müssen die Daten derart erfasst werden, dass Mehrfachmeldungen erkennbar sind. Für Forschungsfragen muss der Personenbezug wiederhergestellt werden können. Dabei erfordert die Wahrung des Persönlichkeitsschutzes der Betroffenen und das Recht des Patienten auf informationelle Selbstbestimmung umfassende Vorkehrungen zum Schutz und zur Sicherung personenbezogener Daten, die durch die einschlägigen gesetzlichen Vorgaben aller Krebsregister gegeben sind [56].

4.2 Das Krebsregister Schleswig-Holstein

Das Krebsregister Schleswig-Holstein wurde 1998 eingerichtet und besteht aus räumlich getrennter Vertrauensstelle und Registerstelle. Die Vertrauensstelle hält Kontakt zu den Ärzten, verarbeitet namentliche Meldungen und sendet den pseudonymisierten Datensatz (so genannter epidemiologischer Datensatz) an die Registerstelle. Diese ist eingebettet in das „Institut für Krebsepidemiologie e.V.“ (IKE), ein 1996 gegründeter gemeinnütziger Verein. Durch die Anbindung des IKE an die Universität zu Lübeck, Medizinische Fakultät, wird eine wissenschaftliche Begleitung der Auswertungen und Beurteilungen des regionalen Krebsgeschehens auf dem jeweiligen Stand des onkologischen und epidemiologischen Wissens ermöglicht.

Bevölkerungsbezogene (epidemiologische) Krebsregister sind Einrichtungen zur Erhebung, Speicherung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation von Daten über das Auftreten und die Häufigkeit von Krebserkrankungen in definierten Erfassungsgebieten (zum Beispiel einem Bundesland). Damit unterscheiden sie sich deutlich von klinischen Krebsregistern. Klinische Krebsregister erfassen Daten über die Patienten ihres Behandlungszentrums, unabhängig von deren regionaler Herkunft. Da klinische Krebsregister im Gegensatz zu epidemiologischen keinen expliziten Bevölkerungsbezug haben, können sie nicht zur Berechnung von Neuerkrankungsraten und unselektierten Überlebensraten herangezogen werden [95].

Bestimmte wichtige Aussagen beruhen daher auf Daten vollzähliger epidemiologischer Krebsregister: Wie viele Intervallkarzinome treten bei organisiertem Mammographie-Screening auf? Sind die im Mammographie-Screening entdeckten Tumoren kleiner als Tumoren, die in einer früheren Zeitperiode gefunden wurden? Mit den Daten vollzähliger bevölkerungsbezogener Krebsregister lässt sich die Effektivität von Präventions- und Früherkennungsprogrammen wie QuaMaDi bewerten. So können anhand der Daten eines epidemiologischen Registers bevölkerungsweit regionale aber auch Screening- oder Früherkennungsbedingte Unterschiede der Stadienverteilung bei Diagnosestellung nachgewiesen werden.

Allerdings ist erst bei einem Erfassungsgrad von über 90% aller in der jeweiligen Bevölkerung auftretenden Krebsfälle eine effektive Nutzung der Daten möglich. Bei Brustkrebs ist heute im Einzugsbereich fast aller Krebsregister von einer vollzähligen Erfassung auszugehen. In Schleswig-Holstein wird die ICD-10 C50-Registrierung durch das Robert-Koch-Institut seit 1999 als vollzählig eingeschätzt, was für die Evaluation des Modellprojektes QuaMaDi äußerst wichtig war.

4.3 Statistische Auswertung

Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 16) verwendet.

Zur Beschreibung der Kollektive (QuaMaDi-Teilnehmerinnen, Frauen mit Tumormeldung an das KR SH aus der KERN-Region, Frauen mit Tumormeldung an das KR SH aus dem übrigen SH; zusätzlich differenziert nach Frauen mit in situ

bzw. invasivem Karzinom) werden relative und absolute Häufigkeiten angeführt (z. B. Häufigkeit in situ und invasive Tumoren, Lokalisation, etc.). Die Altersstruktur der Kollektive wird mithilfe von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben.

Mittelwertsunterschiede hinsichtlich des Alters von Frauen mit invasivem bzw. nicht-invasivem Karzinom (Berechnungen getrennt für die Kollektive KERN-Region, übriges SH bzw. QuaMaDi-Teilnehmerinnen) wurden mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben überprüft.

Tumorentdeckungsraten in der Gruppe der QuaMaDi-Teilnehmerinnen und Inzidenzraten in den bevölkerungsbezogenen Kollektiven aus der KERN-Region bzw. dem übrigen SH werden als rohe Raten (pro 100.000 Einwohnerinnen bzw. Teilnehmerinnen) und als altersstandardisierte Raten (Weltstandard) dargestellt. Zur Beschreibung der Verteilung von TNM-Stadien (Tumorgröße, Nodalstatus, Metastasenstatus) in den drei Kollektiven werden stadienspezifische, altersstandardisierte Inzidenzraten genutzt.

5 Ergebnisse

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse basieren auf zwei Datensätzen.

Der **QuaMaDi-Datensatz** umfasste Informationen aus den Untersuchungs- bzw. Diagnosejahren 2001-2004. In diesem Zeitraum wurden in der KERN-Region insgesamt 86.196 Frauen innerhalb von QuaMaDi untersucht. Für 835 Frauen wurde auf Grund von BIRADS V-Endbefunden oder der Empfehlung „operative Therapie, benigner Befund“ eine Arztbefragung durchgeführt. Für 53 Patientinnen fehlen Angaben der Ärzte (Non-Response bzw. der Arzt hat keinen Kontakt zur Patientin mehr). Für 632 der 782 Frauen mit Arztangaben wurde ein maligner Befund bestätigt (ICD-10 C50 (n= 547) oder ICD-10 D05 (n= 85); Tabelle 9). Die 150 bestätigten gutartigen Befunde werden in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt.

Der **Krebsregister-Datensatz** beinhaltet alle weiblichen Fälle mit Brustkrebs aus den Diagnosejahren 2001 bis 2004 mit möglicher Zuordnung des Wohnortes zu den vier Regionen Schleswig-Holsteins (KERN-Region, östliches SH, südwestliches SH, nördliches SH). Für 11.505 Frauen mit Mammakarzinom konnte anhand der Postleitzahl und Gemeindegrenznummer eine Zuordnung zur KERN-Region (27,2%; C50 n= 2.936, D05 n= 198) bzw. den anderen Regionen in Schleswig-Holstein (72,8%; C50 n= 8.057, D05 n= 314) vorgenommen werden (Tabelle 9). Diese Frauen bilden die Grundlage für die nachfolgenden Darstellungen.

Tabelle 9: Absolute Anzahl der Tumorbefunde in den Jahren 2001-2004

	QuaMaDi-Kohorte [n= 632]	KR KERN-Region [n= 3.134]	KR andere Regionen [n= 8.371]
in situ (D05)	85 (13,4)	198 (6,3)	314 (3,8)
invasiv (C50)	547 (86,6)	2.936 (93,7)	8.057 (96,2)

5.1 Alter bei Tumorbefund

5.1.1 Vergleich der QuaMaDi-Patienten mit den Krebsregister-Fällen aus der KERN-Region bzw. dem restlichen Schleswig Holstein

Die 632 QuaMaDi-Patientinnen mit malignem Tumor waren im Mittel 60,4 Jahre alt, die jüngste war 31 und die älteste 90 Jahre alt. Im Median waren die Frauen 61 Jahre alt (Tabelle 10). In Abbildung 5 ist die Altersverteilung der QuaMaDi-Patientinnen dargestellt, die Mehrzahl der Frauen befand sich in der Altersgruppe 60-64 Jahre (21,8%).

In der Gruppe der im Krebsregister Schleswig Holstein gemeldeten Fälle können die Frauen aus der KERN-Region von den Frauen aus den anderen Regionen unterschieden werden. Der Mittelwert für das Alter bei Erstdiagnose Brustkrebs betrug in der KERN-Region 63,4 Jahre (Standardabweichung: 13,9, Minimum: 24, Maximum: 100 Jahre) und im restlichen SH 63,7 Jahre (Standardabweichung: 14,1, Minimum: 17, Maximum: 104; Tabelle 10). Damit waren die im KR SH gemeldeten Frauen bei der Tumordiagnose im Mittel rund drei Jahre älter als die QuaMaDi-Patientinnen mit Tumor.

In beiden Gebieten in Schleswig-Holstein (KERN-Region und restliches SH) wurden die meisten Tumoren in der Altersgruppe 60-64 Jahre (rund 17%) diagnostiziert (Abbildungen 6 und 7). Im Gegensatz zur QuaMaDi-Kohorte (Abbildung 5) wurde bevölkerungsbezogen ein relevanter Anteil von Tumoren in den höheren Altersgruppen entdeckt (75 Jahre und älter).

Tabelle 10: Altersverteilung der Kollektive (Alter in Jahren)

	QuaMaDi-Kohorte [n= 632]	KR KERN-Region [n= 3.134]	KR andere Regionen [n= 8.371]
Mittelwert	60,4	63,4	63,7
Median	61,0	63,0	63,0
Standardabweichung	11,1	13,9	14,1
Minimum	31	24	17
Maximum	90	100	104

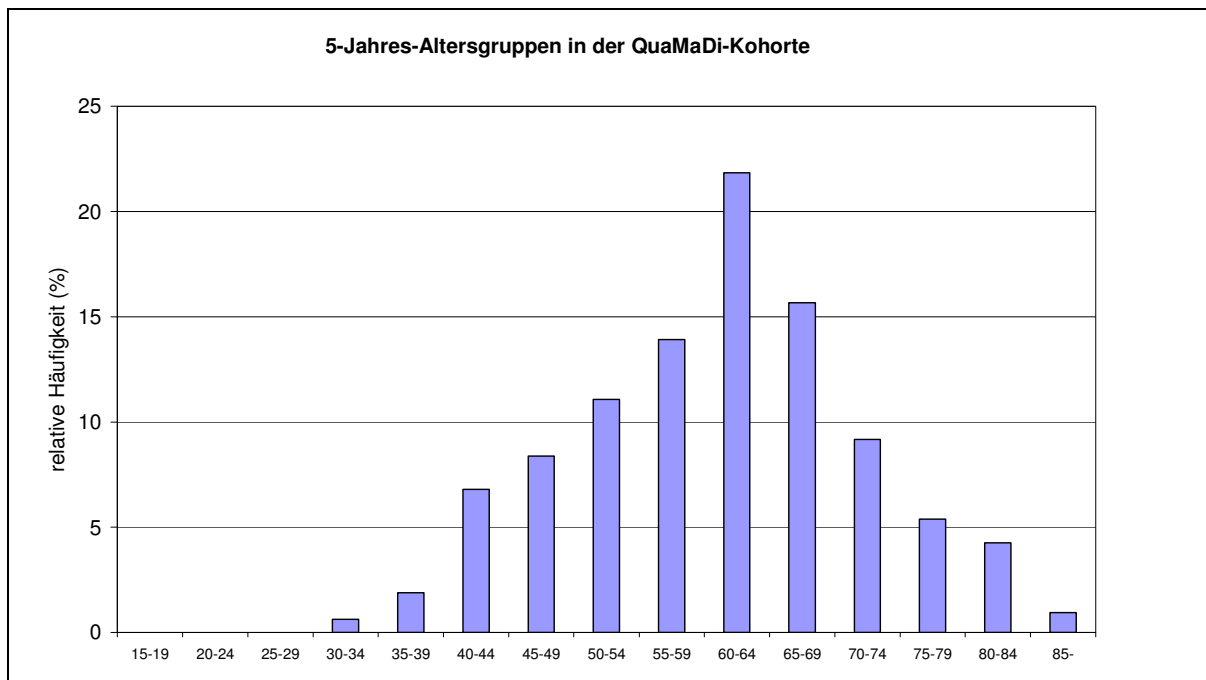


Abbildung 5: Altersverteilung der QuaMaDi-Patientinnen mit gesichertem pathologischem Befund (C50 / D05)

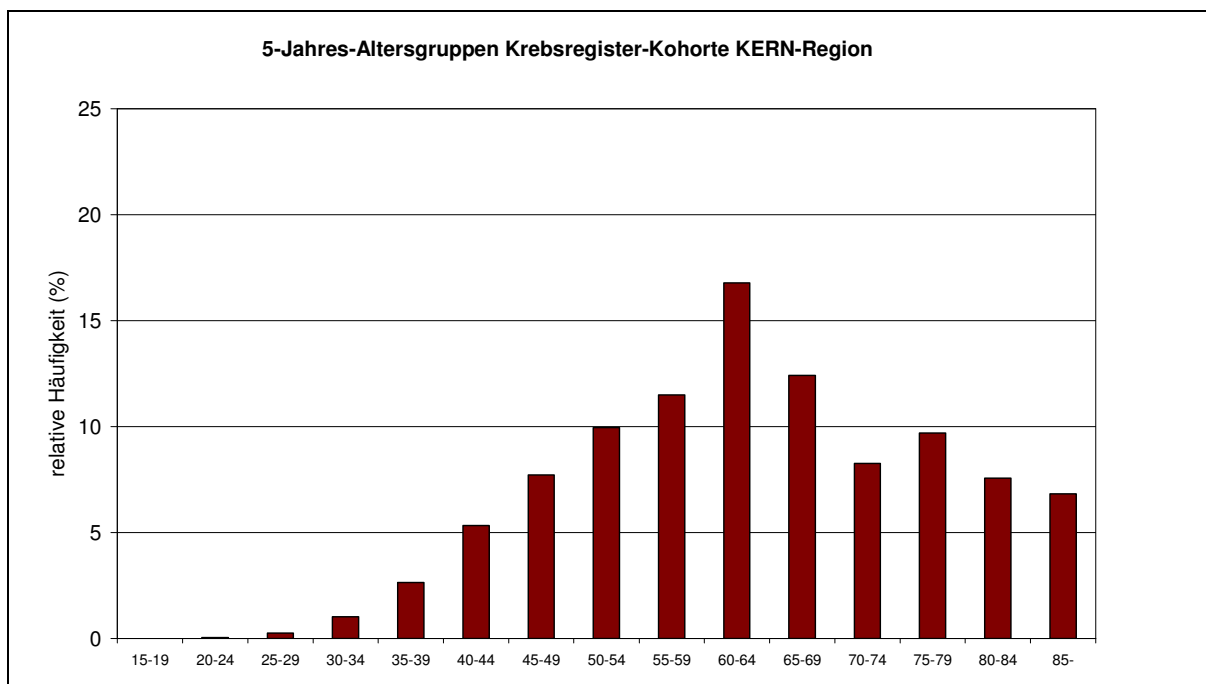


Abbildung 6: Altersverteilung der Krebsregister-Fälle aus der KERN-Region mit gesichertem pathologischem Befund (C50 / D05)

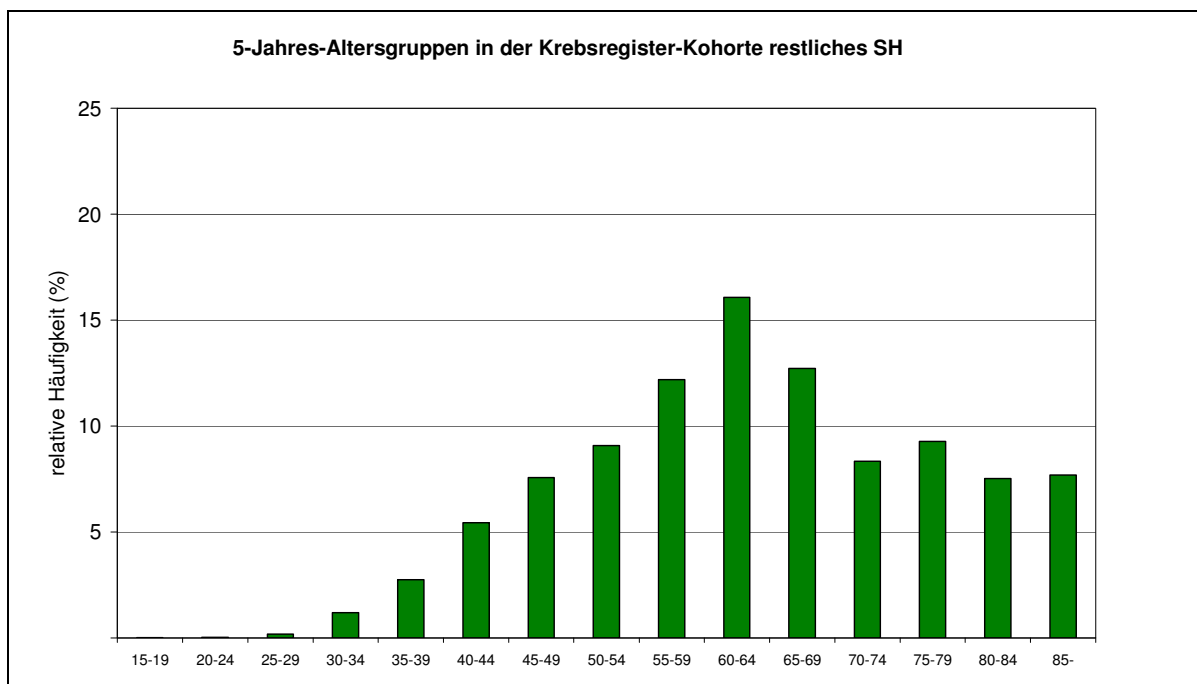


Abbildung 7: Altersverteilung der Krebsregister-Fälle aus den anderen Regionen mit gesichertem pathologischem Befund (C50 / D05)

5.1.2 Vergleich von invasiven und in situ-Fällen

Das mittlere Alter der 85 QuaMaDi-Patientinnen mit der ICD-10-Diagnose D05 war 55 Jahre (Standardabweichung: 10,3, Median: 56, Minimum: 34, Maximum: 80; siehe auch Abbildung 8). Bei der Diagnose C50 waren die Patientinnen (n= 547) im Mittel 61 Jahre alt (Standardabweichung: 11, Median: 62, Minimum: 31, Maximum: 90 Jahre) und damit sechs Jahre älter als die Frauen mit in situ-Karzinomen. Bei der kleinen Fallzahl von nur 85 (D05) bzw. 547 Frauen (C50; 86,8% aller Befunde) ergab sich ein signifikanter Unterschied im mittleren Erkrankungsalter der Frauen mit invasiven und nicht-invasiven Karzinomen (Student's t-Test, 2-seitige Signifikanz $p < 0,001$).

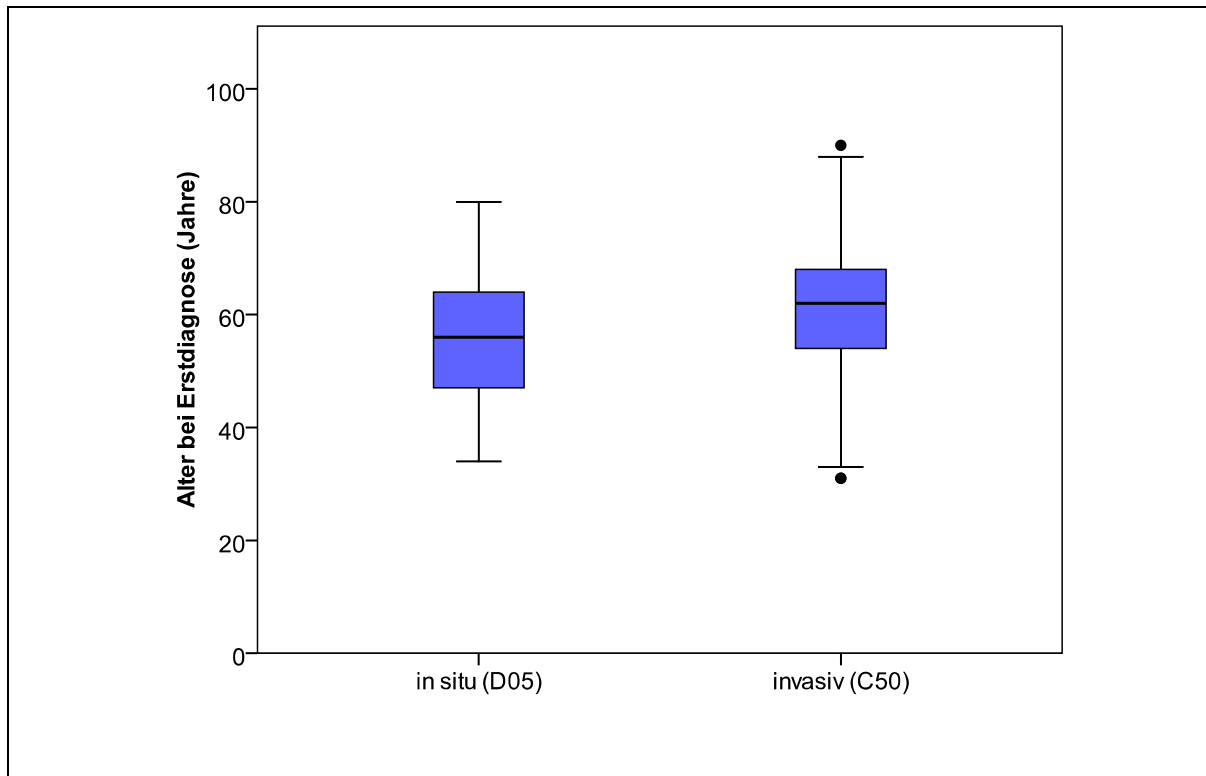


Abbildung 8: Altersverteilung der QuaMaDi-Patientinnen mit gesichertem pathologischem Befund differenziert nach in situ (D05) bzw. invasiven Tumoren (C50)

In der Darstellung der relativen Verteilung der Tumorbefunde auf die 5-Jahres-Altersgruppen (Abbildung 9) fällt auf, dass rund 18% der in situ Tumoren in der Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen diagnostiziert worden waren. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel lag in der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen (rund 22%). Die Verteilung der relativen Häufigkeit der invasiven Tumoren wies einen Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 60- bis 64-Jährigen auf und fiel zu beiden Seiten nahezu symmetrisch ab.

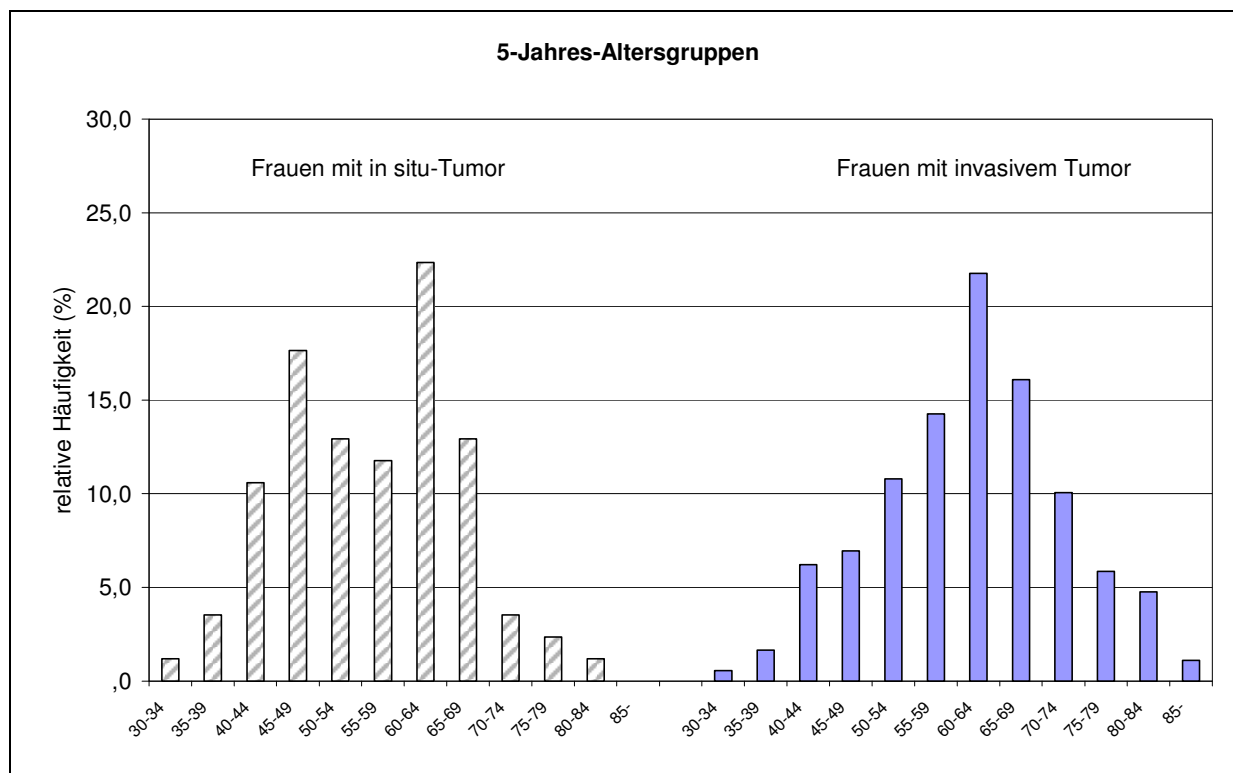


Abbildung 9: Vergleich der Altersverteilung der QuaMaDi-Patientinnen mit in situ (D05) bzw. invasivem Karzinom (C50)

Das mittlere Alter der 198 Patientinnen aus der KERN-Region mit der ICD-10-Diagnose D05 war 56,9 Jahre (Standardabweichung: 10,9, Median: 56,5, Minimum: 24, Maximum: 82; siehe auch Abbildung 10). Patientinnen mit der Diagnose C50 (n= 2.936) waren im Mittel 63,9 Jahre alt (Standardabweichung: 13,9, Median: 63, Minimum: 26, Maximum: 100 Jahre) und damit sieben Jahre älter als die Frauen mit in situ-Karzinomen. Bei einer Fallzahl von 198 (D05) bzw. 2.936 Frauen (C50; 93,7% aller Tumorbefunde) ergab sich ein signifikanter Unterschied im mittleren Erkrankungsalter der Frauen mit invasiven und nicht-invasiven Karzinomen (Student's t-Test, 2-seitige Signifikanz $p < 0,001$).

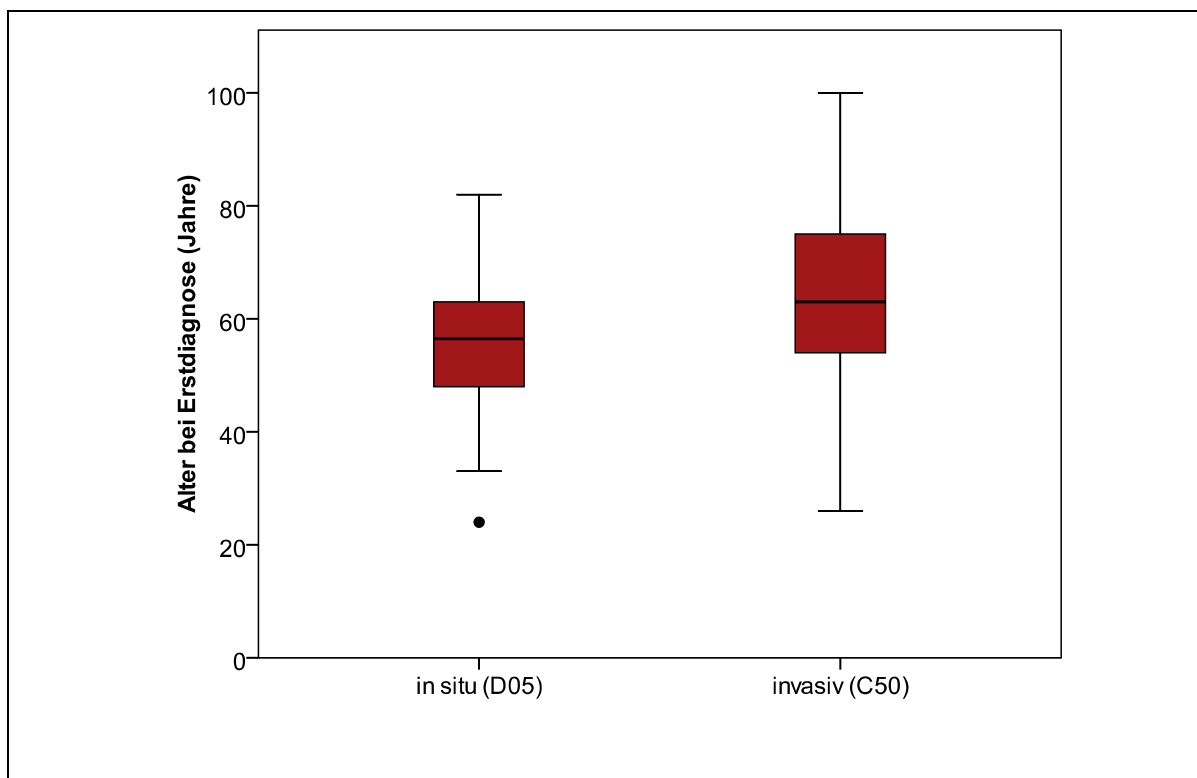


Abbildung 10: Altersverteilung der Krebsregister-Patientinnen (KERN-Region) mit gesichertem pathologischem Befund differenziert nach in situ (D05) bzw. invasiven Tumoren (C50)

In der Darstellung der relativen Verteilung der Tumorbefunde auf die 5-Jahres-Altersgruppen (Abbildung 11) fällt auf, dass rund 18% der in situ Tumoren in der Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen diagnostiziert worden waren. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel lag in der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen (rund 21%).

Die Verteilung der relativen Häufigkeit der invasiven Tumoren wies bevölkerungsbezogen einen Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 60- bis 64-Jährigen (16,5%) auf und fiel in den höheren Altersgruppen auf ein Plateau von rund 8% ab.

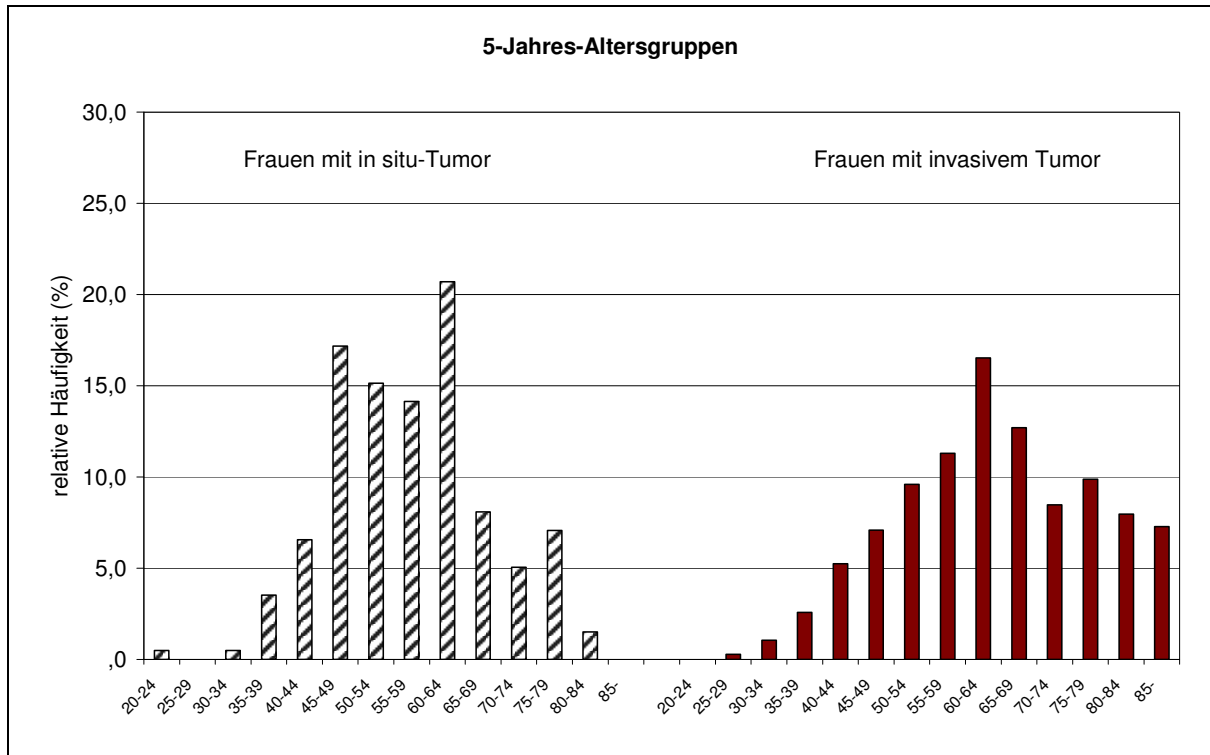


Abbildung 11: Vergleich der Altersverteilung der Frauen aus der KERN-Region mit in situ (D05) bzw. invasivem Karzinom (C50)

Das mittlere Alter der 314 Patientinnen aus den anderen Regionen Schleswig-Holsteins mit der ICD-10-Diagnose D05 war 58 Jahre (Standardabweichung: 11, Median: 59, Minimum: 24, Maximum: 86; siehe auch Abbildung 12). Patientinnen mit der Diagnose C50 (n= 8.057) waren im Mittel 63,9 Jahre alt (Standardabweichung: 14,2, Median: 63, Minimum: 17, Maximum: 104 Jahre) und damit sechs Jahre älter als die Frauen mit in situ-Karzinomen. Bei einer Fallzahl von 314 (D05) bzw. 8057 Frauen (C50; 96,2% aller Tumorbefunde) ergab sich ein signifikanter Unterschied im mittleren Erkrankungsalter der Frauen mit invasiven und nicht-invasiven Karzinomen (Student's t-Test, 2-seitige Signifikanz $p < 0,001$).

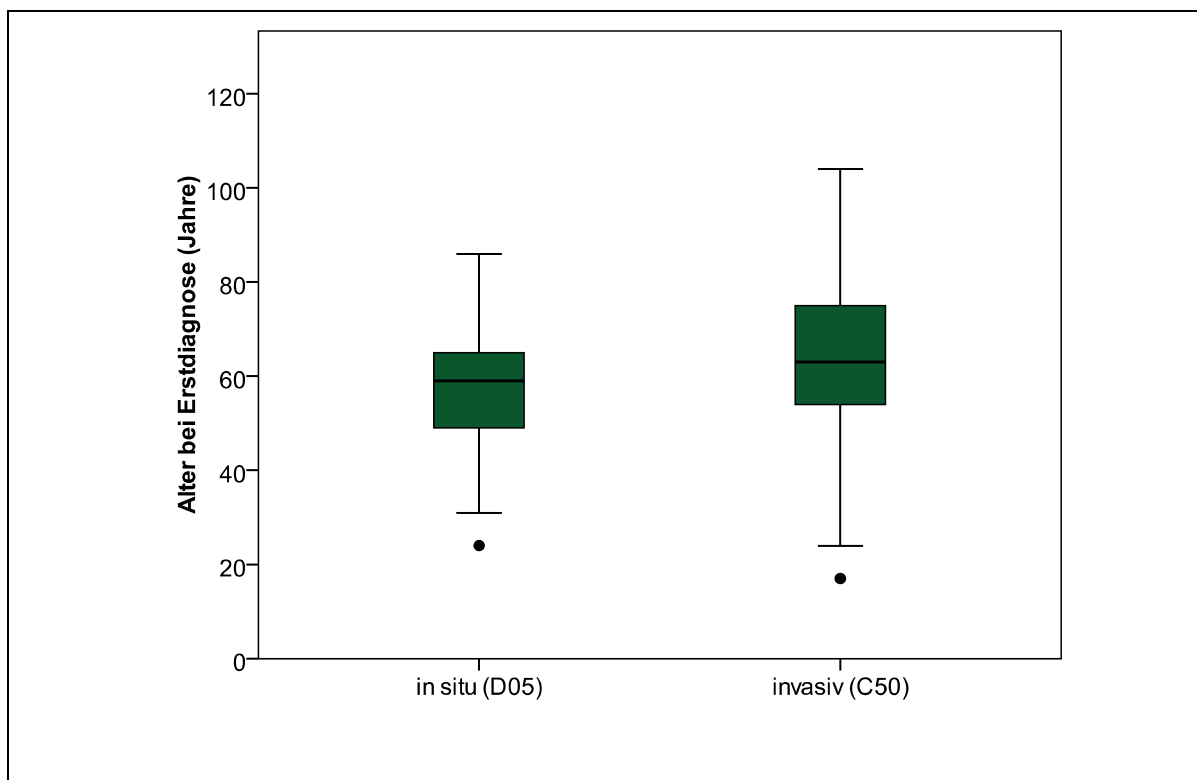


Abbildung 12: Altersverteilung der Krebsregister-Fälle aus den anderen Regionen mit gesichertem pathologischem Befund differenziert nach in situ (D05) bzw. invasiven Tumoren (C50)

In der Darstellung der relativen Verteilung der Tumorbefunde auf die 5-Jahres-Altersgruppen (Abbildung 13) fällt die eingipflige Verteilung auf. Der Häufigkeitsgipfel lag in der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen, in der rund 19% der in situ Tumoren diagnostiziert wurden.

Die Verteilung der relativen Häufigkeit der invasiven Tumoren wies bevölkerungsbezogen ebenfalls einen Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 60- bis 64-Jährigen (16%) auf und fiel in den höheren Altersgruppen auf ein Plateau von rund 8% ab.

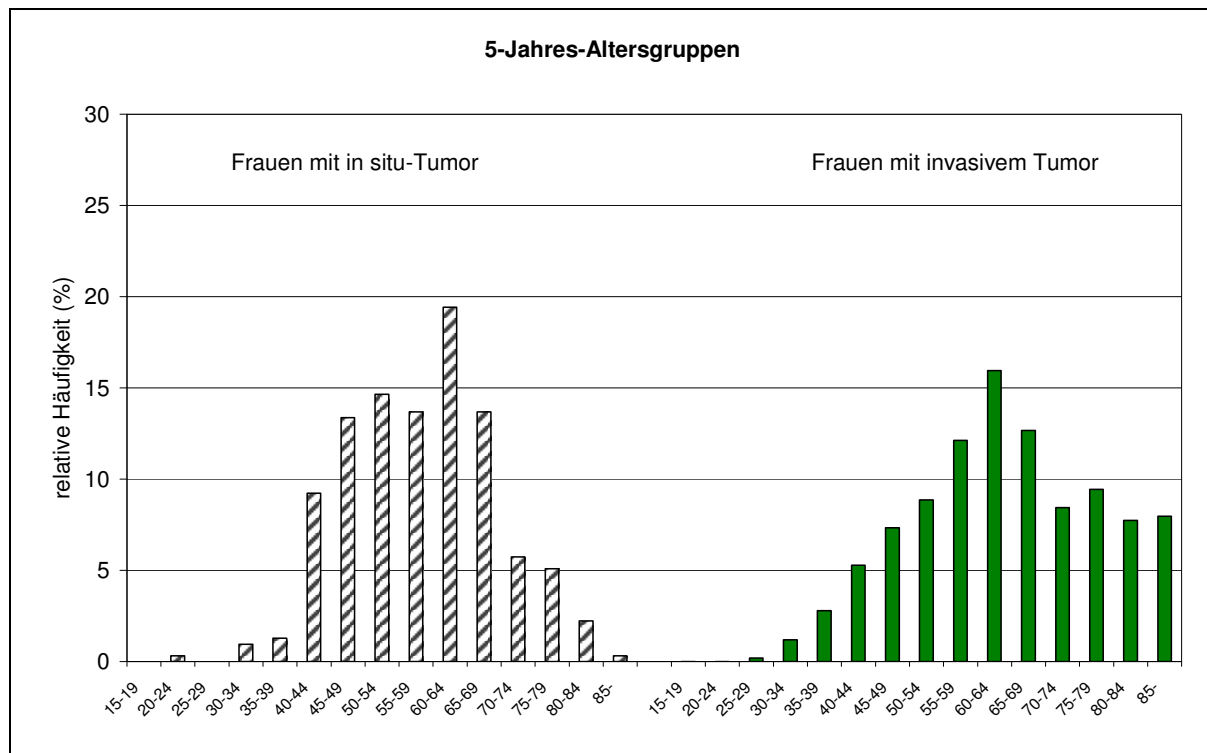


Abbildung 13: Vergleich der Altersverteilung der Frauen aus den anderen Regionen mit in situ (D05) bzw. invasivem Karzinom (C50)

5.2 Lokalisation der Tumoren

In den Arztbriefen der QuaMaDi-Patientinnen wurden Angaben zur Lokalisation für die invasiven Tumoren (nicht jedoch für die in situ Karzinome) gemacht. Bei den Frauen aus der KERN-Region mit in situ Tumor wurden 89,4% als DCIS (D05.1) und 6% als LN (D05.0) bezeichnet. In den anderen Regionen von Schleswig-Holstein waren 87,3% der in situ- Karzinome DCIS und 6,7% LN (Tabelle 11).

Tabelle 11: Lokalisation der in situ Tumorbefunde (D05; n (%))

	QuaMaDi-Kohorte [n= 85]	Krebsregister KERN-Region [n= 198]	Krebsregister andere Regionen [n= 314]
Lobulares Carcinoma in situ der Brustdrüse (D05.0)	n.a.	12 (6,7)	21(6,7)
Carcinoma in situ der Milchgänge (D05.1)	n.a.	177 (89,4)	272 (86,6)
Sonstiges Carcinoma in situ der Brustdrüse (D05.7)	n.a.	6(3)	17(5,4)
Carcinoma in situ der Brustdrüse, nicht näher bezeichnet (D05.9)	n.a.	3(1,5)	4(1,3)

Bei den invasiven Karzinomen ist der im Vergleich zu den in situ-Karzinomen höhere Anteil an „nicht näher bezeichneter Lokalisation“ auffällig (ICD-10 C50.9; QuaMaDi: 63,8%, KERN: 38,4%, anderes SH: 41,2%; Tabelle 12).

In der QuaMaDi-Kohorte kam am häufigsten von den genauer benannten Regionen mit 49% der obere äußere Quadrant der Brust vor. In 0,9% der Fälle war der zentrale Drüsenkörper, in 16,2% der obere innere, in 11,1% der untere äußere Quadrant, in 8,1% der untere innere Quadrant bzw. in 0,7% mehrere Teilbereiche überlappend betroffen. Ein Karzinom befand sich in der Mamille (0,5%).

In den KR-Fällen aus der KERN-Region und den anderen Regionen waren die Karzinome bei bekannter Lokalisation ebenfalls am häufigsten in den oberen äußeren Quadranten (48,2% bzw. 50,9%) lokalisiert. Als weitere häufige

Lokalisationen folgten der obere innere Quadrant (13% bzw.12,2%) und eine Lokalisation, die mehrere Teilbereiche überlappte (13% bzw.12,2%).

Tabelle 12: Karzinome mit bekannter Lokalisation (C50, n (%))

	QuaMaDi - Kohorte [n=547]	Krebsregister KERN-Region [n=2936]	Krebsregister andere Regionen [n=8057]
Karzinome mit bekannter Lokalisation (C50.0 – C50.8)	198 (36,2)	1808 (61,6)	4740 (58,8)
Karzinom der Brustdrüse, nicht näher bezeichnet (C50.9)	349 (63,8)	1128 (38,4)	3317 (41,2)
	QuaMaDi- Kohorte mit bekannter Lokalisation [n=198]	Krebsregister KERN-Region mit bekannter Lokalisation [n=1808]	Krebsregister andere Regionen mit bekannter Lokalisation [n=4740]
Brustwarze und Vorhof (C50.0)	1(0,5)	26 (1,4)	59 (13,4)
Zentraler Drüsenkörper (C50.1)	17 (0,9)	161 (8,9)	382 (8,1)
Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse (C50.2)	32 (16,2)	235 (13)	576 (12,2)
Unterer innerer Quadrant (C50.3)	16 (8,1)	115 (6,4)	280 (5,9)
Oberer äußerer Quadrant (C50.4)	97 (49)	872 (48,2)	2412 (50,9)
Unterer äußerer Quadrant (C50.5)	22 (11,1)	162 (9)	443 (9,3)
Recessus axillaris der Brustdrüse (C50.6)	0 (0)	2 (0,1)	9 (0,2)
Karzinom mehrere Teilbereiche überlappend (C50.8)	13 (0,7)	235 (13)	579 (12,2)

5.3 Tumorentdeckungs- bzw. Inzidenzraten

Im Zeitraum 2001 bis 2004 wurden 86.169 Frauen innerhalb von QuaMaDi untersucht. Auf Grund der Arztbefragung konnte für 632 Patientinnen ein maligner Tumor bestätigt und Informationen zur TNM-Klassifikation eingeholt werden. Die Tumorentdeckungsrate in der QuaMaDi-Kohorte lag bei 733,3 malignen Befunden pro 100.000 Frauen. In der KERN-Region lag die rohe Inzidenzrate für den gleichen Zeitraum bei 214,5/100.000 und im restlichen SH bei 195,0/100.000 (Tabelle 13).

Da -wie oben gezeigt- die QuaMaDi-Kohorte und die im KR gemeldeten Fälle eine abweichende Altersverteilung aufwiesen, werden die Ergebnisse zusätzlich als altersstandardisierte Raten (Weltstandard) dargestellt. Eine altersstandardisierte Rate ist ein zusammenfassendes Maß der Rate, die in einer Population verzeichnet würde, wenn sie eine Standardaltersstruktur hätte. Eine Standardisierung ist beim Vergleich mehrerer Populationen erforderlich, die sich in Bezug auf das Alter unterscheiden, da das Alter beim Krebsrisiko eine sehr große Rolle spielt. Meist werden dafür die internationale (ASR (Weltstandard)) und die europäische Standardpopulation herangezogen. Die so berechnete Rate wird als die auf die Weltbevölkerung standardisierte Inzidenzrate bezeichnet. Sie wird auch in Werten pro 100.000 Einwohner ausgedrückt.

In der diagnostischen QuaMaDi-Kohorte lag die Tumorentdeckungsrate dreimal höher (299,3/100.000) als die bevölkerungsbezogene Inzidenz (ASR (Weltstandard)) in dem Gebiet von Schleswig-Holstein, in dem QuaMaDi nicht zur Verfügung stand (104,5/100.000).

In der KERN-Region, in der QuaMaDi seit 2001 in die bestehende Versorgung implementiert worden war, lag die bevölkerungsbezogene Inzidenz um 13% (entsprechend 14 Fälle/ 100.000 Einwohner) höher als im restlichen SH (d. h. in der Region ohne QuaMaDi; Tabelle 13, Abbildung 14).

Der relative Anteil der in situ Tumore (berechnet auf Basis der ASR (Weltstandard)) lag in der QuaMaDi-Kohorte mit 13,6% deutlich höher als bei den Tumoren, die für das restliche SH bzw. für die KERN-Region im KR SH gemeldet worden waren (4% bzw. 7,4%, Abbildung 14).

Tabelle 13: Tumorentdeckungsraten in der QuaMaDi-Kohorte sowie bevölkerungsbezogene Mammakarzinominzidenz in der KERN-Region und im restlichen Schleswig-Holstein pro 100.000 Frauen in den Jahren 2001-2004

	QuaMaDi-Kohorte*	KR KERN-Region**	KR andere Regionen***
in situ Tumor (D05)	85 (13,4%)	198 (6,3%)	314 (3,8%)
invasiver Tumor (C50)	547 (86,6)	2.936 (93,7)	8.057 (96,2)
Rohe Raten			
D05	98,6	13,1	6,5
C50	634,7	201,4	188,8
Gesamt	733,3	214,5	195,0
Altersstandardisierte Rate (Weltstandard)			
D05	40,8 (13,6%)	8,8 (7,4%)	4,2 (4%)
C50	258,4 (86,3%)	109,8 (92,6%)	100,3 (96%)
Gesamt	299,3	118,6	104,5
<p>* Anzahl der Tumorbefunde 2001-2004 / Teilnehmende Frauen an QuaMaDi 2001-2004 (86.169) * 100.000</p> <p>** Anzahl der Tumorbefunde 2001-2004 / Bewohnerinnen der KERN-Region in den Jahren 2001-2004 (im Mittel: 487.038) * 100.000</p> <p>*** Anzahl der Tumorbefunde 2001-2004 / Bewohnerinnen der anderen Region in den Jahren 2001-2004 (im Mittel: 1.073.078) * 100.000</p>			

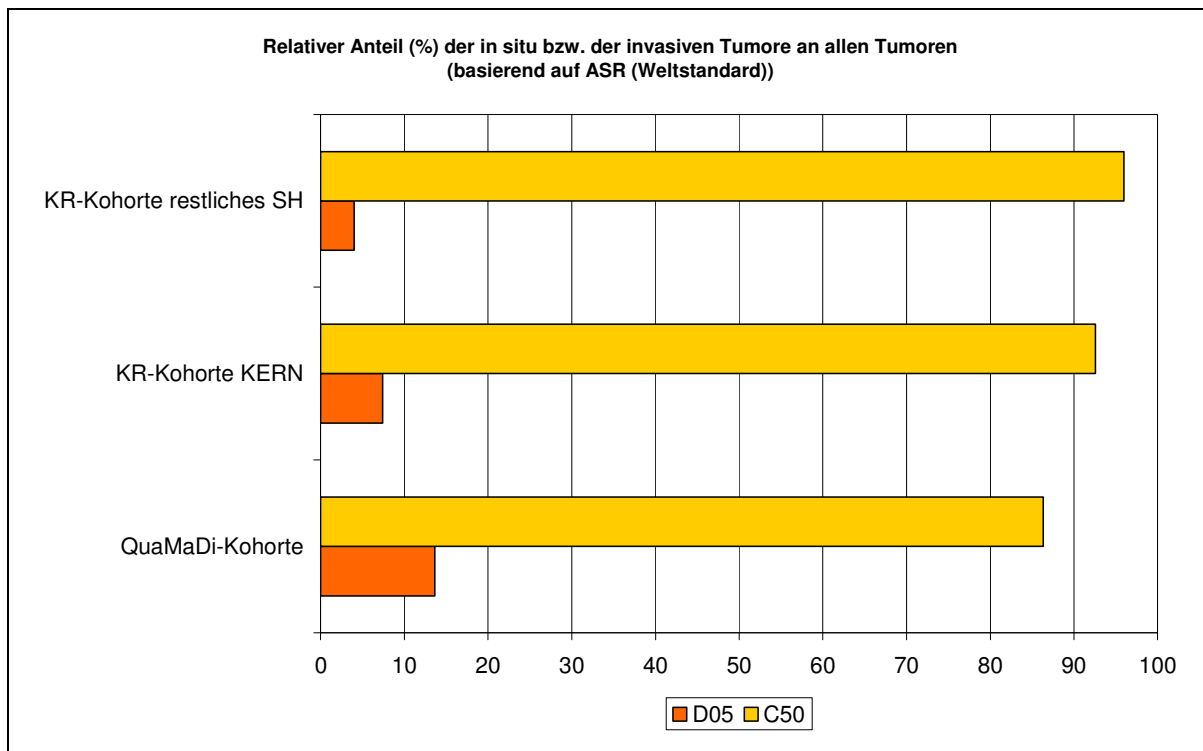


Abbildung 14: Relativer Anteil der in situ bzw. invasiven Tumoren in der QuaMaDi-Kohorte und in der KERN-Region sowie dem restlichen SH (relativer Anteil von ASR (Weltstandard))

5.4 Tumorstadien nach TNM–Klassifikation: Das T-Stadium

In der QuaMaDi-Kohorte wiesen rund zwei Drittel der Fälle (66,3%) eine Tumorgöße kleiner als 2 cm auf (absolute Anzahl: 419 Fälle). Hiervon waren 20,3% aller Tumore der Kategorie Tis (Carcinoma in situ; n= 85) zuzuordnen. Zusammen mit der Gruppe der Tumoren, die eine geringere Größe als 5 cm aufwiesen (n= 153; T2) waren 90,5% der Tumoren erfasst. Nur 30 Tumoren (4,7%) gehörten zur Gruppe der Tumorstadien T3 oder T4 nach internationaler TNM-Klassifikation (siehe Anhang). Zusätzlich musste ebenfalls in 4,7% der Fälle die Tumorgöße mit „TX“ benannt werden (n= 30), da keine genaue Größe bekannt war.

In der KERN-Region waren 47,8% der Tumoren kleiner als 2 cm (absolute Anzahl insgesamt 1.491 Fälle; davon 191 Tis entsprechend 12,8%). Im restlichen SH waren 38,8% der Tumore (n= 3.246; hiervon 277 Tis entsprechend 8,5%) maximal 2 cm groß.

Tabelle 14 stellt die altersstandardisierten Raten (Weltstandard) für die QuaMaDi-Kohorte und die beiden Krebsregister-Vergleichskollektive dar. In dem bevölkerungsbezogenen Kollektiv aus der KERN-Region lag die stadienbezogene Inzidenz der Tis und T1 höher als im bevölkerungsbezogenen Kollektiv aus dem restlichen SH.

In der diagnostischen QuaMaDi-Kohorte war die stadienbezogene Tumorentdeckungsrate der kleinen Tumore (Tis, T1) sowie der T2-Tumore deutlich größer (Faktor 3 bis 10) und die Entdeckungsrate der T3-Tumore ebenfalls größer (Faktor 2) als die bevölkerungsbezogene stadienspezifische Inzidenz in den beiden Regionen in Schleswig Holstein.

Tabelle 14: Vergleich der Tumorstadien (Stadienspezifische Tumorentdeckungs- bzw. Inzidenz-Raten pro 100.000 (ASR Weltstandard))

	QuaMaDi-Kohorte	KR KERN-Region	KR andere Regionen
Tis	40,8	8,8	4,2
T1	144,4	55,2	41,5
T2	84,8	29,2	31,8
T3	7,8	4,1	4,9
T4	5,8	6,9	5,7
Tx	15,7	14,3	16,4
Summe	299,3	118,5	104,5

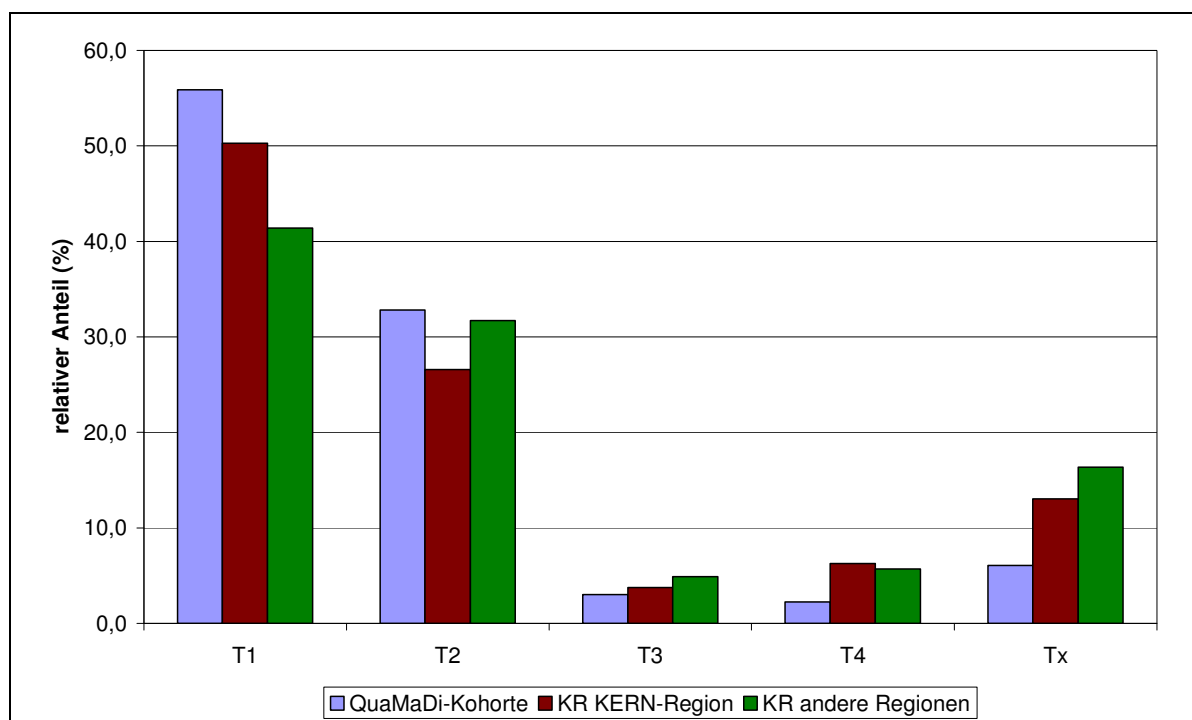


Abbildung 15: Relative Verteilung der T-Stadien (Basis ASR (Weltstandard)) aller invasiven Tumoren

In Abbildung 15 wurden die Tumorstadien nach TNM-Klassifikation in Gruppen zusammengefasst. Dabei wurde unter „T1“ das Stadium T1, T1a, T1b, T1c und T1mic zusammengefasst. Die Bezeichnung „T4“ steht für die Stadien T4a, T4b, T4c und T4d. Dargestellt sind die relativen Anteile der T-Stadien an allen invasiven Tumoren. Basis für die Darstellung sind die altersstandardisierten Raten. Die aktive Nachfrage nach den TNM-Stadien in der QuaMaDi-Kohorte hat dazu geführt, dass der relative Anteil an TX-Tumoren (6%) hier niedriger ausfällt

als in den bevölkerungsbezogenen Kollektiven aus dem Krebsregister Schleswig Holstein (13 bzw. 16%). Abbildung 16 zeigt die Verteilung der T-Stadien bei bekanntem invasivem Tumor ohne TX (Primärtumor kann nicht untersucht werden). Deutlich zu sehen ist der im Vergleich höhere Anteil an prognostisch günstigen Tumoren in der QuaMaDi-Kohorte. Dieser Effekt wird bevölkerungsbezogen sichtbar in einem höheren Anteil an T1-Tumoren in der KERN-Region verglichen mit dem restlichen Schleswig- Holstein.

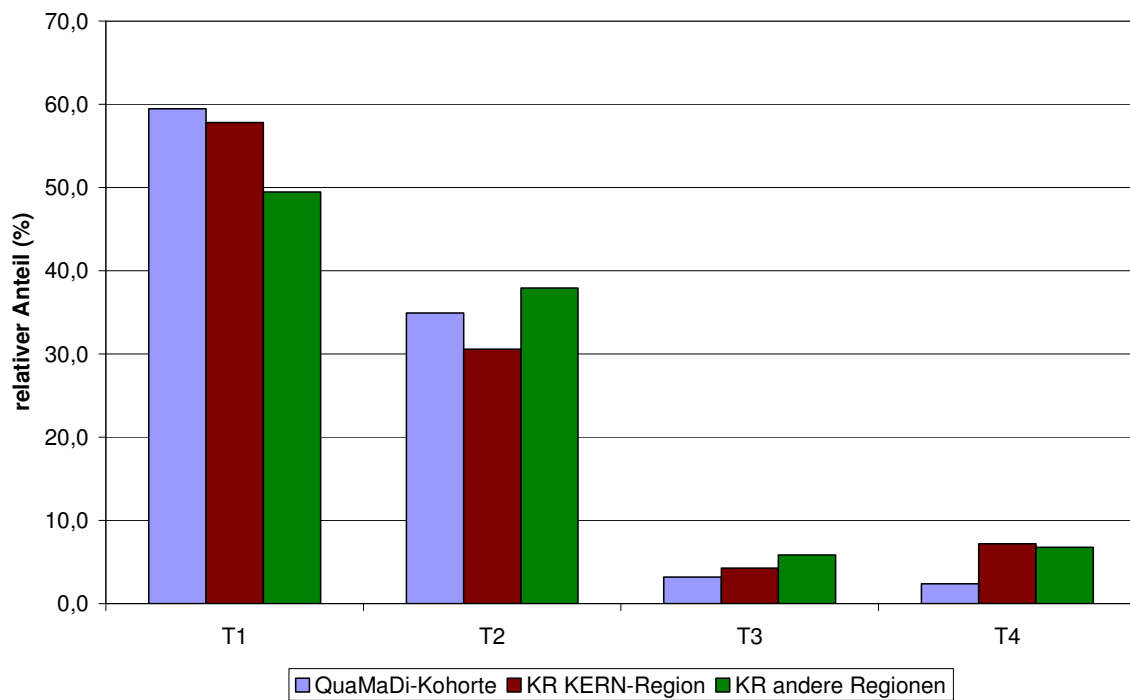


Abbildung 16: Relative Verteilung der T-Stadien (Basis ASR (Weltstandard)) aller invasiven Tumoren mit bekannter Größe (ohne TX)

5.5 Tumorstadien nach TNM–Klassifikation: Der Nodalstatus

Bei den 547 invasiven Tumorbefunden in der QuaMaDi-Kohorte fanden sich in 321 Fällen (58,7%) weder Metastasen in der Mammaria-Lymphknoten-Region noch in der Axilla (N0). In 72 Fällen (13,2%) wurde der Nodalstatus nicht untersucht, was der Bezeichnung „NX“ entspricht.

Der Gruppe N1, d. h. Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten, wurden 129 Tumoren (23,6%) zugeordnet. Schließlich hatten 14 Karzinome ausschließlich in ipsilaterale regionäre Lymphknoten gestreut, waren untereinander oder an eine andere Struktur fixiert (N2; 2,6%). In 11 Fällen fanden sich Metastasen sowohl in den Mammaria- als auch in den Axilla-Lymph-Abflusswegen (N3; 2,0%).

Für die KERN-Region waren im Krebsregister Schleswig-Holstein insgesamt 2.394 invasive Tumoren gemeldet. Hiervon wiesen 56,4% keinen Lymphknotenbefall (N0) auf und 30,7% waren als N1 klassifiziert. Der Anteil an Karzinomen mit unbekanntem Nodalstatus betrug 6,9% (NX).

Von den 8.059 Tumoren, die für das restliche Schleswig Holstein im Krebsregister registriert worden waren, entfielen 43,4% auf die Kategorie N0 und 23,9% auf die Kategorie N1. Der Anteil an Karzinomen mit unbekanntem Nodalstatus betrug 26,7% (NX).

Tabelle 15: Vergleich der Nodalstadien – Stadienspezifische Entdeckungs- bzw. Inzidenz-Raten pro 100.000 (ASR Weltstandard)

	QuaMaDi-Kohorte	KR KERN-Region	KR andere Regionen
N0	147,8	55,7	47,8
N1	55,3	29,1	25,9
N2	5,6	4,4	4,6
N3	4,2	1,4	1,8
Nx	45,4	19,0	19,7
Summe	258,3	109,5	99,8

In Tabelle 15 sind die altersstandardisierten stadienspezifischen Raten für Nodalstatus der invasiven Tumorbefunde in den die drei Kollektiven dargestellt.

Werden die relativen Anteile der N-Stadien auf Basis der altersstandardisierten Raten (Weltstandard) dargestellt, ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 17): Der relative Anteil nodalnegativer Fälle war in der QuaMaDi-Kohorte am größten (57%) und im restlichen SH (48%) am geringsten. Der Anteil unbekannter Nodalstatus lag bei rund 20% im restlichen Schleswig Holstein und etwas geringer in der KERN-Region sowie der QuaMaDi-Kohorte (je rund 17%). Abbildung 18 zeigt die Verteilung des Nodalstatus ohne NX (Regionäre Lymphknoten wurden nicht untersucht).

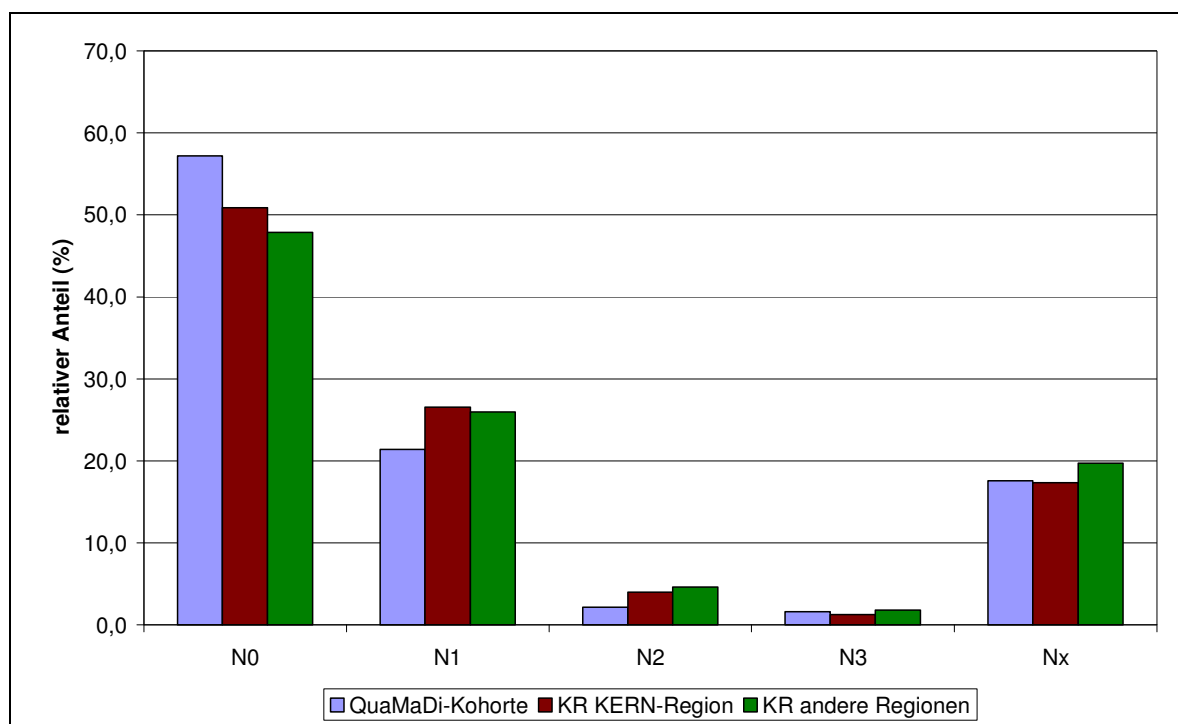


Abbildung 17: Vergleich der N-Stadien (relativer Anteil der Stadien basierend auf ASR (Weltstandard))

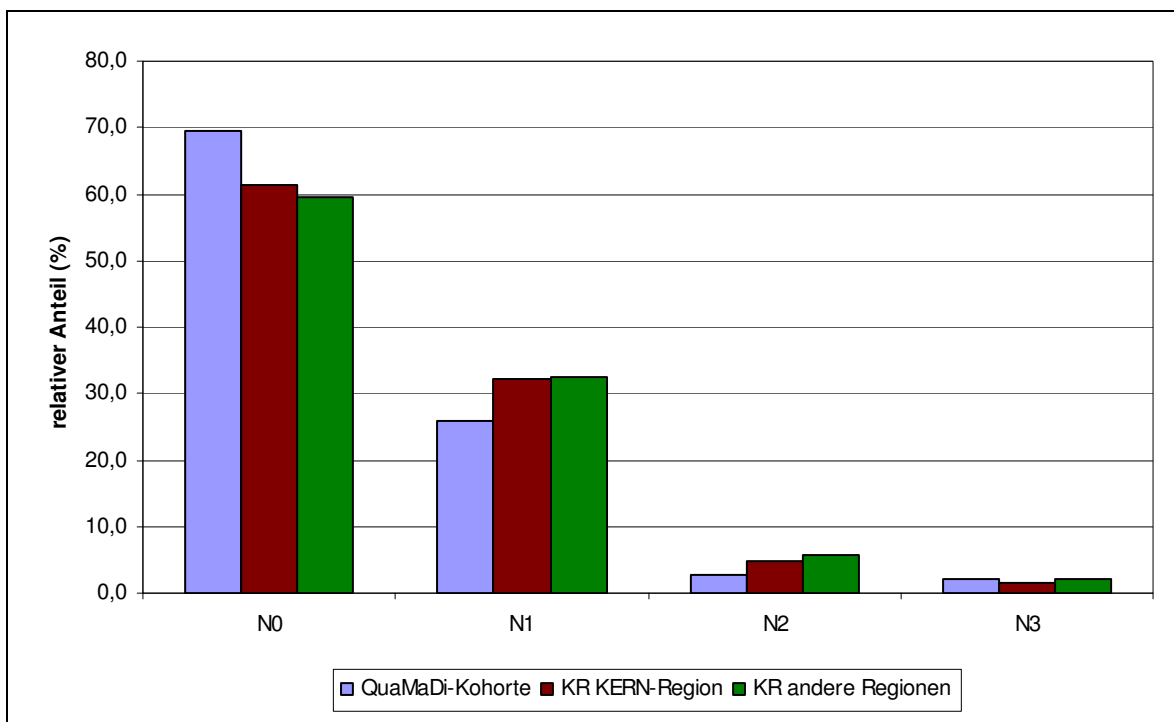


Abbildung 18: Vergleich der N-Stadien bei untersuchtem Nodalstatus (relativer Anteil basierend auf ASR (Weltstandard))

5.6 Tumorstadien nach TNM-Klassifikation: der Fernmetastasenstatus

Für die 547 QuaMaDi-Patientinnen mit bösartigem Tumor der Brust galt, dass 416 Patientinnen als fernmetastasenfrei bezeichnet werden konnten (76,1%). Dies traf ebenfalls auf 85,3% der für die KERN-Region und für 63% der für das restliche Schleswig Holstein gemeldeten Fälle zu.

Die altersstandardisierten stadienspezifischen Raten (ASR (Weltstandard)) sind in Tabelle 16 dargestellt. Werden die relativen Anteile an Fernmetastasen positiven und negativen Fällen auf Basis der altersstandardisierten Raten verglichen, zeigt sich folgende Situation (Abbildung 19): Der relative Anteil an Frauen ohne Fernmetastasen war in der QuaMaDi-Kohorte (74%) und in der KERN-Region (76%) größer als im restlichen Schleswig Holstein (70%). Der Anteil unbekannter M-Stadien lag in den drei Kollektiven im Bereich von 15-23%. Der Anteil an fernmetastasierten Frauen lag in allen drei Kollektiven bei weniger als 10% und unterschied sich zwischen der QuaMaDi-Kohorte (2,9%) und den Vergleichskollektiven um den Faktor drei.

In der QuaMaDi-Kohorte waren 33% der Metastasen in den Knochen lokalisiert und eine Patientin hatte Lungenmetastasen (Tabelle 17). Für das Mammakarzinom ebenfalls typische Metastasen in Leber und Haut kamen insgesamt dreimal vor. Zweimal wurde „M1 OTH“ für andere („other“) Lokalisationen der Fernmetastasen angegeben. Für sieben Metastasen wurde keine Lokalisation angegeben. In 113 Fällen (20,7%) wurden die Fernmetastasen nicht untersucht (MX).

In der KERN-Region wurde der Metastasenstatus in rund 26% und im restlichen Schleswig Holstein in 28% der Fälle nicht untersucht (MX). Auch in diesen Regionen wurden häufig Knochenmetastasen diagnostiziert (12 bzw. 16%), gefolgt von Metastasen in Leber, Lunge, Pleura und Gehirn. In der KERN-Region gab es einen deutlich höheren Anteil an Patientinnen, bei denen der Fernmetastasenstatus nicht untersucht wurde (KERN-Region: 57%, andere Regionen: 47%).

Tabelle 16: Vergleich der Metastasenstadien – Stadienspezifischen Entdeckungs- bzw. Inzidenz-Raten pro 100.000 (ASR Weltstandard)

	QuaMaDi-Kohorte	KR KERN-Region	KR andere Regionen
M0	191,5	83,7	70,1
M1	7,6	9,1	8,6
Mx	59,4	16,7	21,1
Summe	258,5	109,5	99,8

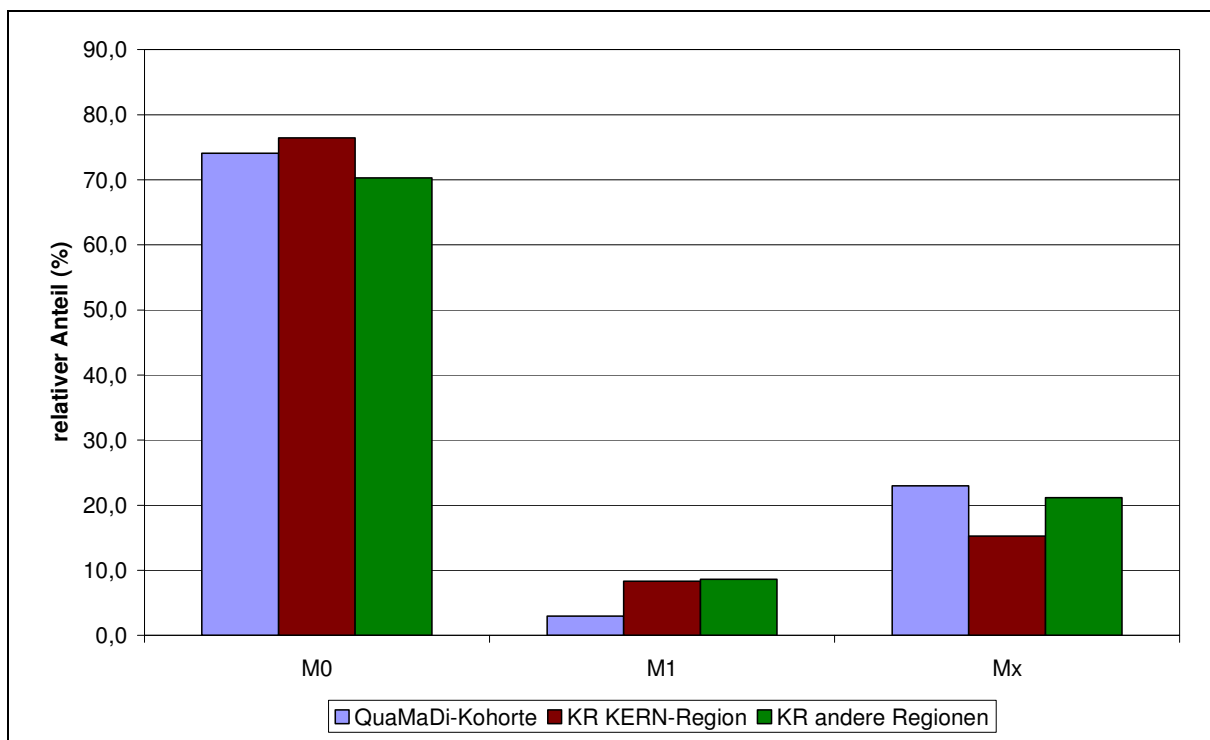
**Abbildung 19: Vergleich der M-Stadien (relativer Anteil der Stadien basierend auf ASR (Weltstandard))**

Tabelle 17: M-Status und Lokalisation der Fernmetastasen (n (%))

	QuaMaDi-Kohorte		KR KERN-Region		KR andere Regionen	
	absolute Anzahl (%)	% von M1	absolute Anzahl (%)	% von M1	absolute Anzahl (%)	% von M1
M0	416 (76,1)		2.042 (85,3)		5.076 (63,0)	
M1 Gesamt	18 (3,3)		247 (0,1)		748 (9,3)	
M1 adr	0 (0)		1 (0)		0 (0)	
M1 bra	0 (0)		5 (2)		41 (5)	
M1 hep	1 (6)		22 (8)		66 (9)	
M1 lym	0 (0)		5 (2)		19 (3)	
M1 mar	0 (0)		2 (1)		3 (0)	
M1 oss	6 (33)		33 (12)		121 (16)	
M1 per	0 (0)		4 (1)		12 (2)	
M1 ple	0 (0)		16 (6)		44 (6)	
M1 pul	1 (6)		21 (8)		62 (8)	
M1 ski	1 (6)		6 (2)		11 (1)	
M1 oth	2 (11)		4 (1)		14 (2)	
M1 n.n.b.	7 (39)		155 (57)		355 (47)	
Mx	113 (20,7)		620 (25,9)		2.233 (27,7)	

n.n.b. = nicht näher bezeichnet

6 Diskussion

Im Projekt „Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik“ QuaMaDi geht es um Qualitätssicherung in der Diagnostik von bösartigen Erkrankungen der Brust bei der Frau in Schleswig-Holstein.

Das Projekt QuaMaDi wurde zum untersuchten Zeitraum ausschließlich in der KERN-Region innerhalb des Bundeslandes Schleswig-Holstein durchgeführt. In den beteiligten Städten und Regionen wurde für Patientinnen mit auffälligem Befund unabhängig von der Altersgruppe eine Qualitätsgesicherte Diagnostik angeboten.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus 835 Arztbriefen aus dem Zeitraum 2001 bis 2004 ausgewertet. Daraus wurden die Auswirkungen des Projektes QuaMaDi auf das Tumorstadium bei Erstdiagnose an Hand von Arztbriefen untersucht und den Daten aus dem bevölkerungsbezogenen Krebsregister Schleswig-Holstein gegenübergestellt.

6.1 Zusammenfassung über die Tumorbefunde in QuaMaDi und dem restlichen Schleswig-Holstein

Im Durchschnitt war die QuaMaDi-Frau zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines nicht-invasiven Tumors 55 Jahre alt und bei invasivem Tumor 61 Jahre alt.

In den meisten Fällen (66,3%) war der Tumor kleiner als 2cm, davon waren 20,3% der Tumoren Carcinoma in situ. Zusammen mit der Gruppe der Tumoren, die kleiner als 5cm waren, sind 90,5% erfasst.

Das Durchschnittsalter der Frau in der KERN-Region war bei Erstdiagnose eines nichtinvasiven Tumors 57 Jahre beziehungsweise 64 Jahre bei invasivem Tumor. 47,8% der Tumoren waren kleiner als 2cm, davon handelte es sich in 12,8% der Fälle um ein Carcinoma in situ. Ähnlich wie in der KERN-Region betrug das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der Frau im restlichen Schleswig Holstein 58 Jahre bei nichtinvasivem Tumor und 64 Jahre bei invasivem Karzinom.

In der KERN-Region, in der QuaMaDi seit 2001 in die bestehende Versorgung implementiert worden war, lag die Bevölkerungsbezogene Inzidenz um 13% (entsprechend 14 Fälle pro 100.000 Einwohner) höher als im restlichen Schleswig-Holstein (d. h. in der Region ohne QuaMaDi). Die Tumorentdeckungsrate (Rohe

Rate) lag im QuaMaDi-Patientinnenkollektiv mit 733,3/100.000 deutlich höher im Vergleich zur rohen Inzidenzrate im restlichen Schleswig-Holstein (195,0/100.000). In der KERN-Region lag die Rohe Inzidenzrate (214,5/100.000) etwas höher als im restlichen Schleswig-Holstein, aber deutlich niedriger als die Tumorentdeckungsrate im QuaMaDi-Kollektiv. Auch bei Betrachtung der altersstandardisierten Raten zeigen sich vergleichbare Unterschiede.

Im gesamten Schleswig Holstein (ohne KERN- Region) ist der Anteil der nichtinvasiven Tumoren mit 3,8% sehr klein. Ein Ansteigen des Anteils nicht-invasiver Karzinome wäre wünschenswert.

Der Lymphknotenmetastasenstatus war für die QuaMaDi-Patientinnengruppe in 58,7% N0, diese Patientinnen waren also frei von regionären Metastasen. Bei den Patientinnen aus dem Krebsregister waren in der KERN- Region 56,4% frei von regionären Metastasen, im restlichen Schleswig Holstein waren es 43,4%.

Im QuaMaDi-Patientenkollektiv waren 76,1% der Patientinnen mit bösartigem Tumor der Brust fernmetastasenfrei. In 20,6% der Fälle wurden Fernmetastasen nicht untersucht. In 3,3% waren Fernmetastasen vorhanden.

Das Krebsregister Schleswig-Holstein registrierte in der KERN-Region 85,3%, im restlichen Schleswig Holstein 63% der Tumorpatientinnen ohne Fernmetastasen. Zusammenfassend zeigte sich sowohl bei der Tumorgöße als auch bei Regional- und Fernmetastasen ein Vorteil zugunsten des QuaMaDi-Patientinnenkollektivs.

6.2 Vergleich der Tumorentdeckungsraten

Die Tumorentdeckungsrate (Rohe Rate) lag im QuaMaDi-Patientinnenkollektiv mit 733,3/100.000 erwartungsgemäß höher als die bevölkerungsbezogene Inzidenz im restlichen Schleswig-Holstein mit 195,0/100.000. Die höhere Rohe Rate in der KERN-Region innerhalb des Krebsregisters mit 214,5/100.000 zeigt den Effekt von QuaMaDi in der KERN-Region innerhalb des gesamten Krebsregisters.

Da die Brustkrebsinzidenz eine starke Abhängigkeit vom Lebensalter aufweist, ist die Höhe der rohen Rate stark abhängig von der Altersverteilung der zugrunde liegenden Population. Eine Bevölkerung mit einem hohen Anteil an älteren Frauen hat eine höhere Rate als eine Bevölkerung mit einem hohen Anteil an jungen Frauen. Um nun Bevölkerungen mit verschiedenen Altersstrukturen (z.B.

verschiedene Regionen oder auch unterschiedliche Zeiträume) miteinander vergleichen zu können, muss die Altersstruktur berücksichtigt werden. In der KERN- Region, in der QuaMaDi seit 2001 in die bestehende Versorgung implementiert worden war, lag die bevölkerungsbezogene, altersstandardisierte Inzidenz um 13% (entsprechend 14 Fälle pro 100.000 Einwohner) höher als im restlichen Schleswig Holstein (d. h. in der Region ohne QuaMaDi). Hier wird der Effekt von QuaMaDi auf die Inzidenz deutlich.

Niedersachsen hat als eines der ersten Bundesländer im Jahr 2005 mit der flächendeckenden Implementierung der Mammographie-Screenings begonnen. Die altersspezifische Inzidenz für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Niedersachsen im Jahr 2005 betrug 293,58/100.000 (ASR (Weltstandard)), diese Rate liegt deutlich niedriger als die altersspezifische Tumorentdeckungsrate bei den QuaMaDi-Patientinnen (820,0/100.000) (ASR Weltstandard)) in der screening-relevanten Altersgruppe (50-69 Jahre). Hier wird der Unterschied zwischen der screening-eligible Gruppe von asymptomatischen Frauen ohne besonderes Risiko und der Gruppe von Frauen mit Indikation zur Mammographie deutlich.

6.3 Mögliche Ursachen der Unterschiede im TNM Stadium

Als mögliche Ursachen für die Unterschiede im TNM-Stadium kommen verschiedene Faktoren in Frage. Einerseits könnte das Vieraugenprinzip der Doppelbefundung ursächlich am besseren Ergebnis im QuaMaDi- Kollektiv sein sowie die ärztliche Fort- und Weiterbildung und ärztliche Zertifizierung, andererseits erscheint ein selection bias möglich. Auf die genannten Punkte sowie weitere mögliche Gründe wird im Folgenden näher eingegangen.

Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht laut S3-Leitlinien [96] die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9 -13,7 % (Median 7,8 %). Das Vier-Augen-Prinzip der Doppelbefundung wurde in verschiedenen Studien untersucht. Es wurde eine Evidenzrecherche zur Doppelbefundung von Screening-Mammographien unter Berücksichtigung des Entscheidungsverfahrens bei diskrepanten Befunden und des Einsatzes von Computerassistierten Detektionssystemen (CAD) durchgeführt (s. Evidenzbericht 2007) [97], auf dessen

Ergebnissen der folgende Text beruht. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen unabhängiger und nicht unabhängiger Doppelbefundung, bei letzterer ist dem Zweitbefunder das Ergebnis des Erstbefunders bekannt. Die Entscheidungsverfahren haben sowohl Einfluss auf die Entdeckungsrate als auch auf die Wiedereinbestellungsrate und damit auf den PPV (positiven prädiktiven Wert) ebenso wie auf die Sensitivität und Spezifität, das heißt, Doppelbefundung muss immer im Kontext des anschließenden Entscheidungsverfahrens bewertet werden.

Zur Doppelbefundung finden sich in vier von acht aktuellen Leitlinien zum Mammographie-Screening Empfehlungen, die in Tabelle 18 (s.u.) aufgeführt sind. Grundsätzlich wird die Doppelbefundung mehrheitlich empfohlen. Keine der Leitlinien erreicht eine konsistente Evidenzbasierung der Empfehlungen.

Ein technologisch umsetzbares Doppelbefundungsprotokoll ist möglich durch den Einsatz Computer-assistierter Detektionssysteme (CAD). Ob der Einsatz von CAD-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht positiv beantwortet werden. Bei dem Vergleich Einzelbefundung mit Einzelbefundung durch CAD zeigt sich eine Erhöhung der Karzinomentdeckung (absolut) um 0,04-0,07%, das entspricht der Verbesserung der Karzinomentdeckung mit Doppelbefundung (0,02-0,1%).

Tabelle 18: Internationale Leitlinienempfehlungen zur Doppelbefundung [75]

Titel/Land/Jahr	(Unabhängiges) DR empfohlen	Entscheidung bei diskrepanten Befunden
European Guidelines 2006	Ja, – in zentralisierten Programmen bei prävalentem Screening und bis die Radiologen umfassend bewertet werden können, – in nicht-zentralisierten Programmen generell verpflichtend	Consensus oder Arbitration. Arbitration (durch erfahrenen Experten mit 5000 pro Jahr) favorisiert bei weniger erfahrenen Befundern und in dezentralen Programmen.
BreastScreen National Accreditation Standards, Australia, 2004	Ja, grundsätzlich, auch bei erfahrenen Radiologen	Arbitration für größere Einheiten empfohlen, Consensus Reading bei kleineren Screening Einheiten (aus organisatorischen Gründen) keine Angaben
NHS Quality Assurance guidelines for Breast Cancer Screening Radiology, United Kingdom/ Scotland, 2005	Ja, falls es die Ressourcen erlauben DR überlegen gegenüber single reading mit CAD	
Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, Italien, 2005	Ja, grundsätzlich. Keine Angabe, ob unabhängiges DR gefordert ist	Consensus oder Arbitration

Doppelbefundung in diagnostischer Mammographie führt zu einem Anstieg der auffälligen Befunde bis zu 40% [91]. Das ist eine größere Zunahme als die Doppelbefundung beim Mammographie-Screening. Ciatto et al [98,99] fand einen Anstieg von 14% (von 3,15 zu 3,59%) nach Doppelbefundung im Screening.

Ein wesentlicher weiterer Faktor, der zu den Unterschieden in der Tumorgöße bei Entdeckung beiträgt, ist sicherlich die ärztliche Fort- und Weiterbildung sowie die ärztliche Zertifizierung. Zur Verbesserung der Befundungsqualität enthält die Vereinbarung, die für die kassenärztliche Versorgung und für die derzeitige diagnostische Mammographie gilt, Regelungen betreffend einer Grundzertifizierung (eine Prüfung, die von jedem in der kassenärztlichen Versorgung tätigen mammographierenden Radiologen oder Gynäkologen

abzulegen ist). Die Prüfung besteht aus der Beurteilung von 50 Mammogrammen, wobei ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden müssen. Des Weiteren ist die Rezertifizierung alle 2 Jahre in Form einer erneuten Selbstüberprüfung sowie Teilnahme an regelmäßigen ärztlichen Fortbildungen in der Mammadiagnostik (CME-Zertifizierung) festgeschrieben [10].

Die European Society of Radiology (ESR) hat Curricula zur Aus- und Weiterbildung, hier der Spezialisierung in bildgebender Mammadiagnostik, veröffentlicht [6]. Sie sehen neben einem sogenannten Kernt raining von mindestens 3 Jahren eine weitere Subspezialisierung in bildgebender Mammadiagnostik für die Dauer von 1 Jahr vor, um detailliertes theoretisches und praktisches Wissen für die jeweilige Subspezialität zu erwerben, außerdem klinische Erfahrungen in dieser Subspezialisierung sowie Ausbildung und Supervision für den Bereich der Interventionen [6,100].

Neben der Doppelbefundung und der intensiveren Schulung von Radiologen in Qualitätszirkeln, die im Rahmen von QuaMaDi durchgeführt wurden, ist es ebenfalls denkbar, dass ein „selection bias“ für die beobachteten Unterschiede verantwortlich sein könnte. Denkbar ist, dass Frauen mit bereits palpablen Tumoren von den betreuenden Gynäkologen nicht (mehr) in QuaMaDi aufgenommen, sondern direkt an die operative Einheit überwiesen worden sind.

Mögliche weitere Einflüsse auf das Tumorstadium wie zum Beispiel eine Interaktion zwischen Alter der Patientin und Tumorgöße sind denkbar, jedoch sind sowohl im QuaMaDi-Kollektiv als auch in den Vergleichsgruppen Patientinnen jeden Alters erfasst. Möglich erscheint auch, dass jüngere Patientinnen generell einer Teilnahme am Projekt eher zustimmen als ältere Patientinnen. Des Weiteren werden Tumoren durch früheres Einbestellen der Patientin im Rahmen des Projektes in einem nicht weit fortgeschrittenen Stadium erfasst.

Betreffend der TNM- Kategorien TX ist anzumerken, dass diese Tumoren nach klinischer Erfahrung häufiger der Kategorie der ungünstigeren Stadien angehören, kleine Tumoren werden in der Regel bei Einverständnis der Patientin operativ versorgt, während fortgeschrittene Tumorstadien häufiger nicht mehr mit einer operativen Therapie versorgt und dementsprechend histologisch nicht klassifiziert werden können. Eine kleine Gruppe aus der Kategorie TX sind Patientinnen, die eine Operation abgelehnt haben. Als Basis der Therapie für alle nicht

fortgeschrittenen Mammakarzinome muss der Tumor laut S3-Leitlinien [38] mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) exstirpiert werden [101,102].

Was die TNM-Kategorie NX (unbekannter Lymphknotenstatus) betrifft, können die Fälle zum Teil den günstigen Kategorien zugeordnet werden, bei nichtinvasivem oder mikroinvasivem Tumor entfallen die Lymphknotenausräumung und damit auch die Möglichkeit der Untersuchung. Ein Verzicht auf jegliche axilläre Intervention kann bei invasivem Tumor in Ausnahmesituationen (z. B. Mikroinvasion, Alter) erwogen werden [103-105]. Bei Patientinnen im Stadium M1 ist ein axilläres Staging nicht indiziert [38]. Patientinnen mit großen Tumoren, die eine operative Therapie ablehnen oder für die operative Therapie nicht geeignet sind, zum Beispiel bei fehlender Narkosefähigkeit, behalten ebenfalls einen NX Status, das heißt, der Lymphknotenstatus bleibt unbekannt.

6.4 Bedeutung der Ausweitung von QuaMaDi

Sollten sich die beobachteten Effekte des Modellprojektes nach der Ausweitung von QuaMaDi weiterhin zeigen, bedeutet dies, dass im Projektgebiet (=Schleswig-Holstein) kleinere Tumorstadien früher entdeckt werden müssten. Dadurch steigen die Chancen auf eine Heilung der Krebserkrankung, des Weiteren sind die Folgen und Nebenwirkungen [106-108] der Behandlung weniger ausgeprägt [45]. Die Voraussetzung für eine bessere Lebensqualität ohne fatale (bis zu tödliche) Nebenwirkungen einer Behandlung der bösartigen Erkrankung nimmt zu. Bei kleineren Tumorstadien ist die Prognose insgesamt besser. Die Lebensqualität ist langfristig nach kurativer Behandlung vergleichbar mit der von Patienten ohne Malignom [109-111]. Ob tatsächlich auch weniger Krebstote resultieren, darüber kann zurzeit noch keine Aussage getroffen werden.

Laut S3- Leitlinien Brustkrebs-Früherkennung [6,10] ist als Qualitätsindikator ein Anteil der invasiven Karzinome bei 80-90% zu nennen. Dieser Anteil beträgt in der untersuchten Patientinnengruppe 86,6%.

Bei der Frage nach regionären Metastasen hat die Diagnostik und Behandlung Konsequenzen für die Patientin. Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung

(SLNE) erfolgen [36,112,113]. Die SLNE ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Axilladisektion gleichwertig [114-116]. Bei Patientinnen, die keine SLNE erhalten können oder die einen positiven SLN aufweisen, muss eine axilläre Dissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II erfolgen. Die Morbidität nach SLNE ist im Vergleich zur Axilladisektion signifikant reduziert [36,117,118]. Die typischen Probleme der Lymphknotenausräumung in der Axilla wie Lymphödem, Armumfangszunahme, Schmerzen und Bewegungseinschränkung [119] bleiben Patientinnen mit nicht invasiven Tumoren ohne Notwendigkeit der Axillaausräumung erspart.

Als weiterer Gesichtspunkt ist der geringe Anteil der erfassten Mammakarzinome in der Modellregion zu nennen. Dass im Projekt QuaMaDi lediglich 40% aller in der Modellregion erfassten Mammakarzinome erfasst werden, konnte im Abgleich mit dem Krebsregister gesehen werden [91] und hat möglicherweise folgende Ursachen: Patientinnen mit sehr großen Tumoren werden von den niedergelassenen Kollegen häufig direkt in die Klinik geschickt, ohne zuvor der ambulanten diagnostischen Mammographie zugeführt zu werden, so dass eine Therapie zeitnah eingeleitet werden kann. Des Weiteren muss natürlich die schriftliche Einverständniserklärung der Patientin vorliegen, was weitere Fälle ausschließt. Auch die Zusammenarbeit mit den beteiligten niedergelassenen Kollegen wurde erst im zeitlichen Verlauf optimiert. Zu Beginn des Modellprojekts waren noch wenige niedergelassene Kollegen bereit, den hohen Anforderungen (Schulungen, etc.) zu entsprechen sowie den hohen Verwaltungsaufwand zu leisten. Daher hatten zu Beginn des Modellprojektes ein Teil der in Frage kommenden Patientinnen nicht die Chance, innerhalb von QuaMaDi untersucht zu werden. Schließlich haben rund 10% der Population in der Modellregion eine private Krankenversicherung und erfüllen damit nicht die Voraussetzung zur Teilnahme am Projekt. Letztendlich muss auch auf Frauen hingewiesen werden, die keinen Gynäkologen aufsuchen und die damit eine geringe Chance haben, innerhalb von QuaMaDi untersucht zu werden.

Dennoch hat das Projekt positive Auswirkung auf alle Patientinnen in der Region [91]. Zum einen steigt durch intensive Fortbildung die Qualifikation der behandelnden Gynäkologen und Radiologen, zum anderen ist verbessertes technisches Equipment ein positives Resultat des Projektes, das letztendlich allen Frauen zugute kommt.

6.5 Nicht-invasive Tumoren der Brustdrüse und die Gefahr der Überdiagnose/ Übertherapie

Nationale Screening-Programme in verschiedenen Ländern führten zu einer steigenden Inzidenz invasiver Mamma-Karzinome [120]. Man erwartete, dass für die Screening-Population die Inzidenzraten kompensatorisch sinken würden, wenn die Frauen nicht mehr zu Screening-Untersuchungen eingeladen werden [121], weil sie die Altersgrenze überschritten haben.

In Norwegen und Schweden zum Beispiel folgte jedoch kein Abfall der Inzidenzraten in der Altersgruppe der über 69jährigen. Das Level der Überdiagnostik (Erkrankungsfälle, die ohne Screening nie klinisch auffällig geworden wären) ist in Screening-Nationen noch wesentlich höher als erwartet [122-124]. Bei Überdiagnose handelt es sich um die Diagnose eines vorliegenden invasiven Karzinoms oder eines In-situ-Karzinoms (insbesondere DCIS) durch die Screening-Mammographie, welches ohne Screening nie symptomatisch geworden wäre und damit weder die Mortalität noch die Lebensqualität der betroffenen Frau beeinflusst hätte. Da diese Karzinome genau so therapiert werden wie außerhalb des Screenings entdeckte Tumoren, führt Überdiagnose auch zur Übertherapie.

Johnsson et al. beobachteten die altersabhängige Inzidenz vor und nach Einführung eines in elf schwedischen Gemeinden eingeführten Brustkrebs Screening- Programms mit 463.000 Frauen. Dabei verglichen sie die Inzidenz mit der erwarteten Inzidenz nach 15 Jahren. Es zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz im Gegensatz zur erwarteten Zahl in der vom Screening-Programm betroffenen Altersgruppe 50-69 Jahre. In den Gruppen 40-49 und 70-74 Jahre gab es keine Veränderung. Die Autoren vermuten, dass durch vermehrte Diagnostik in Form von Screening viele klinisch unauffällige langsam wachsenden Tumoren aufgedeckt werden [122]. Für die betroffenen Frauen einer Screening-Population bedeutet das unnötige Angst und negative psychische Reaktionen bei einem Tumor, der langsam wächst und bestenfalls noch lange unentdeckt geblieben wäre.

Untersuchungen zur Brustkrebs-Früherkennung können erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen haben. Die Krankheit „Krebs“ ist mit vielfältigen negativen Emotionen besetzt. Dies gilt nicht nur für Diagnose, Behandlung und Nachsorge, sondern auch für Früherkennungsmaßnahmen. Die

psychischen Reaktionen umfassen Angst, Depression, Ärger, Verdrängung und im Extremfall Suizide [125]. Im weiteren Verlauf wird für QuaMaDi eine Abnahme der Anzahl der prognostisch ungünstigen Tumoren angenommen. Ähnlich wie im Mammographie-Screening ist in der Anfangsphase ein Inzidenz-Peak zu erwarten, gefolgt von einem Inzidenzrückgang im weiteren Verlauf [123].

Aufgrund der zu Beginn des Modellprojektes noch nicht ganz klar getrennten Voraussetzungen zur Teilnahme an der Indikationsbezogenen Mammographie im Rahmen von QuaMaDi muss von einem geringen Anteil an Frauen mit „grauem Screening“ ausgegangen werden. Das heisst, Frauen lassen ohne organisiertes Screeningprogramm eine Früherkennungs-Mammographie im Bereich der kurativen Versorgung oder als individuelle Gesundheitsleistung durchführen (IGeL-Leistung, Individuelle Gesundheitsleistung, die nicht zum Leistungskatalog der GKV gehört). Hier ist anzumerken, dass zur Gruppe der QuaMaDi-Patientinnen (=Risikopatientinnen) auch besonders ängstliche Frauen ohne objektiv nachvollziehbares Risiko gehören können.

Seit Einführung des Screenings im Jahr 2008 in Schleswig-Holstein ist die Differenzierung zwischen Indikation zum Screening bzw. zur indikationsbezogenen Mammographie klar definiert. Eine indikationsbezogene Mammographie im Rahmen von QuaMaDi steht Risikopatientinnen aller Altersgruppen zur Verfügung.

Durch QuaMaDi soll die Diagnostik bei bereits bestehendem Brustkrebsverdacht durch eine qualitätsgesicherte diagnostische Kette verbessert werden. Es wird also im Brustkrebsverdachtsfall standardisiert mit hoher Qualifikation weiter untersucht, um die Verdachtsdiagnose entweder zu erhärten oder zu widerlegen. Das bedeutet für die Frau, dass sie die bestmögliche Diagnostik erhält und bestenfalls ein nicht-invasiver Befund (DCIS / LN) diagnostiziert wird.

An dieser Stelle muss andererseits noch einmal auf die Gefahr der Überdiagnose hingewiesen werden. Ein duktales Karzinom in situ ist eine krankhafte Wucherung in den Milchgängen der weiblichen Brust. Es handelt sich um entartete Zellen, die jedoch die Grenze der Basalmembran noch nicht durchbrochen haben. Ein solcher Tumor ist immer heilbar, da es keine Tochterzellen austreut. Wenn der Tumor die Barriere in die Nachbarschaft durchbricht, nennt man das Wachstum invasiv. Große DCIS-Herde (> 2 cm) enthalten häufig invasive Bezirke, die nur bei differenzierter histologischer Aufbereitung aufgefunden werden [126,127]. Das

duktale Carzinoma in situ ist manchmal tastbar, wird aber in der Regel mit Hilfe der Mammographie entdeckt. Typisch sind Mikrokalzifikationen. Das DCIS macht ca. 15% aller Brusttumoren aus [22]. Nicht alle solcher Tumoren sind fortschreitend, mindestens die Hälfte wächst nicht weiter. Sie gelten darum als Präkanzerose. Man schätzt, dass sich nur ca. 50% der in situ Karzinome zu invasiven Karzinomen entwickeln, und das in einem Zeitraum von 10 bis 20 Jahren. Die Veränderungen sollten darum rechtzeitig und vollständig entfernt werden, was meist brusterhaltend möglich ist. Die Behandlung ist somit eine vorbeugende Maßnahme zur Vermeidung von Brustkrebs, andererseits erfolgt die Therapie, weil man durch Mammographie nicht ausschließen kann, dass an irgendeiner Stelle die Basalmembran bereits durchbrochen ist und es sich damit um einen invasiven Tumor handelt [127]. Damit nimmt man allerdings in Kauf, dass manche Frauen durch die Therapie oder die Biopsie mehr geschädigt werden als durch das DCIS, das - wäre es unentdeckt geblieben - nie ihr Leben bedroht hätte [128].

Kauff et al. vermuteten, dass dem mit dem BRCA-Gen assoziiertem Brustkrebs häufig eine präinvasive Vorstufe vorausgeht [129]. Sie untersuchten diese Hypothese, indem sie die Prävalenz von histopathologischen Läsionen in Präparaten von prophylaktischen Mastektomien von Frauen mit BRCA-Mutationen mit Präparaten von Autopsien aus einer zufällig ausgewählten Vergleichsgruppe ohne bekannte Risikofaktoren verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass Läsionen mit erhöhtem Risiko für Malignität häufiger in der Gruppe mit BRCA-Mutation vorkamen als in der Gruppe der Autopsien ohne bekannte Prädisposition. Die Autoren fassen zusammen, dass erblich bedingter Brustkrebs eine präinvasive Phase hat, die durch intensive Beobachtung beziehungsweise Diagnostik erkannt werden kann.

Forster et al. untersuchten retrospektiv die Häufigkeit von invasivem Brustkrebs oder duktalem Carcinoma in situ in Nadel-Biopsaten bei Frauen mit atypischer lobularer Hyperplasie (ALH) oder lobularem Carcinoma in situ (CLIS). In 17% der Fälle mit LCIS oder ALH wurde zu einem invasiven Tumor oder duktalem Carcinom in situ (DCIS) hoch gestuft, ähnlich wie beim Anteil mit ADH. Daraus folgern die Autoren, dass bei Diagnostik von LCIS, ALH, oder ADH in der Nadelbiopsie, eine Exzisions-Biopsie sinnvoll ist [130].

Anhand von Daten aus dem Niederländischen Eindhoven Krebsregister von 1223 Frauen mit Carcinoma in Situ-Diagnose zeigte sich, dass -mit maximalem Follow-up von 32 Jahren- das Risiko für einen invasiven Tumor der Brust, Lunge, Dickdarm und Haut ähnlich hoch ist wie nach invasivem Tumor der Brust [131].

In der QuaMaDi-Population, die in dieser Arbeit untersucht wurde, waren mehr Tumoren kleiner als 2 cm (66,3% Tis und T1- Tumoren) im Vergleich zur KERN-Region im KR (47,8%Tis und T1-Tumoren) und zum restlichen Schleswig-Holstein (38,8% Tis und T1- Tumoren). Das zeigt, dass die Implementierung hoher Standards in der Routinemammographie, wie im Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) von Sickles et al. [132] untersucht, die Qualität der Brustkrebsdiagnostik und Behandlung verbessern kann.

Wünschenswert wäre ein Ansteigen des Anteils der Carcinoma in situ-Tumoren für das gesamte Bundesland, zurzeit ist dieser Anteil mit 3,8% im gesamten Schleswig- Holstein (ohne KERN- Region) sehr niedrig.

6.6 Limitationen und Stärken des Vergleichs (der Arbeit)

Ein Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit ist sicher, dass es keinen vergleichbaren regionalen Bereich zur KERN-Region gibt, das bedeutet, mögliche regional bedingte Unterschiede können nicht differenziert werden. Die Daten in der Arbeit wurden mit denen des gesamten Bundeslandes Schleswig-Holstein verglichen. Um die Genauigkeit zu optimieren, wurde in dieser Arbeit die KERN-Region innerhalb der dem Krebsregister Schleswig Holstein gemeldeten Fälle gesondert betrachtet.

Auch in der KERN-Region gibt es Frauen, die nicht am Projekt teilnehmen möchten. Bezogen auf die Bevölkerung sind etwa 8% aller dort lebenden Frauen in QuaMaDi vorstellig geworden [133]. Somit erfasst QuaMaDi nur einen Teil der Mammakarzinominzidenz, der Überschuss ist im Krebsregister registriert.

Eine weitere Limitation könnte in einem „Detection Bias“ bzw. einem „Selection Bias“ liegen. Ein „Detection Bias“ beschreibt einen systematischen Fehler, der zur Verzerrung von Studienresultaten führt. Gewisse Patienten werden im Rahmen einer Studie genauer untersucht und hinsichtlich eines Outcomes beobachtet. Ein Detection Bias kann z.B. zu Stande kommen, wenn das Studienpersonal nicht verblindet ist. Im vorliegenden Fall wussten die teilnehmenden Ärzte, dass eine

qualitätssichernde Evaluation durchgeführt wurde und dass die Ergebnisse des Modellprojekts mit den Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein verglichen werden würden. Ein genaueres Hinschauen („detection bias“) bei den eingeschlossenen Patientinnen und eine gezielte Zuweisung bzw. Nicht-Aufnahme von Patientinnen mit bereits palpablen Tumoren („selection bias“) ist nicht 100-prozentig ausgeschlossen.

Eine Stärke des Vergleichs ist darin zu sehen, dass die Daten im Krebsregister Schleswig-Holstein in mehr als 98% auf histologischer Sicherung beruhen. Damit sind die Datenqualität bei QuaMaDi und die Qualität der Vergleichsgruppen aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein gleich.

Dass die Prävalenz eines Mammakarzinoms im Projekt QuaMaDi nur knapp ein Prozent beträgt, ist auf zwei Effekte zurückzuführen. Zum einen sind nicht alle Patientinnen Hochrisikopatientinnen, zum anderen sind im Rahmen der Qualitätsgesicherten Diagnostik vorwiegend jüngere Frauen mit dementsprechend niedrigeren Tumorstadien untersucht worden.

6.7 Ausblick

Es hat sich in der Arbeit gezeigt, dass mit qualitätsgesicherter Mamma-Diagnostik Tumoren der Brust bei Diagnosestellung kleiner sind und seltener Metastasen aufweisen als Tumoren, die nicht durch das Projekt QuaMaDi diagnostiziert wurden. Eine Studie aus Japan, Korea und Deutschland zeigte, dass durch qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik die gesundheitsbezogene Lebensqualität, abhängig von kulturellem Umfeld und Gesundheitssystem steigt [134]. Jedoch muss bedacht werden, dass sich das Gesamtüberleben und die Brustkrebssterblichkeit vielleicht nicht ändern. Noch ist unklar, ob Qualitätssicherung in der Diagnostik Auswirkung auf das rezidivfreie Überleben hat. Früher entdeckte Stadien sind jedoch weniger schnell progredient. Möglicherweise sinkt die todesursachenspezifische Mortalität.

Ein Abgleich der QuaMaDi-Kohorte mit dem Krebsregister Schleswig-Holstein könnte Aufschluss über diese Tatsache geben. Ein entsprechender Antrag auf Forschungsförderung wurde im Spätherbst 2008 von der Deutschen Krebshilfe positiv beschieden. Das Forschungsprojekt wird derzeit am Institut für

Krebsepidemiologie e.V. durchgeführt. Erste Ergebnisse, die Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit erlauben, werden für 2010 erwartet.

7 Zusammenfassung und Fazit

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebsart und die häufigste krebsbedingte Todesursache bei der Frau. Die Entwicklung qualitativ hochwertiger Früherkennungsprogramme ist bevölkerungsmedizinisch von großer Bedeutung, um die Behandlungschancen früher und damit noch heilbarer Stadien zu erreichen und unerwünschte Nebenwirkungen aggressiver Therapien zu verhindern.

In vielen Ländern wie auch in der Bundesrepublik Deutschland werden und wurden in den letzten Jahren Mammographie-Screening-Programme ein- und durchgeführt (in Schleswig-Holstein flächendeckende Verfügbarkeit seit 2008). Während diese jedoch unspezifisch jede asymptomatische Frau eines bestimmten Alters einschließen, kann bei einer qualitätsgesicherten Mammadiagnostik wie QuaMaDi für Frauen jeder Altersklasse gezielt individuelle Diagnostik betrieben werden, die zudem strengen Qualitätsvorgaben unterliegt.

Die vorliegende Evaluation des Projektes Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik erfolgte anhand von Daten, die aus Arztbriefen von Patientinnen mit Primärtumor zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik erhoben wurden. Anschließend erfolgte der Vergleich der Tumorkategorien und Altersgruppen mit den Daten aus dem epidemiologischen Krebsregister Schleswig-Holstein, wobei unterschieden werden konnte, ob ein Karzinom in der KERN-Region des Modellprojektes oder im restlichen Schleswig Holstein aufgetreten ist. Die Registrierung für invasive und nicht-invasive Mammakarzinome kann seit 1999 als vollzählig angesehen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen erkennen, dass mit dem Modellprojekt QuaMaDi niedrigere Tumorstadien bei durchschnittlich jüngeren Patientinnen im Vergleich zu den im Krebsregister registrierten Patientinnen gefunden wurden. Dies wirkt sich auf die Inzidenz aus, so dass man annehmen kann, dass durch die Vorwegnahme der Diagnose im frühen Stadium die Inzidenz in späteren Jahren wieder sinken müsste. Diese Erkenntnis konnte den Einrichtungen und Mitwirkenden im Versorgungsprozess helfen, gezielte und kostengünstige flächendeckende Diagnostik zu betreiben und den weiteren Behandlungsverlauf zu optimieren.

Im Rahmen des Modellprojektes QuaMaDi konnte gezeigt werden, dass durch umfassende Maßnahmen zur Struktur- und Prozessqualität sowohl ein Inzidenzanstieg der invasiven und nicht invasiven Karzinome zu verzeichnen war als auch auf bevölkerungsbezogener Basis eine deutlich günstigere Tumorstadienverteilung im Vergleich zu Schleswig-Holstein ohne QuaMaDi. Eine Aussage über den Einfluss der Diagnostik auf die Überlebenszeiten kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht getroffen werden. Erste Ergebnisse, die Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit erlauben, werden für 2010 erwartet.

QuaMaDi ist inzwischen etabliert und wird auch in Zukunft angewendet werden, das Projekt wurde mittlerweile auf gesamt Schleswig-Holstein ausgeweitet. Es wird sich zeigen, ob sich diese viel versprechende Methode zur individuellen qualitätsgesicherten Früherkennung von Brustkrebs über einen längeren Zeitraum hinweg bewährt und so in die diagnostische Routine eingebracht werden kann.

Die mögliche Interaktion zwischen QuaMaDi und dem Mammographie-Screening (z. B. gezieltere Lenkung von Patientenströmen) und der Einfluss der Verfügbarkeit beider Versorgungsformen auf die Epidemiologie des Mammakarzinoms (z. B. weiterer Inzidenzanstieg in der Prävalenzphase des Screenings, veränderte Tumorstadienverteilung durch Vorverlagerung der Diagnose) sind weiterhin sorgfältig zu beobachten.

Die aus den Ergebnissen des Modellvorhabens unmittelbar zu ziehende Konsequenz, nämlich die flächendeckende Einführung von QuaMaDi für Gesamt-Schleswig-Holstein, wurde von den Krankenkassen und der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein bereits im Jahr 2005 umgesetzt. Im Rahmen eines Strukturvertrages steht QuaMaDi allen gesetzlich versicherten Frauen in Schleswig-Holstein, die eine indikationsbezogene Mammographie benötigen, offen. Die Qualitätsverbesserung ist so deutlich, dass sie allen Frauen deutschlandweit, die Anspruch auf eine indikationsbezogene Mammographie haben, zur Verfügung gestellt werden sollte.

8 Literaturverzeichnis

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150
2. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-1727
3. The Million Women Study: design and characteristics of the study population. The Million Women Study Collaborative Group. *Breast Cancer Res* 1999;1:73-80
4. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50.302 women with breast cancer and 96.973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-195
5. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58.515 women with breast cancer and 95.067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-1245
6. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* 2008;19:614-622
7. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-1554
8. Böcker W. Pathologie. 3. ed. München: Urban und Fischer; 2004
9. Macdonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, et al. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2006;192:420-422
10. Albert US, Altland H, Duda V, et al. S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2008
11. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-1441
12. Lagios MD. Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. *Cancer Lett* 1995;90:97-102
13. Lebeau A. [Prognostic factors in ductal carcinoma in situ]. *Pathologie* 2006;27:326-336
14. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-628
15. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86:429-438
16. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461
17. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345:1154-1157
18. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol* 1998;29:915-923
19. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 1997;84:145-146
20. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004;100:238-244
21. Bassler R. [Diseases of the breast]. *Pathologie* 1996;17:92-106
22. Böcker W. WHO Klassifikation der Brusttumoren und Tumoren der weiblichen Genitalorgane: Pathologie und Genetik. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2002;86:p. 116-119.
23. Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20:479-489

24. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090-2100
25. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71:2507-2514
26. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:541-547
27. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-1399
28. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1205-1214
29. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-1130
30. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001877
31. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437-2443
32. Fisher ER, Costantino J. Quality assurance of pathology in clinical trials. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Cancer* 1994;74:2638-2641
33. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-1697
34. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1444-1455
35. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241
36. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232
37. Wald NJ, Murphy P, Major P, et al. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *Bmj* 1995;311:1189-1193
38. Albert US. S3-Leitlinie Brustkrebs Diagnostik und Therapie. München: Zuckschwerdt; 2008
39. van Nes JG, van de Velde CJ. The preferred treatment for young women with breast cancer--mastectomy versus breast conservation. *Breast* 2006;15 Suppl 2:S3-10
40. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757-1770
41. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106
42. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:17-23
43. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-1229
44. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000;55:263-272
45. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-633
46. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493

47. Kaufmann M, von Minckwitz G, Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast* 2005;14:576-581
48. Stebbing JJ, Gaya A. The evidence-based use of induction chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* 2001;8:23-37
49. Shien T, Shimizu C, Seki K, et al. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:307-313
50. Emmering J, Krak NC, Van der Hoeven JJ, et al. Preoperative [18F] FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology. *Ann Oncol* 2008;19:1573-1577
51. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001:96-102
52. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-1949
53. Chia S, Bryce C, Gelmon K. The 2000 EBCTCG overview: a widening gap. *Lancet* 2005;365:1665-1666
54. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717
55. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-1144
56. Batzler W, et al. Krebs in Deutschland 2003 -2004. Häufigkeiten und Trends. 6. ed. Saarbrücken: Robert Koch Institut, Berlin; 2008
57. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
58. Pritzkeleit R, Holzmann, M, Raspe, H, Katalinic, A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2006. Lübeck: IKE e.V.; 2009
59. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713-723
60. Michaelson JS, Satija S, Kopans D, et al. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003;98:2114-2124
61. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003;98:2133-2143
62. Verschraegen C, Vinh-Hung V, Cserni G, et al. Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Ann Surg* 2005;241:309-318
63. Ries LH, D; Krapcho, M; Mariotto, A; Miller, B; Feuer, E; Clegg, L; Eisner, M; Horner, M; Howlander, N; Hayat, B; Edwards, B. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003; based on November 2005 SEER data submission; 2006
64. Albert US, Koller M, Wagner U, Schulz KD. Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm Res* 2004;53 Suppl 2:S136-141
65. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004;10:223-231
66. Kleini PJ, Parvinen I, Pylkkanen L, et al. Significant improvement in breast cancer survival through population-based mammography screening. *Breast* 2003;12:308-313
67. Leitlinien für die Behandlung des primären und des metastasierten Mammakarzinoms. In: Gravenbruch A ed; 2002
68. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-1329
69. Consensus conference 2000: adjuvant therapy for breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement November 1-3, 2000. *Cancer Control* 2001;8:55
70. Engel J, Eckel R, Kerr J, et al. The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1794-1806

71. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:195-208
72. Becker N. [Screening from the epidemiological viewpoint]. *Radiologe* 2002;42:592-600
73. Dinnes J, Moss S, Melia J, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast* 2001;10:455-463
74. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlung (Röntgenverordnung-RÖV) vom 30. April 2003. In; 2003
75. Katzemeyer C. Mammographiescreening-Rechtsfragen weitgehend ungeklärt. *Dtsch Ärzteblatt* 103 2006:A054-A1058
76. Ciatto S, Rosselli del Turco M, Catarzi S, Morrone D, Bonardi R. [The diagnostic role of breast echography]. *Radiol Med* 1994;88:221-224
77. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990;177:305-311
78. Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, et al. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:185-190
79. Madjar H, Sauerbrei W, Prompeler HJ, Wolfarth R, Gufler H. Color Doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions. *Gynecol Oncol* 1997;64:392-403
80. Schaefer FK, Waldmann A, Katalinic A, et al. 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* 2009
81. Illustrated Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS). 3. ed. Reston, VA: American College of Radiology; 1998
82. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227-236
83. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-492
84. Kuhl CK, Schmützler RK, Leutner CC, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000;215:267-279
85. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3524-3531
86. Podo F, Sardanelli F, Canese R, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:115-124
87. Heywang-Kobrunner SH, Schreer I, Heindel W, Katalinic A. Imaging studies for the early detection of breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:541-547
88. Wilson HG, Jungner, Y G. Principles of screening: World Health Organization; 1968
89. Beaglehole R, Bonita, R. , Kjellström, T. Basic epidemiology. Genf: WHO; 2000
90. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen. In, *Bundesanzeiger* 2009; 2009
91. Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis (The QuaMaDi Project). *Br J Cancer* 2007;96:157-161
92. Curriculum Ärztliches Qualitätsmanagement. Band 10 ed. Berlin: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2007
93. Boehm T, Garzoli E, Marincek B. [Differential diagnosis of benign and malignant mammary lesions with special regard to the BI-RADS((R)) classification system in mammography]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2002;42:191-200
94. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:8-22
95. Katalinic A. Bericht über epidemiologische und klinische Krebsregister in Deutschland. In: Bundesministerium für Gesundheit; 2007
96. Albert USea. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierte Auflage ed. München: Zuckschwerdt Verlag; 2008
97. Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-2060

98. Ciatto S, Ambrogetti D, Bonardi R, et al. Second reading of screening mammograms increases cancer detection and recall rates. Results in the Florence screening programme. *J Med Screen* 2005;12:103-106
99. Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, et al. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast* 2005;14:269-275
100. Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, et al. [BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound]. *Ultraschall Med* 2006;27:374-379
101. Blichert-Toft M, Smola MG, Cataliotti L, O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:101-109
102. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:17-22
103. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-575
104. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006;24:337-344
105. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388
106. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-2092
107. Adderley U, Smith R. Topical agents and dressings for fungating wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003948
108. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol* 2007;18:639-646
109. Gudbergsson SB, Fossa SD, Borgeraas E, Dahl AA. A comparative study of living conditions in cancer patients who have returned to work after curative treatment. *Support Care Cancer* 2006;14:1020-1029
110. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004;13:147-160
111. Dorval M, Maunsell E, Deschenes L, Brisson J, Masse B. Long-term quality of life after breast cancer: comparison of 8-year survivors with population controls. *J Clin Oncol* 1998;16:487-494
112. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005;103:451-461
113. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720
114. Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, et al. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:129-132
115. Smitt MC. Selection criteria for accelerated partial-breast irradiation: impact on applicability. *Clin Breast Cancer* 2004;5:308-312
116. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005;41:231-237
117. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-293
118. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609

119. Voogd AC, Ververs JM, Vingerhoets AJ, et al. Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2003;90:76-81
120. Mammografiprogrammet i Norge. Evaluering av prøvaprojektet 1996-2000. In. Oslo: Cancer Registry of Norway (Kreftregisteret); 2000
121. Boer R, Warmerdam, P., de Koning H, van Oortmarssen, G. Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet* 1994;343:979
122. Jonsson H, Johansson R, Lenner P. Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int J Cancer* 2005;117:842-847
123. Zahl P, Strand, BH, Maehlen, J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:921-924
124. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332:689-692
125. Oktay JS. Psychosocial aspects of breast cancer. *Lippincotts Prim Care Pract* 1998;2:149-159
126. Pinder SE, Provenzano E, Reis-Filho JS. Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. *Pathology* 2007;39:208-216
127. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5:263-268
128. Ernster VL, Barclay J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997:151-156
129. Kauff ND, Brogi E, Scheuer L, et al. Epithelial lesions in prophylactic mastectomy specimens from women with BRCA mutations. *Cancer* 2003;97:1601-1608
130. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, et al. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology* 2004;231:813-819
131. Soerjomataram I, Louwman WJ, van der Sangen MJ, Roumen RM, Coebergh JW. Increased risk of second malignancies after in situ breast carcinoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 2006;95:393-397
132. Sickles EA, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Performance benchmarks for diagnostic mammography. *Radiology* 2005;235:775-790
133. Katalinic A, Bartel, C. Evaluation des Modellvorhabens Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik (QuaMaDi) Jahresbericht 2004. In. Lübeck; 2005
134. Shim EJ, Mehnert A, Koyama A, et al. Health-related quality of life in breast cancer: A cross-cultural survey of German, Japanese, and South Korean patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006
135. Sobin LW, C. UICC.TNM Classification of malignant tumours. In: A. John Wiley & Sons I ed. 6 ed. New York; 2002:131-141

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten es zu bearbeiten.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Sozialmedizin und des Krebsregisters Schleswig Holstein und speziell Frau Dr. med. Carmen Bartel, die mir stets hilfreich zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Annika Waldmann für die hervorragende Betreuung!

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Marie Katharina Helene Kunow
Wohnort: Hamburg
Tel. 040 27148504

Geburtstag und -ort: 19. Juli 1976, Hannover
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1982- 1988 **Grund- und Hauptschule Nenndorf**
Grundschule und Orientierungsstufe
1988- 1995 **Gymnasium Hittfeld**
Abitur 1995

Berufsausbildung

1995- 1998 **Krankenpflegeschule Buchholz i. d. N.**
Ausbildung zur Krankenschwester
Staatsexamen Krankenpflege 1998

1998 **Berufsgenossenschaftliches
Unfallkrankenhaus Hamburg, Abteilung**

**für Hand-, Plastische und
Mikrochirurgie**

Tätigkeit als examinierte
Krankenschwester

Studium

1998- 2006

**Universität Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck:** Studium der
Humanmedizin

2001

Ärztliche Vorprüfung

2002

1. Staatsexamen

2005

2. Staatsexamen

2006

3. Staatsexamen, Approbation

Tätigkeiten während des Studiums

1998-2005

**Berufsgenossenschaftliches
Unfallkrankenhaus Hamburg**

Tätigkeit als examinierte
Krankenschwester

Facharztausbildung

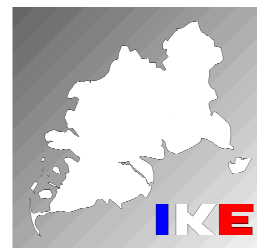
Jan 2007-heute

**Katholisches Marienkrankenhaus
Hamburg, Klinik für HNO-Heilkunde,
Kopf- und Halschirurgie, Chefarzt
Professor Dr. med. Wolfgang Kehrl**

Tätigkeit als Assistenzärztin in
Weiterbildung zur Fachärztin für Hals-
Nasen- und Ohrenheilkunde

11 Anhang

11.1 Arztanschriften



Modellvorhaben „Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik - QuaMaDi“

hier: Angaben zu Therapie, histologischem Befund und Tumorstadium

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Ein wesentlicher Punkt zur Beurteilung des Modellvorhabens „QuaMaDi“, an dem Sie als Ärztin/Arzt teilnehmen, ist die Analyse der Therapie, des histologischen Befunds und des Tumorstadiums von erkrankten Patientinnen.

Deshalb wenden wir uns erneut an Sie und bitten um Ihre Unterstützung.

Leider wurde bei einer Ihrer Patientinnen («name», «vorname»; «gt».«gm».«gj», s.a. Beiblatt) aus dem Modellvorhaben im weiteren Verlauf der Diagnostik ein Tumorverdacht geäußert, ein Mammakarzinom oder ein gutartiger weiter abzuklärender Befund entdeckt. Zwischenzeitlich müsste die endgültige Diagnostik Ihrer Patientin bzw. die therapeutische Versorgung beendet sein und Ihnen ein entsprechender Arztbrief aus der behandelnden Einrichtung vorliegen.

Wie mit der Projektgeschäftsstelle von QuaMaDi bei der Kassenärztlichen Vereinigung bereits vereinbart, wenden wir uns heute mit der Bitte um Übermittlung einer Kopie dieses Arztbriefes (oder vergleichbarer Unterlagen) an Sie. Einen adressierten und frankierten Rückumschlag finden Sie dazu in der Anlage.

Datenschutzrechtlich weisen wir darauf hin, dass die Übermittlung des Arztbriefes durch die Einverständniserklärung der Patientin bereits abgedeckt ist.

Bitte senden Sie uns das Beiblatt in jedem Fall an uns zurück; ein adressierter und frankierter Umschlag liegt bei!

Sollten Sie Fragen zum Procedere haben, stehen wir Ihnen gerne unter Tel. 0451 – 799 25 53 zur Verfügung.

Wir bedanken uns schon jetzt für Ihre Mitarbeit und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Carmen Bartel

PD Dr. med. Alexander Katalinic

**Anforderung des Arztbriefes für eine erkrankte Patientin
des „QuaMaDi“ – Projekts durch das Institut für Krebspidemiologie**

Patientin:		«NAME», «VORNAME»
geboren am:		«gt».«gm».«gj»
wohnhaf in:		«STRASSE»
		«PLZ» «ORT»
Datum der Tumordiagnose im Mammazentrum Kiel		«um» «uj»

- Anbei sende ich eine Kopie des Arztbriefes oder vergleichbare Informationen.

Leider kann ich keinen Arztbrief schicken, weil

- ein Arztbrief mir (noch) nicht vorliegt.
- die Patientin nicht mehr in meiner Behandlung ist.
- Andere Gründe:

Wichtige Hinweise oder ergänzende Angaben zur Patientin:

Bitte dieses Blatt und ggf. Kopie des Arztbriefes im vorbereiteten Umschlag zurücksenden an das

Institut für Krebspidemiologie e.V.
Beckergrube 43-47
23552 Lübeck

11.2 TNM-Klassifikation (6. Auflage) [135]

T-Klassifikation

TX Primärtumor kann nicht untersucht werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ

Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ

Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)

T1 Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser

T1a größer 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser

T1b größer 0,5 mm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser

T1c größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser

T2 Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser

T3 Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser

T4 Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben
T4a–T4d

T4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)

T4b Ödem (einschließlich „peau d'orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut

T4c Vorliegen von T4a und T4b

T4d Inflammatorisches Karzinom

pT-Klassifikation

pT1 mic: Unter Mikroinvasion wird das Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden. Kein Invasionsherd darf mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden. Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren Karzinomen festgehalten werden.

Die Größenangaben der T-Klassifikation werden angewandt.

N-Klassifikation

NX regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht.

Berücksichtigt wird nur der „klinische Befall“, bestimmt durch die klinische Untersuchung oder bildgebende Verfahren, ausgenommen Lymphszintigraphie. Befunde an Sentinel-Node-Biopsie werden stets als pN eingeordnet und in der klinischen N-Klassifikation nicht berücksichtigt. Ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale Lymphknoten), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Tabelle 19: N: regionale Lymphknoten

Mammaria	Axilla		
	tumorfrei	Tumorbefall, beweglich	Tumorbefall, fixiert
Tumorfrei	N0	N1	N2a
Tumorbefallen	N2b	N3b	N3b
N3a:	klinischer Befall ipsilateraler infraklavikulärer Lymphknoten		
N3c:	klinischer Befall ipsilateraler supraklavikulärer Lymphknoten		

pN-Klassifikation

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und histologische Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Es sollten mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden. Zusätzlich ist die Zahl der untersuchten Lymphknoten anzugeben. Die Untersuchung eines oder mehrerer Sentinellymphknoten kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Eine Beschreibung erfolgt z.B. als pN1(sn). pN1mi: Ausschließlich Mikrometastasen ≤ 2 mm Größe.

Tabelle 20: pN: Lymphknotenmetastasen (axillär und/ oder Mammaria) >2mm in Abhängigkeit von der Lokalisation.

Mammaria-Lymphknoten	Axilla-Lymphknoten			
	tumorfrei	1–3 LK befallen	4–9 LK befallen	≥ 10 LK befallen
Tumorfrei oder nicht untersucht	pN0	pN1a	pN2a	pN3a
Nur histologisch befallen	pN1b	pN1c	pN3b	pN3b
Klinischer oder makroskopischer Befall	pN2b	pN3b	pN3b	pN3b

pN3c: Befall supraklavikulärer Lymphknoten; pN3a: Befall infraklavikulärer Lymphknoten

M-Fernmetastasen

MX Fernmetastasen wurden nicht untersucht

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen