

# **Feldstudie München zur regionalen Versorgung von Tumorpatienten**

## **Mammakarzinom**

### **Ergebnisse und Diskussion**

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</b>	<b>iii</b>
<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>vii</b>
<b>1 Ergebnisse</b>	<b>1</b>
1.1 Studienprofil der Feldstudienkohorte	1
1.2 Kooperationsstruktur und Dokumentenlage	5
1.3 Epidemiologische Daten zum Mammakarzinom in der Region	7
1.3.1 Altersverteilung, Inzidenz und Erkrankung nach Wohnort	7
1.3.2 Klinische Basisdaten	10
1.4 Pathomorphologische Diagnostik	14
1.4.1 Histologische Klassifikation	14
1.4.2 Operationsrelevante histologische Kriterien	18
1.4.3 Hormonrezeptorstatus	23
1.4.4 Differenzierungsgrad (Grading)	28
1.5 Primärtherapie	32
1.5.1 Basisdaten zur Primärtherapie	32
1.5.2 Operative Therapie	35
1.5.3 Strahlentherapie	43
1.5.4 Adjuvante systemische Therapie	44
1.5.4.1 Risikogruppen und Therapie-Compliance nach St. Gallen	44
1.5.4.2 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten negativ mit hohem Risiko	49
1.5.4.3 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten positiv	56
1.6 Vorher-Nachher-Vergleiche	64
1.7 Langzeitergebnisse	70
1.7.1 Langzeitergebnisse bevölkerungsbezogen und für ausgewählte Kohorten	70
1.7.2 Outcome der lokalen Behandlung	75
1.7.3 Outcome der adjuvant systemischen Therapie	79
1.7.3.1 Überleben der „St. Gallen“ Kohorte und der verschiedenen Risikogruppen	79
1.7.3.2 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten negativ mit hohem Risiko	83
1.7.3.3 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten positiv	87
1.8 Ergebnisse der Lebensqualitätsbefragung	91
1.9 Spezielle Auswertungen zur Beschreibung des Krankheitsbildes	101
1.9.1 Profil und klinische Basisdaten der Registerkohorte	101
1.9.2 Deskriptionen zum Krankheitsverlauf	103
<b>2 Diskussion</b>	<b>106</b>
2.1 Status quo der Versorgung	106
2.2 Leistungsfrequenz und Zentralisierung	121
2.3 Disease-Management-Programm - Brustkrebs	134
2.4 Möglichkeiten der Verbesserung der Versorgungsqualität	139
2.4.1 Chancen onkologischer Qualitätssicherung	139
2.4.2 Grenzen onkologischer Qualitätssicherung	143
2.5 Bedeutung onkologischer Qualitätssicherung für die klinische Forschung	145
2.6 Schlussfolgerungen	148
<b>3 Zusammenfassung</b>	<b>149</b>
<b>4 Literaturverzeichnis</b>	<b>151</b>

# Verzeichnis der Tabellen- und Abbildungen

Tabellen und Abbildungen sind nach Kapiteln und in der Reihenfolge des Auftretens nummeriert.

			Seite
<b>1</b>		<b>Ergebnisse</b>	
<b>1.1</b>		<b>Studienprofil der Feldstudienkohorte</b>	
Abb.	1.1.1	Studienprofil der Feldstudienkohorte	4
<b>1.2</b>		<b>Kooperationsstruktur und Dokumentenlage</b>	
Tab.	1.2.1	Kooperationsstruktur und Dokumentenlage der Feldstudie	5
Tab.	1.2.2	Patientenkollektiv nach Klinikgruppen, gruppiert nach Klinikbehandlungszahlen	6
Tab.	1.2.3	Patientenkollektiv nach erstbehandelndem Fachgebiet	6
<b>1.3</b>		<b>Epidemiologische Daten zum Mammakarzinom in der Region</b>	
Abb.	1.3.1	Altersverteilung der Studienpopulation in 5-Jahresabständen	8
Abb.	1.3.2	Altersspezifische Inzidenz in den Jahren 1996 und 1997 in der Region	8
Tab.	1.3.3	Rohe und altersstandardisierte Inzidenzen für die Region und das Stadtgebiet	9
Tab.	1.3.4	Patientenkollektiv nach städtischer und ländlicher Region	9
Abb.	1.3.5	Verteilung der Tumorlokalisation	10
Tab.	1.3.6	Klinische Basisdaten für die epidemiologische und primär operierte Kohorte	11
Tab.	1.3.7	Klinische Basisdaten in Abhängigkeit vom Alter	12
Tab.	1.3.8	Klinische Basisdaten in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	13
<b>1.4</b>		<b>Pathomorphologische Diagnostik</b>	
Tab.	1.4.1	Verteilung histologischer Befunde nach der modifizierten WHO-Klassifikation	14
Tab.	1.4.2	Verteilung histologischer Befunde mit guter Prognose	16
Tab.	1.4.3	Verteilung histologischer Befunde zusammengefasst	16
Tab.	1.4.4	Verteilung der Karzinome mit intraduktaler Komponente	17
Tab.	1.4.5	Verteilung der operationsrelevanten histologischen Kriterien	18
Abb.	1.4.6	Anteil der Angabe der operationsrelevanten histologischen Kriterien in 14 pathologischen Einrichtungen	19
Tab.	1.4.7	Multiple logistische Regression zur Angabe der operationsrelevanten histologischen Kriterien ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen	20
Tab.	1.4.8	Multiple logistische Regression zur Angabe der operationsrelevanten histologischen Kriterien (Einzelkomponenten) ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen	21
Abb.	1.4.9	Wahrscheinlichkeit einer Angabe operationsrelevanter histologischer Kriterien unter der Bedingung Postmenopause unter 70 Jahre und weiterer Einflussvariablen in 14 pathologischen Einrichtungen	22
Abb.	1.4.10	Verwendete Messmethodik und „Maßeinheit“ der Hormonrezeptorbefundung	23
Tab.	1.4.11	Verwendete Messmethodik und „Maßeinheit“ der Hormonrezeptorbefundung getrennt für Östrogen- und Progesteronrezeptoren	24
Tab.	1.4.12	Kombination von Östrogenrezeptorstatus (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) in Abhängigkeit von der verwendeten Messmethode und „Maßeinheit“	25
Tab.	1.4.13	Kombination von Östrogenrezeptorstatus (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse	25
Abb.	1.4.14	Anteil der Angabe Hormonrezeptor negativ im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse in 14 pathologischen Einrichtungen	26
Tab.	1.4.15	Multiple logistische Regression zur Angabe Hormonrezeptor negativ im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen	27
Abb.	1.4.16	Wahrscheinlichkeit einer Angabe Hormonrezeptor negativ unter der Bedingung G3 in 14 pathologischen Einrichtungen	27
Tab.	1.4.17	Verteilung des histopathologischen Gradings (G1-G3) gesamt und im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse	28
Abb.	1.4.18	Anteil der Angabe G3 im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse in 14 pathologischen Einrichtungen	29
Tab.	1.4.19	Multiple logistische Regression zur Angabe G3 im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen	30

Abb.	1.4.20	Wahrscheinlichkeit einer Angabe Grading 3 unter der Bedingung Postmenopause unter 70 Jahre, pT2, pN0, HR pos. in 14 pathologischen Einrichtungen	31
<b>1.5 Primärtherapie</b>			
Tab.	1.5.1	Basisdaten zur Primärtherapie für die epidemiologische u. primär operierte Kohorte	32
Tab.	1.5.2	Primärtherapie in Abhängigkeit vom Alter	33
Tab.	1.5.3	Primärtherapie in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	34
Tab.	1.5.4	Operationsverfahren (brusterhaltende Therapie (BET) und Mastektomie) in Abhängigkeit von pT und vom Vorhandensein histologischer Kriterien	35
Abb.	1.5.5	Mastektomierate im Klinikkollektiv ohne histologische Kriterien für pT1 und pT2 sowie im jeweiligen Gesamtklinikkollektiv in den 20 größten Kliniken	36
Tab.	1.5.6	Multiple logistische Regression zur Mastektomie für die Altersgruppe unter 70 Jahre ohne und mit Berücksichtigung der 20 größten Kliniken	38
Abb.	1.5.7	Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie unter der Bedingung pT1, pN0, G2, < 70 Jahre, operationsrelevante histologische Kriterien nicht vorhanden in den 20 größten Kliniken	39
Abb.	1.5.8	Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie unter der Bedingung pT2, pN0, G2, < 70 Jahre, operationsrelevante histologische Kriterien nicht vorhanden in den 20 größten Kliniken	39
Tab.	1.5.9	Mastektomierate im jeweiligen Gesamtkollektiv sowie im Kollektiv ohne histologische Kriterien für pT1- und pT2-Tumoren in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	40
Tab.	1.5.10	Multiple logistische Regression zur Mastektomie für die Altersgruppe unter 70 Jahre unter Berücksichtigung von Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	41
Abb.	1.5.11	Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie für pT1- und pT2-Tumoren unter der Bedingung pN0, G2, < 70 Jahre, histologische Kriterien nicht vorhanden in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	42
Tab.	1.5.12	Strahlentherapie nach Operationsverfahren und Alter	43
Tab.	1.5.13	Strahlentherapie nach Operationsverfahren in der Altersgruppe ab 70 Jahre	43
Tab.	1.5.14	Therapiegruppen nach St. Gallen und durchgeführte adjuvante Therapie unter Berücksichtigung der Altersgruppe ab 70 Jahre	47
Tab.	1.5.15	Anteil der „Non-St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit hohem Risiko und pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre	48
Abb.	1.5.16	Anteil der „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in den 5 größten Kliniken	49
Tab.	1.5.17	Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre	50
Tab.	1.5.18	Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der 5 größten Kliniken	51
Abb.	1.5.19	Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen in den 5 größten Kliniken	52
Tab.	1.5.20	Anteil der „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	53
Tab.	1.5.21	Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	54
Abb.	1.5.22	Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	55
Abb.	1.5.23	Anteil der „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in den 5 größten Kliniken	56
Tab.	1.5.24	Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre	57
Tab.	1.5.25	Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der 5 größten Kliniken	58

Abb.	1.5.26	Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen in den 5 größten Kliniken	59
Tab.	1.5.27	Anteil der „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	60
Tab.	1.5.28	Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	61
Abb.	1.5.29	Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	62
<b>1.6</b>	<b>Vorher-Nachher-Vergleiche</b>		
Abb.	1.6.1	Wahrscheinlichkeit einer Angabe operationsrelevanter histologischer Kriterien in 14 pathologischen Einrichtungen vor und ab dem Jahr 2000	65
Abb.	1.6.2	Wahrscheinlichkeit einer Angabe einer peritumorösen Lymphangiosis in 14 pathologischen Einrichtungen vor und ab dem Jahr 2000	65
Abb.	1.6.3	Wahrscheinlichkeit einer Angabe Hormonrezeptor negativ in 14 pathologischen Einrichtungen vor und ab dem Jahr 2000	66
Abb.	1.6.4	Wahrscheinlichkeit einer Angabe Grading 3 in 14 pathologischen Einrichtungen vor und ab dem Jahr 2000	66
Abb.	1.6.5	Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie in den 20 größten Kliniken bei pT1-Tumoren ohne histologische Kriterien vor und ab dem Jahr 2000	67
Abb.	1.6.6	Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie in den 20 größten Kliniken bei pT2-Tumoren ohne histologische Kriterien vor und ab dem Jahr 2000	67
Tab.	1.6.7	Strahlentherapie nach Operationsverfahren und Alter vor und ab dem Jahr 2000	68
Tab.	1.6.8	Strahlentherapie nach Operationsverfahren in der Altersgruppe ab 70 Jahre vor und ab dem Jahr 2000	68
Tab.	1.6.9	Anteil der „Non-St.Gallen-Compliance“ jeweils für < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre bei pN negativ mit hohem Risiko und pN positiv vor und ab dem Jahr 2000	69
<b>1.7</b>	<b>Langzeitergebnisse</b>		
Tab.	1.7.1	Verlaufsereignisse bei einem medianen Follow-up von 5 Jahren	71
Abb.	1.7.2	Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben der epidemiologischen Kohorte	72
Abb.	1.7.3	Relatives Überleben der epidemiologischen Kohorte in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	72
Abb.	1.7.4	Relatives Überleben der epidemiologischen Kohorte in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK)	72
Abb.	1.7.5	Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben primär operierter Einfachkarzinome (primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron)	73
Abb.	1.7.6	Relatives Überleben der primär operierten Einfachkarzinome (primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron) in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	73
Abb.	1.7.7	Relatives Überleben der primär operierten Einfachkarzinome (primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron) in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK)	73
Abb.	1.7.8	Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben einer „fiktiven“ Studienkohorte	74
Abb.	1.7.9	Relatives Überleben der primär operierten Einfachkarzinome für einzelne Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	74
Abb.	1.7.10	Lokalrezidivrate (Kaplan-Meier Schätzer)	75
Abb.	1.7.11	Lokalrezidivraten (Kaplan-Meier Schätzer) in Abhängigkeit vom Operationsverfahren (BET/Mastektomie) und von der Strahlentherapie (RT)	76
Abb.	1.7.12	Lokalrezidivraten (Kaplan-Meier Schätzer) in Abhängigkeit von der Strahlentherapie (RTX) und der adjuvanten Systemtherapie (AT) bei pN negativ für zwei Untergruppen (BET und Mastektomie)	77
Abb.	1.7.13	Lokalrezidivraten (Kaplan-Meier Schätzer) in Abhängigkeit von der Strahlentherapie (RTX) und der adjuvanten Systemtherapie (AT) bei pN positiv für zwei Untergruppen (BET und Mastektomie)	77
Tab.	1.7.14	Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Lokalrezidiv ohne und mit Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	78
Abb.	1.7.15	Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben der „St. Gallen“ Kohorte	79
Abb.	1.7.16	Relatives Überleben in Abhängigkeit der Risikogruppen nach St. Gallen	79

Abb.	1.7.17	Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“	80
Abb.	1.7.18	Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit niedrigem oder intermediärem Risiko	82
Abb.	1.7.19	Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit hohem Risiko	82
Abb.	1.7.20	Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN positiv	82
Abb.	1.7.21	Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre	84
Tab.	1.7.22	Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN negativ mit hohem Risiko für die Altersgruppe 50-69 Jahre ohne und mit Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	85
Tab.	1.7.23	Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN negativ mit hohem Risiko für die Altersgruppe ≥ 70 Jahre ohne und mit Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	86
Abb.	1.7.24	Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre	87
Tab.	1.7.25	Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN positiv für die Altersgruppe 50-69 Jahre ohne und mit Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	88
Tab.	1.7.26	Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN positiv für die Altersgruppe ≥ 70 Jahre ohne und mit Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen	89
<b>1.8</b>	<b>Ergebnisse der Lebensqualitätsbefragung</b>		
Tab.	1.8.1	Klinische und demographische Charakteristika der Patientinnen mit Angaben zur Lebensqualität	92
Tab.	1.8.2	Mittelwerte der Scorepunkte der verschiedenen Lebensqualitätsdimensionen ein bis fünf Jahre nach Diagnose (Querschnittanalysen)	94
Tab.	1.8.3	Mittelwerte der Scorepunkte der verschiedenen Lebensqualitätsdimensionen im Verlauf der ersten vier Jahre nach Diagnose (Längsschnittanalysen)	96
Tab.	1.8.4	Multiple logistische Regression zur Lebensqualität: Signifikante Prädiktoren ein bis fünf Jahre nach Diagnose (Querschnittanalysen)	99
Tab.	1.8.5	Multiple logistische Regression zu Armbeschwerden unter Berücksichtigung einzelner Kliniken	100
<b>1.9</b>	<b>Spezielle Auswertungen zur Beschreibung des Krankheitsbildes</b>		
Tab.	1.9.1	Charakteristika der Registerkohorte in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	102
Abb.	1.9.2	Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Schätzer) nach Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	103
Abb.	1.9.3	Mittlere metastasenfremde Zeit und mittlere Zeit von Metastasierung bis zum Tod in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (synchronisiert auf den Todeszeitpunkt) für das Kollektiv der verstorbenen Patientinnen mit Metastasierung	104
Abb.	1.9.4	Kumulative Verteilung der Überlebenszeit, der metastasenfremden Zeit und der hypothetischen Initiierung von Metastasen für das Kollektiv der verstorbenen Patientinnen mit Metastasierung	105

## Verzeichnis der Abkürzungen

### Institutionen

DIN	Deutsches Institut für Normung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
IOM	Institute of Medicine
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (vormals Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung )
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie (Initiative der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung sowie der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren.)
AQS	Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
KTQ	Kooperation für Transparenz und Qualität im Krankenhaus gGmbH
BÄK	Bundesärztekammer
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
WHO	World Health Organisation
UICC	Union International Contre le Cancer
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
TRM	Tumorregister München
TZM	Tumorzentrum München
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
BVA	Bundesversicherungsamt
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

### Leitlinien relevante Begriffe und Gesetze

DMP	Disease-Management-Programme (strukturierte Behandlungsprogramme)
NPL	Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien
RSA V	Risikostruktur-Ausgleichsverordnung v. 3.1.1994 letzte Fassung 22.12.2004
GSG	Gesundheitsstrukturgesetz v. 21.12.1992
GKV-Reform	Gesetz zur Reform der GKV (GKV-Gesundheitsreform 2000) v. 17.12.1999
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz v. 14.11.2003
SGB V	Sozialgesetzbuch 5. Buch v. 20.12.1988 zuletzt geändert am 03.04.2003 Sozialgesetzbuch 5. Buch v. 20.12.1988 zuletzt geändert am 15.12.2004
KRG	Krebsregistergesetz v. 4.11.1994 (mittlerweile nicht mehr gültig)
AGKRG	Gesetz zur Ausführung des Krebsregistergesetzes v. 24.11.1997 (mittlerweile nicht mehr gültig)
BayKRG	Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern (Bayerisches Krebsregistergesetz) v. 25.7.2000, rückwirkend gültig ab 1.1.2000,
BayKrG	Bayerisches Krankenhausgesetz (BayKrG), v. 24.7.1998 zuletzt geändert 24.12.2002
BayBestG	Bayerisches Bestattungsgesetz (BayBestG) v. 24.9.1970 und das Gesetz zur Änderung des Bestattungsgesetzes v. 10.8.1994 zuletzt geändert 26.7.1997
BayMeldeG	Bayerisches Meldegesetz (BayMeldeG) v. 21.10 1995
BayDSG	Bayerisches Datenschutzgesetz (BayDSG) v. 23.7.1993, geändert durch das Gesetz zur Anpassung von Landesrecht an die Änderungen der Verfassung des Freistaates Bayern v. 10.7.1998

## **Tumor und Therapie relevante Begriffe**

T	Ausdehnung des Primärtumors
N	regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
G	histopathologisches Grading
L	Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis)
R	Residualtumor nach Behandlung
p	pathologisch
y	Klassifikation nach initialer multimodaler Therapie
r	Rezidivtumor
m	multiple (multifokale / multizentrische) Tumoren (Verwendung als Suffix)
HR	Hormonrezeptorstatus
ER	Östrogenrezeptorstatus
PR	Progesteronrezeptorstatus
DCIS	ductales Carcinoma in situ
LN (LCIS)	lobuläre Neoplasie (bisher lobuläres Carcinoma in situ)
EIC	extensive intraduktale Komponente
LK	Lymphknoten
BET	brusterhaltende Therapie
Abl	Ablatio bzw. Mastektomie
RTX oder RT	Strahlentherapie
AT	adjuvante Systemtherapie
LR	Lokalrezidiv
LNR	Lymphknotenrezidiv
MET	Metastasierung
LQ	Lebensqualität
QoL	Quality of life
NW	Nebenwirkungen
DSF	Disease-Free-Survival (progressionsfreie Zeit)
MFS	Metastases-Free-Survival (metastasenfreie Zeit)

## **Statistisch und für die Dokumentation relevante Begriffe**

RR	Relatives Risiko
OR	Odds Ratio
KI	Konfidenzintervall
p <	p-Wert kleiner als
n.s.	nicht signifikant
s.	signifikant
ICD	International Classification of Diseases
ICD-9	9 Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10	10 Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
ICD-O M	Morphologieabschnitt der ICD-O
ICD-O T	Topographieabschnitt der ICD-O

# 1 Ergebnisse

Zuerst werden detaillierte Ergebnisse der Feldstudie (Kapitel 1.1 bis 1.8) im Hinblick auf die Epidemiologie und die Qualitätssicherung beim Mammakarzinom dargestellt. Anhand eines größeren Kollektives aus einer Erhebung von Mammakarzinompatientinnen des Tumorregisters München (Kapitel 1.9) werden anschließend spezielle Ergebnisse für die klinische Forschung aufgezeigt, welche sich aus differenzierten Aufbereitungen solcher Beobachtungsdaten zum Krankheitsbild ergeben.

## 1.1 Studienprofil der Feldstudienkohorte

Mit dem Studienprofil soll die wichtige Frage geklärt werden, auf welche Untergruppe Ergebnisse zu beziehen sind. Abbildung 1.1.1 zeigt die Anzahl der in den zwei Jahren vom 1.4.1996 bis zum 31.3.1998 rekrutierten Patientinnen und Patienten, sowie verschiedene Untergruppen. Diese „logischen“ Untergruppen unterstreichen die Bedeutung bevölkerungsbezogener Kohortenstudien aus einer klinisch-epidemiologischen Krebsregistrierung, die Komplexität der statistischen Analyse, deren Interpretation und die Vermittlung der Ergebnisse.

Für eine bevölkerungsbezogene Qualitätssicherungsstudie ist es notwendig, ein bevölkerungsbezogenes Krankheits- und Versorgungsbild für eine Region abzuleiten. Aus der Erfassungskohorte aller malignen Mammatumoren sind deshalb zunächst alle diejenigen auszuschließen, die ihren Wohnsitz außerhalb des epidemiologischen Bezugsgebietes (hier von 2,3 Millionen Einwohnern) haben. Innerhalb von 2 Jahren sind in der Region 4820 Patientinnen und Patienten mit einem malignen Mammatumor behandelt worden und ergeben zunächst die Erfassungskohorte. Knapp über 30% dieser Betroffenen (1461) hatten ihren Wohnsitz außerhalb der Region. Von den verbleibenden 3359 werden 8 Sarkome, 13 Lymphome und 18 Männer mit Brustkrebs weiter ausgeschlossen. Es resultiert damit die epidemiologische Kohorte mit 3320 Mammakarzinompatientinnen. Inzidenz und Mortalität können prinzipiell nur aus dieser Gruppe abgeleitet werden. Welche weiteren speziellen Untergruppen (Nennerproblematik) sind für die Bewertung von Diagnostik- und Therapiemaßnahmen, von Verlaufseignissen oder des Überlebens zu beachten und sollten gesondert betrachtet werden? Unter Berücksichtigung der speziellen klinischen Untergruppen oder konkreter Fragestellungen ergeben sich neben der Erfassungskohorte und der epidemiologischen Kohorte unter anderem folgende nicht disjunkte Untergruppen:

- primär operierte Kohorte
- primär operierte Kohorte ohne in situ Karzinome und ohne inflammatorische Karzinome zur Beurteilung des operativen Vorgehens (ohne Karzinome mit gesondertem Vorgehen)
- primär operierte Kohorte, primär M0, mit M0-Befunden bei Diagnose des Primärtumors
- Kohorte Einfachkarzinome, mit nur einer Krebserkrankung bis zum Ende der Feldstudienrekrutierung, dem einseitigen Mammakarzinom
- primär operierte Kohorte, Einfachkarzinome, mit und ohne primäre Metastasierung
- potentielle „St. Gallen“ Kohorte, zur Beschreibung der indizierten adjuvanten Maßnahmen nach dem St. Gallen - Konsensus
- Compliance beurteilbare „St. Gallen“ Kohorte, mit vollständigen Angaben zur Beurteilung der Compliance der indizierten adjuvanten Therapie nach dem St. Gallen - Konsensus
- „fiktive“ bzw. geschätzte „fiktive“ Studienkohorte, zum Vergleich mit klinischen Studien
- LQ Kohorte, mit Zusatzerhebung zur Lebensqualität

Die primär operierte Kohorte (3210 Patientinnen) umfasst 96,7% der epidemiologischen Kohorte, da 42 Patientinnen – meist mit bereits ausgedehnter Metastasierung – nicht operiert wurden und 68 Patientinnen präoperativ systemisch behandelt wurden. Bei den Patientinnen ohne Operation liegt meist keine pT-Kategorie, sondern nur ein klinisches Stadium vor. Bei den 68 neoadjuvant behandelten Patientinnen gibt es das ebenfalls nicht vergleichbare y pTNM-Stadium, so dass diese 110 Patientinnen in den nach pT-Kategorie stratifizierten Auswertungen von vornherein nicht enthalten oder auszuschließen sind. Im Vergleich zur epidemiologischen Kohorte mit 227 Patientinnen mit primärem Metastasennachweis, waren in der primär operierten Kohorte nur 176 Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung festgestellt worden war. Zur Beurteilung des operativen Vorgehens sollten inflammatorische und in situ Karzinome (mit jeweils gesonderten Therapiestrategien) ausgeschlossen werden.

Für eine Verlaufsbeurteilung, also die Analyse von Rezidiven, Metastasen oder Überlebensstatus, kann der zusätzliche Ausschluss von Patientinnen mit Mehrfachkarzinomen notwendig sein. Von den 3320 Patientinnen hatten 409 bzw. 12,3% bereits früher oder gleichzeitig ein weiteres Malignom, entweder an der kontralateralen Brust oder mit anderer Organmanifestation. Von diesen Patientinnen mit einem Einfachkarzinom bis bzw. im Rekrutierungszeitraum wurden 2817 primär operiert, bei 2681 Patientinnen davon war primär M0 diagnostiziert worden.

Zur Beschreibung der postoperativen adjuvanten systemischen Therapie invasiver Karzinome sind Patientinnen, die nicht operiert oder präoperativ systemisch behandelt wurden, sowie nicht invasive, inflammatorische oder bereits metastasierte Karzinome, für welche gesonderte

Therapieindikationen bezüglich der systemischen Therapie gelten, auszuschließen. Für diese fünf genannten Untergruppen, welchen 464 Patientinnen zuzurechnen sind, ist eine Therapie entsprechend den „St. Gallen“ Konsensus Empfehlungen nicht indiziert. Ohne diese 14% umfasst die Kohorte, die potentiell nach „St. Gallen“ Empfehlungen behandelt werden kann, 2856 Patientinnen, also 86% der ursprünglich epidemiologischen Kohorte. Von dieser potentiellen „St. Gallen“ Kohorte konnten allerdings wegen fehlender Angaben zu den relevanten Prognosefaktoren nur 2513 Patientinnen in die Prognosegruppen eingeteilt werden. Eine Aussage zur „St. Gallen“ Compliance ist somit zu 75,7% der Bevölkerungskohorte bzw. nur zu 88% der potentiellen „St. Gallen“ Kohorte möglich.

Wenn man die bevölkerungsbezogenen Ergebnisse mit denen aus randomisierten Studien vergleichen möchte, so sind die üblichen Ein- und Ausschlusskriterien zu beachten. Betrachtet man solche Einschlusskriterien wie Alter unter 70 Jahre, keine früheren oder synchronen Malignome, keine primär metastasierten Erkrankungen oder Erkrankungen in fortgeschrittenen Stadien, operable, nicht neoadjuvant behandelte Tumoren, keine Sonderfälle wie in situ oder inflammatorische Karzinome, keine Komorbidität (definiert als Patientinnen mit Einnahme von Herz-Kreislauf-Medikamenten und Antidiabetika soweit bekannt aus den Arzneimittellangaben der Lebensqualitätserhebung), so umfasst dieses fiktive Studienkollektiv höchstens 46,6% der epidemiologischen Kohorte, obwohl nur ca. ein Drittel aller Risikopatientinnen mit Komorbidität aufgrund der Information aus der Lebensqualitätserhebung echt ausgeschlossen werden konnten. Der zusätzliche Ausschluss von 374 zu erwartenden Patientinnen mit Komorbidität (2 x 187 aus den beiden anderen Dritteln) würde zu einem Kollektiv von 1174 Patientinnen (35,4% der Gesamtkohorte) führen. Auch mangelnde soziale Kompetenz oder Verweigerung zur Studienteilnahme führen zu weiterer Reduktion in klinischen Studien. Somit dürften klinische Studien weniger als 30% aller Mammakarzinompatientinnen repräsentieren.

Neben den objektiven, "harten" klinischen Daten konnten bei 990 Patientinnen auch Angaben zur Lebensqualität erfasst werden. Die Reduktion dieser LQ Kohorte auf 29,8% liegt hierbei nicht an der Mitwirkungsbereitschaft der Patientinnen, sondern an der ärztlicherseits mangelnden Beibringung der hierzu notwendigen Einverständniserklärung.

Natürlich gibt es noch weitere Untergruppendefinitionen, die bei einer differenzierten Betrachtung beachtet werden müssen. Anzusprechen ist u.a. das Problem der Vergleichbarkeit von Klinikkohorten. Gegebenenfalls sind auch Patientinnen außerhalb des epidemiologischen Einzugsgebietes einzuschließen. Je nach Fragestellung sind für Klinikvergleiche entsprechende Untergruppen zu bilden. Die in Abbildung 1.1.1 dargestellten Untergruppenkollektive geben einen Überblick, auf welche Kohorten sich die im Weiteren aufgeführten Ergebnisse beziehen.

4820	Patienten/ -innen mit malignem Mammatumor → 9 Sarkome → 15 Lymphome	<b>Erfassungskohorte Mammatumor</b> (Männer/Frauen) (davon 1461 (30,6%) von außerhalb)	
4796	Patienten/ -innen mit Mammakarzinom → 22 Männer	<b>Erfassungskohorte Mammakarzinom</b> (Männer/Frauen) (davon 1458 (30,4%) von außerhalb)	
4774	Patientinnen mit Mammakarzinom	<b>Erfassungskohorte</b> (Frauen) (davon 1454 (30,5%) von außerhalb)	
3359	Patienten/ -innen mit malignem Mammatumor → 8 Sarkome → 13 Lymphome	<b>epidemiologische Kohorte Mammatumor</b> (Männer/Frauen) (Wohnsitz im epidemiologischen Einzugsgebiet)	
3338	Patienten/ -innen mit Mammakarzinom → 18 Männer	<b>epidemiologische Kohorte Mammakarzinom</b> (Männer/Frauen)	
3320	Patientinnen mit Mammakarzinom (davon 227 primär M1)	<b>epidemiologische Kohorte</b> (Frauen)	
		↓	
		<b>Untergruppen:</b>	<b>prozentualer Anteil an der epidemiologischen Kohorte:</b>
	→ 42 nicht operiert		
	→ 68 neoadjuvante Therapie		
3210	primär operierte Patientinnen (davon 176 primär M1)	<b>primär operierte Kohorte</b>	<b>96,7%</b>
3026	primär operierte Patientinnen (ohne pTis, ohne pT4d)	<b>primär operierte Kohorte (ohne pTis / pT4d)</b>	<b>91,1%</b>
	→ 176 primär operiert, primär M1		
3034	primär operierte Patientinnen, primär M0	<b>primär operierte Kohorte, primär M0</b>	<b>91,4%</b>
	→ 409 zusätzliches Mamma- / anderes Karzinom vorher oder synchron		
2911	Patientinnen mit Einfachkarzinom	<b>Kohorte Einfachkarzinome</b>	<b>87,7%</b>
	→ 36 Einfachkarzinom, nicht operiert		
	→ 58 Einfachkarzinom, neoadjuvante Therapie		
2817	primär operierte Patientinnen mit Einfachkarzinom	<b>primär operierte Kohorte, Einfachkarzinome</b>	<b>84,8%</b>
2681	primär operierte Patientinnen mit Einfachkarzinom, M0	<b>primär operierte Kohorte, Einfachkarzinome, M0</b>	<b>80,8%</b>
	zur Beschreibung adjuvanter Therapiemaßnahmen Ausschluss wenn (ggf. Mehrfachnennungen):		
	→ 42 nicht operiert		
	→ 68 neoadjuvante Therapie		
	→ 49 inflammatorische Karzinome		
	→ 227 primär M1		
	→ 172 in situ Karzinome		
2856	Patientinnen definiert für adjuvante Therapie nach St. Gallen	<b>potentielle „St. Gallen“ Kohorte</b>	<b>86,0%</b>
	→ 464 nicht definiert für eine Therapie nach St. Gallen		
	→ 343 fehlende Angaben zu pTNM, G, HR		
2513	Patientinnen mit vollständigen Angaben zur Beurteilung der Compliance der adjuvanter Therapie nach St. Gallen	<b>Compliance beurteilbare „St. Gallen“ Kohorte</b>	<b>75,7%</b>
	zur Beschreibung einer „fiktiven“ Kohorte, zum Vergleich mit klinischen Studien Ausschluss wenn (ggf. Mehrfachnennungen):		
	→ 42 nicht operiert		
	→ 68 neoadjuvante Therapie		
	→ 49 inflammatorische Karzinome		
	→ 227 primär M1		
	→ 172 in situ Karzinome		
	→ 717 nicht Stadium UICC I und II		
	→ 930 Patientinnen > 70 Jahre		
	→ 383 Patientinnen mit Komorbidität*		
	(*definiert als Patientinnen mit Einnahme von Herz-Kreislauf-Medikamenten u./o. Antidiabetika soweit bekannt aus der LQ Kohorte; bei 187 von 383 war die Komorbidität das einzige Ausschlusskriterium.)		
	→ 409 Zweitmalignom vorher oder synchron		
1548	Patientinnen	<b>„fiktive“ Kohorte</b>	<b>46,6%</b>
1174	Patientinnen	<b>geschätzte „fiktive“ klinische Studienkohorte</b>	<b>35,4%</b>
	mit Zusatzerhebung zur Lebensqualität:		
990	Patientinnen mit Angaben zur Lebensqualität	<b>LQ Kohorte</b>	<b>29,8%</b>

**Abb. 1.1.1:** Studienprofil der Feldstudienkohorte

## 1.2 Kooperationsstruktur und Dokumentenlage

Die Primärbehandlung der Patientinnen, die innerhalb von 2 Jahren im definierten Einzugsgebiet (München und angrenzende Landkreise) behandelt wurden, wurde von insgesamt 40 Krankenhäusern mit 189 Abteilungen getragen. Diese Anzahl umfasst als Klinikabteilungen auch eigenverantwortliche Belegärzte, die alle für die Rekrutierung anzusprechen waren. In der Nachsorge befanden sich die Patientinnen bei 1017 Ärzten. Es waren somit durchschnittlich ca. 3,3 Patientinnen bei einem Nachsorgearzt in Betreuung. Die für die Feldstudie verantwortlichen Versorgungsträger und die zur Dokumentation der Primärbehandlung und der Lebensqualität verarbeiteten Belege sind im Überblick in Tabelle 1.2.1 wiedergegeben. Für die Auswertungen der Verlaufereignisse erfolgte ein systematischer Abgleich mit den Dokumenten des Tumorregisters.

**Tab. 1.2.1:** Kooperationsstruktur und Dokumentenlage der Feldstudie

I. Kooperationsstruktur	
Rekrutierte Patientinnen insgesamt aus epidemiologischer Erhebung	3320
Kliniken	40
Abteilungen (einschließlich eigenverantwortlicher Belegärzte) gesamt	189
Strahlentherapeuten	7 (9*)
Pathologen	12 (14*)
Nachsorgeärzte	1017
II. Dokumentenlage (n Patientinnen mit mindestens einem Dokument)	
Ersterhebungen	3320
Arztbriefe	2226
Pathologiebefunde	3295
Strahlentherapieberichte (Briefe oder Pläne)	1446
OP -Berichte	2123
Einverständniserklärungen für Lebensqualitäts (LQ)-Befragung	1131
Patientinnen mit mindestens einem verschickten LQ-Bogen	1131
Patientinnen mit mindestens einem zurückgesandten LQ-Bogen	990
Verschickte LQ-Bögen (insgesamt)	5027
Zurückgehaltene LQ-Bögen (insgesamt)	4176

\* die in Klammern genannte Anzahl der Einrichtungen enthält zusätzlich diejenigen, die außerhalb der definierten Region liegen, aber mit Krankenhäusern innerhalb der definierten Region kooperieren und somit auch Patientinnen aus dem epidemiologischen Einzugsgebiet versorgen

Mit der Versorgungsqualität wird heute zunehmend eine Abhängigkeit von der „workload“, also von der Anzahl der behandelten Patienten, diskutiert. Tabelle 1.2.2 zeigt eine Klassifikation nach den jährlichen Behandlungszahlen (gemittelte Anzahl der Feldstudien-Patientinnen pro Jahr). Die prozentuale Verteilung der Abteilungen und der Anteil behandelter Patientinnen zeigt eine Asymmetrie. Die Hälfte aller Patientinnen in der Region wird in nur 5 Abteilungen primär behandelt. Diese 50,1% sind im Mittel knapp 5 Jahre (4,7 Jahre bzw. 4,2 Jahre) jünger, als die Patientinnen in den beiden anderen Klinikgruppen.

**Tab. 1.2.2:** Patientenkollektiv nach Klinikgruppen, gruppiert nach Klinikbehandlungszahlen

Klinikgruppen nach Anzahl der behandelten Feldstudien-Patientinnen / Jahr	Anzahl der Kliniken bzw. Abteilungen n = 189	Anteil Feldstudien-Patientinnen n = 3320	Alter Mittelwert ± Standardabweichung
< 20 Patientinnen	168 (88,9%)	21,8%	63,3 ± 14,4
20 – 99 Patientinnen	16 (8,5%)	28,1%	63,8 ± 13,2
≥ 100 Patientinnen	5 (2,6%)	50,1%	59,1 ± 12,2

Die überwiegende Anzahl der primären Behandlungen (85,3% der 3210 primär operierten Patientinnen) wird mittlerweile im gynäkologischen Fachgebiet durchgeführt, wie Tabelle 1.2.3 zeigt.

**Tab. 1.2.3:** Patientenkollektiv nach erstbehandelndem Fachgebiet

Fachgebiet	n	%	Alter Mittelwert ± Standardabweichung
Gynäkologie	2825	85,1	60,3 ± 12,8
Chirurgie	474	14,3	66,9 ± 14,0
sonstige*	21	0,6	71,3 ± 15,6
gesamt	3320	100	61,3 ± 13,2

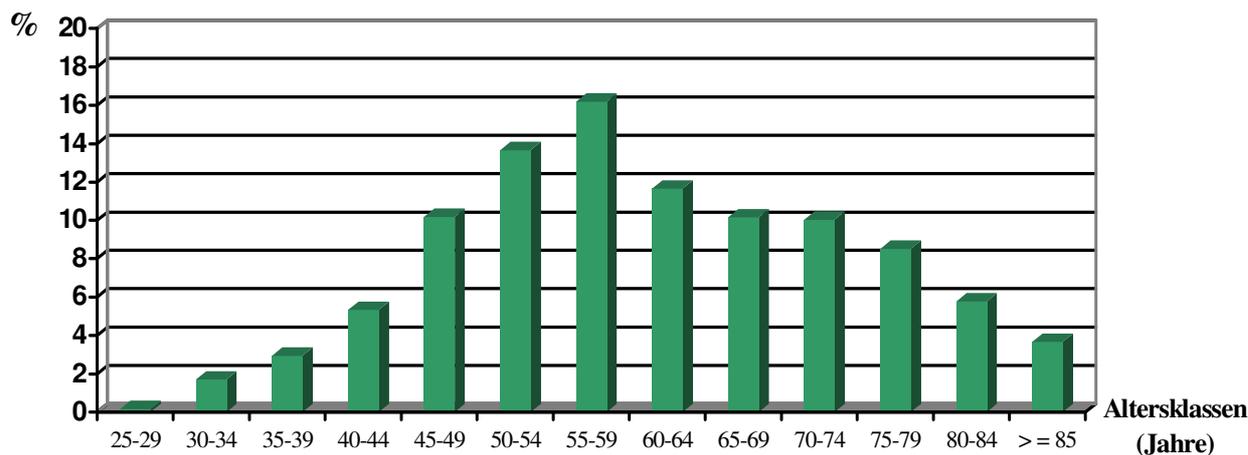
\* im Wesentlichen internistische Onkologie und Strahlentherapie

## 1.3 Epidemiologische Daten zum Mammakarzinom in der Region

### 1.3.1 Altersverteilung, Inzidenz und Erkrankung nach Wohnort

Vier Kenngrößen werden zur Beschreibung der Neuerkrankungen in einem Zeitraum, im allgemeinen in einem Jahr, unterschieden: Die absolute **Anzahl der Neuerkrankungen** und deren Altersverteilung (hier bezogen auf zwei Jahre), die **rohe Inzidenz** (Neuerkrankungsrate pro 100.000 Frauen pro Jahr), die **altersspezifische und die altersstandardisierte Inzidenz** (die beiden letzteren ebenfalls bezogen auf ein Jahr). Altersspezifische Effekte werden erst mit altersspezifischen Raten beurteilbar. Die altersspezifische Inzidenz beschreibt das Erkrankungsrisiko für die in der jeweiligen Altersklasse lebenden Frauen. Sie wird aus dem Bevölkerungsaufbau des jeweiligen Jahres errechnet (jeweils in 5-Jahres-Klassen, bezogen auf 100.000 Frauen dieser Altersgruppe). In der Regel werden 18 Inzidenzraten berechnet (beginnend mit der Altersklasse 0-4 Jahre), mit denen man Vergleiche zu anderen Regionen durchführen kann. Möchte man die Neuerkrankungszahl mit nur einer Kenngröße beschreiben, so müssen die ermittelten altersspezifischen Raten auf eine Standardbevölkerung umgerechnet werden. Diese Maßzahl ist dann unabhängig vom jeweiligen Bevölkerungsaufbau und ermöglicht den Vergleich innerhalb und zwischen Nationen, z.B. zur Beschreibung der zeitlichen Entwicklung. Drei Standardbevölkerungen sind gebräuchlich, alle umgerechnet auf 100.000 Frauen: Der Bevölkerungsaufbau von Deutschland 1987 (BRD-Standard), eine festgelegte Europabevölkerung (Europa-Standard) oder, für internationale Vergleiche üblich, die standardisierte Weltbevölkerung (Welt-Standard).

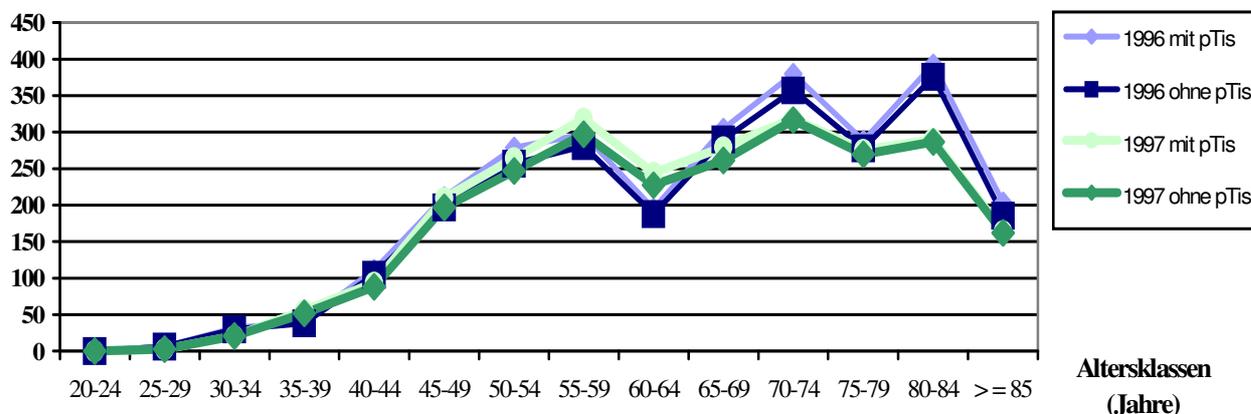
Die prozentuale Verteilung des Erkrankungsalters in 5-Jahresabständen des Feldstudien-Kollektives (3320 Patientinnen) ist in Abbildung 1.3.1 dargestellt. Mit einem Altersmittelwert von 61,3 Jahren, mit einer Standardabweichung von 13,2 Jahren und mit einem Median von 59,9 Jahren ergibt sich eine fast symmetrische Verteilung. 28% erkranken mit über 70 Jahren, 51,7% im Alter zwischen 50 und 69 Jahren und 20,3% im Alter unter 50 Jahren. Diese 20,3% verteilen sich wie folgt: 10,2% (45 - < 50 Jahre), 5,3% (40 - < 45 Jahre), 3% (35 - < 40 Jahre), 1,7% (30 - < 35 Jahre) und 0,2% (unter 30 Jahre). Von dieser Altersverteilung, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt, ist das altersspezifische Erkrankungsrisiko zu unterscheiden.



**Abb. 1.3.1:** Altersverteilung der Studienpopulation in 5-Jahresabständen

Das altersspezifische Erkrankungsrisiko wird erst durch den Bezug auf die Bevölkerung erkennbar. Abbildung 1.3.2 zeigt die altersspezifische Inzidenz in der Region (Stadtgebiet München und angrenzende Landkreise) für die Jahre 1996 und 1997, jeweils mit und ohne Berücksichtigung der in situ Karzinome.

**altersspezifische Inzidenz  
/ 100 000 Frauen**



**Abb. 1.3.2:** Altersspezifische Inzidenz in den Jahren 1996 und 1997 in der Region

Die Berücksichtigung von in situ Karzinomen (pTis 5,4%) ist bei der Inzidenzberechnung international nicht üblich, was aus Gründen der Vergleichbarkeit zu beachten ist. Im Hinblick auf die Versorgungsqualität ist deren Berücksichtigung aber besonders notwendig. Zum einen werden Patientinnen mit in situ Karzinomen ebenso mit der Diagnose Krebs konfrontiert. Zum anderen werden gerade beim Mammakarzinom die in situ Karzinome zum Teil operativ radikaler therapiert als invasive Karzinome. Nicht zuletzt sind die prognostisch günstigen, in der Regel durch Mammographie entdeckten Erkrankungen (und hierzu gehören die in situ Karzinome) ein Indikator für die Qualität der Früherkennung, so dass die altersspezifischen Raten einschließlich der pTis-Tumoren sogar von besonderem Interesse sind.

Die rohe Inzidenz, der BRD-Standard, der Europastandard und der Weltstandard sind für die Region und für das Stadtgebiet München in Tabelle 1.3.3 wiedergegeben. Im Vergleich wird die geringere Besetzung der hohen Altersklassen der jeweiligen Standardbevölkerung von links (BRD-Standard) nach rechts (Weltstandard) durch die Abnahme der Raten deutlich.

**Tab. 1.3.3:** Rohe und altersstandardisierte Inzidenzen für die Region<sup>a</sup> und das Stadtgebiet

Bezugsgebiet und Jahr (mit und ohne pTis <sup>b</sup> )	Rohe Inzidenz	BRD-Standard	Europa-Standard	Weltstandard
Region München 1996 (mit pTis)	137,2	125,7	110,4	80,4
Region München 1996 (ohne pTis)	129,5	118,6	104,0	75,7
Region München 1997 (mit pTis)	132,1	120,8	107,4	78,5
Region München 1997 (ohne pTis)	125,4	114,6	101,5	74,1
Region München 1996 -1997 (mit pTis)	134,7	123,2	108,9	79,4
Region München 1996 -1997 (ohne pTis)	127,4	116,6	102,7	74,9
Stadt München 1996 (mit pTis)	144,0	127,5	111,3	81,2
Stadt München 1996 (ohne pTis)	136,4	120,5	105,0	76,4
Stadt München 1997 (mit pTis)	130,7	115,4	101,9	74,4
Stadt München 1997 (ohne pTis)	125,3	110,6	97,5	71,0
Stadt München 1996 -1997 (mit pTis)	137,3	121,4	106,6	77,8
Stadt München 1996 -1997 (ohne pTis)	130,8	115,6	101,2	73,7

<sup>a</sup> Region München = Stadt München und angrenzende Landkreise

<sup>b</sup> pTis = in situ Karzinome

Tabelle 1.3.4 zeigt, dass die Stadt-Land-Verteilung der Feldstudienpatientinnen die Verteilung der regionalen Bevölkerung gut repräsentiert. Damit ist auch die rohe Inzidenz nahezu vergleichbar.

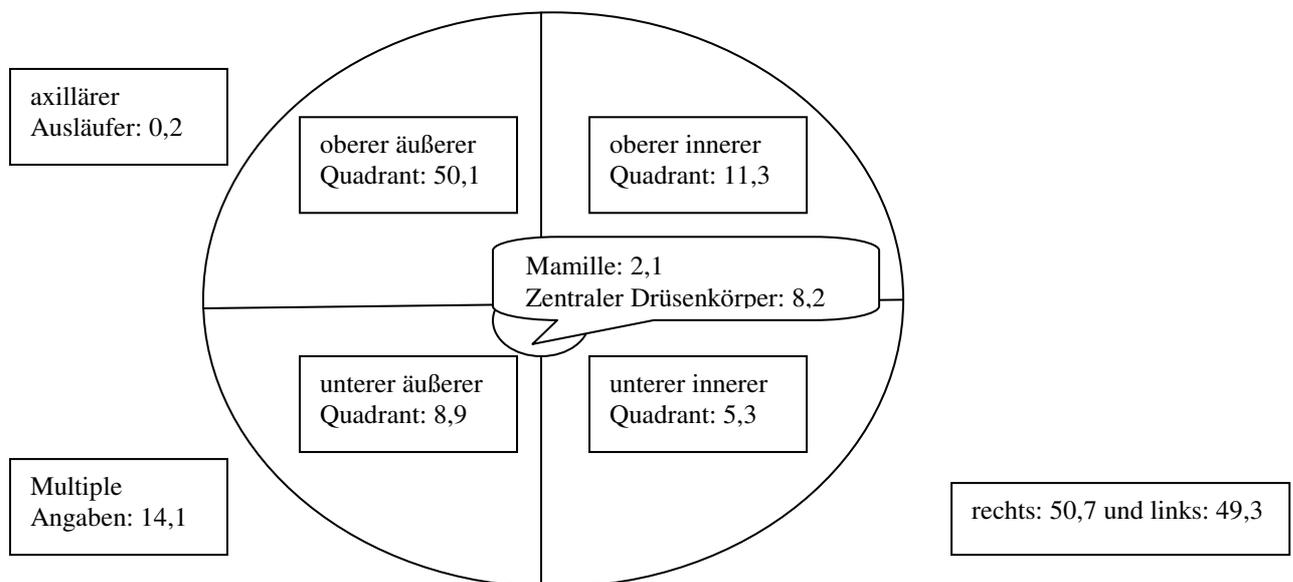
**Tab. 1.3.4:** Patientenkollektiv nach städtischer und ländlicher Region

Region	n	%	Alter	Einwohner (weiblich)
			Mittelwert ± Standardabweichung	n (%)
Stadt München	1794	54,0	62,2 ± 13,2	0,64 Mio. (54,2)
Umland	1526	46,0	60,3 ± 13,1	0,54 Mio. (45,8)
gesamt	3320	100	61,3 ± 13,2	1,18 Mio. (100)

### 1.3.2 Klinische Basisdaten

Zu den relevanten klinischen Basisdaten des Mammakarzinoms gehören die Tumorlokalisation, die TNM-Verteilung, also pT-Kategorie, Lymphknotenstatus und Metastasierung, das Grading, der Hormonrezeptorstatus und die Histologie. Sie beschreiben das Krankheitsbild und sind für die Beurteilung der Versorgungsqualität heranzuziehen, da sie entscheidend in die Indikationsstellung der operativen, adjuvanten und palliativen Therapie eingehen. Diese Basisdaten definieren auch die Untergruppen, in denen die Behandlungsqualität zu beurteilen ist.

Rechte und linke Brust sind nahezu gleich häufig betroffen (50,7% rechts und 49,3% links). Ein beidseitiger Befall wird bei 3,5% der Patientinnen diagnostiziert. Bekannt ist die unsymmetrische Verteilung der Krebserkrankung in der Brust. In 50,1% befindet sie sich im oberen äußeren Quadranten. Mit der Größe des Tumors steigt notwendigerweise der Anteil mit multiplen Angaben. Abbildung 1.3.5 gibt den prozentualen Anteil der verschiedenen Tumorlokalisationen wieder (n = 3320).



**Abb. 1.3.5:** Verteilung der Tumorlokalisation (in %)

Das bevölkerungsbezogene Krankheitsbild ist in Tabelle 1.3.6 dargestellt, getrennt für die epidemiologische und für die primär operierte Kohorte.

**Tab. 1.3.6:** Klinische Basisdaten für die epidemiologische und primär operierte Kohorte

Charakteristika		n=3320 <sup>a</sup>	n=3320 <sup>b</sup>	n=3210 <sup>c</sup>	n=3210 <sup>d</sup>
<b>Zweitmalignome</b>					
Zweitmalignome vorher / synchron	%	12,3	12,3	12,2	12,2
Mammakarzinom vorher / synchron	%	8,3	8,3	8,2	8,2
Anderer Tumor vorher / synchron	%	4,6	4,6	4,6	4,6
<b>Alter</b>					
Altersmittelwert	Jahre	61,3	61,3	61,4	61,4
<b>Altersgruppen</b>					
Prämenopause bzw. < 50 Jahre	%	22,2	22,2	22,1	22,1
Postmenopause bzw. 50-69 Jahre	%	49,8	49,8	50,1	50,1
Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre	%	28,0	28,0	27,8	27,8
<b>Primärbefunde</b>					
<b>pT-Kategorie</b>					
pTis	%	5,2	5,4	5,4	5,4
pT1	%	49,6	51,3	51,3	51,3
pT1a	%	4,3	4,5	4,5	4,5
pT1b	%	9,8	10,1	10,1	10,1
pT1c	%	35,2	36,4	36,4	36,4
pT2	%	32,3	33,4	33,4	33,5
pT3	%	4,7	4,9	4,9	4,9
pT4	%	5,0	5,2	5,0	5,0
keine Angabe zur pT-Kategorie bzw. pT0/X	%	3,2	-	0,1	-
<b>pN-Kategorie</b>					
pN0	%	49,4	50,5	51,1	51,2
pN positiv	%	35,5	36,3	36,6	36,7
pNX	%	12,9	13,2	12,1	12,2
keine Angabe zur pN-Kategorie	%	2,2	-	0,1	-
<b>Metastasierung</b>					
primäre Metastasierung (M1)	%	6,8	6,8	5,5	5,5
<b>Grading (G)</b>					
G1	%	10,8	11,6	11,2	11,9
G2	%	47,9	51,5	48,7	52,1
G3	%	34,2	36,9	33,7	36,0
keine Angabe zum Grading	%	7,1	-	6,4	-
<b>Hormonrezeptorstatus</b>					
Hormonrezeptorstatus positiv	%	75,1	86,1	76,0	86,6
Hormonrezeptorstatus negativ	%	12,1	13,9	11,7	13,4
keine Angabe zum Hormonrezeptorstatus	%	12,8	-	12,2	-
<b>operationsrelevante histologische Kriterien</b>					
peritumoröse Lymphangiosis (L1)	%	10,5	10,5	10,9	10,9
Multiplizität (m)	%	20,1	20,1	20,7	20,7
extensive / prädominante intraduktale Komponente	%	11,5	11,5	11,6	11,6

<sup>a</sup> epidemiologische Kohorte (% bezogen auf alle 3320) <sup>b</sup> epidemiologische Kohorte (% bezogen auf vorhandene Werte)  
<sup>c</sup> primär operierte Kohorte (% bezogen auf alle 3210) <sup>d</sup> primär operierte Kohorte (% bezogen auf vorhandene Werte)

Tabelle 1.3.7 zeigt die klinischen Basisdaten für drei Altersintervalle. Auffällig ist, dass die Patientinnen zwischen 50 bis 70 Jahren die prognostisch günstigsten Befunde zeigen. Eine prognostisch ungünstigere pT-Verteilung mit einem hohen Anteil an pT4-Tumoren zeigt sich in der Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre. Ein Anteil von 24,6% pNX-Befunden in dieser Altersgruppe spiegelt den Anteil nicht durchgeführter Axilladissektionen wider. In der Altersgruppe unter 50 Jahren wird deutlich, dass vor allem der Lymphknotenbefall, das Grading und der Rezeptorstatus ungünstiger verteilt sind, es sich also um „aggressivere“ Tumoren handelt, obwohl eine Metastasierung noch nicht so häufig aufgetreten ist.

**Tab. 1.3.7:** Klinische Basisdaten in Abhängigkeit vom Alter

Charakteristika	Prämenopause bzw. < 50 Jahre n=708 n (%)	Postmenopause bzw. 50-69 Jahre n=1609 n (%)	Postmenopause bzw. $\geq 70$ Jahre n=893 n (%)	Gesamt n=3210 <sup>a</sup> n (%)
<b>pT-Kategorie</b>				
pTis	41 (5,8)	104 (6,5)	27 (3,0)	172 (5,4)
pT1	380 (53,7)	880 (54,8)	386(43,3)	1646 (51,3)
pT1a	36 (5,1)	80 (5,0)	27 (3,0)	143 (4,5)
pT1b	72 (10,2)	184 (11,5)	69 (7,7)	325 (10,1)
pT1c	268 (37,9)	613 (38,2)	287 (32,2)	1168 (36,4)
pT2	236 (33,3)	501 (31,2)	336 (37,7)	1073 (33,5)
pT3	35 (4,9)	71 (4,4)	50 (5,6)	156 (4,9)
pT4	16 (2,3)	51 (3,2)	92 (10,3)	159 (5,0)
<b>pN-Kategorie</b>				
pN0	357 (50,4)	895 (55,6)	389 (43,7)	1641 (51,2)
pN positiv	303 (42,8)	591 (36,7)	282 (31,7)	1176 (36,7)
pNX	48 (6,8)	123 (7,6)	219 (24,6)	390 (12,2)
<b>Metastasierung</b>				
Primärmetastasierung (M1)	25 (3,5)	77 (4,8)	74 (8,3)	176 (5,5)
<b>Grading (G)</b>				
G1	76 (11,5)	183 (12,3)	99 (11,6)	358 (11,9)
G2	308 (46,7)	764 (51,2)	492 (57,7)	1564 (52,1)
G3	276 (41,8)	544 (36,5)	262 (30,7)	1082 (36,0)
<b>Hormonrezeptorstatus</b>				
positiv	522 (83,5)	1226 (86,5)	692 (89,3)	2440 (86,6)
negativ	103 (16,5)	191 (13,5)	83 (10,7)	377 (13,4)
<b>operationsrel. histologische Kriterien</b>				
peritum. Lymphangiosis (L1)	94 (13,3)	142 (8,8)	113 (12,7)	349 (10,9)
Multiplizität (m)	187 (26,4)	337 (20,9)	141 (15,8)	665 (20,7)
extensive/prädominante intraduktale Komponente	112 (15,8)	187 (11,6)	73 (8,2)	372 (11,6)

<sup>a</sup> primär operierte Patientinnen

Wie der Tumor mit zunehmender pT-Kategorie charakterisiert wird, ist in Tabelle 1.3.8 zusammengestellt. Der Altersmittelwert lässt erkennen, dass die fortgeschrittenen Erkrankungen mit dem Alter zunehmen. Der wichtigste prognostische Faktor bei fehlender Fernmetastasierung ist der Lymphknotenstatus. Der Anteil und die Anzahl der befallenen Lymphknoten steigen kontinuierlich mit dem Tumordurchmesser. Ein schlechter Differenzierungsgrad (G3) und der für die adjuvante Therapie wichtige Hormonrezeptorstatus (Rezeptor negativ) zeigen die gleiche Abhängigkeit. Auffällig ist die Gruppe pT1a mit einem - im Vergleich zu pT1b - höheren Anteil G3, dem höchsten Anteil an Rezeptor negativen Befunden und einem doppelt so hohen Anteil der operationsrelevanten histologischen Kriterien. pT4-Tumoren sind im Vergleich zu pT3-Tumoren mit einem etwas günstigeren Grading verbunden, was in der heterogenen Zusammensetzung dieses Stadiums begründet sein dürfte. Die ungünstigste Prognose, eine primäre Metastasierung (M1), steigt bei pT4-Befunden auf 35,9%.

**Tab. 1.3.8:** Klinische Basisdaten in Abhängigkeit von der pT - Kategorie

n = 3210 <sup>a</sup>	pT-Kategorie	Alter <sup>b</sup>	pN positiv	M1	G3	Rezeptor negativ	„histolog. Kriterien“ <sup>c</sup>	L1	m	ext./prädom. intradukt. Komp.
		Jahre	%	%	%	%	%	%	%	%
	pTis	59,6	0	2,3	-	17,4	-	-	-	-
	pT1	59,9	25,3	2,3	25,0	11,2	33,7	5,1	20,9	15,5
	pT1a	59,0	10,5	1,4	23,1	20,7	60,1	0,7	33,6	48,3
	pT1b	59,8	14,8	1,9	17,0	10,8	30,2	0,9	20,6	14,5
	pT1c	60,1	30,1	2,6	27,4	10,3	31,5	6,9	19,5	11,7
	pT2	62,2	48,3	5,3	47,0	15,1	37,4	14,4	22,7	9,0
	pT3	62,7	73,7	11,5	56,8	16,7	46,2	26,3	22,4	9,6
	pT4	70,7	77,7	35,9	53,9	18,1	54,7	44,0	26,4	3,1
	gesamt	61,4	36,7	5,5	36,0	13,4	34,7	10,9	20,7	11,6

<sup>a</sup> primär operierte Patientinnen

<sup>b</sup> Mittelwert

<sup>c</sup> prozentualer Anteil derjenigen histologischen Parameter, die bei der Indikationsstellung zur Mastektomie berücksichtigt werden, also Multifokalität / Multizentrität (m), extensive / prädominante intraduktale Komponente, ausgeprägte peritumoröse Lymphangiosis (L1), wenn mindestens einer der Parameter vorliegt

## 1.4 Pathomorphologische Diagnostik

### 1.4.1 Histologische Klassifikation

Für die primär operierten Patientinnen der Feldstudie ist die Verteilung der histologischen Befunde nach der derzeit gültigen Klassifikation nicht invasiver und invasiver Mammakarzinome [174], einer Erweiterung der WHO-Klassifikation von 1981 [9] in Tabelle 1.4.1 wiedergegeben.

**Tab. 1.4.1:** Verteilung histologischer Befunde nach der modifizierten WHO-Klassifikation

<b>Nicht invasive Karzinome</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
duktales Carcinoma in situ (DCIS) <sup>a</sup>	152	4,8
duktales Carcinoma in situ mit M. Paget der Mamille	12	0,4
lobuläre Neoplasie (LN) bisher lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	8	0,3
<b>Invasive Karzinome</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
nicht klassifiziert	7	0,2
duktales Karzinom (NOS <sup>b</sup> )	2015	63,1
duktales Karzinom mit M. Paget der Mamille	18 <sup>d</sup>	0,6
duktales Karzinom mit prädominanter intraduktaler Komponente	85 <sup>c</sup>	2,7
lobuläres Karzinom	440 <sup>e</sup>	13,8
Karzinom mit lobulären und duktales Anteilen <sup>f</sup>	100 <sup>e</sup>	3,1
papilläres Karzinom	26 <sup>d</sup>	0,8
kribriiformes Karzinom	10 <sup>e</sup>	0,3
medulläres Karzinom	69	2,2
muzinöses Karzinom	87 <sup>e</sup>	2,7
tubuläres Karzinom	150 <sup>e</sup>	4,7
multiple Angaben zu papillär, kribriiform, medullär, muzinös, tubulär <sup>f</sup>	7	0,2
adenoid-zystisches Karzinom	1	0,0
sekretorisches (juveniles) Karzinom	1	0,0
apokrines Karzinom	2	0,1
Karzinom mit Metaplasie (hier ein adenosquamöses Karzinom)	1	0,0
Siegelringzell-Karzinom <sup>g</sup>	5	0,2
<b>Gesamt (nicht invasive und invasive Karzinome)</b>	<b>n=3196</b>	<b>100,0 %</b>

keine Angabe zur Histologie bei 14 von 3210 primär operierten Patientinnen

<sup>a</sup> einschließlich 10 Angaben mit der Kombination DCIS und LCIS

<sup>b</sup> not otherwise specified

<sup>c</sup> von 94 Fällen (2,9%) sind 9 Fälle mit anderen Histologien verbunden und dort aufgeführt (siehe <sup>d</sup> und <sup>e</sup>)

<sup>d</sup> zwei Fälle mit prädominanter intraduktaler Komponente enthalten

<sup>e</sup> ein Fall mit prädominanter intraduktaler Komponente enthalten

<sup>f</sup> Kombinationen invasiv duktales / lobulärer Karzinome sowie multiple Angaben zu Histologien mit guter Prognose sind weder in der ursprünglichen WHO-Klassifikation, noch in der Modifikation von Rosen und Oberman (AFIP) aufgeführt

<sup>g</sup> die WHO-Klassifikation berücksichtigt als letzte Klasse "others" und führt dort unter anderem das (meist lobuläre) Siegelringzell-Karzinom auf; die Einteilung der AFIP hat eine morphologische Gruppe „andere“ nicht aufgenommen

Von den 3210 primär und definitiv operierten Patientinnen liegt zu 14 (0,4%) keine Angabe zum histologischen Phänotyp vor, so dass eine pathomorphologische Klassifikation in 3196 Fällen möglich ist. Hier werden grundsätzlich nicht invasive und invasive Karzinome unterschieden.

Das gemeinsame histopathologische Merkmal der **in situ Karzinome** ist die fehlende Stromainvasion (intakte Basalmembran). Weiterhin wird differenziert zwischen dem intraduktalen Karzinom (duktales Carcinoma in situ, DCIS) und der lobulären Neoplasie (LN), bisher als lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) dokumentiert. Von den 172 nicht invasiven Karzinomen der Feldstudie entspricht der überwiegende Anteil einem intraduktalen Karzinom (n = 164), zum Teil (n = 10) in Kombination mit einer LN und zum Teil (n = 12) mit einer Paget-Erkrankung der Mamille. Eine reine nicht invasive lobuläre Neoplasie ist im Vergleich zu den intraduktalen Karzinomen wesentlich seltener (n = 8).

Bei den **invasiven Karzinomen** liegen zu 7 Patientinnen (0,2%) außer der Information invasives Malignom keine weiteren Angaben zur Klassifikation vor. Den größten Anteil der invasiven Karzinome stellen die invasiv duktales Karzinome mit 63,1%. Dieser Tumortyp lässt sich nicht einer anderen Kategorie zuordnen und wird deshalb auch als „not otherwise specified“ (NOS) bezeichnet. Zusätzlich finden sich bei den duktales Karzinomen in 0,6% ein Morbus Paget der Mamille, in 2,7% eine prädominante intraduktale Komponente und in 3,1% eine Kombination mit einem invasiv lobulären Karzinom. Ein ausschließlich lobuläres Karzinom wird in 13,8% beschrieben. Von den morphologisch spezifizierten Histologien treten die Tumortypen mit guter Prognose im Feldstudienkollektiv zu 10,9% auf, sonstige spezielle Angaben - wie adenoidzystisches Karzinom, sekretorisches (juveniles) Karzinom, apokrines Karzinom, Karzinom mit Metaplasie (hier ein adenosquamöses Karzinom) und Siegelringzell-Karzinom - zu 0,3%.

Als Tumortypen mit besonders günstiger Prognose gelten tubuläre, papilläre und muzinöse Karzinome, mit 5-Jahresüberlebensraten von ca. 95% [13], gefolgt von kribriformen und medullären Karzinomen. Im vorliegenden Kollektiv finden sich 349 (10,9%) dieser Histologien. In 7 Fällen liegen zwei Histologietypen mit guter Prognose vor. Von den genannten 349 müssen allerdings 163 Fälle abgegrenzt werden, die nicht alle für diese Diagnose notwendigen morphologischen Kriterien aufweisen bzw. größere Anteile eines invasiven duktales Karzinoms oder einer lobulären Tumorkomponente enthalten. In diesen Fällen besteht kein Prognosevorteil. Der Anteil an reinen Karzinomen mit real besserer Prognose liegt je nach Entität zwischen 28,6 und 81,2%, im Mittel bei 53,3%. Tabelle 1.4.2 schlüsselt die Histologien mit guter Prognose exakt auf und differenziert für eine Identifizierung der Tumorentitäten mit real besserer Prognose.

**Tab. 1.4.2:** Verteilung histologischer Befunde mit guter Prognose

Invasives Karzinom mit guter Prognose	Anzahl	Anteil „klassisch“	Anteil atypisch bzw. gemischt mit duktalem oder lobulären Tumorkomponenten
	n	n (%)	n (%)
tubulär	150	59 (39,3)	91 (60,7)
papillär	26	8 (30,8)	18 (69,2)
muzinös	87	57 (65,5)	30 (34,5)
medullär	69	56 (81,2)	13 (18,8)
kribriform	10	4 (40,0)	6 (60,0)
multiple Angaben	7	2 (28,6)	5 (71,4)
<b>Gesamt</b>	<b>349</b>	<b>186 (53,3)</b>	<b>163 (46,7)<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup> die duktalem oder lobulären Tumorkomponenten setzen sich zusammen aus 32 rein lobulären, 120 rein invasiv duktalem und 11 Kombinationen beider Histologien

Fasst man die sehr differenzierte Aufschlüsselung der verschiedenen Tumortypen der (modifizierten) WHO-Klassifikation nach den wichtigsten histologischen Gruppen zusammen, so ergibt sich die in Tabelle 1.4.3 dargestellte Verteilung.

**Tab. 1.4.3:** Verteilung histologischer Befunde zusammengefasst

Histologie (zusammengefasst)	Anzahl	%
in situ Karzinome	172	5,4
invasive Karzinome		
nicht klassifiziert	7	0,2
invasiv duktalem (z. Teil mit lobulären Tumorkomponenten kombiniert)	2349	73,5
invasiv lobulär <sup>a</sup>	472	14,8
sonstige mit guter Prognose („klassisch“)	186	5,8
sonstige spezielle Angaben	10	0,3
<b>Gesamt</b>	<b>3196</b>	<b>100,0</b>

<sup>a</sup> die Gesamtgruppe der invasiv lobulären Karzinome setzt sich zusammen aus den 440 lobulären Tumoren entsprechend der WHO-Klassifikation (Tab. 1.4.1) und den 32 rein lobulären Tumorkomponenten bei invasiven Karzinomen mit guter Prognose

Neben der Klassifikation der WHO und deren Modifikationen spielen unter therapeutischen Aspekten das inflammatorische Karzinom und bei invasiv duktalem Karzinomen das Ausmaß der intraduktalem Komponente eine Rolle.

Beim eher seltenen **inflammatorischen Karzinom** wird bezüglich operativer und systemischer Therapie ein spezielles Therapiekonzept verfolgt. Das inflammatorische Karzinom stellt keinen spezifischen histologischen Subtyp des Mammakarzinoms dar. In aller Regel handelt es sich um gering differenzierte invasiv duktalem Karzinome mit ausgeprägter Lymphangiosis carcinomatosa.

Die Diagnose wird bestimmt durch die klinischen Kriterien (invasives Mammakarzinom in Verbindung mit einem mehr als ein Drittel der Brusthaut einnehmenden Erythem) und histopathologisch durch eine in ca. 80% feststellbare dermale Lymphgefäßinvasion. Unabhängig vom Grad der lokalen Ausdehnung und vom histologischen Bild erfolgt eine Einstufung als T4d.

In der epidemiologischen Kohorte von 3320 Patientinnen wurde in 49 Fällen (1,5%) die Diagnose eines inflammatorischen Karzinoms gestellt, meist auf der Basis eines invasiv duktales Karzinoms (41 (einschließlich eines Falles mit Morbus Paget) von 49; 83,7%). In sieben Fällen lag die Kombination eines invasiv duktales und lobulären Karzinoms vor und in einem ein tubuläres Karzinom. Von den 49 Patientinnen wurden 34 (entsprechend den Empfehlungen) neoadjuvant therapiert, drei erhielten keine definitive Operation und 12 Patientinnen mit inflammatorischem Karzinom wurden primär operiert. Diese 12 Tumoren zeigten in 9 Fällen ein invasiv duktales Karzinom und in drei die Kombination mit einer lobulären Tumorkomponente.

Für das operative Vorgehen ist unter anderem das **Ausmaß einer intraduktalen Komponente** von Bedeutung. In der WHO-Klassifikation wird zwar das duktales Karzinom mit prädominanter intraduktaler Komponente aufgeführt, unter therapeutischen Aspekten ist aber bei der Entscheidung für oder gegen ein brusterhaltendes Vorgehen sowohl ein extensiver Anteil (25% und mehr) als auch ein prädominierender Anteil (80% und mehr) einer zusätzlich zum invasiven Teil vorliegenden intraduktalen Komponente zu beachten. Eine intraduktale Komponente fand in 1486 von 3196 Fällen Erwähnung (46,3%). In welchem Ausmaß eine intraduktale Komponente beobachtet wurde zeigt Tabelle 1.4.4:

**Tab. 1.4.4:** Verteilung der Karzinome mit intraduktaler Komponente

Histologie	(n=3196) %	in situ Karzinome (n = 172) %	keine intradukt. Komp. (n=1538) %	geringe intradukt. Komp. (n=1114) %	extensive intradukt. Komp. (n=278) %	prädominante intradukt. Komp. (n=94) %
in situ Karzinome	5,4	100,0	-	-	-	-
nicht klassifiziert	0,2	-	100,0	0	0	0
invasiv duktales (z.Teil mit lobulärem Karzinom)	73,5	-	44,8	39,9	11,4	3,9
invasiv lobulär	14,8	-	67,6	31,2	1,1	0,2
sonstige mit guter Prognose („klassisch“)	5,8	-	81,7	15,1	2,7	0,5
sonstige spezielle Angaben	0,3	-	80,0	20,0	0	0
Gesamt	100	5,4	48,1	34,9	8,7	2,9

## 1.4.2 Operationsrelevante histologische Kriterien

Als operationsrelevantes histologisches Kriterium ist das Vorliegen von mindestens einem der Aspekte Multifokalität bzw. Multizentrität, extensive bzw. prädominante intraduktale Komponente oder peritumoröse Lymphangiosis carcinomatosa definiert, das entsprechend den Empfehlungen neben Tumorgröße im Verhältnis zur Brustgröße, Wunsch der Patientin etc. bei der Indikation zur Mastektomie zu berücksichtigen ist. In Tabelle 1.4.5 sind die prozentualen Anteile der einzelnen Kriterien sowie der Prozentsatz der Patientinnen mit mindestens einem der drei Kriterien aufgeführt.

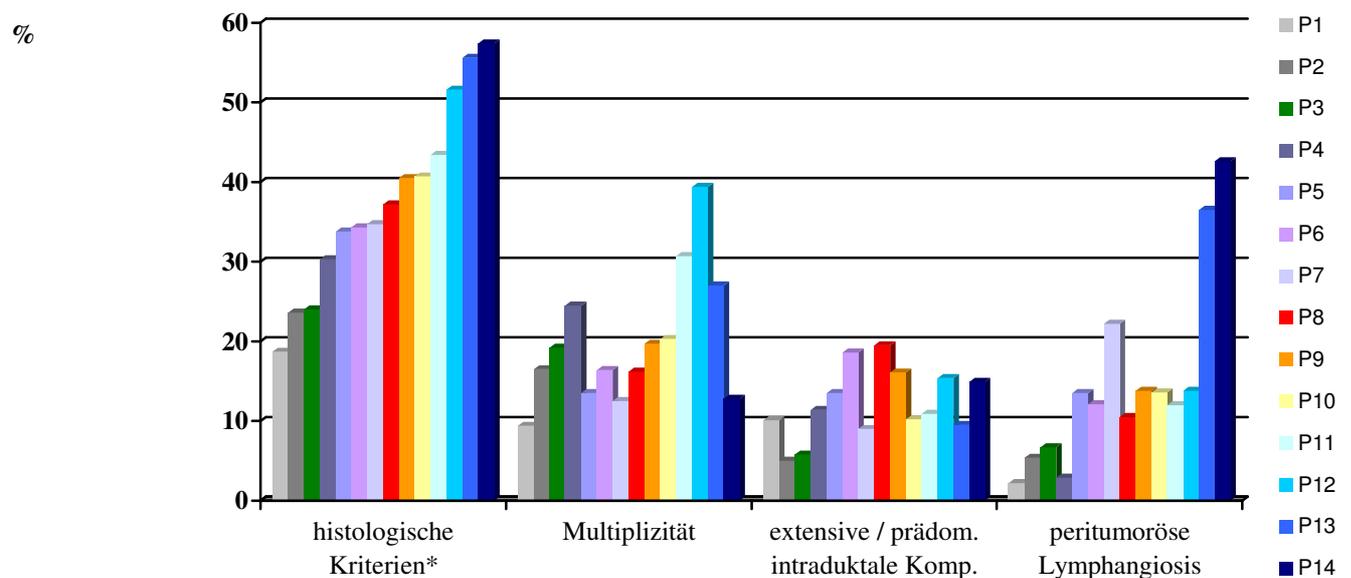
**Tab. 1.4.5:** Verteilung der operationsrelevanten histologischen Kriterien

Operationsrelevante histologische Kriterien (n=3210 <sup>a</sup> )	n	%
Multifokalität / Multizentrität (m)	665	20,7
extensive oder prädominante intraduktale Komponente	372	11,6
peritumoröse Lymphangiosis carcinomatosa (L1)	349	10,9
histologische Kriterien (mindestens eines der drei oben genannten Kriterien vorhanden)	1114	34,7

<sup>a</sup> primär operierte Patientinnen

Diese histologischen Kriterien werden von den Pathologen ganz unterschiedlich angegeben, wie die Schwankung der Angaben zwischen 18,7 und 57,4% (um den Mittelwert von 34,7%) der 14 pathologischen Einrichtungen univariat in Abbildung 1.4.6 zeigt. Auch die Variabilität zwischen den einzelnen Pathologien bezüglich der prozentualen Angabe der Einzelkomponenten ist beträchtlich. Der Vergleich der Häufigkeitsangaben aus den pathologischen Einrichtungen ergibt demnach folgende Ergebnisse für die Einzelkomponenten der operationsrelevanten histologischen Kriterien: Multifokalität bzw. Multizentrität erscheint je nach Einrichtung in 9,4 bis 39,4% der Fälle (im Mittel in 20,7%). Eine extensive oder prädominante intraduktale Komponente wird in 5,0 bis 19,5% beschrieben (im Mittel in 11,6%). Eine peritumoröse Lymphangiosis carcinomatosa wird in 2,2 bis 42,6% befundet (im Mittel in 10,9%). Die Häufigkeit der Angaben variiert auch innerhalb der einzelnen Einrichtungen für die unterschiedlichen Parameter. Der Pathologe Nr. 14 hat z.B. deswegen einen so hohen Anteil dieser Kriterien in seinen Befunden, da er vergleichsweise oft eine Lymphangiosis angibt. In der Angabe Multiplizität ist er eher zurückhaltend. Die Befundung der Pathologen Nr. 11 und Nr. 12 kontrastiert sich zur Nr. 14 besonders auffällig: Hier findet man häufig die Angabe von multiplen Tumoren, aber eher selten eine Lymphangiosis.

### Häufigkeit operationsrelevanter histologischer Kriterien



\* mindestens eines der drei Kriterien vorhanden

**Abb. 1.4.6:** Anteil der Angabe der operationsrelevanten histologischen Kriterien in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14)

Die Frage, inwieweit biologische Zusammenhänge oder der Pathologie selbst einen Einfluss auf die Variabilität haben, kann mit multivariaten Analysen geklärt werden. In den Tabellen 1.4.7 und 1.4.8 sind für vier Zielvariablen logistische Regressionsmodelle aufgetragen: Die Zielvariablen sind die Angabe mindestens eines histologischen Kriteriums (Tab. 1.4.7) und jeweils getrennt die Angabe der drei Einzelparameter (Tab. 1.4.8).

Das Alter hat einen starken, die pT-Kategorie und der Hormonrezeptorstatus haben keinen Einfluss auf die Angabe der **histologischen Kriterien** (Tab. 1.4.7). Bei positivem Lymphknotenbefall findet sich eine 2,3-fach höhere Angabe. Im Vergleich zu G1-Tumoren sind G2- und G3-Tumoren mit einer 1,7- bzw. 1,9-fach höheren Angabe von histologischen Kriterien verbunden. Wie in Tabelle 1.4.8 zu sehen ist, liegen die Einflussfaktoren für das Auftreten **multipler Tumoren** in ähnlicher Größenordnung. Eine **extensive oder prädominante intraduktale Komponente** ist abhängig vom Alter, unabhängig vom Grading und vom Hormonrezeptorstatus und lässt einen negativen Zusammenhang zur pT-Kategorie erkennen. Dennoch besteht, wenn auch gering, ein positiver unabhängiger Einfluss des Lymphknotenstatus. Alle klassischen Prognosefaktoren (außer dem Hormonrezeptorstatus) zeigen einen eigenständigen Einfluss auf eine ausgeprägte **peritumoröse Lymphangiosis**.

In den unteren Zeilen der Tabellen 1.4.7 und 1.4.8 sind die 14 **pathologischen Einrichtungen** als Faktoren einzeln aufgeführt. Der unabhängige „Faktor Pathologe“ beeinflusst bis zu einem Faktor 8 die Angabe der histologischen Kriterien, ca. viermal soviel wie z.B. ein Grading 3. Drei Pathologen (Nr. 6, 9, 10) zeigen im Vergleich zur Referenz (Nr. 8) keinen auffälligen Unterschied. Die 10 anderen geben auffällig unterschiedlich häufig mindestens eine Einzelkomponente an. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten fällt weiterhin auf, dass die größte Variabilität bei der Angabe der peritumorösen Lymphangiosis besteht.

**Tab. 1.4.7:** Multiple logistische Regression  
zur Angabe der operationsrelevanten histologischen Kriterien  
ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen

Parameter	Zielvariable operationsrelevante histologische Kriterien ohne Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen n=2464		Zielvariable operationsrelevante histologische Kriterien mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen n=2464	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
Alter		0,0001**		<0,0001**
Prämenopause bzw. < 50 Jahre	Referenz		Referenz	
Postmenopause bzw. 50-69 Jahre	0,66	0,0001	0,64	<0,0001
Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre	0,64	0,0002	0,59	<0,0001
pN-Kategorie				
pN0, pNX	Referenz		Referenz	
pN positiv	2,30	<0,0001	2,36	<0,0001
Grading		0,0001**		0,0006**
G1	Referenz		Referenz	
G2	1,75	0,0003	1,73	0,0009
G3	1,96	<0,0001	1,93	0,0001
pT-Kategorie	*		*	
Hormonrezeptorstatus	*		*	
			Odds Ratio	p-Wert
pathologische Einrichtungen				<0,0001**
Patho 1			0,34	0,0005
Patho 2			0,51	<0,0001
Patho 3			0,42	0,0065
Patho 4			0,76	0,1143
Patho 5			1,06	0,8479
Patho 6			0,96	0,8816
Patho 7			1,33	0,2511
Patho 8			Referenz	
Patho 9			1,19	0,3523
Patho 10			0,77	0,4428
Patho 11			1,53	0,0250
Patho 12			1,18	0,4377
Patho 13			2,06	0,0047
Patho 14			2,86	0,0037

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

**Tab. 1.4.8:** Multiple logistische Regression

zur Angabe der operationsrelevanten histologischen Kriterien (Einzelkomponenten) ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen

Parameter	Zielvariable Multiplizität (m) n= 2464		Zielvariable ext. / präd. intrad. Komp. n= 2464		Zielvariable Lymphangiosis (L1) n= 2464	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
Alter		0,0004**		0,0079**		0,0016**
Prämenopause bzw. < 50 Jahre	Referenz		Referenz		Referenz	
Postmenopause bzw. 50-69 Jahre	0,73	0,0092	0,72	0,0234	0,60	0,0026
Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre	0,56	<0,0001	0,58	0,0027	1,00	0,9845
pT-Kategorie	*			<0,0001**		<0,0001**
pT1			Referenz		Referenz	
pT2			0,55	<0,0001	1,93	<0,0001
pT3/4			0,36	0,0005	3,78	<0,0001
pN-Kategorie						
pN0, pNX	Referenz		Referenz		Referenz	
pN positiv	1,73	<0,0001	1,34	0,0278	4,54	<0,0001
Grading		0,0008**	*			0,0005**
G1	Referenz				Referenz	
G2	2,18	0,0002			1,33	0,3767
G3	1,99	0,0013			2,25	0,0126
histologische Kriterien						
Multiplizität (m)	-		1,96	<0,0001	1,46	0,0167
ext. / präd. intraduktale Komp.	1,93	<0,0001	-		*	
Lymphangiosis (L1)	1,41	0,0288	*		-	
Hormonrezeptorstatus	*		*		*	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
Alter		0,0009**		0,0021**		0,0123**
Prämenopause	Referenz		Referenz		Referenz	
Postmenopause < 70 Jahre	0,72	0,0086	0,69	0,0140	0,59	0,0042
Postmenopause ≥ 70 Jahre	0,58	0,0002	0,53	0,0006	0,82	0,3435
pT-Kategorie	*			<0,0001**		<0,0001**
pT1			Referenz		Referenz	
pT2			0,50	<0,0001	1,89	0,0003
pT3/4			0,29	<0,0001	4,50	<0,0001
pN-Kategorie						
pN0, pNX	Referenz		Referenz		Referenz	
pN positiv	1,77	<0,0001	1,37	0,0245	5,31	<0,0001
Grading		0,0043**	*			<0,0001**
G1	Referenz				Referenz	
G2	2,02	0,0010			1,72	0,1380
G3	1,86	0,0050			3,41	0,0008
histologische Kriterien						
Multiplizität (m)	-		2,07	<0,0001	1,42	0,0440
ext. / präd. intraduktale Komp.	2,01	<0,0001	-		*	
Lymphangiosis (L1)	1,41	0,0397	*		-	
Hormonrezeptorstatus	*		*		*	
pathologische Einrichtungen		<0,0001**		<0,0001**		<0,0001**
Patho 1	0,58	0,1860	0,35	0,0071	0,14	0,0561
Patho 2	1,28	0,2196	0,18	<0,0001	0,53	0,0260
Patho 3	1,43	0,3126	0,14	0,0014	0,25	0,0700
Patho 4	2,05	0,0008	0,41	<0,0001	0,28	0,0011
Patho 5	0,90	0,8162	0,81	0,6075	2,54	0,0479
Patho 6	1,23	0,4964	1,03	0,9153	1,33	0,4881
Patho 7	1,34	0,3673	0,42	0,0120	5,15	<0,0001
Patho 8	Referenz		Referenz		Referenz	
Patho 9	1,51	0,0805	0,72	0,1381	1,14	0,6743
Patho 10	0,79	0,6233	0,45	0,1185	1,41	0,4969
Patho 11	2,96	<0,0001	0,33	<0,0001	1,77	0,0661
Patho 12	2,35	0,0005	0,42	0,0015	1,92	0,0483
Patho 13	1,65	0,1037	0,43	0,0186	8,34	<0,0001
Patho 14	0,69	0,4829	0,82	0,6585	12,12	<0,0001

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

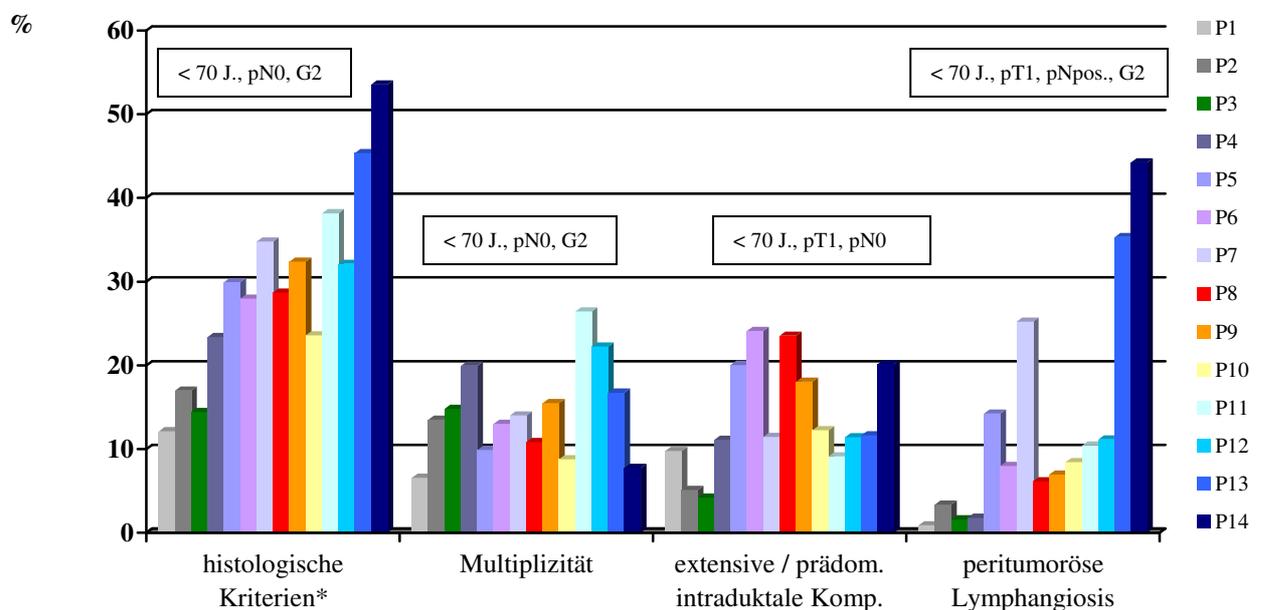
\* nicht im Endmodell, da p > 0,05

\*\* Simultantest

Die Bedeutung eines unabhängigen „Einflussfaktors Pathologie“ wird in Abbildung 1.4.9 deutlich. Die adjustierten Wahrscheinlichkeiten für die Angabe der histologischen Kriterien bzw. der drei Einzelkomponenten berechnen sich aus den multivariaten Regressionsmodellen unter Berücksichtigung der jeweiligen signifikanten Einflussvariablen, so dass für alle 14 pathologischen Institute rein rechnerisch ein „identisches“ Patientenkollektiv besteht.

Die Wahrscheinlichkeit für die Angabe „mindestens ein operationsrelevantes histologisches Kriterium vorhanden“ unter der Bedingung, dass die Patientin postmenopausal und unter 70 Jahre alt ist sowie einen pN0-, G2-Befund aufweist, variiert zwischen 12,1 und 53,5%. Für die Angabe „multiple Tumoren“ liegt bei gleichen Voraussetzungen die Wahrscheinlichkeit zwischen 6,6 und 26,5%. Die Wahrscheinlichkeitsangaben für eine extensive oder prädominante intraduktale Komponente für postmenopausale Patientinnen unter 70 Jahren mit einem pT1-Tumor ohne Lymphknotenbefall schwanken zwischen 4,2 und 24,1%. Die Wahrscheinlichkeit einer Befundung „peritumoröse Lymphangiosis“ zeigt für Patientinnen unter 70 Jahren mit einem pT1-, G2-Tumor ohne Lymphknotenbefall (pN0) Unterschiede zwischen 0,2 und 13,0% (graphisch nicht dargestellt) und unter der Bedingung pN positiv Unterschiede zwischen 0,9 und 44,2%.

#### Wahrscheinlichkeit operationsrelevanter histologischer Kriterien



\* mindestens eines der drei Kriterien vorhanden

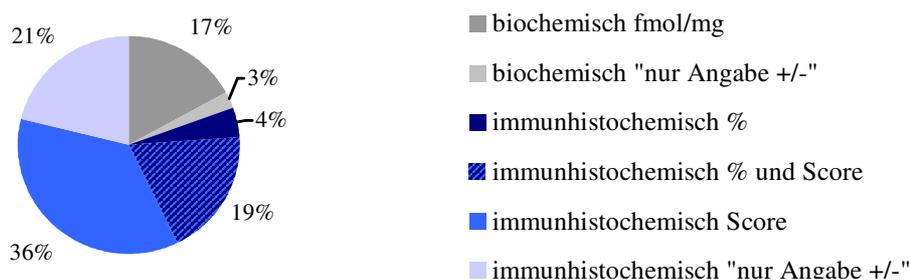
**Abb. 1.4.9:** Wahrscheinlichkeit einer Angabe operationsrelevanter histologischer Kriterien unter der Bedingung Postmenopause unter 70 Jahre und weiterer Einflussvariablen\* in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14)

\* in den vier Regressionsmodellen sind unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den verschiedenen Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

### 1.4.3 Hormonrezeptorstatus

Der Steroidhormonrezeptorstatus (des Östrogenrezeptors (ER) und Progesteronrezeptors (PR)) ist sowohl als prognostischer als auch als prädiktiver Faktor von klinischer Relevanz. Die prognostische Vorhersagekraft nimmt mit der Dauer der Nachbeobachtungszeit ab. Aufgrund der prädiktiven Bedeutung hinsichtlich des Ansprechens auf eine Antiöstrogen-Therapie definiert er somit auch die Indikation zur Chemotherapie. Zu beachten ist weiterhin, dass der Differenzierungsgrad (das Grading) und der Hormonrezeptorstatus von Mammakarzinomen nicht voneinander unabhängige Parameter darstellen. Mit zunehmender Entdifferenzierung, also zunehmendem Grading, nimmt die Ausprägung von Hormonrezeptoren ab. Bis zum Ende der 80er Jahre wurde der Hormonrezeptorstatus ausschließlich biochemisch in klinischen Labors bestimmt. Die Messwerte wurden dabei in fmol/mg oder nur als positiv bzw. negativ (+/-) angegeben. Mittlerweile dominiert die immunhistochemische Bestimmung, welche die Pathologen durchführen. Die Auswertung der immunhistologischen Resultate erfolgt semiquantitativ. Die Messwerte können hierbei in Prozent (%) der angefärbten Kerne (dem Prozentsatz wird die wesentliche Bedeutung beigemessen), mittels eines Punktescores (des immunhistochemischen Scores nach Remmele und Stegner, IRS) oder nur als positiv bzw. negativ (+/-) angegeben werden.

In Abbildung 1.4.10 ist die verwendete **Messmethodik** der Hormonrezeptorbefundung und in Tabelle 1.4.11 getrennt für Östrogen- und Progesteronrezeptoren aufgezeigt (da in wenigen Einzelfällen sich die Bestimmungsmethoden für den Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor unterschieden). Im Rekrutierungszeitraum der Feldstudie wurden 80% der Rezeptorbefunde immunhistochemisch erstellt und 20% mit der biochemischen Methode. Bei 23% aller Angaben wurde der Prozentsatz der positiv angefärbten Zellkerne übermittelt, bei 36% der Score nach Remmele und Stegner (IRS) angegeben und bei 24% erfolgte „nur“ die Angabe positiv oder negativ.



**Abb. 1.4.10:** Verwendete Messmethodik und „Maßeinheit“ der Hormonrezeptorbefundung

**Tab. 1.4.11:** Verwendete Messmethodik und „Maßeinheit“ der Hormonrezeptorbefundung getrennt für Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Messmethode und „Maßeinheit“	Östrogenrezeptor		Progesteronrezeptor	
	n = 2816	%	n = 2804	%
biochemisch Angabe in fmol/mg	475	17	472	17
biochemisch „nur Angabe“ ob positiv oder negativ	76	3	77	3
immunhistochemisch Angabe in % der angefärbten Kerne	125	4	124	4
immunhistochemisch Angabe in % und mittels Score (IRS)	531	19	528	19
immunhistochemisch Angabe mittels Score nach Remmele und Stegner (IRS)	1022	36	1023	36
immunhistochemisch „nur Angabe“ ob positiv oder negativ	587	21	580	21

Der „**Gesamthormonrezeptorstatus**“ wird unter Berücksichtigung beider Rezeptoren und der Bestimmungsmethode ermittelt. Die Basis sind (ausgehend von den 3210 primär operierten Patientinnen) 2817 Angaben zum Hormonrezeptorstatus. Bei einer Patientin lag kein Befund zum Östrogenrezeptor (ER: n = 2816) und bei 13 kein Befund zum Progesteronrezeptor (PR: n = 2804) vor. Zur Kombination beider Rezeptoren gibt es somit zu 2803 Patientinnen eine entsprechende Information.

Werden Ergebnisse von verschiedenen Messverfahren angegeben, wird zunächst, jeweils für jeden der beiden Rezeptoren, der Wert der sensitiveren immunhistochemischen Bestimmung der biochemischen vorgezogen. Bei der immunhistochemischen Bestimmung haben der Prozentsatz der positiv angefärbten Zellkerne und der IRS Priorität vor der einfachen Wertung positiv oder negativ. Bei der biochemischen Methode hat die genauere Angabe fmol/mg ebenfalls Vorrang vor der einfachen Wertung. Als positiver Rezeptorstatus wurde ein Anteil angefärbter Zellkerne für Werte  $\geq 10\%$ , beim immunhistochemischen Score für Angaben  $\geq 1$  und bei der biochemischen Bestimmungsmethode für Ergebnisse von  $\geq 10$  fmol/mg gewertet. Liegen sowohl bei der immunhistochemischen als auch bei der biochemischen Bestimmung nur positiv/negativ Angaben ohne weitere Präzisierung vor, so werden diese direkt übernommen.

Wenn eine Angabe zum Östrogen- oder Progesteronrezeptor positiv war, wurde der „Gesamthormonrezeptorstatus“ als positiv gewertet. 13,4% der Mammakarzinome werden demnach als Hormonrezeptor negativ befundet, wobei 20,1% der Tumoren einen negativen Östrogenrezeptor und 23,5% einen negativen Progesteronrezeptor aufweisen.

Tabelle 1.4.12 zeigt die prozentuale Verteilung der Kombinationen der beiden Steroidhormonrezeptoren. Unabhängig vom Problem des Grenzwertes, das zusätzlich Freiheitsgrade bei der Rezeptorenbefundung eröffnet, zeigt sich je nach verwendeter Methode und „Maßeinheit“ eine enorme Variabilität. Aufgrund der Definition, dass für einen Hormonrezeptor negativen Status in der Kombination beide Rezeptoren negativ sein müssen, ergibt sich eine Mischgruppe von 16,8% mit einem negativen Befund für einen Rezeptor und mit einem positiven Befund für den anderen. Von welcher Therapie diese „Mischgruppe“ profitiert, ist zu hinterfragen.

**Tab. 1.4.12:** Kombination von Östrogenrezeptorstatus (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) in Abhängigkeit von der verwendeten Messmethode und „Maßeinheit“

Messmethode und „Maßeinheit“ n = 2803	ER pos. PR pos. n (%)	ER pos. PR neg. n (%)	ER neg. PR pos. n (%)	ER neg. PR neg. n (%)
biochemisch Angabe in fmol/mg	272 (57,6)	70 (14,8)	49 (10,4)	81 (17,2)
biochemisch „nur Angabe“ ob positiv oder negativ	37 (48,7)	4 (5,3)	10 (13,2)	25 (32,9)
immunhistochemisch Angabe in % der angefärbten Kerne	96 (78,0)	13 (10,6)	3 (2,4)	11 (8,9)
immunhistochemisch Angabe in % und mittels Score (IRS)	450 (84,7)	58 (10,9)	14 (2,6)	9 (1,7)
immunhistochemisch Angabe mittels Score (IRS)	722 (70,8)	81 (7,9)	69 (6,8)	148 (14,5)
immunhistochemisch „nur Angabe“ ob positiv oder negativ	380 (65,4)	56 (9,6)	43 (7,4)	102 (17,6)
Hormonrezeptorstatus gesamt („nach Hierarchie“*)	1957 (69,8)	282 (10,1)	188 (6,7)	376 (13,4)

\* bei Mehrfachnennungen mit unterschiedlichen Messmethoden geht der Wert in folgender Rangfolge in die Angabe ER bzw. PR ein:  
 Messmethode immunhistochemisch, Angabe in % der angefärbten Kerne und / oder in Scorepunkten  
 Messmethode immunhistochemisch, „nur Angabe“ als positiv oder negativ  
 Messmethode biochemisch, Angabe in fmol/mg  
 Messmethode biochemisch, „nur Angabe“ als positiv oder negativ

Im Kollektiv von 2267 Patientinnen, deren Karzinome bezüglich des Hormonrezeptorstatus immunhistochemisch untersucht wurden, liegt eine Angabe zu beiden Rezeptoren kombiniert in 2256 Fällen vor und zeigt mit 12% einen etwas niedrigeren Anteil negativer Befunde (Tab. 1.4.13).

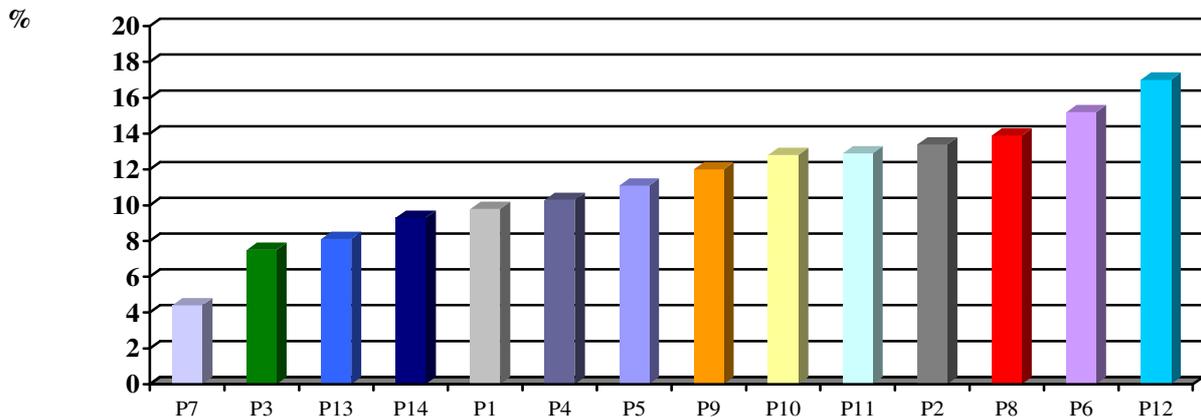
**Tab. 1.4.13:** Kombination von Östrogenrezeptorstatus (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse

immunhistochemische Rezeptoranalyse n = 2256	ER pos. PR pos. n (%)	ER pos. PR neg. n (%)	ER neg. PR pos. n (%)	ER neg. PR neg. n (%)
Hormonrezeptorstatus gesamt („nach Hierarchie“*)	1648 (73,0)	208 (9,2)	130 (5,8)	270 (12,0)

\* bei Mehrfachnennungen mit unterschiedlichen Messmethoden geht der Wert in der gleichen Rangfolge ein, wie in Fußnote Tab. 1.4.12 erläutert

Ungeachtet des Mess- oder Aufbereitungsverfahrens zeigt sich auch bezüglich der Angabe Hormonrezeptorstatus negativ bei der pathohistologischen Diagnostik eine Variabilität der Befundung zwischen den 14 regionalen **pathologischen Einrichtungen**. Die Angaben liegen univariat zwischen 4,4% und 17,0% (Abb. 1.4.14).

#### Anteil HR negativ



**Abb. 1.4.14:** Anteil der Angabe Hormonrezeptor negativ im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14)

Auch bezüglich der Angabe Rezeptor negativ erscheint eine Analyse mittels multipler logistischer Regression sinnvoll (Tab. 1.4.15). Hier kann ebenfalls nur das Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse betrachtet werden, welches 2090 Patientinnen mit vollständigen Angaben zur Zielvariable und allen Einflussvariablen umfasst. Wegen der wenigen Zielereignisse (der Reduktion des Kollektives um ca. 20% der Patientinnen mit biochemischer Rezeptoranalyse und der relativ geringen Häufigkeit des negativen Rezeptorstatus von 12%) reduziert sich bei den einzelnen Pathologen die Fallzahl derart, dass die Variable „Pathologe“ als unabhängiger Einflussfaktor auf die Angabe „Rezeptor negativ“ signifikant im Modell verbleibt, die einzelnen Pathologieinstitute aber Tendenzen, jedoch keine auffälligen Unterschiede mehr erkennen lassen, trotz sehr unterschiedlicher Messverfahren und guter Korrelation mit G3.

Die sich aus diesem Regressionsmodell ergebenden adjustierten Wahrscheinlichkeiten eines negativen Hormonrezeptorstatus in den 14 pathologischen Einrichtungen sind exemplarisch für G3-Tumoren der Abbildung 1.4.16 zu entnehmen. Der höchste Wert liegt bei 34,1%, der niedrigste bei 12,1%. Die Wahrscheinlichkeit bei G2-Tumoren variiert um knapp 10%-Punkte (Maximum 12,1%, Minimum 3,5%; graphisch nicht dargestellt).

**Tab. 1.4.15:** Multiple logistische Regression zur Angabe Hormonrezeptor negativ im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen

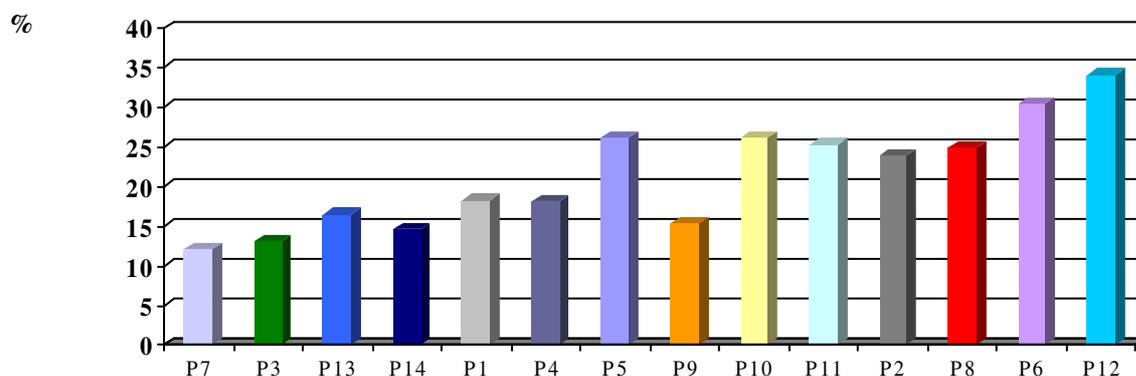
Parameter	Zielvariable Hormonrezeptorstatus negativ ohne Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen n=2090		Zielvariable Hormonrezeptorstatus negativ mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen n=2090	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
Grading		<0,0001**		<0,0001**
G1	Referenz		Referenz	
G2	1,67	0,1209	1,51	0,2174
G3	5,80	<0,0001	5,69	<0,0001
Alter	*		*	
pT-Kategorie	*		*	
pN-Kategorie	*		*	
histologische Kriterien	*		*	
Multiplizität (m)	*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*	
Lymphangiosis (L1)	*		*	
			Odds Ratio	p-Wert
pathologische Einrichtungen				<0,0343**
Patho 1			0,67	0,4357
Patho 2			0,95	0,8864
Patho 3			0,45	0,1623
Patho 4			0,66	0,3202
Patho 5			1,07	0,9396
Patho 6			1,32	0,5762
Patho 7			0,41	0,1377
Patho 8			Referenz	Referenz
Patho 9			0,55	0,1522
Patho 10			1,06	0,9201
Patho 11			1,02	0,9704
Patho 12			1,55	0,3078
Patho 13			0,59	0,3598
Patho 14			0,52	0,3078

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

#### Wahrscheinlichkeit HR negativ



**Abb. 1.4.16:** Wahrscheinlichkeit einer Angabe Hormonrezeptor negativ unter der Bedingung G3 in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14)

#### 1.4.4 Differenzierungsgrad (Grading)

Das histopathologische Grading zur Beurteilung des **Malignitätsgrades invasiver Mammakarzinome** aller histologischer Typen wird durch eine semiquantitative Bewertung der drei Einzelkriterien Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate gebildet. Da mehrere nicht unmittelbar in Zusammenhang stehende Merkmale zur Beurteilung herangezogen werden, kann weitestgehend eine Standardisierung erreicht und eine Fehleinschätzung minimiert werden. Für das Mammakarzinom gilt ein dreistufiges Grading, wobei ein geringer Malignitätsgrad (G1) als gut differenziert, ein mäßiger (G2) als mäßig differenziert und ein hoher Malignitätsgrad (G3) als schlecht differenziert definiert wird.

In Tabelle 1.4.17 ist die Verteilung des histopathologischen Gradings sowohl für die primär operierte Kohorte als auch für das nochmals eingeschränkte Kollektiv der Patientinnen mit immunhistochemischer Hormonrezeptorbefundung dargestellt, da zum einen die Befundung beider Aspekte durch den Pathologen erfolgt, zum anderen eine enge Korrelation zwischen Hormonrezeptorstatus und Grading besteht. Am häufigsten werden Tumoren als G2 diagnostiziert mit 52,3% bzw. 51% gefolgt von G3 mit 36,1% bzw. 36,9%. Bezüglich der Verteilung des Gradings bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

**Tab. 1.4.17:** Verteilung des histopathologischen Gradings (G1-G3) gesamt und im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse

histopathologisches Grading	n = 2943 <sup>a</sup>	%	n = 2111 <sup>b</sup>	%
G1	344	11,7	256	12,1
G2	1538	52,3	1076	51,0
G3	1061	36,1	779	36,9

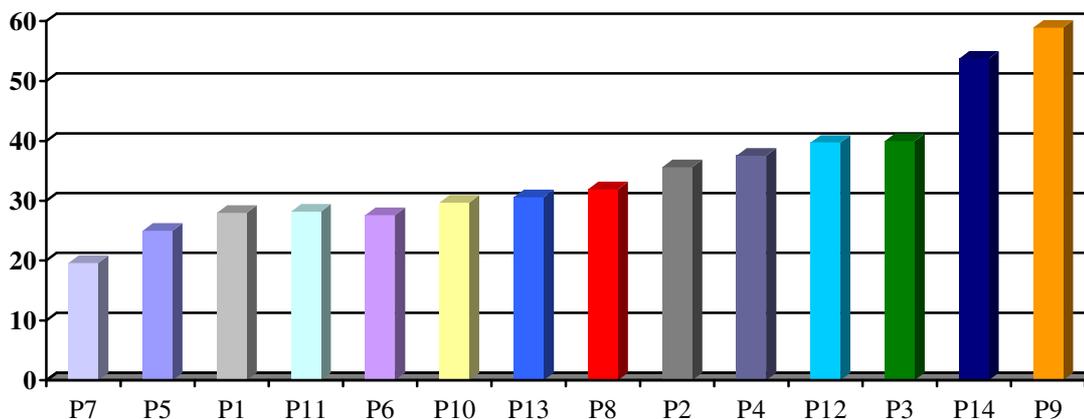
<sup>a</sup> primär operierte Kohorte (3210) ohne in situ Karzinome (172) ergibt ein Kollektiv von 3038 Patientinnen (% bezogen auf 2943 Tumoren mit Angabe zum Grading)

<sup>b</sup> primär operierte Kohorte mit immunhistochemischer Hormonrezeptorbestimmung (2267) ohne in situ Karzinome (85) ergibt ein Kollektiv von 2182 Patientinnen (% bezogen auf 2111 Tumoren mit Angabe zum Grading)

Obwohl die Beurteilung des Gradings als eine standardisierte Befundung gilt, unterscheidet sich die Verteilung zwischen den einzelnen **pathologischen Einrichtungen** erheblich. Wie Abbildung 1.4.18 zeigt, variiert die Angabe für G3-Tumoren univariat zwischen 19,6 und 58,9%, je nach Pathologieinstitut.

### Anteil G3

%



**Abb. 1.4.18:** Anteil der Angabe G3  
im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse  
in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14)

Unter anderem wegen der Bedeutung für die Indikation zur adjuvanten Therapie interessiert auch bei der Bestimmung des Grading (wie bei der Hormonrezeptorbefundung), durch welche Faktoren die standardisierte Beurteilung des Differenzierungsgrades von Mammakarzinomen beeinflusst wird. Im multiplen logistischen Modell (Tab. 1.4.19) sollen auch hier unabhängig voneinander die biologischen Abhängigkeiten zu einem hohen Malignitätsgrad (G3) dargestellt werden und zusätzlich der mögliche unabhängige Einfluss der pathologischen Einrichtung aufgezeigt werden. Wegen des engen Zusammenhangs mit der Hormonrezeptorbestimmung wird das Modell mit dem gleichen Kollektiv durchgeführt. Es wurden also nur Patientinnen mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse, die ja durch die gleiche pathologische Einrichtung vorgenommen wurde, einbezogen. Die Basis für das logistische Regressionsmodell zur Angabe G3 mit vollständigen Angaben zur abhängigen und allen unabhängigen Variablen bildet somit wieder das Kollektiv von 2090 Patientinnen.

Bei der Betrachtung des Modells ohne Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen zeigt der negative Hormonrezeptorstatus die stärkste Assoziation zu einem hohen Grading mit einer Odds Ratio von über 3. Tumoren größer als pT1 werden mehr als doppelt so wahrscheinlich mit G3 befundet. Bei positivem Lymphknotenbefall findet sich ein 60%iges Risiko für G3-Tumoren, bei nachgewiesener peritumoröser Lymphangiosis liegt das Risiko bei 75%. In der Postmenopause ist die Befundung eines G3-Tumors hingegen weniger wahrscheinlich als prämenopausal, nämlich 14% bzw. 40%.

**Tab. 1.4.19:** Multiple logistische Regression zur Angabe G3  
im Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse  
ohne und mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen

Parameter	Zielvariable G3 ohne Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen n=2090		Zielvariable G3 mit Berücksichtigung der pathologischen Einrichtungen n=2090	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
Alter		0,0010**		0,0047**
Prämenopause bzw. < 50 Jahre	Referenz		Referenz	
Postmenopause bzw. 50-69 Jahre	0,86	0,2111	0,85	0,1801
Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre	0,60	0,0004	0,63	0,0014
pT-Kategorie		0,0001**		0,0001**
pT1	Referenz		Referenz	
pT2	2,54	<0,0001	2,72	<0,0001
pT3/4	2,62	<0,0001	2,72	<0,0001
pN-Kategorie				
pN0, pNX	Referenz		Referenz	
pN positiv	1,60	<0,0001	1,64	<0,0001
Hormonrezeptorstatus (HR)				
HR positiv	Referenz		Referenz	
HR negativ	3,48	<0,0001	3,65	<0,0001
peritumoröse Lymphangiosis				
L0 / LX	Referenz		Referenz	
L1	1,75	0,0006	1,97	0,0002
Multiplizität (m)	*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*	
			Odds Ratio	p-Wert
pathologische Einrichtungen				0,0001**
Patho 1			0,98	0,9522
Patho 2			1,17	0,6066
Patho 3			1,69	0,1611
Patho 4			1,40	0,2723
Patho 5			1,08	0,9080
Patho 6			0,66	0,3006
Patho 7			0,46	0,0440
Patho 8			Referenz	
Patho 9			3,60	<0,0001
Patho 10			0,67	0,4007
Patho 11			0,81	0,5271
Patho 12			1,31	0,4426
Patho 13			0,69	0,3628
Patho 14			1,90	0,1507

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

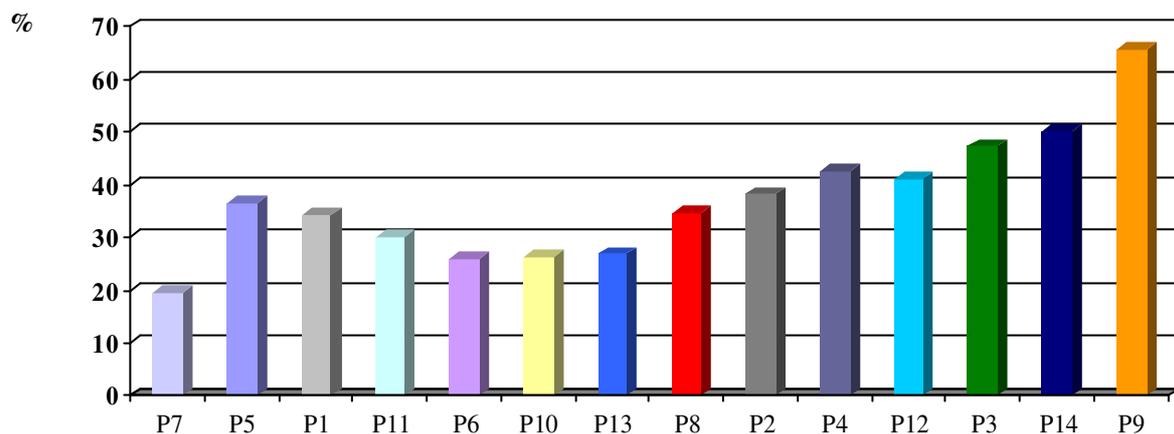
\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

Werden die einzelnen pathologischen Institute zusätzlich miteinbezogen, so ergibt sich in der multivariaten Analyse, trotz Adjustierung für die tumorspezifischen Faktoren, erneut ein unabhängiger „Faktor Pathologie“, wobei die Odds Ratio zwischen 0,46 und 3,60 schwankt. Also unabhängig von den anderen Parametern gibt ein Pathologie über siebenmal so oft G3 an als ein Kollege.

Die Bedeutung eines unabhängigen „Einflussfaktors Pathologie“ bei der Begutachtung des Malignitätsgrades wird wieder über die aus dem Regressionsmodell errechneten adjustierten Wahrscheinlichkeiten verdeutlicht. Abbildung 1.4.20 zeigt exemplarisch für postmenopausale Patientinnen unter 70 Jahre mit einem pT2-Tumor bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem Lymphknotenbefall die Wahrscheinlichkeiten für die Diagnostik eines G3-Tumors durch die 14 pathologischen Einrichtungen. Unter diesen Bedingungen würden die Wahrscheinlichkeiten zwischen 19,5 und 65,6% bei gleichem Patientinnenkollektiv liegen. Bei pT1-Tumoren liegen die Werte zwischen 8,2% im Minimum und 41,2% im Maximum und unter der Bedingung pT1-Tumor, Postmenopause unter 70 Jahre, negativer Hormonrezeptorstatus sowie positiver axillärer Befund schwanken die Prozentsätze zwischen den Pathologieinstituten von 34,7 bis 80,8% (graphisch nicht dargestellt).

### Wahrscheinlichkeit G3



**Abb. 1.4.20:** Wahrscheinlichkeit einer Angabe Grading 3 unter der Bedingung Postmenopause unter 70 Jahre, pT2, pN0, HR pos. in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14)

**Zusammenfassend** kann festgehalten werden, dass die pathomorphologische bzw. pathohistologische Begutachtung einer Variabilität unterliegt, die unabhängig von biologischen oder tumorspezifischen Faktoren besteht. Die größte Schwankungsbreite der Befundung findet sich bei den operationsrelevanten histologischen Kriterien (Multiplizität, extensive bzw. prädominante intraduktale Komponente, peritumoröse Lymphangiosis carcinomatosa), insbesondere bei der Befundung einer Lymphangiosis. Trotz einer weitgehenden Standardisierung zur Diagnostik des Malignitätsgrades, zeigt auch diese eine große Variabilität. Die geringsten Unterschiede in der Begutachtung zwischen pathologischen Einrichtungen liegen in der Beurteilung des Hormonrezeptorstatus.

## 1.5 Primärtherapie

### 1.5.1 Basisdaten zur Primärtherapie

Die Primärtherapie des Mammakarzinoms wird interdisziplinär getragen und besteht in der Regel aus drei Komponenten: Aus der operativen Entfernung des Tumors (bei invasiven Tumoren einschließlich der axillären Lymphknoten), aus der lokalen ggf. lokoregionären Bestrahlung nach brusterhaltendem Vorgehen, eventuell auch nach Entfernung der Brust und, in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren, aus der postoperativ adjuvanten systemischen Therapie. Von den 3320 Patientinnen der bevölkerungsbezogenen Kohorte wurden 42 (1,3%) nicht operiert, da meist bereits eine ausgedehnte Metastasierung vorlag. Bei 68 (2,0%) Patientinnen wurde vor Durchführung der operativen Maßnahmen eine medikamentöse Therapie eingeleitet, also eine neoadjuvante Systemtherapie durchgeführt. In Tabelle 1.5.1 sind für beide Kollektive, für die epidemiologische Kohorte und für primär operierte Patientinnen, die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen ausgewiesen.

**Tab. 1.5.1:** Basisdaten zur Primärtherapie für die epidemiologische und primär operierte Kohorte

Primärtherapie	n=3320 <sup>a</sup>		n=3210 <sup>b</sup>	
	n	(%)	n	(%)
<b>Operative Therapie</b>				
nicht operiert	42	(1,3)	-	-
operiert	3278	(98,7)	3210	(100,0)
davon brusterhaltende Operation (BET)	1864	(56,9)	1846	(57,5)
davon Mastektomie	1414	(43,1)	1364	(42,5)
<b>Axilläre Lymphonodektomie</b>				
Axilladissektion nicht durchgeführt	439	(13,2)	390	(12,2)
Axilladissektion durchgeführt	2881	(86,8)	2820	(87,9)
<b>Strahlentherapie</b>				
Strahlentherapie nicht durchgeführt	1547	(46,6)	1483	(46,2)
Strahlentherapie durchgeführt	1773	(53,4)	1727	(53,8)
<b>Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie (BET)</b>				
nicht durchgeführt	372	(20,0)	366	(19,8)
durchgeführt	1492	(80,0)	1480	(80,2)
<b>Strahlentherapie nach Mastektomie</b>				
nicht durchgeführt	1140	(80,6)	1117	(81,9)
durchgeführt	274	(19,4)	247	(18,1)
<b>Adjuvante systemische Therapie</b>				
keine adjuvante systemische Therapie	1255	(37,8)	1244	(38,8)
Chemotherapie	544	(16,4)	494	(15,4)
Hormontherapie	1281	(38,6)	1265	(39,4)
Chemo- und Hormontherapie	240	(7,2)	207	(6,5)

<sup>a</sup> epidemiologische Kohorte (% bezogen auf alle 3320 Patientinnen)

<sup>b</sup> primär operierte Kohorte (% bezogen auf 3210 Patientinnen);

42 Patientinnen nicht operiert, 68 Patientinnen neoadjuvant therapiert

Die Abhängigkeit der Durchführung einer lokalen oder systemischen Primärtherapie vom Alter zeigt Tabelle 1.5.2. Auch wenn es keine scharfe Zäsur gibt, können mit den Altersgrenzen 50 und 70 Jahre Tendenzen aufgezeigt werden. So wird eine brusterhaltende Therapie in der Altersgruppe ab 70 deutlich seltener durchgeführt, nämlich zu 44,2% im Vergleich zu 62,2% bzw. 63,6%. Ein Einflussfaktor könnte dabei die Patientin selbst sein, wenn zum Beispiel im fortgeschrittenen Alter die mehrwöchige Bestrahlung mit 25 Fraktionen als Belastung gesehen wird. Der prozentuale Anteil an durchgeführten Strahlentherapien halbiert sich in der obersten Altersgruppe (30,6% im Vergleich zu 61,7% bzw. 65,1%), liegt allerdings mit 53,9% auch nach brusterhaltender Therapie niedriger als in den beiden anderen Altersgruppen. Des Weiteren wird im höheren Alter häufiger auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet. Eine deutliche Zunahme zeigt der Anteil der Hormontherapie ab dem 70sten Lebensjahr mit 60,3% versus 40,5% bzw. 10,6%, offensichtlich zu Lasten der Chemotherapie. Insgesamt fällt aber der Verzicht auf eine adjuvante Systemtherapie (35,2%) vergleichsweise gering aus.

**Tab.1.5.2:** Primärtherapie in Abhängigkeit vom Alter

Primärtherapie	Prämenopause bzw. < 50 Jahre n=708 (22,1%) %	Postmenopause bzw. 50-69 Jahre n=1609 (50,1%) %	Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre n=893 (27,8%) %
n=3210*			
<b>Operative Therapie</b>			
brusterhaltende Operation (BET)	63,6	62,2	44,2
Mastektomie	36,4	37,8	55,7
<b>Axilläre Lymphonodektomie</b>			
Axilladisektion nicht durchgeführt	6,8	7,6	24,5
Axilladisektion durchgeführt	93,2	92,4	75,5
<b>Strahlentherapie</b>			
nicht durchgeführt	34,9	38,3	69,4
durchgeführt	65,1	61,7	30,6
<b>Strahlentherapie nach BET</b>			
nicht durchgeführt	10,4	13,7	46,1
durchgeführt	89,6	86,3	53,9
<b>Strahlentherapie nach Mastektomie</b>			
nicht durchgeführt	77,5	78,8	87,9
durchgeführt	22,5	21,2	12,1
<b>Adjuvante systemische Therapie</b>			
keine adjuvante systemische Therapie	42,5	39,1	35,2
Chemotherapie	36,4	13,3	2,5
Hormontherapie	10,6	40,5	60,3
Chemo- und Hormontherapie	10,5	7,1	2,1

\* primär operierte Kohorte

In Tabelle 1.5.3 ist die Primärtherapie in Abhängigkeit von der pT-Kategorie dargestellt. Die brusterhaltende Therapie nimmt erwartungsgemäß mit steigendem pT ab. Bemerkenswert ist allerdings die Gruppe pT1a mit einer, im Vergleich zu pT1b, geringeren brusterhaltenden

Therapierate. Begründet ist dies in dem doppelt so hohen Anteil der operationsrelevanten histologischen Kriterien bei pT1a Tumoren (vgl. Tab. 1.3.8), was sich dann konsequent in der operativen Therapie und weiter in der Strahlentherapie widerspiegelt. Deutlich zu erkennen ist die Zunahme einer adjuvanten Systemtherapie mit steigender pT-Kategorie: Der Anteil *keine adjuvante systemische Therapie* beträgt bei pT1a-Tumoren noch 73,4%, bei pT4 nur noch 17,6%.

**Tab.1.5.3:** Primärtherapie in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

Primärtherapie	pTis**		pT1			pT2	pT3	pT4
	n=172 (5,4%)	n=1646 (51,3%)	pT1a n=143 (4,5%)	pT1b n=325 (10,1%)	pT1c n=1168 (36,4%)	n=1073 (33,5%)	n=156 (4,9%)	n=159 (5,0%)
	%	%	%	%	%	%	%	%
<b>Operative Therapie</b>								
brusterhaltende Operation (BET)	62,8	69,7	49,0	76,9	70,1	51,4	11,5	11,3
Mastektomie	37,2	30,3	51,1	23,1	29,9	48,7	88,5	88,7
<b>Axilläre Lymphonodektomie</b>								
Axilladissektion nicht durchgeführt	69,8	8,4	16,8	8,6	7,1	8,9	7,7	15,1
Axilladissektion durchgeführt	30,2	91,6	83,2	91,4	92,9	91,2	92,3	84,9
<b>Strahlentherapie</b>								
nicht durchgeführt	77,9	37,2	65,0	31,7	35,1	51,1	57,7	60,4
durchgeführt	22,1	62,8	35,0	68,3	64,9	48,9	42,3	39,6
<b>Strahlentherapie nach BET</b>								
nicht durchgeführt	64,8 <sup>a</sup>	13,6	32,9	13,6	11,5	21,8	22,2	77,8
durchgeführt	35,2 <sup>b</sup>	86,4	67,1	86,4	90,5	78,2	77,8	22,2
<b>Strahlentherapie nach Mastektomie</b>								
nicht durchgeführt	100	91,6	95,9	92,0	88,5	82,0	66,3	58,2
durchgeführt	0	8,4	4,1	8,0	9,5	18,0	37,7	41,8
<b>Adjuvante systemische Therapie</b>								
keine adjuvante system. Therapie	92,4	47,1	73,4	55,7	41,6	23,2	19,9	17,6
Chemotherapie	0	10,6	4,9	8,0	11,9	23,4	26,9	16,4
Hormontherapie	7,6	38,3	19,6	33,2	42,0	44,4	36,5	55,4
Chemo- und Hormontherapie	0	4,0	2,1	3,1	4,5	9,0	16,7	10,7

\* primär operierte Kohorte; in 4 Fällen pTX oder keine Angabe zur pT-Kategorie

\*\* in situ Karzinome (von 172 lag in 8 Fällen ein „reines“ LCIS vor)

<sup>a</sup> in 70 Fällen 7 „reine“ LCIS enthalten

<sup>b</sup> in 38 Fällen 1 „reines“ LCIS enthalten

**In situ Karzinome (pTis)** unterliegen speziellen Therapiestrategien und sind daher gesondert zu betrachten. Bei 108 (62,8%) der Patientinnen mit einem in situ Karzinom wurde brusterhaltend operiert, 64 (37,2%) Patientinnen wurde die Brust entfernt. Von den rein lobulären in situ Karzinomen wurden alle 8 brusterhaltend operiert, allerdings in einem Fall auch adjuvant bestrahlt. Insgesamt wurden 38 von den 172 Patientinnen bestrahlt. Das entspricht 22,1% bzw. 35,2% in der brusterhaltend operierten Gruppe. Bei einem Drittel dieser Patientinnen, nämlich bei 52 (30,3%), wurde eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt, entgegen der eindeutigen Empfehlung zum Verzicht auf die Axilladissektion bei in situ Karzinomen. Dies ist eine bemerkenswert hohe Abweichung bei diesem normativen Qualitätsindikator. Die Unterlassung einer adjuvanten Systemtherapie bei 92,4% der Patientinnen spiegelt hingegen eine hohe Leitlinien-Compliance in diesem Bereich wider.

## 1.5.2 Operative Therapie

Die erste Therapieentscheidung betrifft die Operation. Dies gilt auch bei einem neoadjuvanten Therapiekonzept, da auch vor Beginn der primär systemischen Therapie das wahrscheinliche operative Vorgehen festgelegt werden sollte. Soweit möglich wird heute die brusterhaltende Therapie angestrebt. Zum brusterhaltenden lokalen Therapiekonzept gehören die Entfernung des Tumors im Gesunden und die lokale Strahlentherapie. Allerdings gibt es verschiedene Gründe, welche die brusterhaltende Therapie nicht indiziert erscheinen lassen: Die adjuvante Strahlentherapie ist nicht durchzuführen oder spezielle operative Strategien wie z.B. beim inflammatorischen oder in situ Karzinom sind erforderlich. Auch der Wunsch einer informierten Patientin muss die Entscheidung beeinflussen. Insbesondere sind aber der brusterhaltenden Therapie durch die Tumorgröße in Relation zur Brustgröße bzw. das somit zu erwartende schlechte kosmetische Ergebnis sowie durch histologische Kriterien wie Multiplizität, eine extensive oder prädominante intraduktale Komponente oder eine ausgeprägte peritumoröse Lymphangiosis Grenzen gesetzt. Diese histologischen Kriterien stellen aufgrund des damit verbundenen erhöhten Lokalrezidivrisikos eine relative Kontraindikation zum brusterhaltenden Vorgehen dar. Wie die realen Therapieentscheidungen in der Region München von 1996 bis 1998 von der pT-Kategorie (also der Tumorgröße) und von den genannten histologischen Kriterien abhängen, zeigt Tabelle 1.5.4. Die Basis zur Bewertung des operativen Eingriffs (brusterhaltende Therapie oder Mastektomie) sind hier wie im gesamten Kapitel *operative Therapie* 3026 primär operierte Patientinnen, ohne inflammatorische (n=12) oder in situ Karzinome (n=172).

**Tab. 1.5.4:** Operationsverfahren (brusterhaltende Therapie (BET) und Mastektomie) in Abhängigkeit von pT und vom Vorhandensein histologischer Kriterien

n = 3022*	pT1 n=1646		pT2 n=1073		pT3 n=156		pT4 n=147		
	operationsrelevante histologische Kriterien		operationsrelevante histologische Kriterien		operationsrelevante histologische Kriterien		operationsrelevante histologische Kriterien		
	nicht vorhanden n=1092 %	vorhanden <sup>a</sup> n=554 %	nicht vorhanden n=672 %	vorhanden <sup>a</sup> n=401 %	nicht vorhanden n=84 %	vorhanden <sup>a</sup> n=72 %	nicht vorhanden n=72 %	vorhanden <sup>a</sup> n=75 %	
brusterhaltende Therapie (BET)	57,4%	83,3	43,0	63,2	31,4	15,5	6,9	13,9	9,3
Mastektomie	42,6%	16,7	57,0	36,8	68,6	84,5	93,1	86,1	90,7

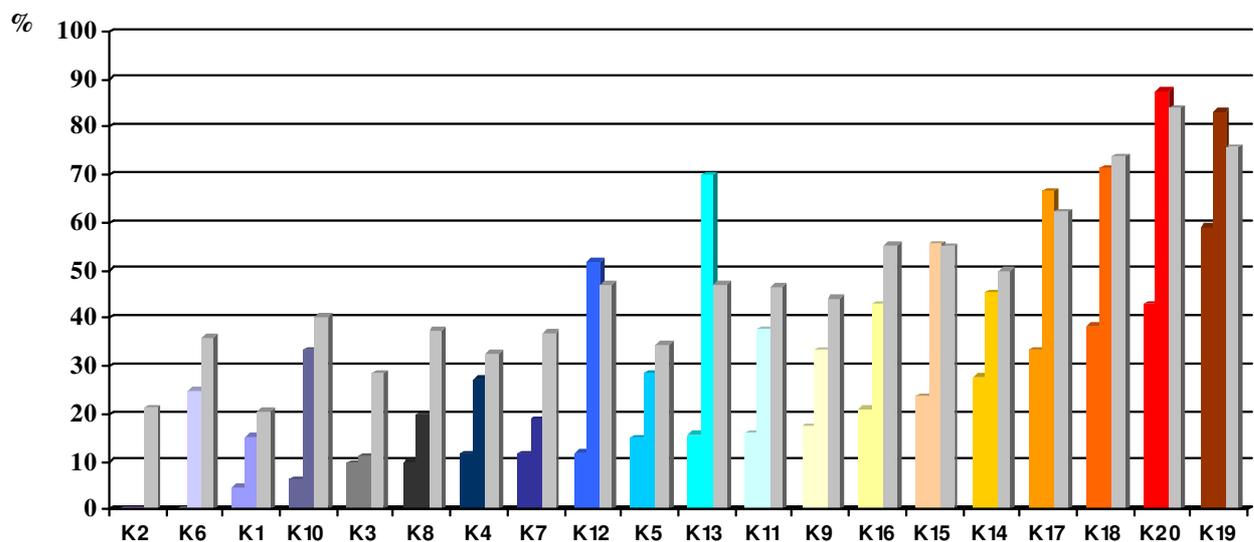
\* primär operierte Kohorte (n=3210), aber ohne in situ Karzinome (n=172) und ohne inflammatorische Karzinome (n=12) ergibt → 3026; von 3026 in 4 Fällen pTX oder keine Angabe zur pT-Kategorie

<sup>a</sup> mindestens einer der drei histologischen Parameter vorhanden, die bei der Indikationsstellung zur Mastektomie berücksichtigt werden, also Multifokalität / Multizentrität (m), extensive / prädominante intraduktale Komponente, ausgeprägte peritumoröse Lymphangiosis (L1)

In diesem Kollektiv wird eine brusterhaltende Therapie bei 57,4% der Patientinnen durchgeführt. Der Einfluss der histologischen Kriterien auf die Operation ist aber deutlich. Speziell bei pT1-Tumoren wird in 57,0% mastektomiert, wenn mindestens ein Kriterium vorliegt, aber nur in 16,7%, wenn alle fehlen. Bei 43% der pT1-Tumoren wird also trotz vorhandener histologischer Kriterien brusterhaltend operiert, eine Tendenz, welche sich auch in neueren Empfehlungen abzeichnet. Besonders auffällig ist deshalb eine Ablatorate von 16,7% bei pT1-Tumoren ohne histologische Kriterien.

Der Anteil der brusterhaltenden Therapie mit 57,4% insgesamt oder der Ablatorate mit 16,7% bei pT1-Tumoren ohne histologische Kriterien ist jeweils ein Mittelwert, der auch eine starke Abhängigkeit von den **einzelnen Kliniken** zeigt. Die Variabilität zwischen den unterschiedlichen operativ tätigen Versorgungsträgern ist in Abbildung 1.5.5 zunächst univariat dargestellt. Aufgetragen sind für die 20 Kliniken mit den größten Patientenzahlen in der Feldstudie die Mastektomieraten im Gesamtklinikkollektiv (graue Säulen) sowie die Mastektomieraten bei fehlenden histologischen Kriterien (farbige Säulen) für pT1-Tumoren (erste Säule) und pT2-Tumoren (zweite Säule). Die univariaten Raten bei Tumoren ohne histologische Kriterien schwanken bei pT1 zwischen 0 und 59,1%, bei pT2 zwischen 0 und 87,5%.

### Mastektomierate



**Abb. 1.5.5:** Mastektomierate im Klinikkollektiv ohne histologische Kriterien für pT1 und pT2 sowie im jeweiligen Gesamtklinikkollektiv\* in den 20 größten Kliniken (K1-K20)

\* ausgehend von n=3026, primär operierte Kohorte ohne in situ Karzinome (n=172) u. ohne inflammatorische Karzinome (n=12)

Inwieweit biologische Zusammenhänge oder ein unabhängiger „Einflussfaktor Klinik“ die Variabilität des operativen Vorgehens bestimmen, wird mittels multivariater Analyse betrachtet. Das Ergebnis der multiplen logistischen Regression zeigt Tabelle 1.5.6 für die Altersgruppe unter 70 Jahre, für die biologischen Faktoren sowie zusätzlich mit Berücksichtigung der 20 größten Kliniken. Welche Einflussfaktoren bestimmen also die Mastektomierate?

Der Einfluss der pT-Kategorie ist bezüglich pT1 als Referenzgröße berechnet. Eine Odds Ratio von 1,92 bei pT2 Tumoren und 20,15 bei pT3/4-Tumoren ist aufgrund der univariaten Ergebnisse direkt nachvollziehbar. Der zusätzliche unabhängige Einfluss eines positiven Lymphknotenstatus mit einer Odds-Ratio von 1,54 ist unter anderem wegen der Korrelation mit der pT-Kategorie eher gering. Der unabhängige Einfluss des Gradings zusätzlich zur pT- und pN-Kategorie mit einer Odds Ratio von 1,94 für G2-Tumoren und 2,58 für G3-Tumoren ist hingegen unerwartet. Die histologischen Kriterien zeigen erwartungsgemäß nach pT3/4-Tumoren den größten unabhängigen Einfluss mit einer Odds Ratio von 1,97 (L1), 5,61 (m) und 4,75 (ausgeprägte intraduktale Komponente), was bereits die univariaten Analysen zeigten.

Werden die 20 Kliniken mit den größten Behandlungszahlen in die Modellrechnung einbezogen, so stellen sie einen zusätzlichen unabhängigen „Einflussfaktor Klinik“. Fünf Kliniken zeigen gegenüber der Referenzklinik keinen auffälligen Unterschied. Für 14 Kliniken ergeben sich auffällige Unterschiede in einer zum Teil bemerkenswerten Größenordnung. Für sieben Kliniken errechnet sich – unabhängig von biologischen Parametern – eine Odds Ratio von über 5. In sieben von 20 Kliniken wird somit eine Mastektomie unabhängig von allen anderen Einflussfaktoren mehr als fünfmal so oft durchgeführt wie in der Referenzklinik. Bemerkenswert ist auch, dass sich die Odds Ratios der biologischen Faktoren trotz Hinzunehmen des Klinikfaktors in der Größenordnung praktisch nicht verändern, also durch diesen Modellansatz mehr Varianz erklärt wird.

Bei der logistischen Regression in der Altersgruppe ab 70 Jahre (nicht dargestellt) spielen das Grading und eine peritumoröse Lymphangiosis keine Rolle mehr. Die pTN-Kategorie sowie die histologischen Kriterien Multiplizität und ausgeprägte intraduktale Komponente stellen aber auch im höheren Alter unabhängige Einflussfaktoren dar. Unter Einbeziehung der einzelnen Kliniken deutet sich auch in dieser Altersgruppe eine beachtliche Variabilität im Umsetzungsverhalten der brusterhaltenden Therapie an. Aufgrund der begrenzten Fallzahl ist allerdings eine multivariate Analyse mit 20 Kliniken in der Gruppe der über 70 Jährigen mit Vorsicht zu interpretieren.

**Tab. 1.5.6:** Multiple logistische Regression zur Mastektomie für die Altersgruppe unter 70 Jahre ohne und mit Berücksichtigung der 20 größten Kliniken

Parameter	Zielvariable Mastektomie ohne Berücksichtigung der klinischen Einrichtungen n=2088		Zielvariable Mastektomie mit Berücksichtigung der klinischen Einrichtungen n=2088	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
	pT-Kategorie		< 0,0001**	
pT1	Referenz		Referenz	
pT2	1,92	<0,0001	1,92	<0,0001
pT3/4	20,15	<0,0001	21,54	<0,0001
pN-Kategorie				
pN0, pNX	Referenz		Referenz	
pN positiv	1,54	0,0002	1,59	0,0001
Grading		< 0,0001**		<0,0001**
G1	Referenz		Referenz	
G2	1,94	<0,0022	2,27	0,0004
G3	2,58	<0,0001	3,10	<0,0001
peritumoröse Lymphangiosis				
L0 / LX	Referenz		Referenz	
L1	1,97	<0,0002	1,79	0,0034
Multiplizität (m)				
nicht vorhanden	Referenz		Referenz	
vorhanden	5,61	<0,0001	7,10	<0,0001
ext. / präd. intraduktale Komp.				
nicht vorhanden	Referenz		Referenz	
vorhanden	4,75	<0,0001	4,72	<0,0001
Hormonrezeptorstatus	*		*	
Fernmetastasierung	*		*	
			Odds Ratio	p-Wert
klinische Einrichtungen				<0,0001**
Klinik 1			Referenz	
Klinik 2			0,74	0,5407
Klinik 3			2,47	0,0006
Klinik 4			3,12	0,0252
Klinik 5			1,88	0,1982
Klinik 6			0,70	0,5883
Klinik 7			1,33	0,5280
Klinik 8			4,92	0,0077
Klinik 9			2,18	0,0154
Klinik 10			3,96	0,0106
Klinik 11			3,24	<0,0001
Klinik 12			3,19	0,0034
Klinik 13			2,47	0,0939
Klinik 14			8,55	<0,0001
Klinik 15			6,21	<0,0001
Klinik 16			5,41	<0,0001
Klinik 17			6,66	0,0001
Klinik 18			12,85	<0,0001
Klinik 19			15,41	<0,0001
Klinik 20			16,68	<0,0001
alle anderen Kliniken			3,80	<0,0001

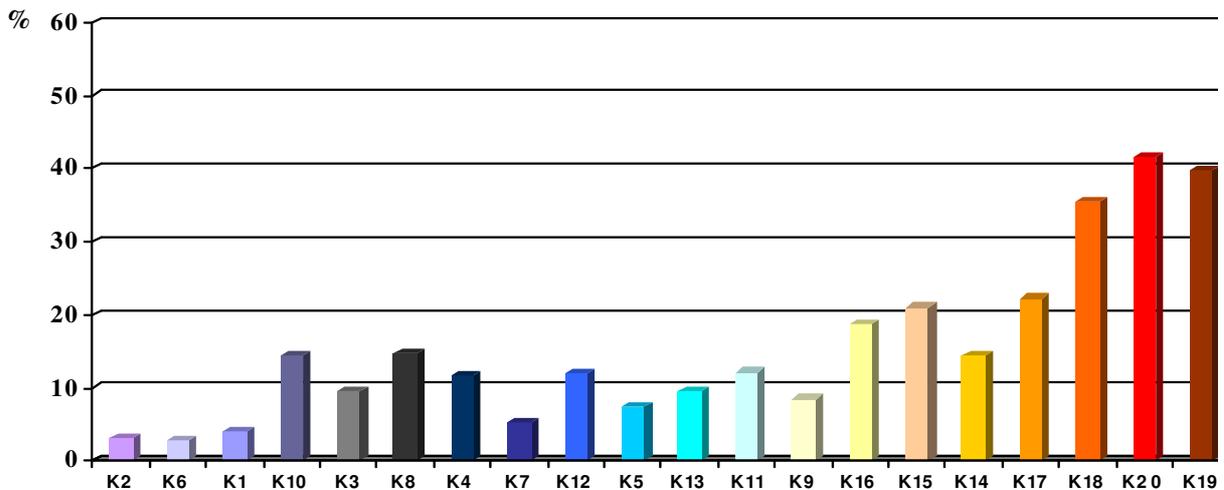
auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

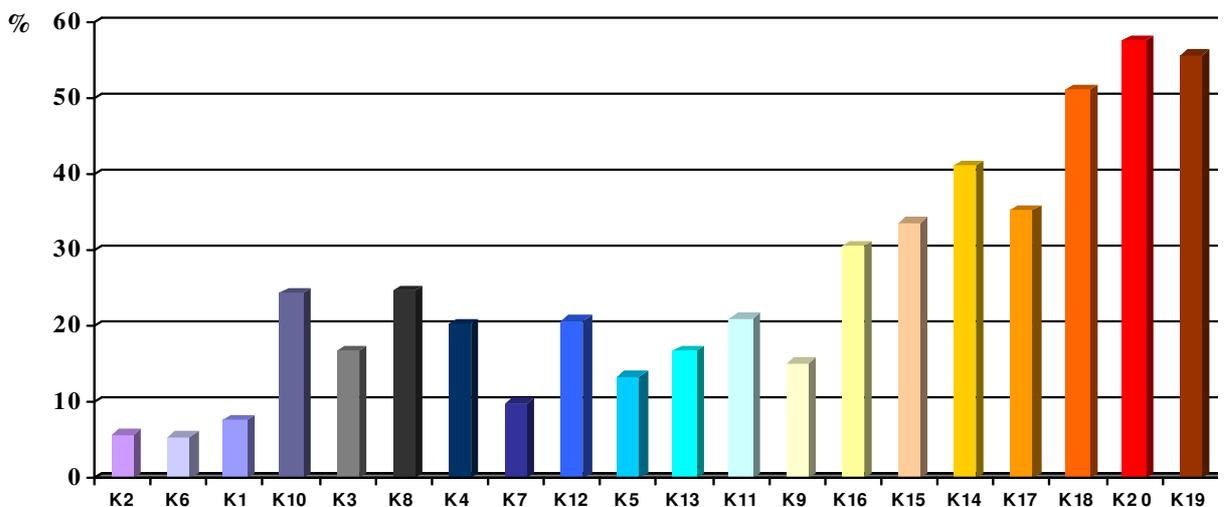
Die Bedeutung dieses unabhängigen „Einflussfaktors Klinik“ ist in den Abbildungen 1.5.7 und 1.5.8 dargestellt. Aus der multivariaten Analyse wird berechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Mastektomie bei Patientinnen mit pT1-Tumoren sowie mit pT2-Tumoren, einem mäßigen Malignitätsgrad, einem Alter unter 70 Jahren und ohne histologische Parameter - also bei „identischem“ Patientenkollektiv - in den einzelnen Kliniken durchgeführt wird. Diese Wahrscheinlichkeit für eine Mastektomie schwankt bei pT1-Tumoren zwischen 2,9% und 41,6% und für pT2-Tumoren zwischen 5,4% und 57,7%.

**Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie**



**Abb. 1.5.7:** Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie unter der Bedingung pT1, pN0, G2, < 70 Jahre, operationsrelevante histologische Kriterien nicht vorhanden in den 20 größten Kliniken (K1-K20)

**Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie**



**Abb. 1.5.8:** Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie unter der Bedingung pT2, pN0, G2, < 70 Jahre, operationsrelevante histologische Kriterien nicht vorhanden in den 20 größten Kliniken (K1-K20)

Bei einer solchen Variabilität zwischen einzelnen Kliniken stellt sich die Frage nach möglichen Ursachen. Nach der multivariaten Adjustierung ist ein differierender Casemix keine Erklärung. Häufig werden qualitativ unterschiedliche Behandlungsergebnisse mit unterschiedlicher „workload“ bzw. mit unterschiedlichem „hospital volume“, also mit der gemittelten Anzahl der behandelten Patientinnen, begründet. Die vorliegenden Versorgungsergebnisse sollen daher mit einer Analyse von **Klinikgruppen nach Behandlungszahlen** beleuchtet werden. Die Einteilung nach Klinikbehandlungszahlen erfolgte in drei Gruppen: Kliniken bzw. Abteilungen mit weniger als 20 Patientinnen pro Jahr, mit 20 bis 99 Patientinnen pro Jahr und mit 100 oder mehr behandelten Patientinnen. Zusätzlich wurde aus der letzt genannten, also aus der Klinikgruppe mit den höchsten Behandlungszahlen, Klinik 1 „ausgekoppelt“ um die drei Klinikgruppen univariat (Tab. 1.5.9) und multivariat (Tab. 1.5.10 und Abb. 1.5.11) einer einzelnen Klinik gegenüber zu stellen. Vor allem aber wird dadurch ein direkter Vergleich des multivariaten Modells unter Berücksichtigung von Klinikgruppen (Tab. 1.5.10 und Abb. 1.5.11) mit dem vorangegangenen Modell unter Berücksichtigung von einzelnen Kliniken (Tab. 1.5.6 und Abb. 1.5.7, Abb. 1.5.8) möglich.

In Tabelle 1.5.9 sind die Mastektomieraten im jeweiligen Gesamtkollektiv sowie im Kollektiv ohne histologische Kriterien für pT1- und pT2-Tumoren univariat aufgeführt.

**Tab. 1.5.9:** Mastektomierate im jeweiligen Gesamtkollektiv\* sowie im Kollektiv ohne histologische Kriterien für pT1- und pT2-Tumoren in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

n=3026*	Mastektomierate im Gesamtkollektiv	Mastektomierate im Kollektiv ohne operationsrelevante histologische Kriterien für pT1	Mastektomierate im Kollektiv ohne operationsrelevante histologische Kriterien für pT2
„Referenz“-Klinik und Klinikgruppen gruppiert nach Anzahl der behandelten Feldstudien-Patientinnen / Jahr	%	%	%
Klinik 1 („Referenz“-Klinik)	20,7	4,8	15,4
≥ 100 Patientinnen (4 Kliniken bzw. Abteilungen)	39,7	14,0	37,3
≥ 100 Patientinnen (5 Kliniken bzw. Abteilungen)	37,2	12,7	25,1
20 – 99 Patientinnen (16 Kliniken bzw. Abteilungen)	49,1	20,4	44,5
< 20 Patientinnen (168 Kliniken bzw. Abteilungen)	46,5	22,1	50,0

\* primär operierte Kohorte ohne in situ Karzinome (n=172), ohne inflammatorische Karzinome (n=12)

Im Unterschied zur großen Variabilität zwischen einzelnen Kliniken, zeigt sich auch multivariat zwischen den Klinikgruppen nur ein kleiner Effekt, wie Tabelle 1.5.10 zu entnehmen ist.

**Tab. 1.5.10:** Multiple logistische Regression zur Mastektomie für die Altersgruppe unter 70 Jahre unter Berücksichtigung von Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable Mastektomie unter Berücksichtigung der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen n=2088		Zielvariable Mastektomie unter Berücksichtigung der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen und einer „Referenz“-Klinik n=2088	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
pT-Kategorie		<0,0001**		<0,0001**
pT1	Referenz		Referenz	
pT2	1,88	<0,0001	1,89	<0,0001
pT3/4	20,36	<0,0001	20,63	<0,0001
pN-Kategorie				
pN0, pNX	Referenz		Referenz	
pN positiv	1,56	0,0001	1,56	0,0002
Grading		<0,0001**		<0,0001**
G1	Referenz		Referenz	
G2	1,90	0,0032	1,94	0,0024
G3	2,66	<0,0001	2,72	<0,0001
peritumoröse Lymphangiosis				
L0 / LX	Referenz		Referenz	
L1	1,87	0,0008	1,80	0,0017
Multiplizität (m)				
nicht vorhanden	Referenz		Referenz	
vorhanden	5,66	<0,0001	5,99	<0,0001
ext. / präd. intraduktale Komp.				
nicht vorhanden	Referenz		Referenz	
vorhanden	4,75	<0,0001	4,83	<0,0001
Hormonrezeptorstatus	*		*	
Fernmetastasierung	*		*	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
„Referenz“-Klinik und Klinikgruppen nach Anzahl der behandelten Feldstudien-Patientinnen / Jahr		0,0158**		<0,0001**
Klinik 1 („Referenz“-Klinik)	<i>nicht im Modell</i>		Referenz	
≥ 100 Patientinnen (4 Kliniken bzw. Abteilungen)	<i>nicht im Modell</i>		2,89	<0,0001
≥ 100 Patientinnen (5 Kliniken bzw. Abteilungen)	Referenz		<i>nicht im Modell</i>	
20 – 99 Patientinnen (16 Kliniken bzw. Abteilungen)	1,37	0,0171	3,45	<0,0001
< 20 Patientinnen (168 Kliniken bzw. Abteilungen)	1,39	0,0208	3,47	<0,0001

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

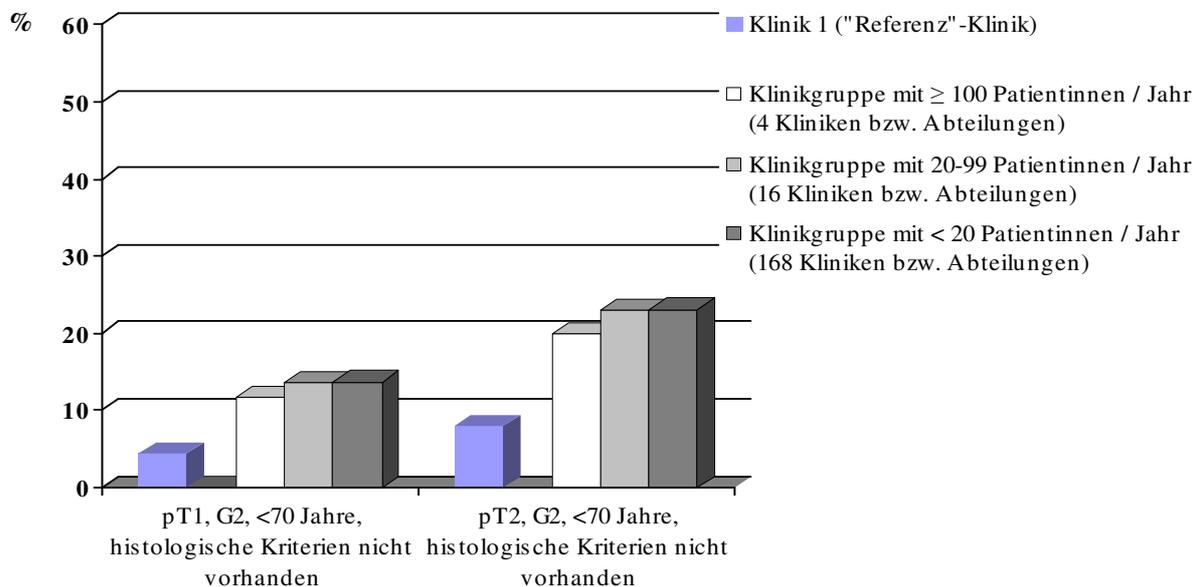
\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

In Tabelle 1.5.10 sind zwei multiple logistische Regressionen gegenübergestellt. Im ersten Modell werden neben den biologischen Parametern auch die drei Klinikgruppen berücksichtigt, wobei die größte Klinikgruppe als Referenz gewählt wurde. Hier zeigen die Klinikgruppen mit mittleren oder geringen Behandlungszahlen mit Odds Ratios von 1,37 bzw. 1,39 einen zwar knapp signifikanten, aber kaum größeren Einfluss auf die Mastektomierate als Kliniken mit hohen Behandlungszahlen. Im zweiten Modell werden alle drei Klinikgruppen mit Klinik 1 verglichen. Dabei werden zwei Phänomene deutlich: Zum einen zeigt die Odds Ratio der so genannten „high volume“ Klinikgruppe von 2,89 einen wesentlich größeren Unterschied zur Klinik 1 als die Klinikgruppen untereinander. Zum anderen sind Abweichungen einzelner Kliniken zur „Referenz“-Klinik 1 zum Teil um ein Vielfaches größer (vgl. Tab. 1.5.6). Es gibt also keine „Gruppeneigenschaft“.

Auch hier lassen sich adjustierte Wahrscheinlichkeiten für eine Mastektomie berechnen. Sie sind für pT1- und pT2-Tumoren (sowie jeweils G2, Alter unter 70 Jahre, histologische Kriterien nicht vorhanden) in Abbildung 1.5.11 dargestellt. Bei pT1-Tumoren besteht kein relevant unterschiedliches Vorgehen. Auch bei pT2-Tumoren ist die Mastektomierate in den kleineren Kliniken adjustiert berechnet nicht relevant häufiger.

**Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie**



**Abb. 1.5.11:** Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie für pT1- und pT2-Tumoren unter der Bedingung pN0, G2, < 70 Jahre, histologische Kriterien nicht vorhanden in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

**Zusammenfassend** zeigt sich beim Ausmaß des operativen Eingriffs unabhängig von biologischen Einflussfaktoren eine große Variationsbreite zwischen Kliniken. Eine Abhängigkeit von der Behandlungszahl in den einzelnen Kliniken ist nicht gegeben.

### 1.5.3 Strahlentherapie

Die lokale Strahlentherapie ist integraler Bestandteil des brusterhaltenden Therapiekonzeptes. Bei lokoregionär fortgeschrittener Erkrankung wird sie auch nach Mastektomie empfohlen. Ziel der Radiotherapie ist die Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle und damit die Reduktion der intramammären bzw. der Thoraxwandrezidive. Bei Frauen über 70 Jahre kann allerdings bei sehr günstigen Tumor- und Operationskriterien die Unterlassung der Radiotherapie in Erwägung gezogen werden. Die Abhängigkeit der radioonkologischen Behandlung vom operativen Vorgehen und vom Alter kommt in den Tabellen 1.5.12 und 1.5.13 klar zum Ausdruck.

**Tab. 1.5.12:** Strahlentherapie nach Operationsverfahren und Alter

Primärtherapie	gesamt n=3026* %	Prämenopause bzw. < 50 Jahre n=664 (21,9%) %	Postmenopause bzw. 50-69 Jahre n=1499 (49,5%) %	Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre n=863 (28,5%) %
brusterhaltende Operation n=1737 (57,4%)				
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	17,0	8,0	10,0	44,3
davon Strahlentherapie durchgeführt	83,0	92,0	90,0	55,7
Mastektomie n=1289 (42,6%)				
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	81,5	76,7	77,9	88,2
davon Strahlentherapie durchgeführt	18,5	23,3	22,1	11,8

\* primär operierte Kohorte ohne in situ Karzinome (n=172) und ohne inflammatorische Karzinome (n=12)

**Tab. 1.5.13:** Strahlentherapie nach Operationsverfahren in der Altersgruppe ab 70 Jahre

Primärtherapie	Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre n=863* %	70-74 Jahre n=311 %	75-79 Jahre n=265 %	80-84 Jahre n=176 %	≥ 85 Jahre n=111 %
brusterhaltende Operation					
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	44,3	20,0	44,6	77,9	84,6
davon Strahlentherapie durchgeführt	55,7	80,0	55,4	22,1	15,4
Mastektomie					
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	88,2	82,1	88,9	91,7	94,4
davon Strahlentherapie durchgeführt	11,8	17,9	11,1	8,3	5,6

\* ausgehend von 3026, primär operierte Kohorte ohne in situ Karzinome (n=172) und ohne inflammatorische Karzinome (n=12)

## **1.5.4 Adjuvante systemische Therapie**

### **1.5.4.1 Risikogruppen und Therapie-Compliance nach St. Gallen**

Neben der operativen und strahlentherapeutischen, also der lokalen Behandlung des Mammakarzinoms, gilt die systemische Therapie als wichtiger Bestandteil der Primärtherapie. Wenn man von adjuvanter Therapie spricht, sind Patientinnen mit bereits nachweisbarer, so genannter primärer Metastasierung, mit einem inflammatorischen Karzinom oder mit einem in situ Karzinom ausgeschlossen. Bei primärer Metastasierung ist eine Heilung in der Regel nicht mehr möglich, bei einem inflammatorischen Karzinom kommt eine spezielle Therapiestrategie zur Anwendung und bei einem in situ Karzinom kann eine Metastasierung per definitionem nicht erfolgen. Das Ziel der adjuvanten Systemtherapie ist es, unterstützend zur lokalen Therapie vermutete Tumorreste und unbekannte, nicht nachweisbare „Mikrometastasen“ in kurativer Absicht zu behandeln. Beim Mammakarzinom wird als adjuvante Systemtherapie im Wesentlichen eine Polychemotherapie, eine Antiöstrogentherapie oder eine Kombination beider Regime angewandt. Da den Patientinnen mit sehr geringem Risiko eine nebenwirkungsbelastete Therapie erspart bleiben soll, sollte sich die Indikation zur adjuvanten Therapie am individuellen Metastasierungsrisiko orientieren. Die Problematik besteht allerdings darin, dass das individuelle Metastasierungsrisiko nicht zu bestimmen ist. Es wurde daher versucht, Prognosefaktoren zu identifizieren und anhand dieser prognostischen Faktoren Risikogruppen zu definieren, die eine Abschätzung des Metastasierungsrisikos ermöglichen sollen. Seit Anfang der 80er Jahre findet in St. Gallen in zwei bis dreijährigem Turnus eine internationale Konsensus-Konferenz zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms statt. Dort werden unter Berücksichtigung internationaler Studienergebnisse (vor allem des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, kurz NSABP und der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, kurz EBCTCG) solche Risikogruppierungen und sich daran orientierende Therapieempfehlungen ausgesprochen.

Entsprechend diesen Empfehlungen wird eine adjuvante Therapie bei positivem Lymphknotenstatus seit langem als indiziert erachtet. Bei nodal negativen Patientinnen wird eine Indikation zur adjuvanten Therapie seit etwa 1992 (4. internationale Konferenz in St. Gallen) von den weiteren Faktoren Tumorgröße, Grading und Rezeptorstatus abhängig gemacht. Mit dem Rezeptorstatus wurde damit erstmalig ein prädiktiver Faktor, der das Ansprechen auf eine Therapie vorhersagt, berücksichtigt.

Die Empfehlungen der Konsensus-Konferenzen von St. Gallen können zwischen einer S2- und S3-Leitlinie angesiedelt werden und haben daher auch in die regionale Leitlinie des Tumorzentrums München Eingang gefunden. Die komplexe Klassifikation und die dementsprechend differenzierten Therapieempfehlungen mit zum Teil sehr gering besetzten Untergruppen bilden somit den Bezugsrahmen, anhand dessen in dieser Arbeit die tatsächlich durchgeführte adjuvante Therapie beurteilt wird. Dabei spielen für die Beurteilung im Feldstudienzeitraum die Empfehlungen der 5. und 6. Konsensus-Konferenz in St. Gallen (1995 und 1998) eine Rolle.

In Tabelle 1.5.14 sind die Risikogruppen entsprechend der Einteilung von St. Gallen von 1998 aufgetragen. Im Unterschied zu üblichen Darstellungen ist die postmenopausale Patientinnengruppe weiter aufgeteilt in unter und über 70 Jährige. Gründe dafür sind erstens die unscharfe Definition für den Begriff „Ältere“ (definiert nach „biologischem“ Alter bzw. ab dem 70sten Lebensjahr), zweitens die zu erwartende Abnahme der Therapie-Compliance mit zunehmendem Alter und drittens die Häufigkeit der Erkrankung im Alter ab 70 Jahren (in der „St.Gallen“ Kohorte mit 27,3%). In der zweiten Spalte sind die Besetzungszahlen der einzelnen Gruppen relativ und absolut aufgeführt. In der letzten Spalte sind die Therapieempfehlungen nach St. Gallen 1998 und in Klammern die nach 1995 ausgewiesen. Welche Therapie tatsächlich durchgeführt wurde ist in den mittleren Spalten (keine Therapie, Chemotherapie, Hormontherapie oder Kombinationstherapie) angegeben, wobei die Summe dieser vier Prozentwerte jeder Zeile jeweils 100% ergibt. Vor den folgenden Analysen und Interpretationen ist besonders auf die Schwierigkeit zu verweisen, die tatsächliche Durchführung der adjuvanten systemischen Therapie in Erfahrung zu bringen. Der Anteil der mit Chemo- und Hormontherapie behandelten Patientinnen sowie die Dauer der Behandlungen sind nicht leicht zu ermitteln. Ein Grund ist die kaum überschaubare Anzahl der Versorgungsträger im ambulanten Sektor sowie eine fehlende Dokumentationsbereitschaft. Es ist daher eher von einer Untererfassung der adjuvanten Therapie auszugehen.

Das bezüglich einer adjuvanten Therapie zu beurteilende Kollektiv hat zu 61,6% keinen Lymphknotenbefall, zu 38,4% liegt also ein positiver axillärer Befund vor. Die größte Untergruppe ist die Hochrisikogruppe bei negativem Lymphknotenstatus mit 32,6%. Die Gruppe mit intermediärem Risiko umfasst 25,6% und mit geringem Risiko 3,4%. Alle Konstellationen mit negativem Rezeptorstatus sind, sowohl bei negativem als auch bei positivem Lymphknotenstatus, sehr klein besetzt.

Im Folgenden werden daher insbesondere die beiden größten Gruppen, die Hochrisikogruppe bei negativem Lymphknotenstatus und die Patientinnengruppe mit positiven Lymphknoten betrachtet.

Bei negativem Lymphknotenstatus mit hohem Risiko erfolgt entgegen den Empfehlungen in 43% keine adjuvante Therapie. Das betrifft 43% von 32,6%. Bei der Betrachtung der Altersgruppen ist auffallend, dass mit steigendem Alter eine Therapiedurchführung zunimmt. Dies kann folgenden Grund haben: Grundsätzlich scheint die Entscheidung zur Chemotherapie bei negativem axillären Befund mit Zurückhaltung zu fallen. In der Prämenopause, in der jeder Patientin dieser Risikoschicht eine Chemotherapie laut „St.Gallen“ empfohlen wird, wird prozentual am häufigsten auf eine adjuvante Therapie verzichtet. Dies trifft auch auf die Patientinnen in der Postmenopause unter 70 Jahren zu. Hier wird vor allem bei negativem Rezeptorstatus eher eine adjuvante Therapie vermieden. In der Postmenopause vor dem 70sten Lebensjahr wird jedoch zu einem gewissen Prozentsatz (bei 11,1% und 1,8%, also insgesamt bei 12,9%), selbst bei positivem Rezeptorstatus, noch eine Chemotherapie durchgeführt, bei den älteren Patientinnen ab 70 Jahren kaum noch (bei 1,5% und 0,4%, also insgesamt bei 1,9%). Zudem wird in der Postmenopause vor allem ab dem 70sten Lebensjahr selbst bei negativem Rezeptorstatus entgegen den Empfehlungen zum Teil Tamoxifen gegeben. In beiden postmenopausalen Altersgruppen sind allerdings die Gruppen mit negativem Rezeptorstatus sehr gering besetzt. Dies ist von Bedeutung, wenn die „Nicht-Umsetzung“ adjuvanter Therapien diskutiert wird. Wenn 69,6% der 50 bis 69 Jährigen in der Hochrisikogruppe bei negativem Rezeptorstatus keine Therapie erhalten, betrifft das 71 Patientinnen der Feldstudie. Diese Untergruppe hat (laut den EBCTCG-Studien) ohne Chemotherapie eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 67% und hätte mit Chemotherapie eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 69%. Das bedeutet, dass in dieser Gruppe, wenn alle 71 Patientinnen eine Chemotherapie erhalten hätten, vielleicht ein Sterbefall vermieden hätte werden können.

Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus werden insgesamt häufiger adjuvant therapiert. „Nur“ 8,1% der Patientinnen erhalten bei axillärem Befall keine adjuvante Systemtherapie. Mit zunehmendem Alter nimmt dieser Prozentsatz allerdings etwas zu: Der Anteil ohne jegliche adjuvante Systemtherapie bei befallenen Lymphknoten liegt in der Prämenopause bei 4,7%, in der Postmenopause im Alter zwischen 50 und 69 Jahren bei 6,9% und bei Patientinnen ab dem 70sten Lebensjahr bei 14,7%. Auch bei positivem Lymphknotenstatus zeigt sich die Tendenz zum Verzicht auf eine adjuvante Therapie bei einem negativen Hormonrezeptor, wenn auch wesentlich geringer ausgeprägt als bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten.

**Tab. 1.5.14:** Therapiegruppen nach St. Gallen und durchgeführte adjuvante Therapie unter Berücksichtigung der Altersgruppe ab 70 Jahre

Therapiegruppen nach St. Gallen 1998 n=2513*	prozentuale „Besetzung“ (und Fallzahl)	keine Therapie	Chemo-therapie	Hormon-therapie	Chemo- und Hormontherapie	Therapieempfehlung von 1998 (1995**) Tam <sup>a</sup> oder Chemo <sup>b</sup>
Lymphknoten negativ	% 61,6 (1547)	52,0	7,0	39,9	1,2	
Risiko niedrig	% 3,4 (85)	76,5	0	22,4	1,2	nichts oder Tam (nichts)
Prämenopause bzw. < 50 J.	% 0,6 (15)	100	0	0	0	
Postmenopause bzw. 50-69 J.	% 2,1 (52)	78,8	0	21,2	0	
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	% 0,7 (18)	50,0	0	44,4	5,6	
Risiko intermediär	% 25,6 (644)	60,1	0,8	38,4	0,8	Tam + / - Chemo (Tam)
Prämenopause bzw. < 50 J.	% 5,3 (133)	83,5	2,3	12,8	1,5	
Postmenopause bzw. 50-69 J.	% 12,7 (318)	57,9	0,3	40,9	0,9	
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	% 7,7 (193)	47,7	0,5	51,8	0	
Risiko hoch	% 32,6 (818)	43,0	12,6	42,9	1,5	
Prämenopause bzw. < 50 J.	% 6,5 (163)	51,5	33,7	12,3	2,5	
HR pos.	% 4,3 (108)	50,0	32,4	16,7	0,9	Chemo + Tam (Chemo)
HR neg.	% 2,2 (55)	54,5	36,4	3,6	5,5	Chemo (Chemo)
Postmenopause bzw. 50-69 J.	% 15,8 (396)	44,9	11,1	42,2	1,8	
HR pos.	% 11,7 (294)	36,4	8,2	53,4	2,0	Tam + Chemo (Tam)
HR neg.	% 4,1 (102)	69,6	19,6	9,8	1,0	Chemo (Chemo)
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	% 10,3 (259)	34,7	1,5	63,3	0,4	
HR pos.	% 8,5 (213)	29,6	0,5	69,5	0,5	Tam + Chemo (Tam)
HR neg.	% 1,8 (46)	58,7	6,5	34,8	0	Chemo (Tam o. Chemo)
Lymphknoten positiv	% 38,4 (966)	8,1	32,9	43,5	15,5	
Prämenopause bzw. < 50 J.	% 10,2 (258)	4,7	67,4	8,5	19,4	
HR pos.	% 8,6 (217)	4,1	64,1	10,1	21,7	Chemo + Tam (Chemo)
HR neg.	% 1,6 (41)	7,3	85,4	0	7,3	Chemo (Chemo)
Postmenopause bzw. 50-69 J.	% 19,6 (492)	6,9	26,8	47,8	18,5	
HR pos.	% 17,0 (428)	6,3	19,9	54,0	19,9	Tam + Chemo (Tam)
HR neg.	% 2,6 (64)	10,9	73,4	6,3	9,4	Chemo (Chemo)
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	% 8,6 (216)	14,7	5,6	75,5	4,2	
HR pos.	% 7,5 (189)	13,2	3,2	79,9	3,7	Tam + Chemo (Tam)
HR neg.	% 1,1 (27)	25,9	22,2	44,4	7,4	Chemo (Tam o. Chemo)
Gesamt	% 100 (2513*)	35,1	17,0	41,3	6,7	

\* von 3210 Patientinnen (primär operierte Kohorte) ist für 354 (11%) eine adjuvante Therapie nach St. Gallen nicht indiziert (wegen M1, inflammatorischem Karzinom, in situ Karzinom), ergibt → 2856 (potentielle „St. Gallen“ Kohorte); von 2856 Patientinnen 144 ohne Angabe zu pT, pN oder Grading, ergibt → 2712 (einteilbare „St. Gallen“ Kohorte); von 2712 Patientinnen 199 ohne Angabe zu HR, ergibt → 2513 (Compliance beurteilbare „St.Gallen“ Kohorte)  
\*\* die in Klammern angegebenen Therapieempfehlungen entsprechen denen von 1995

<sup>a</sup> Tamoxifen

<sup>b</sup> Chemotherapie

Bisher wurde anhand der Tabelle 1.5.14 vor allem der Verzicht auf eine adjuvante Systemtherapie beleuchtet. Zusätzlich zur Therapievermeidung ist aber auch der nicht indizierte Einsatz einer bestimmten Therapie zu betrachten (z.B. Therapie mit Tamoxifen anstelle einer Chemotherapie oder umgekehrt). Die Summe aller Abweichungen ergibt die so genannte „Non-St.Gallen-Compliance“ oder keine „St.Gallen-Compliance“. Diese ist für die jeweiligen Untergruppen in Tabelle 1.5.15 aufgeführt. Demnach erfolgt eine adjuvante Systemtherapie in Übereinstimmung mit den Empfehlungen von St. Gallen von 1995 oder 1998 in der Gruppe *Lymphknoten negativ, Risiko hoch* zu knapp 50% („Non-Compliance“ 52,2%), in der Gruppe *Lymphknoten positiv* zu knapp 80% („Non-Compliance“ 22,6%). In der Prognosegruppe mit negativen Lymphknoten und hohem Risiko nimmt die Compliance mit zunehmendem Alter zu, bei positivem Lymphknotenbefall ist eine Übereinstimmung mit den Empfehlungen in der Prämenopause höher als in der Postmenopause.

**Tab. 1.5.15:** Anteil der „Non-St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit hohem Risiko und pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre

Therapiegruppen*		keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>a</sup>
		%
Lymphknoten negativ, Risiko hoch	(n=818)	52,2
Prämenopause bzw. < 50 J.	(n=163)	65,6
Postmenopause bzw. 50-69 J.	(n=396)	53,8
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	(n=259)	41,3
Lymphknoten positiv	(n=966)	22,6
Prämenopause bzw. < 50 J.	(n=258)	14,3
Postmenopause bzw. 50-69 J.	(n=492)	26,2
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	(n=216)	24,1

\* ausgehend von 2513 („St. Gallen“ Kohorte)

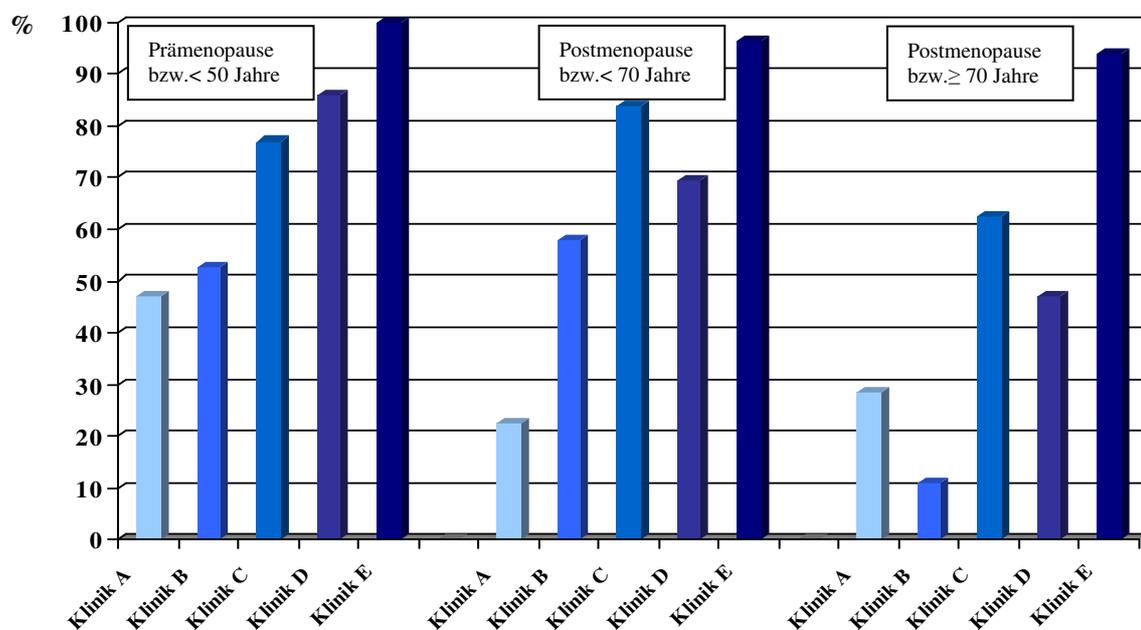
<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St. Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

Da in den beiden Prognosegruppen offensichtlich unterschiedliche Entscheidungsstrategien bezüglich der adjuvanten systemischen Therapie verfolgt werden, soll in den folgenden beiden Kapiteln auf jede der beiden Untergruppengruppen, auf Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten mit hohem Risiko (in Kapitel 3.5.4.2) und auf Patientinnen mit Befall der Lymphknoten (in Kapitel 3.5.4.3) gesondert eingegangen werden. Besonderes Augenmerk wird dabei auf einzelne Kliniken sowie auf Klinikgruppen nach Behandlungszahlen gelegt.

### 1.5.4.2 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten negativ mit hohem Risiko

Wenn in 52,2% (vgl. Tab. 1.5.15) keine „St.Gallen-Compliance“ zu beobachten ist, kann sich dieser Mittelwert von einzelnen Kliniken entweder durch vergleichbare Entscheidung mit geringer Variabilität oder durch kontrastreiches Verhalten mit großer Variabilität ergeben. Letzteres ist zutreffend. In der Untergruppe mit negativem Lymphknotenstatus und hohem Risiko gibt es **einzelne Kliniken** mit weitgehender Umsetzung der St. Gallen Empfehlungen wie auch solche mit ausgeprägter „Non-Compliance“. Abbildung 1.5.16 verdeutlicht diese Unterschiede für die fünf größten Kliniken aus univariater Sicht.

Anteil der „Non-Compliance“  
(pN negativ, Risiko hoch)



**Abb. 1.5.16:** Anteil der „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in den 5 größten Kliniken (Klinik A bis E)

Von welchen Faktoren wurde nun die Entscheidung für eine Abweichung von den Empfehlungen beeinflusst? Erst multivariate Analysen können die Abhängigkeitsstruktur der Einflussfaktoren beleuchten. Aufgrund der differenzierten Therapieempfehlungen in der Prä- und Postmenopause sowie vielleicht zunehmender vertretbarer Abweichungen ab einem Alter von 70 Jahren wurden drei nach dem Alter stratifizierte Modelle gerechnet, jeweils unter Berücksichtigung ausschließlich klinischer Parameter (Tab. 1.5.17), klinischer Parameter und der fünf größten Kliniken (Tab. 1.5.18) sowie klinischer Parameter und Klinikgruppen gruppiert nach Behandlungszahlen (Tab. 1.5.21). Die Zielvariable ist jeweils *keine* „St.Gallen-Compliance“.

Tabelle 1.5.17 zeigt für die drei Altersgruppen zunächst die drei Modelle mit nur klinischen Faktoren. Eine ungünstigere pT-Kategorie und ein höherer Malignitätsgrad fördern die Umsetzung der St. Gallen-Empfehlungen. Der nicht auffällige Wert bei pT3/4-Tumoren ist in der geringen Fallzahl begründet und nicht weiter zu interpretieren. In der Prämenopause spielt der Hormonrezeptorstatus bei der Umsetzung der Therapieempfehlung keine Rolle, da auch bei positivem Status eine Chemotherapie laut „St. Gallen“ angezeigt ist. In der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren hingegen müssten Frauen mit negativem Hormonrezeptorstatus chemotherapeutisch behandelt werden. Das ist eine Entscheidung die bei negativem Lymphknotenstatus wohl schwer fällt. Ab einem Alter von 70 Jahren ist der Hormonrezeptorstatus der einzige unabhängige Faktor, der die Umsetzung der Therapieempfehlung bestimmt und bei Positivität die Umsetzung mittels Tamoxifen fördert.

**Tab. 1.5.17:** Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre

Parameter	Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Prämenopause bzw. < 50 J. n=158		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Postmenopause bzw. 50-69 J. n=387		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Postmenopause bzw. ≥ 70 J. n=254	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
pT-Kategorie		0,0286**		0,0095**		
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	0,38	0,0102	0,48	0,0026	*	
pT3/4	1,24	0,8554	0,47	0,2112	*	
Grading (G)		0,0047**		0,0235**		
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	0,33	0,3270	0,49	0,2106	*	
G3	0,10	0,0347	0,29	0,0291	*	
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	*		4,06	<0,0001	33,75	<0,0001
histologische Kriterien						
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
Lymphangiosis (L1)	*		*		*	
operative Therapie						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		*	
Strahlentherapie						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 818 (Hochrisikogruppe bei negativem Lymphknotenstatus) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St. Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

Tabelle 1.5.18 zeigt nun wiederum für die drei Altersgruppen drei multivariate Modelle. Neben den klinischen Faktoren wurden nun als Einflussfaktoren auch die fünf größten Kliniken berücksichtigt. Was sich univariat schon andeutete wird im multivariaten Modell (adjustiert bezüglich der klinischen Parameter) bestätigt: Das Umsetzungsverhalten der Empfehlungen von St. Gallen zeigt zwischen den Kliniken auffällige Variationen.

**Tab. 1.5.18:** Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der 5 größten Kliniken (Klinik A bis E)

Parameter	Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Prämenopause bzw. < 50 J. n=158		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Postmenopause bzw. 50-69 J. n=387		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Postmenopause bzw. ≥ 70 J. n=254	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
pT-Kategorie		0,0339**		0,0559**		
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	0,37	0,0149	0,52	0,0177	*	
pT3/4	1,61	0,6927	0,51	0,2903	*	
Grading (G)		0,0082**		0,0020**		
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	0,26	0,2354	0,38	0,1124	*	
G3	0,08	0,0225	0,18	0,0047	*	
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	*		4,50	<0,0001	61,16	<0,0001
histologische Kriterien						
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
Lymphangiosis (L1)	*		*		*	
operative Therapie						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		*	
Strahlentherapie						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
klinische Einrichtungen		0,0788** n.s. <sup>c</sup>		<0,0001**		0,0008**
Klinik A	Referenz		Referenz		Referenz	
Klinik B	1,75	0,3559	7,07	<0,0001	0,35	0,3385
Klinik C	3,94	0,0657	24,61	<0,0001	9,02	0,0220
Klinik D	10,66	0,0447	8,66	0,0002	5,09	0,0297
Klinik E	> 10,66 <sup>b</sup>	<sup>b</sup>	86,11	<0,0001	81,10	0,0002
Alle anderen Kliniken	2,99	0,0129	3,81	0,0002	4,22	0,0079

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 818 (Hochrisikogruppe bei negativem Lymphknotenstatus) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

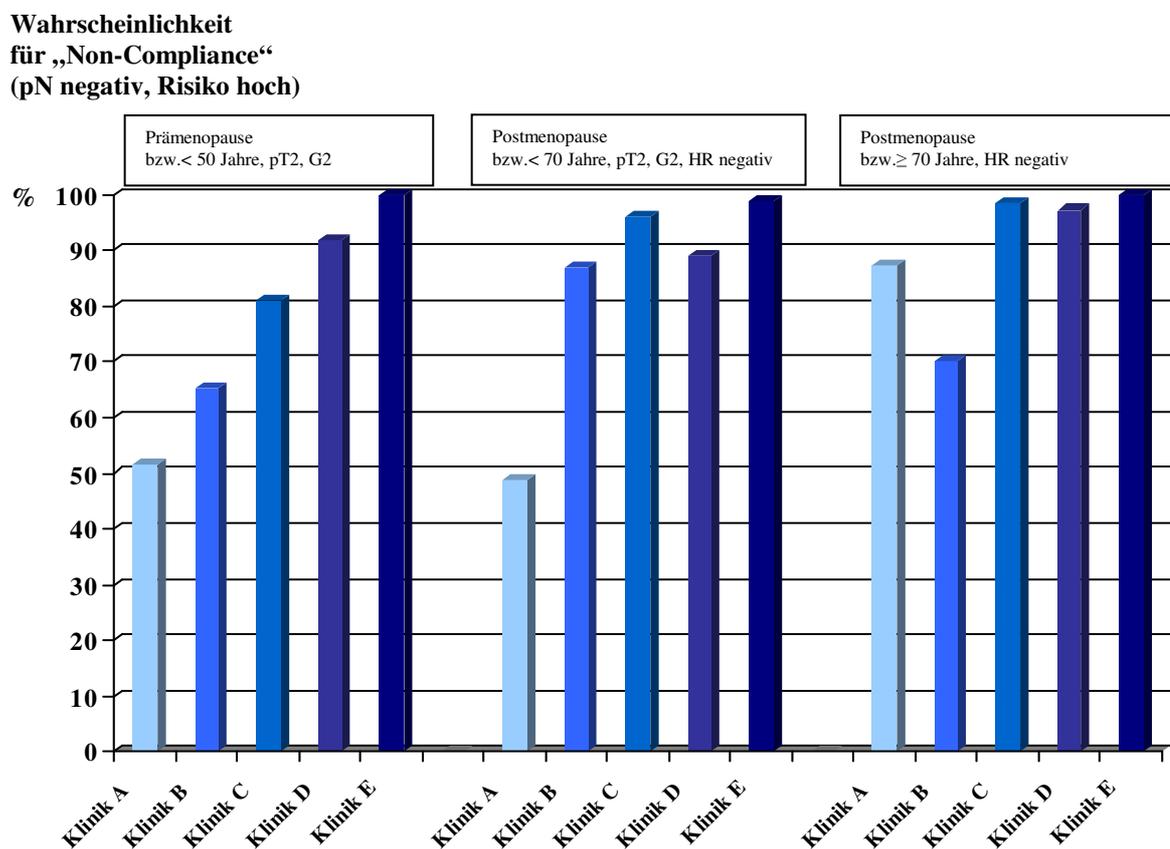
<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St.Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

<sup>b</sup> wegen fehlender Besetzung der Gruppe nicht berechenbar

<sup>c</sup> klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

In der Prämenopause unterscheiden sich zwei Kliniken auffällig von der als Referenz gewählten Klinik A, in der postmenopausalen Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren alle Kliniken. In der Altersgruppe ab 70 Jahren zeigen Klinik A und B keine auffällig unterschiedlichen Entscheidungsmuster, wovon die anderen Kliniken wieder abweichen.

Die aus den Regressionsmodellen errechneten adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind für ausgewählte Bedingungen in Abbildung 1.5.19 wiedergegeben. In der Prämenopause zeigen die einzelnen Kliniken ein sehr unterschiedliches Umsetzungsverhalten. In der Postmenopause bei negativem Rezeptorstatus erhält bei den unter 70 Jährigen nur in Klinik A etwa die Hälfte der Patientinnen eine Therapie nach St. Gallen, bei den über 70 Jährigen liegen außer in den Kliniken A und B die Wahrscheinlichkeiten bei unter 3%. Bei positivem Rezeptorstatus liegen die Wahrscheinlichkeiten bezüglich der „St.Gallen-Compliance“ natürlich in allen Kliniken höher.



**Abb. 1.5.19:** Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen\* in den 5 größten Kliniken (Klinik A bis E)

\* in den drei Regressionsmodellen sind unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den verschiedenen Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

Wie im operativen Bereich ist auch bei der Indikation zur adjuvanten Systemtherapie die Frage nach Unterschieden zwischen **Klinikgruppen nach Behandlungszahlen** nahe liegend: Zeigen Kliniken mit höheren Behandlungszahlen eine andere Orientierung an den Leitlinien von St. Gallen als Kliniken mit mittleren oder geringen Behandlungszahlen? Bestimmt das Verhalten einer einzigen Klinik das Ergebnis einer ganzen Klinikgruppe?

Für die Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und mit hohem Risiko sind in Tabelle 1.5.20 die prozentualen Häufigkeiten der „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen getrennt für die Klinikgruppen nach Behandlungszahlen aufgeführt. Die Klinikgruppe bestehend aus Kliniken mit 100 und mehr behandelten Patientinnen pro Jahr ist sowohl als Gesamtgruppe mit fünf Kliniken als auch getrennt nach Klinik A und nur vier Kliniken dargestellt.

**Tab. 1.5.20:** Anteil der „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

	pN negativ, Risiko hoch	pN negativ, Risiko hoch	pN negativ, Risiko hoch	pN negativ, Risiko hoch
		Prämenopause bzw. < 50 Jahre	Postmenopause bzw. 50-69 Jahre	Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre
„Referenz“-Klinik und Klinikgruppen gruppiert nach Anzahl der behandelten Feldstudien-Patientinnen / Jahr	n=818 %	n=163 %	n=396 %	n=259 %
Klinik A („Referenz“-Klinik)	31,6	47,1	22,5	28,6
≥ 100 Patientinnen (4 Kliniken bzw. Abteilungen)	68,6	75,0	73,6	50,9
≥ 100 Patientinnen (5 Kliniken bzw. Abteilungen)	53,8	61,2	56,7	40,7
20 – 99 Patientinnen (16 Kliniken bzw. Abteilungen)	48,0	69,7	49,6	38,3
< 20 Patientinnen (168 Kliniken bzw. Abteilungen)	54,8	77,8	51,6	47,4

\*ausgehend von 2513 („St. Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St.Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

Tabelle 1.5.21 belegt in den multivariaten Regressionsmodellen die univariaten Ergebnisse. In jeder Altersgruppe (Prämenopause, Postmenopause unter 70 Jahre und Postmenopause ab 70 Jahre) wurden zwei Modelle gerechnet (also insgesamt sechs Modelle), jeweils zunächst mit der Klinikgruppe mit Kliniken mit mindestens 100 behandelten Patientinnen als Referenz und in einem zweiten Modell mit Klinik A als Referenz.

**Tab. 1.5.21:** Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Prämenopause bzw. < 50 J.		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Postmenopause bzw. 50-69 J.		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN negativ, Risiko hoch Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	
	n=158		n=387		n=254	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
pT-Kategorie		0,0456** bzw. 0,0805**		0,0135** bzw. 0,0378**		
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	0,41 bzw. 0,43	0,0198 0,0331	0,48 bzw. 0,51	0,0035 0,0113	*	
pT3/4	1,50 bzw. 1,23	0,7291 0,8601	0,52 bzw. 0,52	0,2860 0,3056	*	
Grading (G)		0,0105** bzw. 0,0049**		0,0154** bzw. 0,0021**		
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	0,30 bzw. 0,26	0,2806 0,2289	0,49 bzw. 0,40	0,2103 0,1432	*	
G3	0,10 bzw. 0,08	0,0351 0,0194	0,28 bzw. 0,19	0,0234 0,0067	*	
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	*		4,16 bzw. 4,56	<0,0001 bzw. <0,0001	37,26 bzw. 52,16	<0,0001 bzw. <0,0001
histologische Kriterien						
m, intraduktale Komp., L1	*		*		*	
operative Therapie						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		*	
Strahlentherapie						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
„Referenz“-Klinik / Klinikgruppen nach Anzahl der behandelten Feldstudien-Patientinnen / Jahr		0,4548** n.s. <sup>b</sup> bzw. 0,0106**		0,2999** n.s. <sup>b</sup> bzw. <0,0001**		0,1554** n.s. <sup>b</sup> bzw. 0,0128**
Klinik A („Referenz“-Klinik)	nicht im Modell bzw. Referenz		nicht im Modell bzw. Referenz		nicht im Modell bzw. Referenz	
≥ 100 Patientinnen (4 Kliniken bzw. Abteilungen)	nicht im Modell bzw. 4,22	0,0022	nicht im Modell bzw. 12,50	<0,0001	nicht im Modell bzw. 5,16	0,0047
≥ 100 Patientinnen (5 Kliniken bzw. Abteilungen)	Referenz bzw. nicht im Modell		Referenz bzw. nicht im Modell		Referenz bzw. nicht im Modell	
20 – 99 Patientinnen (16 Kliniken bzw. Abteilungen)	1,30 bzw. 2,47	0,5726 0,0791	0,67 bzw. 3,47	0,1214 0,0009	1,10 bzw. 3,15	0,7857 0,0376
< 20 Patientinnen (168 Kliniken bzw. Abteilungen)	1,91 bzw. 3,73	0,2256 0,0224	0,89 bzw. 4,57	0,7153 0,0004	1,99 bzw. 5,76	0,0682 0,0023

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da p > 0,05

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 818 (Hochrisikogruppe bei negativem Lymphknotenstatus) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

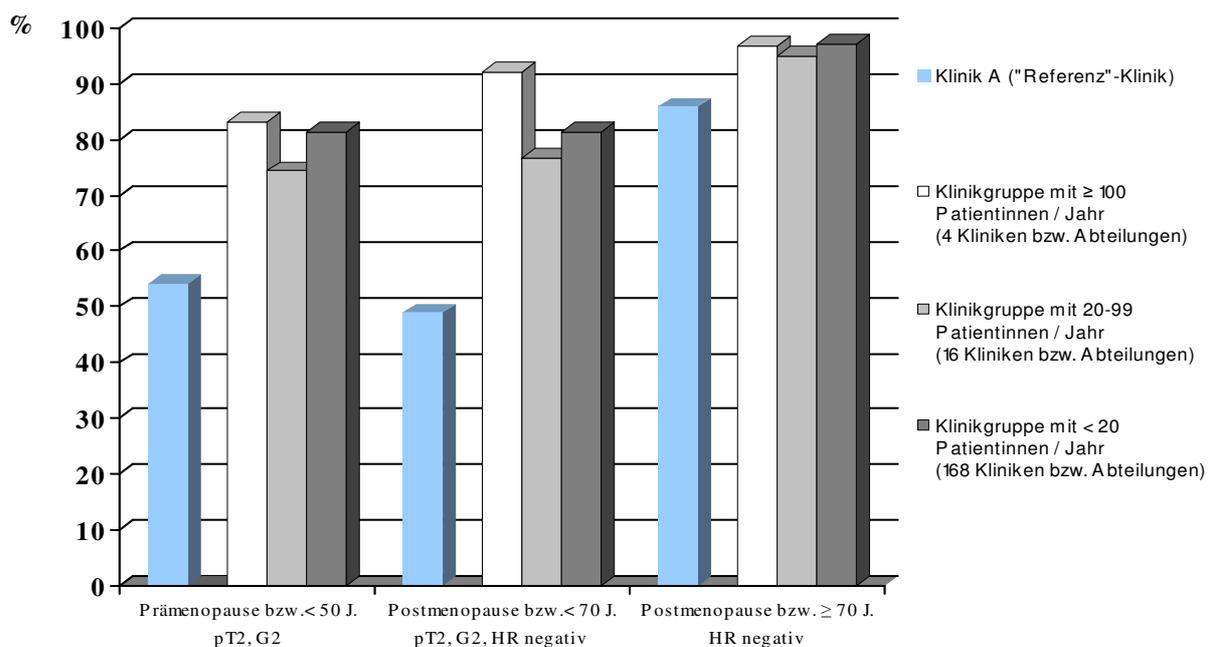
<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St.Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

<sup>b</sup> n.s. = Klinikgruppen im Simultantest nicht signifikant

In keiner Altersgruppe zeigen sich in der multivariaten Analyse nach Adjustierung signifikante Unterschiede zwischen den Klinikgruppen nach Behandlungszahlen (mit der größten Klinikgruppe als Referenz). Signifikante Unterschiede aller drei Klinikgruppen entstehen erst beim Vergleich zu Klinik A als Referenz, wobei sich die Klinikgruppen untereinander kaum unterscheiden. Es wird deutlich, dass nicht die Behandlungszahlen als Proxyvariable für „Wissensstand“, sondern die „Schule“ in den einzelnen Kliniken die Variationen auch bei der adjuvanten Systemtherapie ausmacht.

Die in Abbildung 1.5.22 aus den Modellen abgeleiteten adjustierten Wahrscheinlichkeiten verdeutlichen die Ergebnisse für ausgewählte Bedingungen.

**Wahrscheinlichkeit  
für „Non-Compliance“  
( pN negativ., Risiko hoch)**



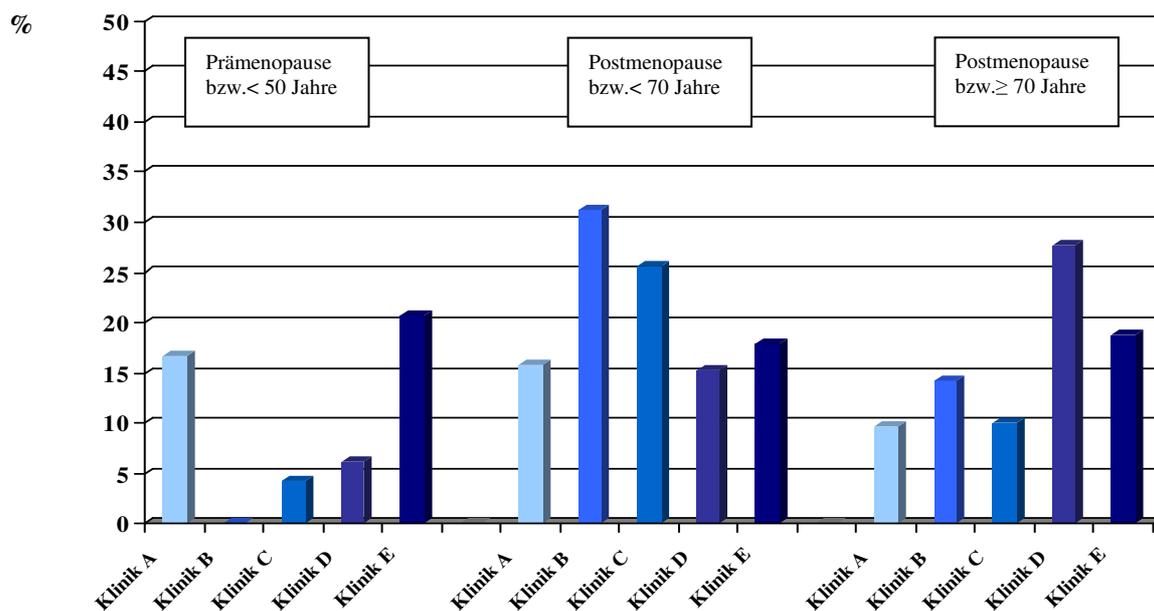
**Abb. 1.5.22:** Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen\* in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

\* in den drei Regressionsmodellen sind unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den verschiedenen Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen unter jeder Gruppe angegeben

### 1.5.4.3 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten positiv

Auch in der Untergruppe mit positivem Lymphknotenstatus gibt es zwischen den **einzelnen Kliniken** Variationen bei der Umsetzung der Empfehlungen nach St. Gallen. Die „Non-Compliance“ liegt jedoch insgesamt auf niedrigerem Niveau, wie Abbildung 1.5.23 univariat für die fünf größten Kliniken verdeutlicht.

Anteil der „Non-Compliance“  
(pN positiv)



**Abb. 1.5.23:** Anteil der „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in den 5 größten Kliniken (Klinik A bis E)

Auch für die Gruppe der Patientinnen mit befallenen Lymphknoten sollen multivariate Analysen die Abhängigkeitsstruktur der Einflussfaktoren klären. Erneut wurden für die drei Altersgruppen getrennte Modellrechnungen durchgeführt, wiederum unter Berücksichtigung ausschließlich klinischer Parameter (Tab. 1.5.24), klinischer Parameter und der fünf größten Kliniken (Tab. 1.5.25) oder Klinikgruppen nach Behandlungszahlen (Tab. 1.5.28). Als Zielvariable wurde ebenfalls die Abweichung vom Standard, also jeweils *keine „St.Gallen-Compliance“* gewählt.

Tabelle 1.5.24 zeigt wiederum zunächst die drei Modelle mit ausschließlich klinischen Faktoren. In der Prämenopause, in der bei positivem Lymphknotenstatus eine Abweichung von den Empfehlungen nach St. Gallen oder eine Therapieunterlassung eher selten sind, gibt es keine zusätzlichen Parameter, welche eine Übereinstimmung oder Abweichung fördern.

In der Postmenopause unter 70 Jahren wirken ungünstige Prognosefaktoren, wie die zunehmende Anzahl von befallenen Lymphknoten und höheres Grading, einer Umsetzung der Leitlinien entgegen, da dann – entgegen den Empfehlungen auch bei positivem Hormonrezeptorstatus - eine Chemotherapie der Hormontherapie zum Teil vorgezogen wird, was allerdings als vertretbare Abweichung gelten kann. In zunehmendem Alter über 70 Jahren sind signifikante Einflussfaktoren wieder der negative Hormonrezeptorstatus und zusätzlich die Mastektomie, bei deren Vorliegen dann eher auf eine adjuvante Therapie verzichtet wird.

**Tab. 1.5.24:** Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre

Parameter	Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Prämenopause bzw. < 50 J. n=248		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Postmenopause bzw. 50-69 J. n=475		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Postmenopause bzw. ≥ 70 J. n=200	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
pT-Kategorie						
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	*		*		*	
pT3/4	*		*		*	
Anzahl befallener Lymphknoten				0,0090**		
1-3 LK	Referenz		Referenz		Referenz	
4-10 LK	*		1,86	0,0105	*	
> 10 LK	*		2,02	0,0136	*	
Grading (G)				0,0251**		
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	*		1,31	0,5994	*	
G3	*		2,26	0,1154	*	
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	*		*		33,95	<0,0001
histologische Kriterien						
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
Lymphangiosis (L1)	*		*		*	
operative Therapie						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		10,45	0,0008
Strahlentherapie						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 966 (positiver Lymphknotenstatus) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St.Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

In Tabelle 1.5.25 sind wieder die drei Modelle, nun mit Berücksichtigung der fünf Kliniken, zusammengestellt.

**Tab. 1.5.25:** Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der 5 größten Kliniken (Klinik A bis E)

Parameter	Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Prämenopause bzw. < 50 J. n=248		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Postmenopause bzw. 50-69 J. n=475		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Postmenopause bzw. ≥ 70 J. n=200	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
pT-Kategorie						
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	*		*		*	
pT3/4	*		*		*	
Anzahl befallener Lymphknoten				0,0113**		
1-3 LK	Referenz		Referenz		Referenz	
4-10 LK	*		1,73	0,0293	*	
> 10 LK	*		2,19	0,0078	*	
Grading (G)				0,0086**		
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	*		1,18	0,7529	*	
G3	*		2,32	0,1145	*	
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	*		*		116,23	<0,0001
histologische Kriterien						
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
Lymphangiosis (L1)	*		*		*	
operative Therapie						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		12,00	0,0039
Strahlentherapie						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
klinische Einrichtungen		0,7177** n.s. <sup>c</sup>		0,0007**		0,0541** n.s. <sup>c</sup>
Klinik A	Referenz		Referenz		Referenz	
Klinik B	<0,001 <sup>b</sup>	0,9644	2,26	0,0566	3,21	0,4723
Klinik C	0,23	0,1699	2,03	0,1291	5,66	0,3061
Klinik D	0,36	0,3455	1,10	0,8537	11,06	0,0814
Klinik E	0,75	0,6851	1,06	0,9090	7,89	0,1856
Alle anderen Kliniken	0,98	0,9594	3,36	0,0001	36,07	0,0048

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da p > 0,05

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 966 (positiver Lymphknotenstatus) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St.Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

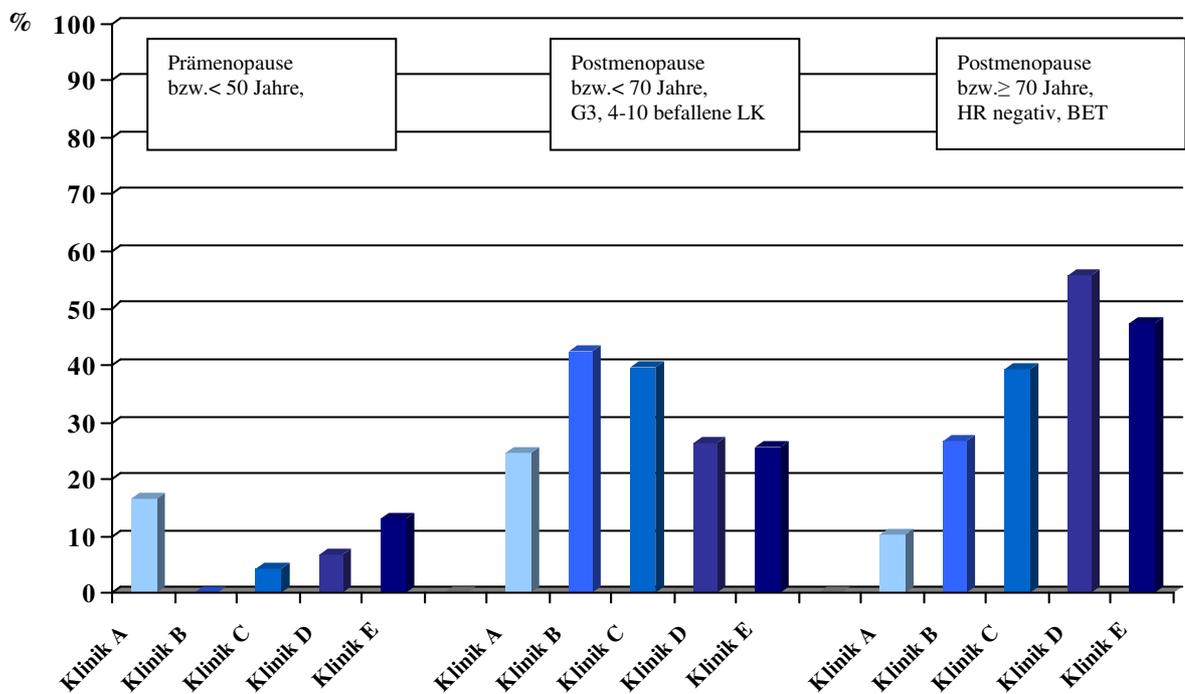
<sup>b</sup> wegen fehlender Besetzung der Gruppe nicht berechenbar

<sup>c</sup> n.s. = klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

Werden jetzt zusätzlich zu den klinischen Faktoren auch wieder einzelne Kliniken in den Modellen berücksichtigt, so sind in der Prämenopause keine Klinikvariationen zu erkennen. In der Postmenopause zeigt sich zwar ein auffälliger Unterschied der fünf größeren Kliniken zu allen anderen, der allerdings – zumindest in der besser besetzten Gruppe der 50 bis 69 Jährigen – nicht allzu groß ist. Zum anderen ist keine Klinikvariation zwischen den fünf einzelnen Kliniken zu erkennen.

Die in Abbildung 1.5.26 dargestellten Wahrscheinlichkeiten bezüglich einer Nicht-Umsetzung der St. Gallen Empfehlungen sind somit nicht auffällig und beschreiben zufällige Variationen.

**Wahrscheinlichkeit  
für „Non-Compliance“  
(pN positiv)**



**Abb. 1.5.26:** Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen\* in den 5 größten Kliniken (Klinik A bis E)

\* in den drei Regressionsmodellen sind unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den verschiedenen Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

Wie bei negativem Lymphknotenstatus ist für Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus die Frage nach Unterschieden zwischen **Klinikgruppen nach Behandlungszahlen** bezüglich der Indikation zur adjuvanten Systemtherapie zu beantworten.

In Abbildung 1.5.27 sind daher wieder die prozentualen Häufigkeiten der „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen getrennt für die Klinikgruppen nach Behandlungszahlen univariat aufgeführt. Auch hier ist die Klinikgruppe mit jeweils mehr als 100 Patientinnen pro Jahr sowohl als Gesamtgruppe mit fünf Kliniken als auch getrennt nach Klinik A und nur vier Kliniken dargestellt.

**Tab. 1.5.27:** Anteil der „Non-Compliance“ der St. Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

	pN positiv n=966 %	pN positiv Prämenopause bzw. < 50 Jahre n=258 %	pN positiv Postmenopause bzw. 50-69 Jahre n=492 %	pN positiv Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre n=216 %
„Referenz“-Klinik und Klinikgruppen gruppiert nach Anzahl der behandelten Feldstudien-Patientinnen / Jahr				
Klinik A („Referenz“-Klinik)	15,1	16,7	15,7	9,7
≥ 100 Patientinnen (4 Kliniken bzw. Abteilungen)	18,4	9,3	22,4	19,0
≥ 100 Patientinnen (5 Kliniken bzw. Abteilungen)	17,1	12,3	19,9	15,7
20 – 99 Patientinnen (16 Kliniken bzw. Abteilungen)	30,0	11,7	38,7	31,0
< 20 Patientinnen (168 Kliniken bzw. Abteilungen)	27,7	23,1	30,5	27,9

\*ausgehend von 2513 („St. Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St.Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

Tabelle 1.5.28 zeigt die multivariaten Ergebnisse. In jeder Altersgruppe (Prämenopause, Postmenopause unter 70 Jahre und Postmenopause ab 70 Jahre) wurden wieder zwei Modelle gerechnet (also insgesamt sechs Modelle), jeweils zunächst mit der Klinikgruppe mit Kliniken mit mindestens 100 behandelten Patientinnen als Referenz und in einem zweiten Modell mit Klinik A als Referenz.

**Tab. 1.5.28:** Multiple logistische Regression zur Compliance der adjuvanten Therapie bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter Berücksichtigung der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Prämenopause bzw. < 50 J. n=248		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Postmenopause bzw. 50-69 J. n=475		Zielvariable keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>aa</sup> in der Gruppe pN positiv Postmenopause bzw. ≥ 70 J. n=200	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
pT-Kategorie						
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	*		*		*	
pT3/4	*		*		*	
Anzahl befallener Lymphknoten				0,0092** bzw. 0,0074**		
1-3 LK	Referenz		Referenz		Referenz	
4-10 LK	*		1,77 bzw. 1,76	0,0209 0,0225	*	
> 10 LK	*		2,18 bzw. 2,27	0,0076 0,0054	*	
Grading (G)				0,0035** bzw. 0,0040**		
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	*		1,29 bzw. 1,16	0,6273 0,7846	*	
G3	*		2,65 bzw. 2,40	0,0649 0,1042	*	
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	*		*		89,48 bzw. 117,46	<0,0001 bzw. <0,0001
histologische Kriterien						
m, intraduktale Komp., L1	*		*		*	
operative Therapie						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		8,84 bzw. 11,20	0,0025 0,0030
Strahlentherapie						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
„Referenz“-Klinik / Klinikgruppen nach Anzahl der behandelten Feldstudien-Patientinnen / Jahr		0,1572** n.s. <sup>b</sup> bzw. 0,0930** n.s. <sup>b</sup>		<0,0001** bzw. 0,0001**		0,0063** bzw. 0,0117**
Klinik A („Referenz“-Klinik) ≥ 100 Patientinnen (4 Kliniken bzw. Abteilungen)	nicht im Modell bzw. Referenz		nicht im Modell bzw. Referenz		nicht im Modell bzw. Referenz	
≥ 100 Patientinnen (5 Kliniken bzw. Abteilungen)	nicht im Modell bzw. 0,34	0,0636	nicht im Modell bzw. 1,59	0,1655	nicht im Modell bzw. 7,02	0,1119
20 – 99 Patientinnen (16 Kliniken bzw. Abteilungen)	Referenz bzw. nicht im Modell		Referenz bzw. nicht im Modell		Referenz bzw. nicht im Modell	
≥ 100 Patientinnen (16 Kliniken bzw. Abteilungen)	1,10	0,8391	3,05	<0,0001	7,10	0,0028
< 20 Patientinnen (168 Kliniken bzw. Abteilungen)	bzw. 0,67	0,4560	bzw. 4,14	<0,0001	bzw. 34,14	0,0056
	2,26	0,0626	1,87	0,0355	8,49	0,0028
	bzw. 1,38	0,5120	bzw. 2,5	0,0133	bzw. 41,04	0,0046

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da p > 0,05

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 966 (positiver Lymphknotenstatus) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

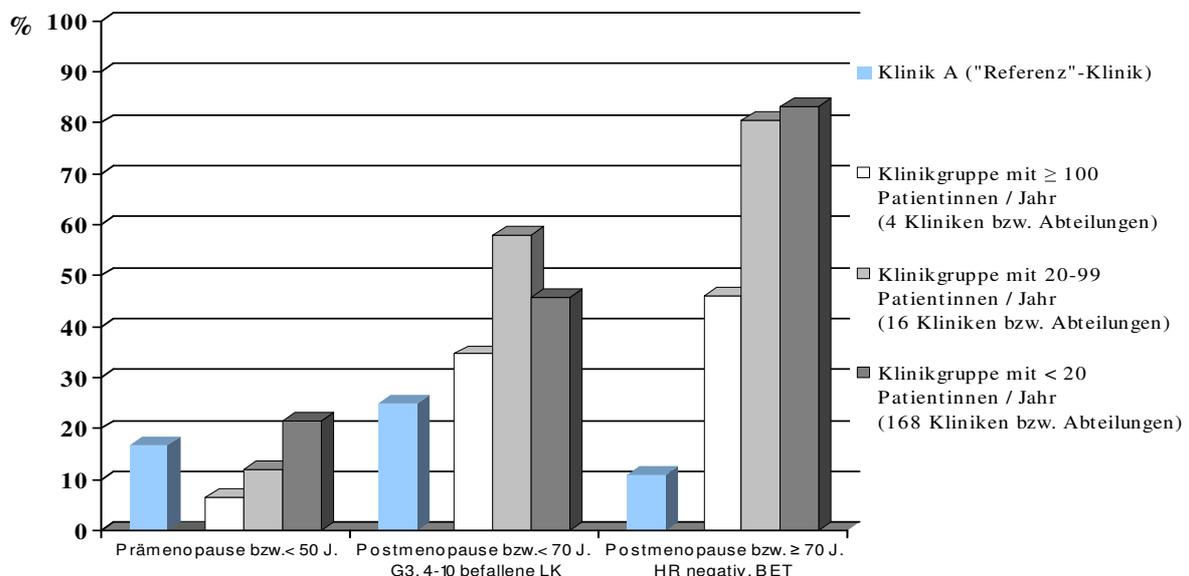
<sup>a</sup> für den Feldstudienzeitraum wurde „St.Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

<sup>b</sup> n.s. = Klinikgruppen im Simultantest nicht signifikant

In der Prognosegruppe der Patientinnen mit positiven Lymphknoten ist in der multivariaten Analyse in der Prämenopause auch zwischen Klinikgruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der „St.Gallen-Compliance“ zu erkennen. In der Postmenopause weichen die Klinikgruppen bestehend aus Kliniken mit weniger als 100 behandelten Patientinnen pro Jahr bezüglich der „St.Gallen-Compliance“ auffällig ab, sowohl mit Klinik A als auch mit der größten Klinikgruppe als Referenz.

Abbildung 1.5.29 zeigt wieder für ausgewählte Bedingungen die entsprechenden adjustierten Wahrscheinlichkeiten. Diese Ergebnisse sind in zweierlei Hinsicht zu kommentieren. Zum einen zeigt die mittlere Klinikgruppe eine größere „Non-Compliance“ als die Klinikgruppe mit weniger als 20 Patientinnen pro Jahr, so dass kein positiver Zusammenhang zwischen Behandlungszahl und Umsetzung der Empfehlungen nach St. Gallen zu erkennen ist. Zum anderen ist aber vor allem die hohe Therapie-Compliance in der Postmenopause, vor allem in der Altersgruppe ab dem 70sten Lebensjahr, z. B. in Klinik A mit knapp 90% bei negativem Hormonrezeptorstatus, als positives Ergebnis in Frage zu stellen. Bekanntermaßen liegt der absolute Survival-Benefit durch eine Chemotherapie in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren bei ca. 3% und für die Altersgruppe über 70 Jahre liegt gar keine Evidenz für einen Nutzen vor.

**Wahrscheinlichkeit  
für „Non-Compliance“  
(pN positiv)**



**Abb. 1.5.29:** Wahrscheinlichkeit für „Non-Compliance“ der St.Gallen Empfehlungen bei pN positiv jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre unter der Bedingung ausgewählter Einflussvariablen\* in Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

\* in den drei Regressionsmodellen sind unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den verschiedenen Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen unter jeder Gruppe angegeben

**Zusammenfassend** können zur adjuvanten Systemtherapie folgende Ergebnisse festgehalten werden: Eine adjuvante Systemtherapie erfolgt in Übereinstimmung mit den Empfehlungen von St. Gallen von 1995 oder 1998 in der Gruppe *Lymphknoten negativ, Risiko hoch* zu knapp 50% („Non-Compliance“ 52,2%), in der Gruppe *Lymphknoten positiv* zu knapp 80% („Non-Compliance“ 22,6%).

In der Prognosegruppe *Lymphknoten negativ, Risiko hoch* fällt die Entscheidung zur Chemotherapie anscheinend schwer, vor allem bei niedriger pT-Kategorie und niedrigem Malignitätsgrad. Ungünstige Prognosefaktoren (wie eine höhere pT-Kategorie und ein höheres Grading) fördern prinzipiell die Umsetzung der Empfehlungen. Der Hormonrezeptorstatus spielt allerdings in der Prämenopause keine Rolle, da auch bei positivem Hormonrezeptorstatus eine Chemotherapie empfohlen wird. In der Postmenopause wirkt ein negativer Hormonrezeptorstatus einer Umsetzung der Leitlinien entgegen, ab einem Alter von 70 Jahren ist er sogar der einzige Einflussfaktor und fördert bei Positivität (welche mit zunehmendem Alter häufiger ist) die Verschreibung von Tamoxifen. In der Prognosegruppe *Lymphknoten negativ, Risiko hoch* nimmt daher die Compliance mit zunehmendem Alter zu. In der Untergruppe mit negativem Lymphknotenstatus gibt es sowohl einzelne Kliniken mit Anlehnung an die St. Gallen Empfehlungen, als auch solche mit ausgeprägter „Non-Compliance“. Ein unterschiedliches Umsetzungsverhalten zwischen Klinikgruppen nach jährlichen Behandlungszahlen ist nicht zu belegen.

In der Prognosegruppe *Lymphknoten positiv* fällt die Entscheidung zur Chemotherapie wohl leichter. Außer in der Prämenopause (in der keine zusätzlichen Einflussfaktoren das Umsetzungsverhalten beeinflussen) wirken ungünstige Prognosefaktoren (wie eine zunehmende Anzahl von befallenen Lymphknoten und ein höheres Grading) einer Umsetzung der Leitlinien entgegen, da dann entgegen den Empfehlungen auch bei positivem Hormonrezeptorstatus zum Teil eine Chemotherapie der Hormontherapie vorgezogen wird. Im Alter über 70 Jahre sind zum einen der Hormonrezeptorstatus und zum anderen die Mastektomie signifikante Einflussfaktoren für den Verzicht auf eine adjuvante Therapie. In der Gruppe *Lymphknoten positiv* ist somit insgesamt eine Übereinstimmung mit den Empfehlungen in der Prämenopause höher als in der Postmenopause. In der Prämenopause sind keine Klinikvariationen zu erkennen, in der Postmenopause keine zwischen den fünf einzelnen Kliniken. In der Prämenopause besteht auch zwischen Klinikgruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der „St.Gallen-Compliance“. In der Postmenopause weichen die Klinikgruppen der Kliniken mit weniger als 100 behandelten Patientinnen pro Jahr bezüglich der „St.Gallen-Compliance“ von der größten Klinikgruppe ab.

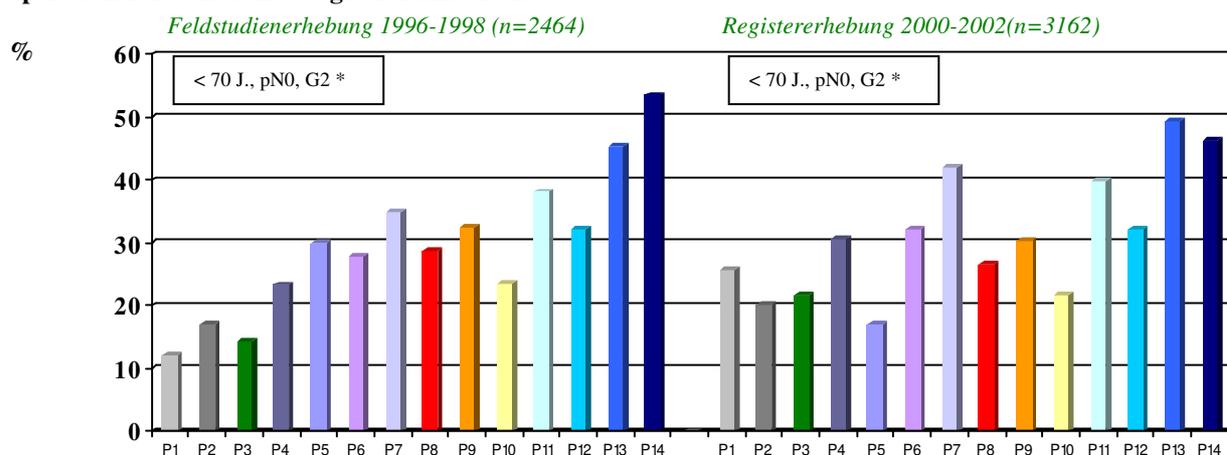
## 1.6 Vorher-Nachher-Vergleiche

Bei einer Rekrutierungszeit von zwei Jahren und einem medianen Follow-up von 5 Jahren stellt sich die Frage, ob zwischenzeitlich Veränderungen bei der Umsetzung der pathologischen Befundung und der Primärtherapie eingetreten sind. Drei Punkte sind der Darstellung dieser Vorher-Nachher-Vergleiche vorzuschicken: Erstens sind allen beteiligten Institutionen und Kliniken ein Jahr nach Ende der Rekrutierungszeit der Feldstudie die Gesamt- und Instituts- bzw. Klinikergebnisse mitgeteilt worden. In der Projektgruppe Mammakarzinome wurden die Ergebnisse zusätzlich präsentiert und in diesem Zusammenhang erläutert und diskutiert. Auch über Publikationen wurde der Status quo der Versorgung dargestellt. Jedes an den Ergebnissen interessierte Institut oder jede interessierte Klinik konnte sich somit auf verschiedensten Ebenen informieren. Zweitens erschien es vor dem Hintergrund dieses zeitlichen Ablaufes sinnvoll, dem Feldstudienkollektiv eine Registerkohorte der drei Jahrgänge 2000 bis 2002 gegenüber zu stellen. Die vollständige Rekrutierung im Feldstudienzeitraum von 1996 bis 1998 konnte auch danach fortgesetzt werden. Der dritten Aspekt betrifft allerdings die Dokumentationsqualität, die nicht auf gleich hohem Niveau gehalten werden konnte: Der Anteil der fehlenden Werte ist vor allem deswegen angestiegen, da nach Auslaufen der Förderung fehlenden Werten nicht mehr mit gleichem Einsatz aktiv nachgegangen werden konnte.

Aufbereitet wurden aus den Jahren 2000 bis 2002 Ergebnisse von 4611 primär operierten Patientinnen mit einem Wohnsitz in München oder den angrenzenden Landkreisen. Zur Bewertung der Veränderungen wurden - wie in den Kapiteln 3.4 und 3.5 - die gleichen Kohorten gewählt und die bedingten Wahrscheinlichkeiten auf der Basis von multivariaten Analysen errechnet. Da nicht in allen Modellen für beide Zeitperioden die identischen Einflussvariablen signifikant verblieben sind, weichen die angegebenen Bedingungen zum Teil geringfügig ab.

Zunächst werden die Vorher-Nachher-Vergleiche der **pathologischen Befundung** in den Abbildungen 1.6.1 bis 1.6.4 vorgestellt. Beim Vergleich der operationsrelevanten histologischen Kriterien (Abb. 1.6.1) zeigt sich die Tendenz zur homogeneren Befundung. Besonders niedrige Wahrscheinlichkeiten sind angestiegen und einige besonders hohe sind zurückgegangen. Deutlicher ist die Homogenisierung bei den Einzelkomponenten, z.B. der peritumorösen Lymphangiosis (Abb. 1.6.2). Während es im Feldstudienkollektiv noch sieben auffällige Einrichtungen mit Abweichungen nach oben oder nach unten gab, reduzierte sich die Anzahl der auffälligen Pathologen auf zwei. Alle anderen weichen unwesentlich von der Mittelwertsangabe von ca. 11% ab.

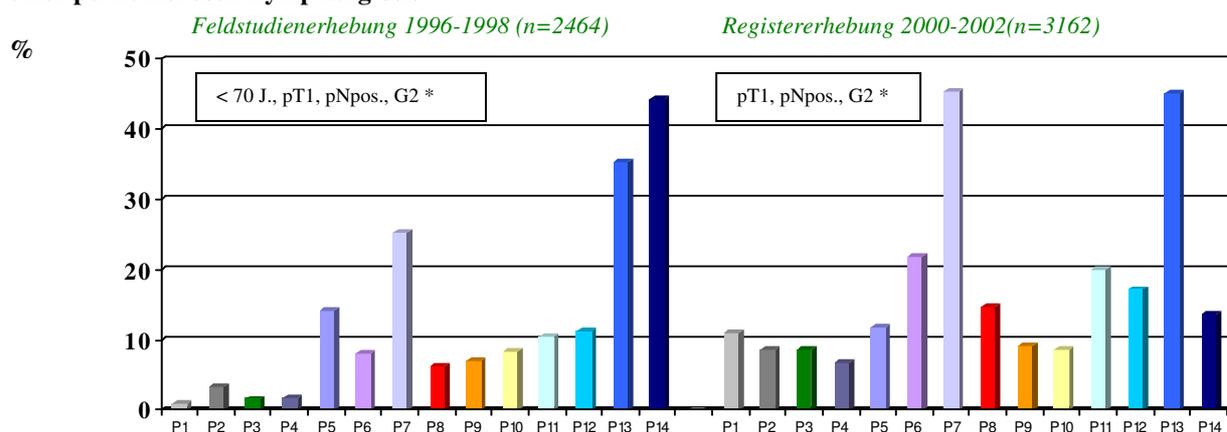
**Wahrscheinlichkeit  
operationsrelevanter histologischer Kriterien**



**Abb. 1.6.1:** Wahrscheinlichkeit einer Angabe operationsrelevanter histologischer Kriterien in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14) vor und ab dem Jahr 2000

\* für die beiden Zeiträume sind in den Regressionsmodellen z.T. unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

**Wahrscheinlichkeit  
einer peritumorösen Lymphangiosis**

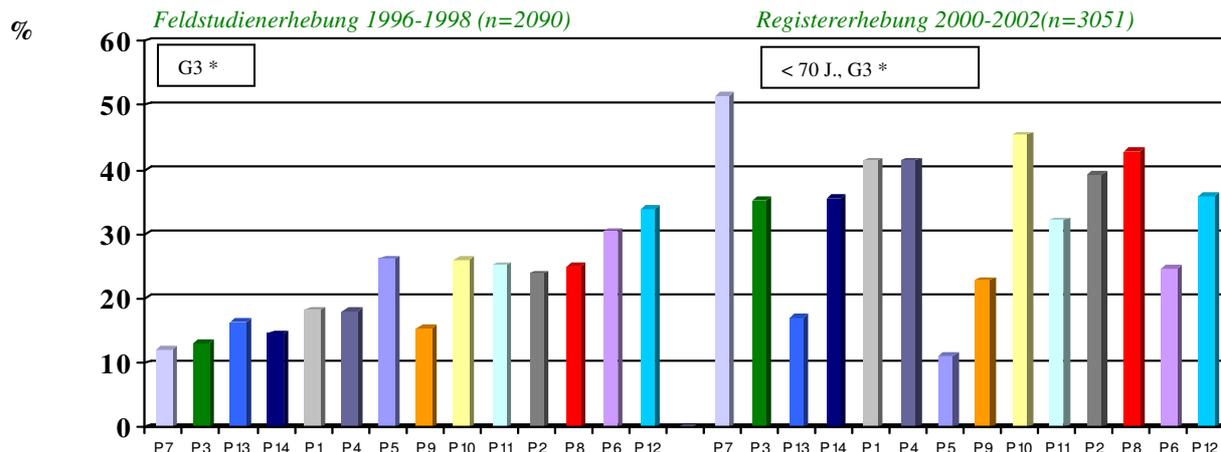


**Abb. 1.6.2:** Wahrscheinlichkeit einer Angabe einer peritumorösen Lymphangiosis in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14) vor und ab dem Jahr 2000

\* für die beiden Zeiträume sind in den Regressionsmodellen z.T. unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

Ein anderes Bild ergibt sich bei dem Vorher-Nachher-Vergleich der Wahrscheinlichkeiten zur Angabe des immunhistochemisch bestimmten Hormonrezeptorstatus (Abb. 1.6.3). Hier sind zwei Auffälligkeiten zu bemerken: Zum einen ist die Angabe eines negativen Hormonrezeptorstatus angestiegen (auch beim Vergleich mit den über 70 Jährigen). Zum anderen hat die Variabilität zwischen den einzelnen Instituten eher zugenommen. Beim Hinterfragen möglicher Ursachen für diese Veränderung konnte eine zunehmende Anzahl kommerziell erhältlicher Antikörper, die für die immunhistochemischen Assays eingesetzt werden können, festgestellt werden. Offensichtlich weisen diese herstellereigenspezifische unterschiedliche diagnostische Eigenschaften auf.

### Wahrscheinlichkeit HR negativ



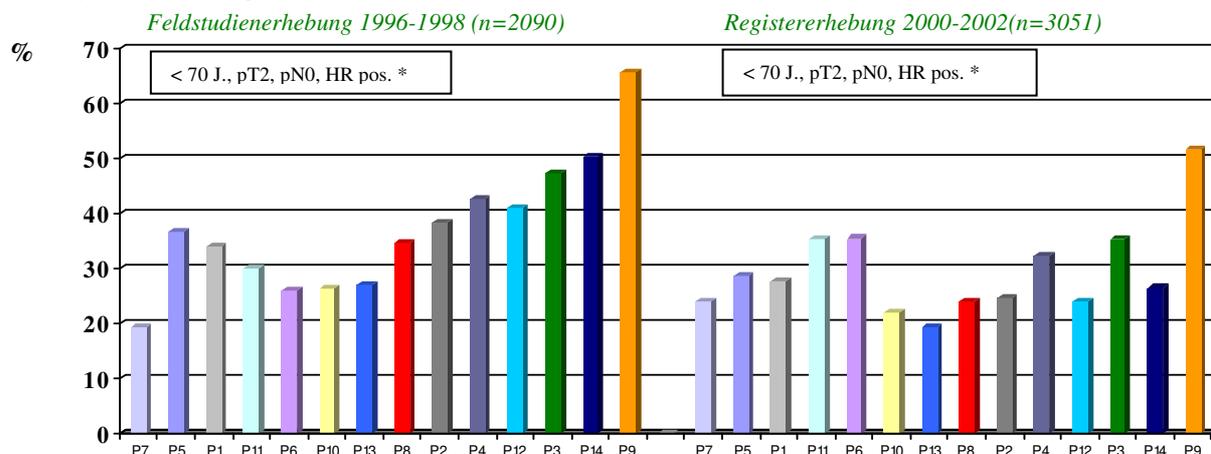
**Abb. 1.6.3:** Wahrscheinlichkeit einer Angabe Hormonrezeptor negativ

in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14) vor und ab dem Jahr 2000

\* für die beiden Zeiträume sind in den Regressionsmodellen z.T. unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

Von den ausgewählten Prognosefaktoren zeigt das histopathologische Grading mittlerweile die größte Homogenität bezüglich der Befundung (Abb. 1.6.4).

### Wahrscheinlichkeit G3



**Abb. 1.6.4:** Wahrscheinlichkeit einer Angabe Grading 3

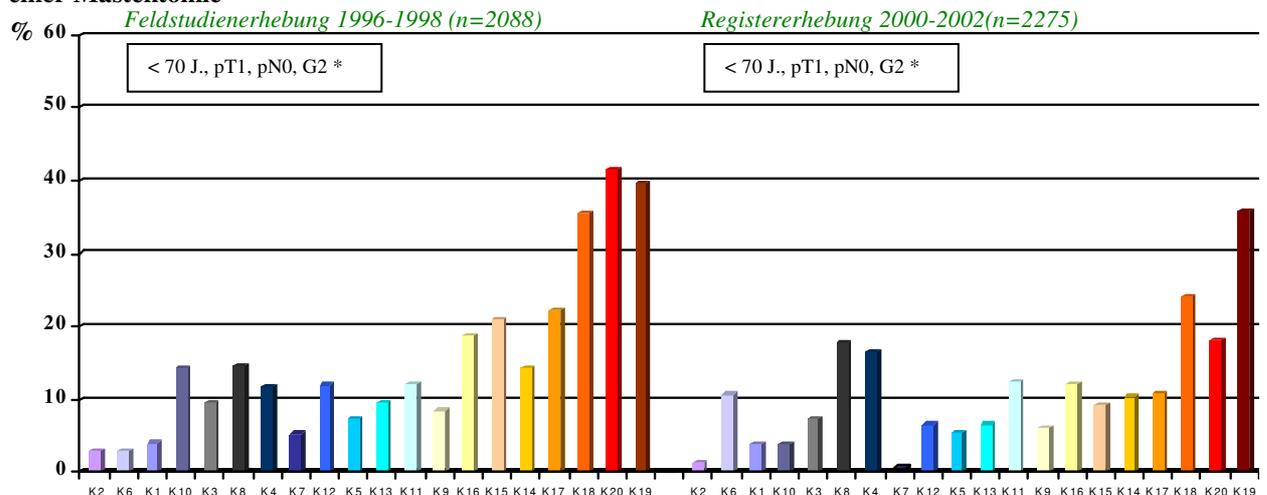
in 14 pathologischen Einrichtungen (P1-P14) vor und ab dem Jahr 2000

\* für die beiden Zeiträume sind in den Regressionsmodellen z.T. unterschiedliche Einflussvariablen verblieben; für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind daher die aus den Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

**Zusammenfassend** lassen die operationsrelevanten histologischen Kriterien (hier insbesondere die peritumoröse Lymphangiosis) und das Grading eine Zunahme, der Hormonrezeptorstatus eine Abnahme einer homogenen Befundung erkennen. Zum einen zeigt sich somit, dass durch die Rückkopplung der Ergebnisse und die damit ausgelösten fachspezifischen Diskussionen eine Homogenisierung der Befundung erreicht werden konnte. Zum anderen gibt es aber auch externe Einflüsse auf ein diagnostisches Verfahren, wie hier beim Hormonrezeptorstatus mit unterschiedlichen Testcharakteristika, die zu überraschenden Veränderungen führen.

Für die Beurteilung der Veränderung beim **operativen Vorgehen** sind in den Abbildungen 1.6.5 und 1.6.6 die Wahrscheinlichkeiten für eine Mastektomie in den 20 größten Kliniken für die beiden Zeiträume gegenüber gestellt. Eine deutliche Abnahme der Mastektomie zeigt sich bei pT1-Tumoren, nicht ganz so ausgeprägt bei pT2-Tumoren. Eine kontinuierliche Zunahme der brusterhaltenden Therapie ist allerdings seit mehr als 20 Jahren zu beobachten. Dieser Zeittrend ist sicherlich immer noch existent und dem Rückkopplungseffekt überlagert. Dramatische Veränderungen einzelner Kliniken lassen allerdings auf eine Wirkung der zur Verfügung gestellten Klinikvergleiche schließen.

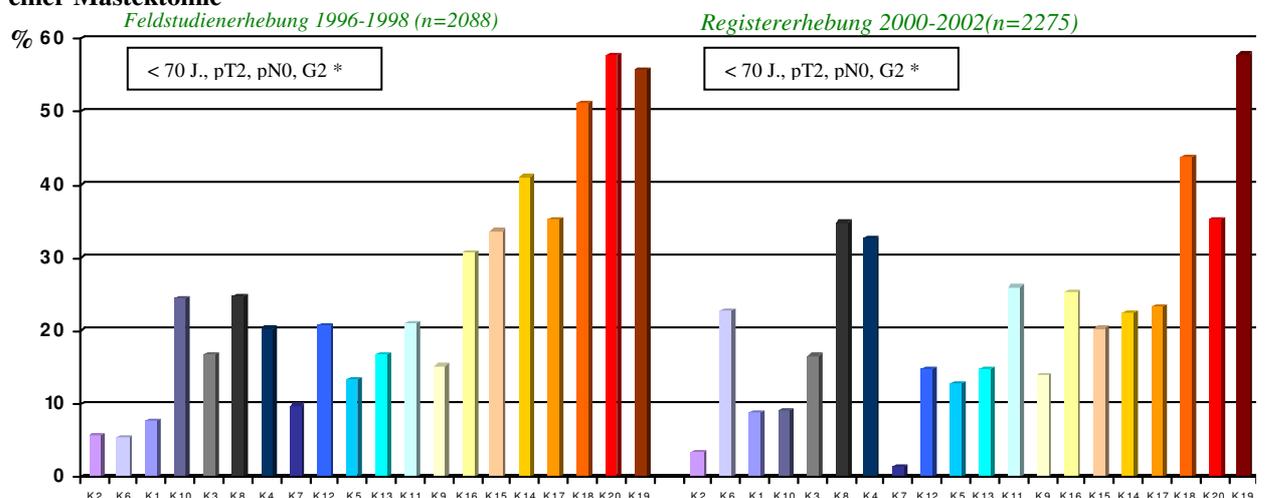
### Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie



**Abb. 1.6.5:** Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie in den 20 größten Kliniken (K1-K20) bei pT1-Tumoren ohne histologische Kriterien vor und ab dem Jahr 2000

\* für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind die aus den Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

### Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie



**Abb. 1.6.6:** Wahrscheinlichkeit einer Mastektomie in den 20 größten Kliniken (K1-K20) bei pT2-Tumoren ohne histologische Kriterien vor und ab dem Jahr 2000

\* für die Darstellung der adjustierten Wahrscheinlichkeiten sind die aus den Modellen für die Abbildung gewählten Bedingungen über jeder Gruppe angegeben

Die Veränderungen der **adjuvanten Strahlentherapie** lassen mehrere Aspekte erkennen (Tab. 1.6.7 und 1.6.8): Es zeigt sich zunächst für das Gesamtkollektiv nach brusterhaltender Operation ein stabiler Wert von etwas über 80% postoperativer Bestrahlungsbehandlungen. Aufgrund des eingangs erwähnten Rückgangs der Dokumentationsqualität für die Zeitperiode nach der Feldstudie ist der Rückgang der adjuvanten Bestrahlung nach brusterhaltender Operation im Alter unter 70 Jahren wohl auf Erfassungsdefizite zurückzuführen. Da es wohl keine Veränderungen der strahlentherapeutischen Therapiestrategie für die Altersgruppe unter 70 Jahre gab, ist der Zuwachs von fast 10% in der Altersgruppe über 70 Jahre wahrscheinlich noch unterschätzt und somit auch der scheinbar stabile Wert des Gesamtkollektives. Die adjuvante Strahlentherapie bei mastektomierten Patientinnen zeigt in allen Altersgruppen eine deutliche Zunahme. In diesem Zusammenhang ist auf externe Ereignisse zu verweisen: Die Publikationen zum Überlebensvorteil von mastektomierten Patientinnen mit adjuvanter Bestrahlung haben zur stärkeren Beachtung und zur Ausweitung der strahlentherapeutischen Indikationen in den Leitlinien geführt.

**Tab. 1.6.7:** Strahlentherapie nach Operationsverfahren und Alter vor und ab dem Jahr 2000

Primärtherapie	Gesamt	gesamt	Prämenopause	Postmenopause	Postmenopause
	<i>Feldstudien</i> erhebung (1996-1998) n=3026 %	<i>Registererhebung</i> (R.) (2000-2002) n=4015* %	bzw. < 50 J. (R.) n=784 (19,5%) %	bzw. 50-69 J. (R.) n=2143 (53,4%) %	bzw. ≥ 70 J. (R.) n=1088 (27,1%) %
brusterhaltende Operation n=2785 (69,4%)					
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	17,0	17,6	14,3	12,2	35,6
davon Strahlentherapie durchgeführt	83,0	82,4	85,7	87,8	64,4
Mastektomie n=1230 (30,6%)					
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	81,5	73,0	65,8	68,1	81,3
davon Strahlentherapie durchgeführt	18,5	27,0	34,2	32,0	18,8

\* primär operierte Kohorte (Registererhebung) ohne in situ Karzinome (n=261) und ohne inflammatorische Karzinome (n=30)

**Tab. 1.6.8:** Strahlentherapie nach Operationsverfahren in der Altersgruppe ab 70 Jahre vor und ab dem Jahr 2000

Primärtherapie	Postmenopause	Postmenopause	70-74	75-79	80-84	≥ 85
	bzw. ≥ 70 Jahre <i>Feldstudien</i> erhebung (1996-1998) n=863 %	bzw. ≥ 70 Jahre <i>Registererhebung</i> (R.) (2000-2002) n=1088* %	Jahre (R.) n=373 %	Jahre (R.) n=349 %	Jahre (R.) n=224 %	Jahre (R.) n=142 %
brusterhaltende Operation						
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	44,3	35,6	15,1	35,9	52,3	85,3
davon Strahlentherapie durchgeführt	55,7	64,4	84,9	64,1	47,8	14,8
Mastektomie						
davon Strahlentherapie nicht durchgeführt	88,2	81,3	73,1	80,4	84,1	92,6
davon Strahlentherapie durchgeführt	11,8	18,8	26,9	19,6	15,9	7,4

\* ausgehend von 4015 der Registererhebung, primär operierte Kohorte ohne in situ Karzinome (n=261) u. ohne inflammatorische Karzinome (n=30)

Eine vollständige Dokumentation der **adjuvanten systemischen Therapie** ist aufgrund der interdisziplinären Versorgung für ein Krebsregister besonders schwer zu erreichen, wenn im Wesentlichen die Pathologie und das operative Fachgebiet ihre Daten einbringen und die Vielzahl der Versorgungsträger im ambulanten Sektor schwer zu integrieren ist. Die in der Tabelle 1.6.9 dargestellten prozentualen Anteile fehlender „St.Gallen-Compliance“ für den Zeitraum 2000 bis 2002 ist im Vergleich zum Feldstudienzeitraum mit Sicherheit überschätzt. Aufgrund der scheinbar unterschiedlichen Trends zwischen den beiden Risikogruppen und der Annahme einer einheitlichen Untererfassung ist somit von einer wesentlichen Verbesserung der „St.Gallen-Compliance“ in der Lymphknoten negativen Gruppe auszugehen.

**Tab. 1.6.9:** Anteil der „Non-St.Gallen-Compliance“ jeweils für < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre bei pN negativ mit hohem Risiko und pN positiv vor und ab dem Jahr 2000

Therapiegruppen*	keine „St.Gallen-Compliance“		keine „St.Gallen-Compliance“ <sup>a</sup>	
	<i>Feldstudien- erhebung</i>		<i>Register- erhebung</i>	
	(1996-1998)		(2000-2002)	
	%	(n)	%	(n)
Lymphknoten negativ, Risiko hoch	52,2	(818)	45,4	(1252)
Prämenopause bzw. < 50 J.	65,6	(163)	44,6	(249)
Postmenopause bzw. 50-69 J.	53,8	(396)	43,8	(601)
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	41,3	(259)	48,3	(402)
Lymphknoten positiv	22,6	(966)	38,2	(1335)
Prämenopause bzw. < 50 J.	14,3	(258)	27,6	(290)
Postmenopause bzw. 50-69 J.	26,2	(492)	40,7	(737)
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	24,1	(216)	42,2	(308)

\* ausgehend von 3692 („St. Gallen“ Kohorte der Registererhebung)

<sup>a</sup> um Vergleichbarkeit mit dem Feldstudienkollektiv zu erreichen wurde auch für das Kollektiv ab 2000 „St. Gallen-Compliance“ entsprechend den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie nach dem St. Gallen-Konsensus von 1995 und 1998 definiert

**Zusammenfassend** betrachtet haben folgende Veränderungen im therapeutischen Vorgehen stattgefunden: Die brusterhaltende Therapie wurde vor allem bei den pT1-Tumoren vermehrt angewendet. Die Strahlentherapie wird nach wie vor nach brusterhaltender Therapie gut umgesetzt und zeigt zudem eine zunehmende Anwendung bei den älteren Patientinnen und in allen Altersgruppen nach Mastektomie. Die „St.Gallen-Compliance“ hat sich vor allem in der Lymphknoten negativen Patientinnengruppe wesentlich erhöht.

## **1.7 Langzeitergebnisse**

Die bisherige Aufbereitung der Daten befasste sich vor allem mit der Prozessqualität der pathologischen Befundung, der operativen und der adjuvanten Therapie. Solche Daten sind in der Literatur kaum zu finden. In der Literatur dominiert die letztlich alles entscheidende Ergebnisqualität, allerdings in sehr unterschiedlichen Kohorten. Im Folgenden sind diesbezüglich die Feldstudien-Langzeitergebnisse kurz zusammengestellt.

Da die Feldstudie in das Krebsregister integriert wurde, ist auch nach Abschluss der Förderung ein nahezu vollständiges Follow-up sichergestellt. In diesem Kapitel beziehen sich alle Ergebnisse auf ein medianes Follow-up der Lebenden von 5 Jahren. Berücksichtigt wurden hier sowohl die Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter als auch der Lifestatus über den Abgleich mit den Bevölkerungsverzeichnissen der Gemeinden, jeweils bis einschließlich 2002. Lokalrezidive und Lymphnotenrezidive wurden über die kooperierenden pathologischen Einrichtungen zeitnah eingearbeitet. Die Angaben zu Metastasierungen sind unterschätzt. Auf die Survivalkurven ab Primärdiagnose hat dies jedoch keinen Einfluss, da in den Abbildungen zum Überleben entweder das Gesamtüberleben oder das daraus berechnete relative Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben aufbereitet wurden.

### **1.7.1 Langzeitergebnisse bevölkerungsbezogen und für ausgewählte Kohorten**

Für die Darstellung der Langzeitergebnisse finden sich in der Literatur drei verschiedene Aufbereitungsformen: Tabellarische Übersichten zum Überleben und zu den beobachteten Verlaufereignissen, Kaplan-Meier-Kurven und Coxmodelle. Ohne genauere Beachtung der jeweils beschriebenen Kohorte können Vergleiche allerdings irreführend sein. Dies ist an den bereits beschriebenen Kohorten der Feldstudie in Tabelle 1.7.1 gut zu erkennen. So liegt das relative Überleben der epidemiologischen Kohorte nach fünf Jahren bei 78,4% (vgl. auch Abb. 1.7.2). Bei Reduktion des Kollektives auf primär operierte Patientinnen ohne primäre Metastasierung und ohne ein Mehrfachmalignom vor bzw. synchron mit der Diagnose Mammakarzinom steigt das relative Survival auf 85,1% (vgl. auch Abb. 1.7.5). Für die fiktive, am besten mit Studien vergleichbare Kohorte ergibt sich sogar ein relatives 5-Jahres-Überleben von 87,1% (vgl. auch Abb. 1.7.8).

**Tab. 1.7.1:** Verlaufereignisse bei einem medianen Follow-up von 5 Jahren

	epidemiologische Kohorte		primär operierte Kohorte, primär M0		primär operierte Kohorte, primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron		„fiktive“ Kohorte <sup>a</sup>		primär operierte Kohorte, ohne pTis, pT4d		„St. Gallen“ Kohorte	
	n=3320		n=3034		n=2681		n=1548		n=3026		n=2513	
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)
Lokalrezidiv	11,4	(380)	10,6	(322)	10,1	(270)	9,2	(142)	10,3	(313)	10,2	(256)
Lymphknotenrezidiv	3,6	(121)	3,5	(106)	3,5	(95)	3,2	(50)	3,7	(112)	3,7	(92)
Fernmetastase, ggf. einschl. M1	20,5	(682)	14,1	(428)	13,6	(365)	12,0	(185)	19,4	(586)	14,6	(366)
(primär M1)	6,8	(227)	-		-		-		5,6	(170)	-	
verstorben	22,0	(730)	17,6	(533)	16,4	(439)	10,5	(163)	21,0	(636)	17,6	(443)
5-Jahres Gesamtüberleben*	71,4%		76,4%		77,9%		84,6%		72,3%		76,1%	
relatives 5-Jahres-Überleben**	78,4%		83,9%		85,1%		87,1%		79,6%		83,5%	

\* Kaplan-Meier-Schätzer

\*\* das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (Gesamt-) Überleben und dem erwarteten Überleben einer zur Normalbevölkerung bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte; das relative Überleben ist somit eine Schätzung für das tumorspezifische Überleben

<sup>a</sup> die „fiktive“ Studienkohorte ergibt sich unter Berücksichtigung der in Studien üblichen Ausschlusskriterien (z.B. Sonderfälle, M1, Mehrfachmalignom, Alter über 70 Jahre, Komorbidität)

Da das Überleben der genannten Kohorten vor allem von der prozentualen Verteilung der wichtigsten Prognosefaktoren abhängig ist, sind Analysen stratifiziert nach diesen Faktoren auch für Vergleiche mit der Literatur und für die Patientenaufklärung erforderlich. Dabei sind insbesondere Aufbereitungen der Kollektive mit und ohne primäre Metastasierung sowie mit und ohne Mehrfachmalignome zu unterscheiden.

Wie in den Abbildungen 1.7.3 und 1.7.6 wirkt sich dies bei den prognostisch günstigen pT1-Befunden kaum aus. Erkennbar wird der Überlebensunterschied bereits bei pT2-Tumoren und zunehmend bei pT3/4-Tumoren mit wachsendem Anteil der primären Metastasierung bei den größeren Tumoren in der epidemiologischen Kohorte (der M1-Anteil bei pT1-Tumoren beträgt 2,4%, bei pT2 5,3%, bei pT3 11,5% und bei pT4 38,6%).

Vergleichbare Überlebensunterschiede zwischen den Kohorten lassen sich auch bei der Betrachtung nach dem wichtigsten Prognosefaktor, der Anzahl der befallenen Lymphknoten, erkennen (Abb. 1.7.4 und Abb. 1.7.7). Hier ist insbesondere auf den Vergleich der beiden pNX-Gruppen zu verweisen. Da bei primärer Metastasierung zunehmend auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet wird, enthält die pNX-Untergruppe der epidemiologischen Kohorte bereits 20,3% primäre M1-Befunde. Sie zeigt daher im relativen Überleben einen wesentlich ungünstigeren Verlauf als die pNX-Untergruppe der primär operierten, nicht primär metastasierten Einfachkarzinome, deren Kurvenverlauf sich dem der pN0-Untergruppe bereits annähert.

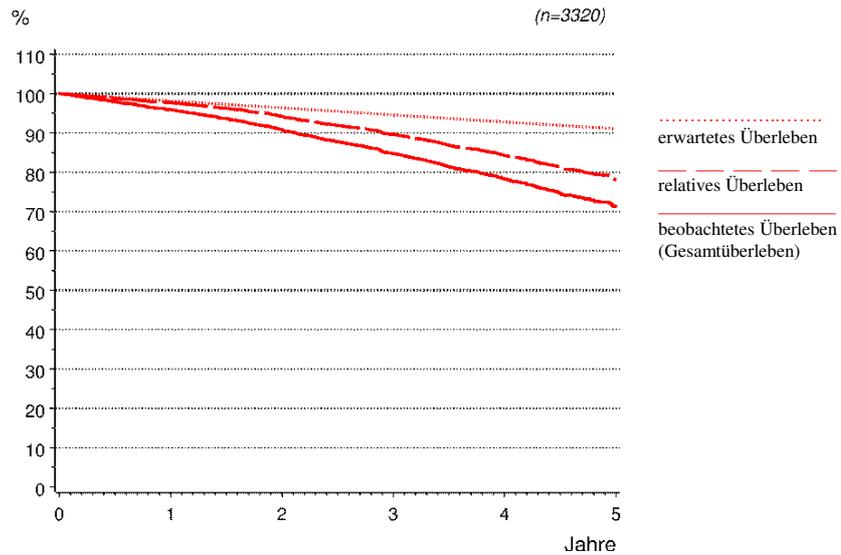


Abb. 1.7.2: Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben der epidemiologischen Kohorte

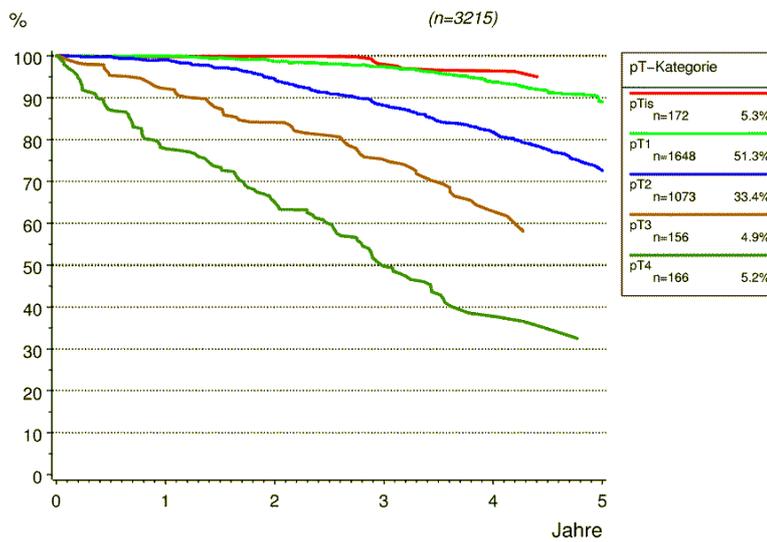


Abb. 1.7.3: Relatives Überleben der epidemiologischen Kohorte in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

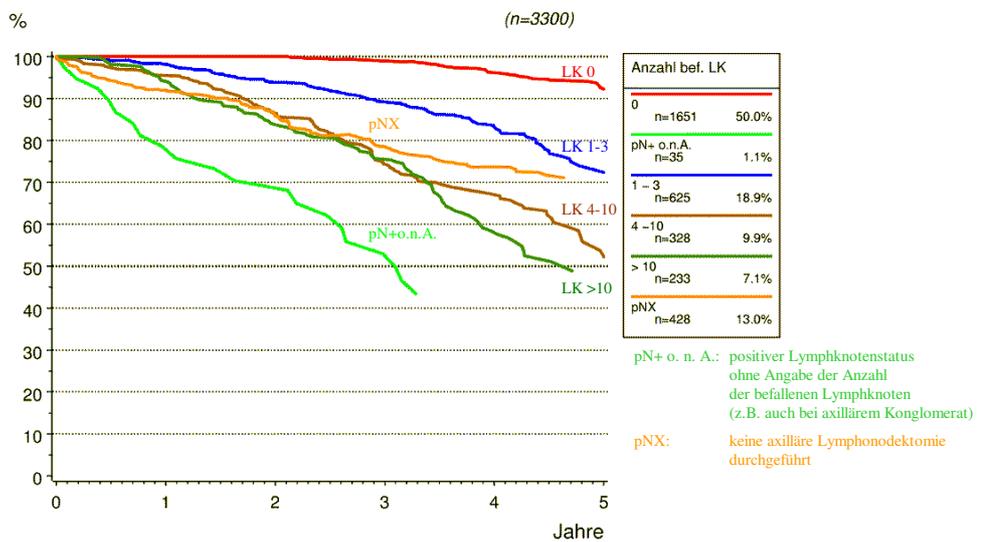
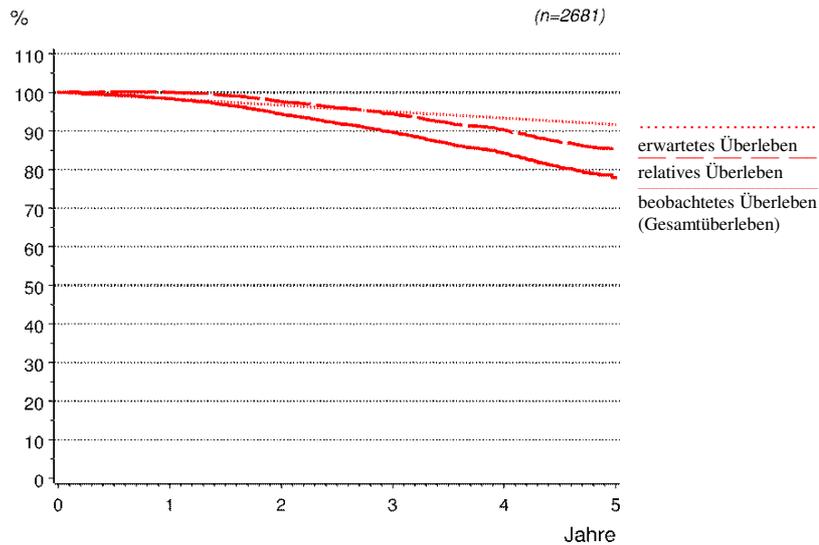
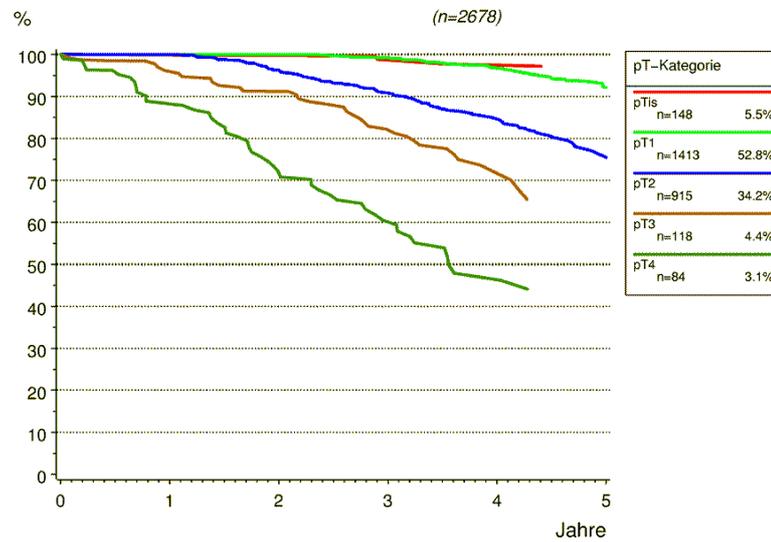


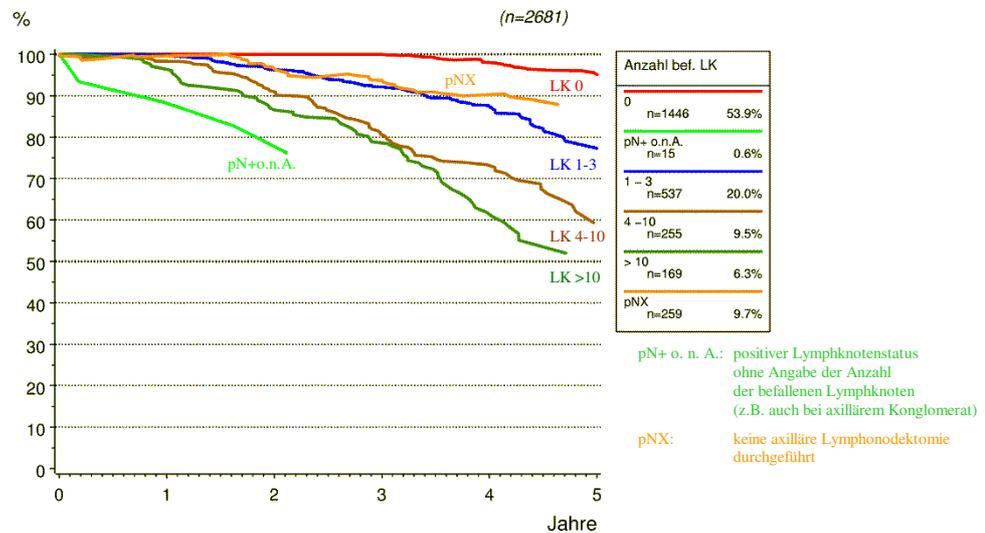
Abb. 1.7.4: Relatives Überleben der epidemiologischen Kohorte in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK)



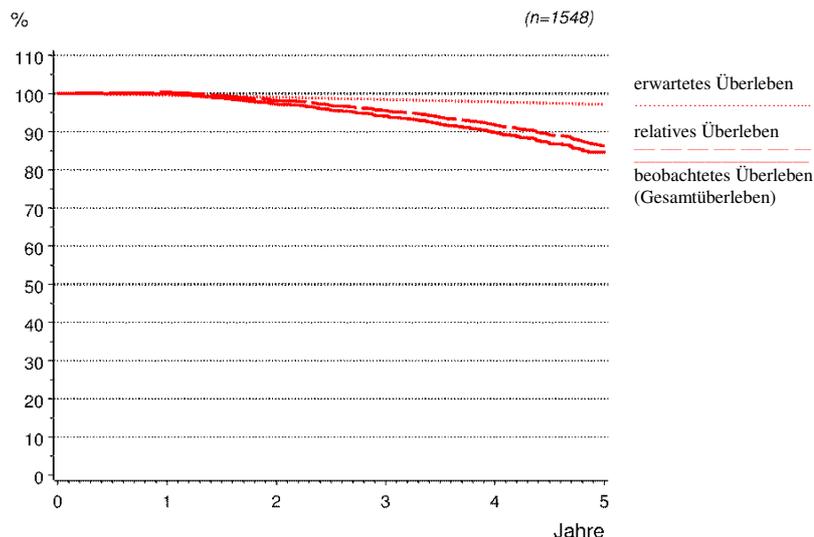
**Abb. 1.7.5:** Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben primär operierter Einfachkarzinome\*  
(\* primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron)



**Abb. 1.7.6:** Relatives Überleben der primär operierten Einfachkarzinome\*  
in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (\* primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron)



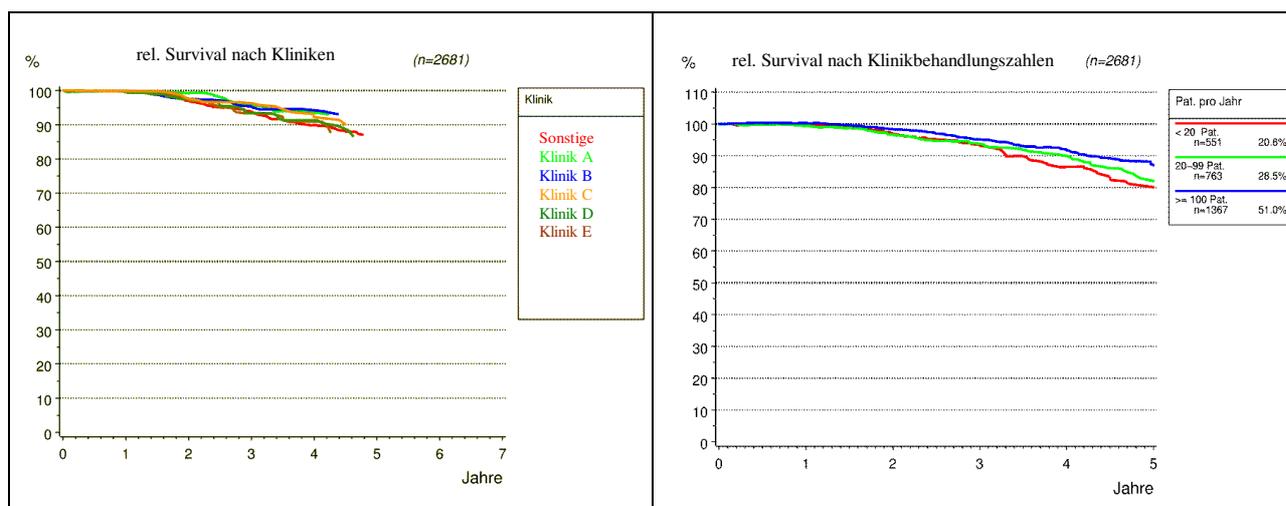
**Abb. 1.7.7:** Relatives Überleben der primär operierten Einfachkarzinome\*  
in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK)  
(\* primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron)



**Abb. 1.7.8:** Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben einer „fiktiven“ Studienkohorte\*

(\* die „fiktive“ Studienkohorte ergibt sich unter Berücksichtigung der in Studien üblichen Ausschlusskriterien wie z.B. Ausschluss von Sonderfällen, M1, Mehrfachmalignomen vorher oder synchron, Alter über 70 Jahre, Komorbidität)

In Abbildung 1.7.9 ist für die fünf großen Kliniken und für die Zusammenfassung aller anderen Kliniken zu Sonstige sowie für die Klinikgruppen nach Behandlungszahlen das relative Überleben aufbereitet, nachdem alle nicht Operierten, M1-Befunde und Patientinnen mit einem Mehrfachmalignom vor oder synchron mit dem Mammakarzinom ausgeschlossen wurden. Auch ohne multivariate Analysen lässt sich bereits die Vergleichbarkeit der Langzeitergebnisse zwischen den einzelnen Kliniken ablesen. Die Relevanz der Survivalunterschiede zwischen den Klinikgruppen nach Behandlungszahlen ist mit multivariaten Analysen zu prüfen (siehe Kapitel 1.7.3).



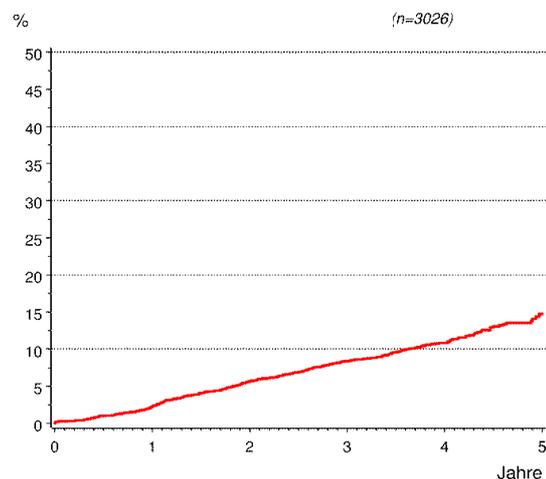
**Abb. 1.7.9:** Relatives Überleben der primär operierten Einfachkarzinome\* für einzelne Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

(\* primär M0, ohne Mehrfachmalignom vorher oder synchron)

## 1.7.2 Outcome der lokalen Behandlung

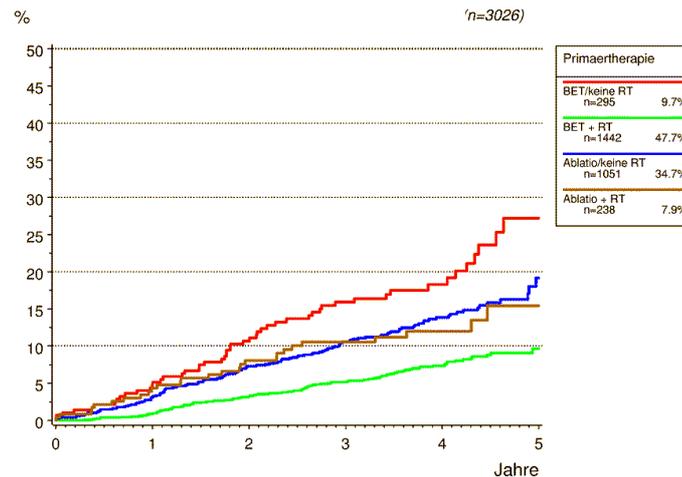
Auch wenn das Lokalrezidiv quoad vitam nur einen geringen Einfluss hat, ist es wegen der Abhängigkeit von der Leitlinien-Compliance, insbesondere der Anwendung der adjuvanten Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation, ein wichtiger Qualitätsindikator der lokalen Primärtherapie. Zusätzlich ist zu beachten, dass Lokalrezidive wegen der Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung oft sogar psychisch belastender sind als die Primärdiagnose.

Die Basis der folgenden Analysen bildet - wie bei der Bewertung des operativen Eingriffs und der Strahlentherapie (vgl. Kapitel 1.5.2 und 1.5.3) - das Kollektiv der 3026 primär operierten Patientinnen (ohne inflammatorische oder in situ Karzinome). In Tabelle 1.7.1 war allerdings die geringe Abhängigkeit der Lokalrezidivraten von der Kohortendefinition zu beobachten. Besonders ist jedoch zu beachten, dass Lokalrezidivraten stets nur im Zusammenhang mit der medianen Beobachtungszeit der überlebenden Patientinnen zu interpretieren sind. Auch die Abhängigkeit vom Schätzverfahren (z.B. prozentuale Angabe oder Kaplan-Meier Verfahren) spielt eine Rolle. Im Feldstudienkollektiv ergibt sich bei einem medianen Follow-up von fünf Jahren für das Kollektiv der 3026 Patientinnen ein Prozentsatz von 10,3% (Tab. 1.7.1), während der Kaplan-Meier Schätzer knapp 14,8% belegt (Abb. 1.7.10).



**Abb. 1.7.10:** Lokalrezidivrate (Kaplan-Meier Schätzer)

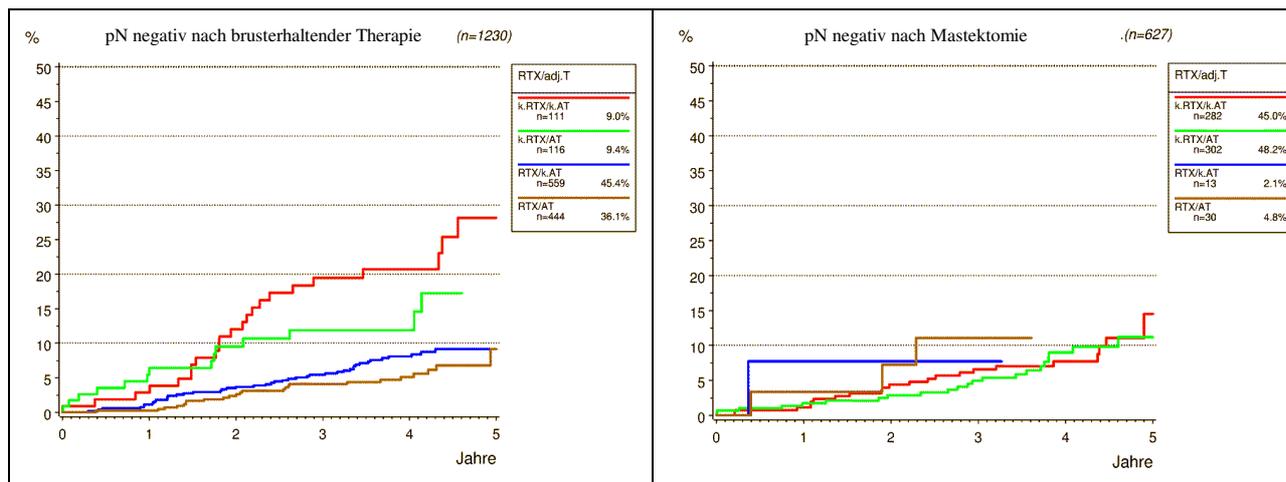
Besonders aussagekräftig sind Stratifizierungen nach dem Operationsverfahren und der Strahlentherapie (Abb. 1.7.11). Die bekannten Zusammenhänge werden durch die zwei Extreme belegt: Nach der Kaplan-Meier-Schätzung ergibt sich für die Untergruppe „brusterhaltende Therapie und Bestrahlung“ eine Lokalrezidivrate von 9,7% und 27,2% für die Untergruppe der brusterhaltend operierten Patientinnen ohne Bestrahlung (jeweils für die mediane Beobachtungsdauer von fünf Jahren). Ein Einfluss der Strahlentherapie auf die Lokalrezidivrate nach Mastektomie ist hier zunächst kaum zu erkennen.



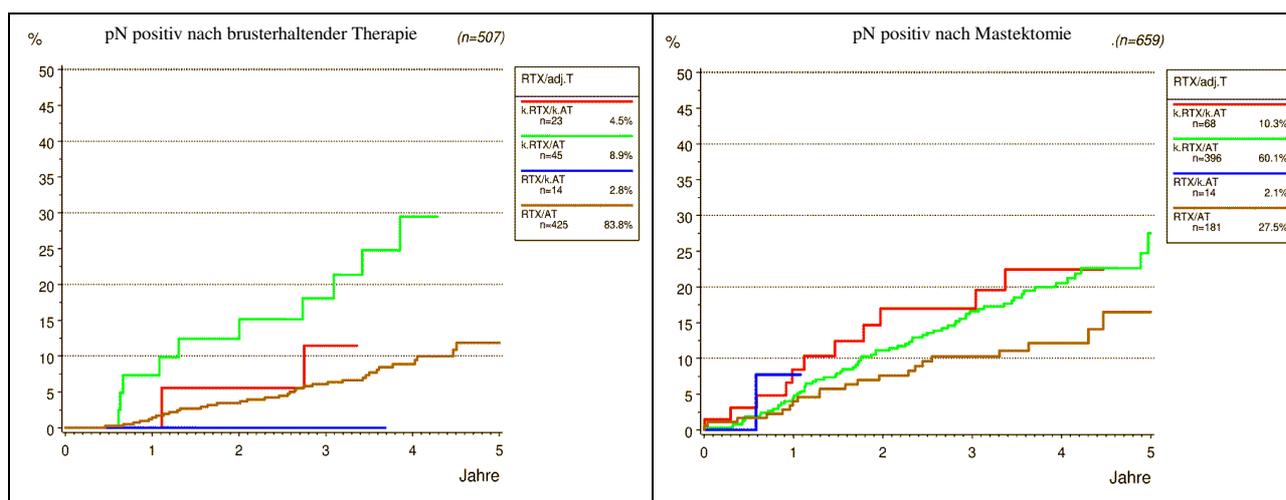
**Abb. 1.7.11:** Lokalrezidivraten (Kaplan-Meier Schätzer) in Abhängigkeit vom Operationsverfahren (BET/Mastektomie) und von der Strahlentherapie (RT)

Bei einer Unterteilung der beiden Operationsverfahren nach dem Nodalstatus und der zusätzlichen Berücksichtigung der adjuvanten Systemtherapie (Abb. 1.7.12 und Abb. 1.7.13) ergibt sich für die brusterhaltend operierte Untergruppe eine vergleichbare Aussage, allerdings mit der Tendenz zum hohen Rezidivrisiko bei nodal positiven Befunden trotz adjuvant systemischer Therapie. Noch deutlicher wird die Abhängigkeit des Lokalrezidivrisikos vom Nodalstatus in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen.

Die Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und der Lokalrezidivrate sind multivariat in Tabelle 1.7.14 dargestellt. Bei den Klinikvergleichen ergeben sich für die Zielvariable „Lokalrezidiv“ zwar keine signifikanten Unterschiede im Globaltest, was aber mit der geringen Anzahl der Zielereignisse (also der Lokalrezidive) zusammenhängen dürfte. Zudem ist eine sehr unterschiedliche Kooperation der Kliniken bei der Folgerhebung der Verlaufsmeldungen festzustellen. Die Pathologien übermitteln die Progressionsbefunde erst seit 1996 und zum Teil noch unvollständig. Da Lokalrezidive kaum einen Einfluss auf das Überleben haben gibt es auch kein zusätzliches Kontrollkriterium für die Vollständigkeit.



**Abb. 1.7.12:** Lokalrezidivraten (Kaplan-Meier Schätzer) in Abhängigkeit von der Strahlentherapie (RTX) und der adjuvanten Systemtherapie (AT) bei pN negativ für zwei Untergruppen (BET und Mastektomie)



**Abb. 1.7.13:** Lokalrezidivraten (Kaplan-Meier Schätzer) in Abhängigkeit von der Strahlentherapie (RTX) und der adjuvanten Systemtherapie (AT) bei pN positiv für zwei Untergruppen (BET und Mastektomie)

Mit dieser Einschränkung bezüglich der Vollständigkeit ist auch die Signifikanz der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen zu beurteilen. Hier zeigt sich zwar ein grenzwertig signifikantes Ergebnis, allerdings zugunsten der mittleren Klinikgruppe. Damit wird in der Tendenz also nicht die High-Volume-Gruppe ausgezeichnet.

**Tab. 1.7.14:** Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Lokalrezidiv ± Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable Lokalrezidiv n=2622		Zielvariable Lokalrezidiv mit Berücksichtigung klinischer Einrichtungen n=2622		Zielvariable Lokalrezidiv mit Berücksichtigung von Klinikgruppen n=2622	
	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>biologische Parameter</i>						
Alter		<0,0001**		<0,0001**		<0,0001**
Prämenopause bzw. < 50 J.	Referenz		Referenz		Referenz	
Postmenopause bzw. 50-69 J.	0,48	<0,0001	0,47	<0,0001	0,48	<0,0001
Postmenopause bzw. ≥ 70 J.	0,61	0,0045	0,60	0,0031	0,63	0,0066
pT-Kategorie		<0,0001**		<0,0001**		<0,0001**
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	1,07	0,6508	1,08	0,6108	1,08	0,6043
pT3/4	2,36	<0,0001	2,42	<0,0001	2,35	<0,0001
pN-Kategorie		<0,0081**		0,0100**		0,0112**
pN0	Referenz		Referenz		Referenz	
pN positiv, 1-3 befallene LK	1,04	0,8090	1,02	0,9070	1,03	0,8693
pN positiv, 4-10 befallene LK	1,51	0,0395	1,50	0,0414	1,53	0,0319
pN positiv, > 10 befallene LK	2,08	0,0007	2,02	0,0012	2,01	0,0012
pN X	1,23	0,4052	1,33	0,2489	1,17	0,5181
Grading (G)		<0,0004**		0,0006**		0,0006**
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	2,11	0,0186	2,12	0,0183	2,10	0,0193
G3	3,03	0,0006	3,02	0,0007	3,00	0,0007
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	1,61	0,0028	1,61	0,0028	1,62	0,0023
peritumoröse Lymphangiosis						
L0 / LX	Referenz		Referenz		Referenz	
L1	1,56	0,0081	1,58	0,0068	1,60	0,0068
Multiplizität (m)						
nicht vorhanden	Referenz		Referenz		Referenz	
vorhanden	1,40	0,0187	1,33	0,0488	1,37	0,0268
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
primäre Fernmetastasierung	*		*		*	
<i>Therapien</i>						
Operationsverfahren						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	0,58	0,0016	0,62	0,0061	0,60	0,0025
Bestrahlung						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	0,42	<0,0001	0,43	<0,0001	0,43	<0,0001
adjuvante systemische Therapie	*		*		*	
			Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>Kliniken</i>						
klinische Einrichtungen				0,1074** n.s. <sup>a</sup>		
alle anderen Kliniken			Referenz			
Klinik A			0,89	0,4965		
Klinik B			0,84	0,4490		
Klinik C			1,68	0,0148		
Klinik D			0,96	0,8676		
Klinik E			1,17	0,5181		
<i>Klinikgruppen</i>						
Klinikgruppen nach Anzahl der Feldstudien-Patientinnen /Jahr						0,0260** s. <sup>b</sup>
≥ 100 Patientinnen (n=5)					Referenz	
20 – 99 Patientinnen (n=16)					0,78	0,1181
< 20 Patientinnen (n=168)					1,27	0,1166

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 3026 Patientinnen (primär operiert, ohne in situ und ohne inflammatorische Karzinome)

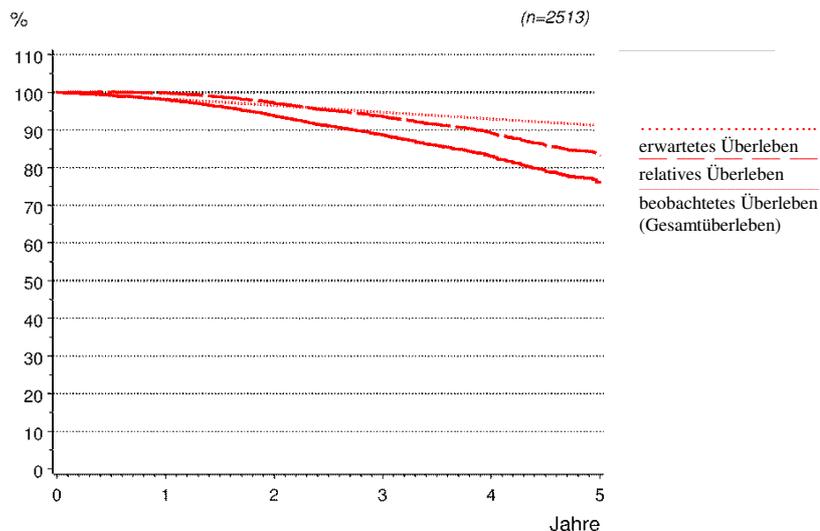
<sup>a</sup> klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

<sup>b</sup> Klinikgruppen im Simultantest signifikant

### 1.7.3 Outcome der adjuvant systemischen Therapie

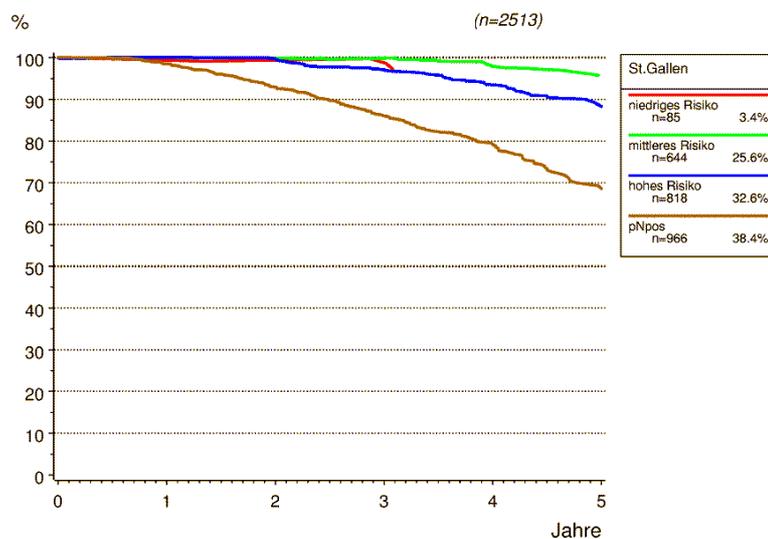
Langzeitergebnisse sind auch in Abhängigkeit von der Umsetzung der empfohlenen adjuvanten Therapie zu betrachten, denn laut Literatur hat von den therapeutischen Maßnahmen die adjuvant systemische Therapie den größten Einfluss auf das Überleben.

#### 1.7.3.1 Überleben der „St. Gallen“ Kohorte und der verschiedenen Risikogruppen



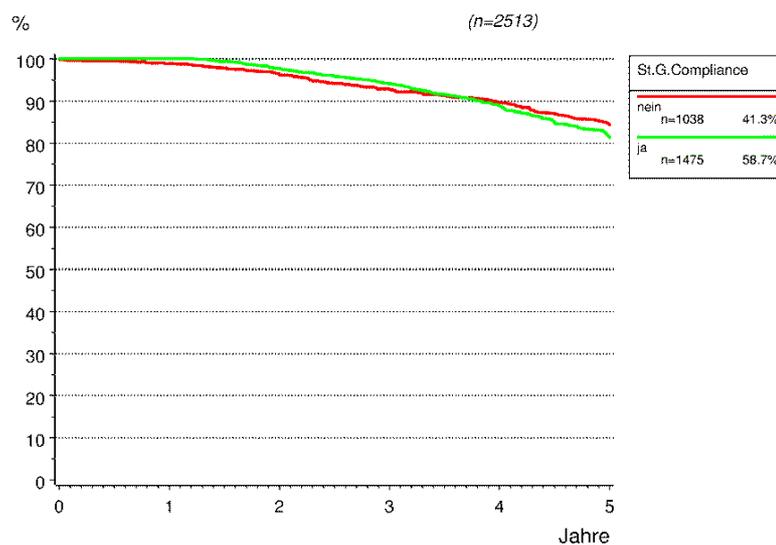
**Abb. 1.7.15:** Gesamt-, relatives und erwartetes Überleben der „St. Gallen“ Kohorte

Betrachtet man zunächst die vier Risikogruppen nach St. Gallen ergibt sich für die pN positiv Gruppe ein relatives 5-Jahres-Überleben von 69,3%. In der pN negativen Gruppe setzt sich die Untergruppe mit hohem Risiko mit einem 5-Jahres-Überleben von 89,3% von Untergruppen mit mittlerem und niedrigem Risiko ab.



**Abb. 1.7.16:** Relatives Überleben in Abhängigkeit der Risikogruppen nach St. Gallen

Welchen Einfluss hat nun die „St.Gallen-Compliance“, also die Umsetzung der Therapieempfehlungen zur adjuvant systemischen Therapie (vgl. Kapitel 1.5.4), auf das Überleben? Abbildung 1.7.17 zeigt das relative Überleben der „St. Gallen“ Kohorte stratifiziert in die beiden Untergruppen mit und ohne Behandlung entsprechend den adjuvanten Therapieempfehlungen nach „St. Gallen“. Das relative 3-Jahres-Überleben der Compliance-Gruppe liegt bei 92,9% und der Nicht-Compliance-Gruppe bei 94,2%. Auch die Kurvenverläufe über den ganzen Zeitraum zeigen nahezu keinen Unterschied des Überlebens in den beiden Gruppen.



**Abb. 1.7.17:** Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“

Wie sieht der Einfluss der „St.Gallen-Compliance“ auf das Überleben innerhalb der Risikogruppen aus (Abb. 1.7.18 bis 1.7.20)?

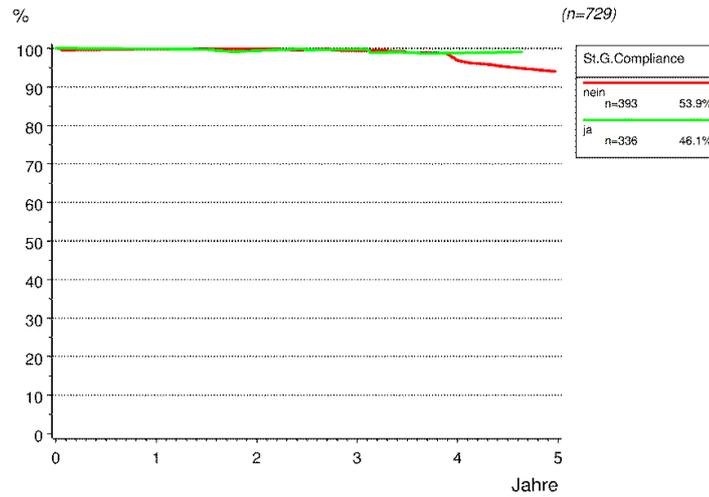
Werden die Gruppen mit niedrigem und intermediärem Risiko zusammengefasst, so ergibt sich kein Unterschied in Abhängigkeit von der empfohlenen Systemtherapie für das Feldstudienkollektiv (Abb. 1.7.18). Für die Untergruppe pN negativ mit hohem Risiko bringt die adäquate Systemtherapie einen Anstieg der relativen 5-Jahres-Überlebensrate um 5% absolut (Abb. 1.7.19). In der Gruppe mit positiven Lymphknoten beträgt die Differenz im fünften Jahr fast 10% (7,8% Unterschied absolut) (Abb. 1.7.20). Dies ist das Bild, das die Literatur erfolgreich vermittelt hat. In der gesamten „St. Gallen“ Kohorte ist aber, wie beschrieben (Abb. 1.7.17), kein Effekt einer Compliance-Einhaltung zu erkennen. Wie ist dies zu erklären?

Dies liegt an der Besetzung der verschiedenen Schichten. 748 von 1475 Patientinnen der Compliance-Gruppe sind pN positiv (50,7%) und haben ein relatives 3-Jahres-Überleben von knapp 90% (89,0%), die Patientinnen mit einem pN negativen Befund der Compliance-Gruppe erreichen fast 100% (99,2% und 100,3%), was für die gesamte „St.Gallen“ Kohorte ein relatives 3-Jahres-Überleben von ca. 95% (94,2% für die Compliance-Gruppe) ergibt.

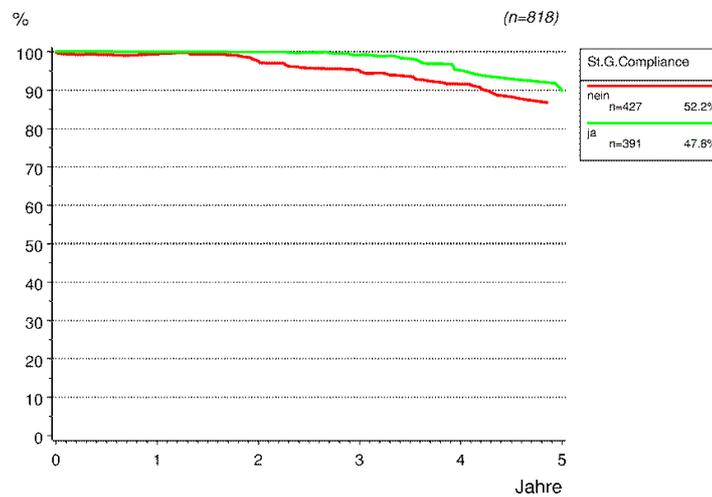
Da nur 21% (218 von 1038) der Nicht-Compliance-Gruppe pN positiv sind und noch ein relatives 3-Jahres-Überleben von 76,0% aufweisen, die restlichen 79% (427 + 393) der nodal negativen Patientinnen aber fast ein relatives 3-Jahres-Survival von 98% (95,3% und 99,6%) zeigen, ergeben sich ebenfalls ca. 95% (92,9% für die Nicht-Compliance-Gruppe).

Dies bedeutet also eine Survival-Differenz von 1,3% (absolut) im Gesamtkollektiv der „St. Gallen“ Kohorte zwischen der Compliance-Gruppe und der Nicht-Compliance-Gruppe. Der Einfluss der empfohlenen Systemtherapie ist im Gesamtkollektiv somit kaum mehr nachweisbar. Der adjuvanten Therapie wird also nur eine schichtspezifische Betrachtung gerecht.

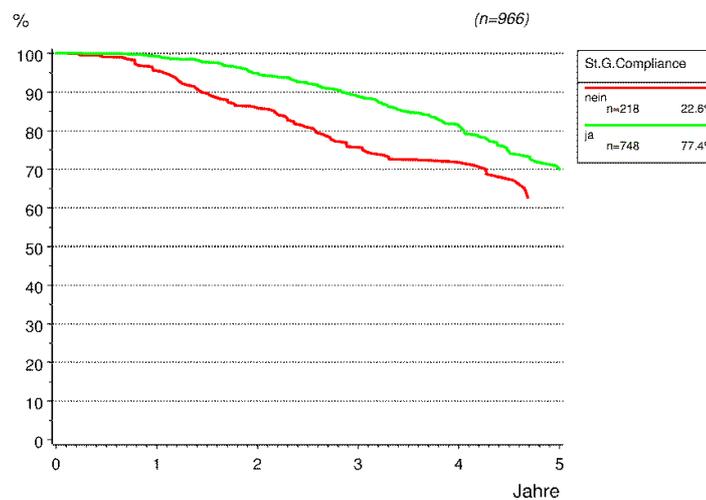
Wenn die Compliance in der pN positiv Gruppe niedriger wäre (z.B. nur 50%), würde im Gesamtkollektiv die Kurve der Compliance-Gruppe (mit einem geringeren Anteil an prognostisch ungünstigeren Tumoren) einen besseren Verlauf zeigen und die Kurve der Nicht-Compliance-Gruppe (mit einem höheren Anteil an prognostisch ungünstigeren Tumoren) einen schlechteren. Schon nach drei Jahren würde dann die Kurve der Nicht-Compliance-Gruppe die 90% Überlebensrate unterschreiten oder mit anderen Worten: Wenn die Compliance-Raten in der pN positiv und in der pN negativen Gruppe in einer ähnlichen Größenordnung liegen würden, würde sich der Unterschied im Überleben auch für das Gesamtkollektiv der „St. Gallen“ Kohorte deutlicher darstellen.



**Abb. 1.7.18:** Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit niedrigem oder intermediärem Risiko



**Abb. 1.7.19:** Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit hohem Risiko



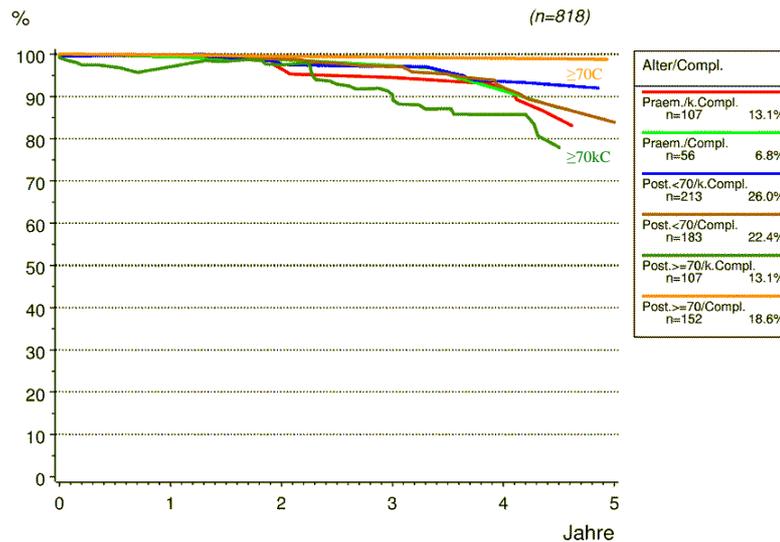
**Abb. 1.7.20:** Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN positiv

Im Folgenden wird das Überleben in den beiden größten Risikogruppen, der Hochrisikogruppe bei negativem Lymphknotenstatus und der Patientinnengruppe mit positiven Lymphknoten differenzierter betrachtet.

### **1.7.3.2 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten negativ mit hohem Risiko**

Wie in Kapitel 3.5.4 beschrieben ist die Umsetzung der Therapieempfehlungen nach „St. Gallen“ stark altersabhängig (Compliance-Rate in der gesamten Untergruppe „nodal negativ, Risiko hoch“ 47,8%, in der Prämenopause 34,4%, in der Postmenopause zwischen 50 und 69 Jahre 46,2% und in der Postmenopause ab dem 70sten Lebensjahr 58,7%; vgl. Tab. 1.5.15). Wirken in den beiden Altersgruppen unter 70 Jahre günstige Prognosefaktoren einer Umsetzung noch entgegen (da in der Untergruppe mit negativem Lymphknotenstatus bei zusätzlichen günstigen Prognosefaktoren wohl die Entscheidung zur adjuvanten systemischen Therapie, insbesondere zur Chemotherapie besonders schwer fällt), so ist der günstige Prognosefaktor „positiver Hormonrezeptorstatus“ vor allem in der Altersgruppe ab dem 70sten Lebensjahr der einzige Faktor, der eine „St.Gallen-Compliance“ fördert. In der Untergruppe „Lymphknoten negativ, Risiko hoch“ sind somit in der Altersgruppe ab 70 Jahre in der Compliance-Gruppe prognostisch besonders günstige Tumoren, in der Nicht-Compliance-Gruppe prognostisch ungünstigere Tumoren. In den beiden jüngeren Altersgruppen ist es eher umgekehrt.

Dieser Selektionsmechanismus spiegelt sich in den Überlebenskurven wider (Abb. 1.7.21). Insgesamt ist in der Untergruppe pN negativ mit hohem Risiko der Survival-Unterschied zwischen der Compliance-Gruppe und der Nicht-Compliance-Gruppe vergleichsweise gering mit einer Differenz der relativen 3-Jahres-Überlebensrate von 3,9% und der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 5% (jeweils absolut). In den beiden Altersgruppen unter 70 Jahre ist dieser geringe Benefit der Therapie-Compliance durch die Besetzung mit ungünstigeren Prognosefaktoren aufgehoben. In der Altersgruppe ab 70 Jahre wird der Überlebensvorteil in der Compliance-Gruppe durch die Besetzung mit günstigeren Prognosefaktoren hingegen verstärkt. So zeigt sich in der letzt genannten Altersgruppe ein Survival-Unterschied im dritten Jahr von 10,6% (absolut) zwischen der Compliance-Gruppe (relatives 3-Jahres-Überleben 102,1%) und der Nicht-Compliance-Gruppe (relatives 3-Jahres-Überleben 91,5%) bzw. ein Unterschied von absolut 18,2% mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 99,2% in der Compliance-Gruppe und 81% in der Nicht-Compliance-Gruppe.



**Abb. 1.7.21:** Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN negativ mit hohem Risiko jeweils für die Altersgruppe < 50, 50-69,  $\geq$  70 Jahre

Die unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen Alter und Prognosefaktoren sowie Therapie erfordern für die drei Altersgruppen getrennte multivariate Analysen. Für die Risikogruppe pN negativ mit hohem Risiko sind die Cox-Regressionsmodelle für die beiden besser besetzten, postmenopausalen Altersgruppen (50 bis 69 Jahre und ab 70 Jahre) in den Tabellen 1.7.22 und 1.7.23 aufgeführt.

Das Modell ohne Berücksichtigung von einzelnen Kliniken oder Klinikgruppen zeigt in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahre (Tab. 1.7.22) als einzige unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben die pT-Kategorie und das Grading. Die Therapie-Compliance oder das Operationsverfahren spielen keine Rolle.

In der Altersgruppe ab dem 70sten Lebensjahr (Tab. 1.7.23) wird ein schlechteres Gesamtüberleben für Patientinnen ohne axilläre Lymphonodektomie und nach Mastektomie (somit meist ohne Bestrahlung) deutlich. Die Therapie-Compliance (in dieser Altersgruppe vor allem mittels Hormontherapie) ist signifikant protektiv. Hier scheinen mit den therapeutischen Faktoren (Unterlassung der axillären Lymphonodektomie, Mastektomie ohne Strahlentherapie, „Non-Compliance“ bezüglich der adjuvanten systemischen Therapie) Surrogatparameter für eine ausgeprägtere Komorbidität vorzuliegen.

Überlebensunterschiede zwischen einzelnen Kliniken (hier die fünf größten im Vergleich zu allen anderen Kliniken) oder zwischen Klinikgruppen nach Behandlungszahlen lassen sich in der multivariaten Analyse nicht belegen.

**Tab. 1.7.22:** Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN negativ mit hohem Risiko für die Altersgruppe 50-69 Jahre ± Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable Überleben		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung klinischer Einrichtungen		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung von Klinikgruppen	
	n=387***	n=387	n=387	n=387	n=387	n=387
	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>biologische Parameter</i>						
pT-Kategorie		0,0049**		0,0084**		0,0044**
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	2,12	0,0442	1,90	0,0902	1,95	0,0775
pT3/4	6,46	0,0015	6,16	0,0022	6,87	0,0011
pN-Kategorie						
pN0	Referenz		Referenz		Referenz	
pNX	*		*		*	
Grading (G)						
G1/2	Referenz		Referenz		Referenz	
G3	2,77	0,0119	3,01	0,0073	2,93	0,0085
Hormonrezeptorstatus (HR)	*		*		*	
histologische Kriterien						
peritumoröse Lymphangiosis	*		*		*	
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
<i>Therapien</i>						
Operationsverfahren						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		*	
Bestrahlung						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
„St.Gallen-Compliance“	*		-		-	
			Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>Kliniken</i>						
klinische Einrichtungen				0,3709**		
alle anderen Kliniken			Referenz	n.s. <sup>a</sup>		
Klinik A			1,27	0,5472		
Klinik B			0,28	0,0874		
Klinik C			0,56	0,3581		
Klinik D			0,40	0,3681		
Klinik E			0,95	0,9490		
<i>Klinikgruppen</i>						
Klinikgruppen nach Anzahl der Feldstudien-Patientinnen /Jahr						0,3511**
≥ 100 Patientinnen (n=5)					Referenz	n.s. <sup>b</sup>
20 – 99 Patientinnen (n=16)					1,15	0,7122
< 20 Patientinnen (n=168)					1,84	0,1503

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

- nicht im Modell, da einzelne Kliniken oder Klinikgruppen im Modell

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 396 Patientinnen (postmenopausal bzw. 50-69 Jahre) von 818 (LK negativ, Risiko hoch) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

<sup>b</sup> Klinikgruppen im Simultantest nicht signifikant

**Tab. 1.7.23:** Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN negativ mit hohem Risiko für die Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre  $\pm$  Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable Überleben		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung klinischer Einrichtungen		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung von Klinikgruppen	
	n=254***	n=254	n=254	n=254	n=254	n=254
	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>biologische Parameter</i>						
pT-Kategorie						
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	*		*		*	
pT3/4	*		*		*	
pN-Kategorie						
pN0	Referenz		Referenz		Referenz	
pNX	2,69	<0,0001	3,23	<0,0001	2,59	0,0001
Grading (G)	*		*		*	
Hormonrezeptorstatus (HR)	*		*		*	
histologische Kriterien						
peritumoröse Lymphangiosis	*		*		*	
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
<i>Therapien</i>						
Operationsverfahren						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	2,33	0,0012	2,14	0,0070	2,09	0,0055
Bestrahlung						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
„St.Gallen-Compliance“	0,50	0,0041	-		-	
			Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>Kliniken</i>						
klinische Einrichtungen				0,3292** n.s. <sup>a</sup>		
alle anderen Kliniken			Referenz			
Klinik A			0,60	0,2104		
Klinik B			0,38	0,1040		
Klinik C			2,00	0,3633		
Klinik D			1,35	0,5383		
Klinik E			1,32	0,6108		
<i>Klinikgruppen</i>						
Klinikgruppen nach Anzahl der Feldstudien-Patientinnen /Jahr						0,3430** n.s. <sup>b</sup>
$\geq 100$ Patientinnen (n=5)					Referenz	
20 – 99 Patientinnen (n=16)					1,17	0,5945
< 20 Patientinnen (n=168)					1,56	0,1505

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

- nicht im Modell, da einzelne Kliniken oder Klinikgruppen im Modell

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

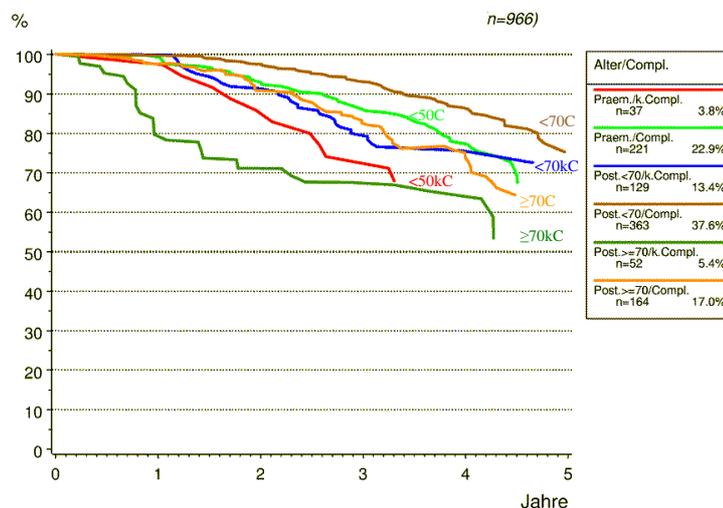
\*\*\* ausgehend von 259 Patientinnen (postmenopausal bzw.  $\geq 70$  Jahre) von 818 (LK negativ, Risiko hoch) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

<sup>b</sup> Klinikgruppen im Simultantest nicht signifikant

### 1.7.3.3 Untergruppe nach St. Gallen: Lymphknoten positiv

Bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus ist die Umsetzung der leitlinienadäquaten Therapie insgesamt höher (Compliance-Rate 77,4%) als bei negativem Lymphknotenstatus (Compliance-Rate 47,8%) und ist ebenfalls abhängig von der Altersgruppe. Zusätzliche Prognosefaktoren zeigen jedoch im Vergleich zu Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus einen zum Teil umgekehrten Einfluss. In den beiden Altersgruppen unter 70 Jahre wirken bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall günstige Prognosefaktoren einer leitliniengerechten Therapie eher entgegen. Bei nodal positiven Patientinnen wird aufgrund günstiger Prognosefaktoren in der Prämenopause die Therapieentscheidung nicht und in der Postmenopause (50 bis 69 Jahre) zugunsten einer leitliniengerechten Therapie gefördert. Bei befallenen Lymphknoten in der Altersgruppe ab 70 Jahre wird ebenfalls – hier allerdings wie bei negativem Lymphknotenstatus – bei günstigem Hormonrezeptorbefund häufiger leitlinienkonform systemisch behandelt. Dies bedeutet, dass bei positivem Lymphknotenstatus vor allem in der Postmenopause (sowohl zwischen 50 und 69 Jahren als auch ab dem 70sten Lebensjahr) Patientinnen, die entsprechend den Konsensus-Konferenzen von St. Gallen adjuvant systemisch therapiert werden, häufiger prognostisch günstigere Tumoren aufweisen. Die Überlebenskurven in Abbildung 1.7.24 zeigen somit einen Überlebensvorteil für die Compliance-Gruppen, in erster Linie aber aufgrund günstigerer Prognosefaktoren (außer für prämenopausale Patientinnen).



**Abb. 1.7.24:** Relatives Überleben in Abhängigkeit von der „St.Gallen-Compliance“ bei pN positiv jeweils für < 50, 50-69, ≥ 70 Jahre

Für die prämenopausale Altersgruppe ist aufgrund der geringen Besetzung eine Aussage zum Nutzen einer leitlinienkonformen Therapie schwierig zu treffen. Für die beiden postmenopausalen Altersgruppen zeigt sich nach multivariater Analyse (Tab. 1.7.25 und 1.7.26) kein Überlebensvorteil aufgrund einer „St.Gallen-Compliance“.

Überlebensunterschiede zwischen einzelnen Kliniken oder zwischen Klinikgruppen nach Behandlungszahlen lassen sich in der multivariaten Analyse wie in der nodal negativen Gruppe auch für nodal positive Patientinnen nicht nachweisen.

**Tab. 1.7.25:** Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN positiv für die Altersgruppe 50-69 Jahre ± Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable Überleben		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung klinischer Einrichtungen		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung von Klinikgruppen	
	n=479***	n=479	n=479	n=479	n=479	n=479
	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>biologische Parameter</i>						
pT-Kategorie		0,0021**		0,0021**		0,0017**
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	2,07	0,0063	2,09	0,0059	2,07	0,0060
pT3/4	3,01	0,0006	3,10	0,0007	3,11	0,0005
pN-Kategorie		0,0039**		0,0028**		0,0046**
pN positiv, 1-3 befallene LK	Referenz		Referenz		Referenz	
pN positiv, 4-10 befallene LK	1,57	0,0795	1,46	0,1405	1,56	0,0840
pN positiv, > 10 befallene LK	2,42	0,0009	2,51	0,0006	2,41	0,0010
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	2,60	<0,0001	2,80	<0,0001	2,66	<0,0001
Grading (G)	*		*		*	
histologische Kriterien						
peritumoröse Lymphangiosis	*		*		*	
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
<i>Therapien</i>						
Operationsverfahren						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		*	
Bestrahlung						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
„St.Gallen-Compliance“	*		-		-	
			Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>Kliniken</i>						
klinische Einrichtungen				0,1522** n.s. <sup>a</sup>		
alle anderen Kliniken			Referenz			
Klinik A			0,59	0,0789		
Klinik B			1,50	0,1817		
Klinik C			0,83	0,6769		
Klinik D			0,65	0,2564		
Klinik E			0,75	0,4921		
<i>Klinikgruppen</i>						
Klinikgruppen nach Anzahl der Feldstudien-Patientinnen /Jahr						0,5211** n.s. <sup>b</sup>
≥ 100 Patientinnen (n=5)					Referenz	
20 – 99 Patientinnen (n=16)					1,22	0,4139
< 20 Patientinnen (n=168)					1,32	0,3254

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

- nicht im Modell, da einzelne Kliniken oder Klinikgruppen im Modell

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 492 Patientinnen (postmenopausal bzw. 50-69 Jahre) von 966 (LK positiv) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

<sup>b</sup> Klinikgruppen im Simultantest nicht signifikant

**Tab. 1.7.26:** Proportional-Hazard-Regressionsmodell nach Cox für die Zielvariable Überleben bei pN positiv für die Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre  $\pm$  Berücksichtigung einzelner Kliniken und Klinikgruppen nach Behandlungszahlen

Parameter	Zielvariable Überleben		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung klinischer Einrichtungen		Zielvariable Überleben mit Berücksichtigung von Klinikgruppen	
	n=209***	n=209	n=209	n=209	n=209	n=209
	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>biologische Parameter</i>						
pT-Kategorie		<0,0001**		<0,0001**		<0,0001**
pT1	Referenz		Referenz		Referenz	
pT2	2,05	0,0284	2,06	0,0288	2,04	0,0297
pT3/4	4,20	<0,0001	4,29	<0,0001	4,19	<0,0001
pN-Kategorie						
pN positiv, 1-3 befallene LK	Referenz		Referenz		Referenz	
pN positiv, 4-10 befallene LK	*		*		*	
pN positiv, > 10 befallene LK	*		*		*	
Hormonrezeptorstatus (HR)						
HR positiv	Referenz		Referenz		Referenz	
HR negativ	2,11	0,0056	2,07	0,0072	2,07	0,0068
Grading (G)		0,0435**		0,0325**		0,0330**
G1	Referenz		Referenz		Referenz	
G2	10,60	0,0196	12,06	0,0140	11,41	0,0162
G3	12,28	0,0133	13,97	0,0094	13,56	0,0102
histologische Kriterien						
peritumoröse Lymphangiosis	*		*		*	
Multiplizität (m)	*		*		*	
ext. / präd. intraduktale Komp.	*		*		*	
<i>Therapien</i>						
Operationsverfahren						
brusterhaltende Therapie	Referenz		Referenz		Referenz	
Mastektomie	*		*		*	
Bestrahlung						
nicht durchgeführt	Referenz		Referenz		Referenz	
durchgeführt	*		*		*	
„St.Gallen-Compliance“	*		-		-	
			Relatives Risiko	p-Wert	Relatives Risiko	p-Wert
<i>Kliniken</i>						
klinische Einrichtungen				0,4627**		
alle anderen Kliniken			Referenz	n.s. <sup>a</sup>		
Klinik A			0,70	0,2630		
Klinik B			1,02	0,9720		
Klinik C			0,35	0,088		
Klinik D			0,87	0,7007		
Klinik E			0,64	0,4056		
<i>Klinikgruppen</i>						
Klinikgruppen nach Anzahl der Feldstudien-Patientinnen /Jahr						0,0938**
$\geq 100$ Patientinnen (n=5)					Referenz	n.s. <sup>b</sup>
20 – 99 Patientinnen (n=16)					1,60	0,0393
< 20 Patientinnen (n=168)					1,08	0,8041

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

- nicht im Modell, da einzelne Kliniken oder Klinikgruppen im Modell

\* nicht im Endmodell, da  $p > 0,05$

\*\* Simultantest

\*\*\* ausgehend von 216 Patientinnen (postmenopausal bzw.  $\geq 70$  Jahre) von 966 (LK positiv) von 2513 („St.Gallen“ Kohorte)

<sup>a</sup> klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

<sup>b</sup> Klinikgruppen im Simultantest nicht signifikant

Die Langzeitergebnisse lassen sich wie folgt **zusammenfassen**:

Bei einem medianen Follow-up von fünf Jahren liegt das *relative Überleben* der epidemiologischen Kohorte bei 78,4%, der „St. Gallen“ Kohorte bei 83,5% und der primär operierten Kohorte ohne primäre Metastasierung und ohne Zweitkarzinome vorher oder synchron bei 85,1%. Für die fiktive, am besten mit Studien vergleichbare Kohorte ergibt sich sogar ein relatives 5-Jahres-Überleben von 87,1%. Das Überleben innerhalb der jeweiligen Kohorten ist erwartungsgemäß stark von den klassischen Prognosefaktoren abhängig.

Die *Lokalrezidivraten* liegen nach einem medianem Follow-up von fünf Jahren für die primär operierte Kohorte, ohne pTis oder pT4d, je nach Schätzverfahren bei 10,3% (Prozentsatz) bzw. 14,8% (Kaplan-Meier Verfahren). Neben günstigen Prognosefaktoren wirken vor allem eine Mastektomie und die postoperative, lokale Strahlentherapie protektiv. Bei den Klinikvergleichen ergeben sich für die Zielvariable *Lokalrezidiv* zwar keine signifikanten Unterschiede im Simultantest, was aber mit der geringen Anzahl der Zielereignisse (also der Lokalrezidive) zusammenhängen dürfte. Der Vergleich zwischen Klinikgruppen nach Behandlungszahlen ergab eine signifikant geringere *Lokalrezidivrate* für die mittlere Klinikgruppe mit einer jährlichen Patientinnenzahl von 20-99 Patientinnen, nicht aber für die High-Volume-Gruppe mit 100 und mehr Patientinnen pro Jahr.

Das *Outcome der adjuvanten systemischen Therapie* zeigt zunächst, bei schichtspezifischer Betrachtung, in der Untergruppe der pN negativen Patientinnen mit hohem Risiko einen Unterschied der relativen 5-Jahres-Überlebensrate um absolut 5%, in der Untergruppe der pN positiven Patientinnen um 7,8% bei leitlinienkonformer Therapie entsprechend den Empfehlungen nach St. Gallen. Unterschiede im Umsetzungsverhalten der Therapieempfehlungen legen jedoch nach Altersgruppen getrennte multivariate Analysen nahe. Für die beiden postmenopausalen Altersgruppen zeigt sich nach multivariater Analyse kein Überlebensvorteil einer „St.Gallen-Compliance“, mit Ausnahme für die 70 Jahre und älteren Patientinnen in der nodal negativ Gruppe mit hohem Risiko. Hierfür scheint jedoch die „Komorbidität“, für die „Nicht-Compliance“ ein Surrogatkriterium sein könnte, verantwortlich zu sein. Die entsprechenden Daten für eine Adjustierung bezüglich der „Komorbidität“ sind allerdings nicht ausreichend verfügbar. Für die prämenopausale Altersgruppe ist aufgrund der geringen Besetzung eine Aussage zum Nutzen einer leitlinienorientierten Therapie nur bedingt möglich.

Überlebensunterschiede zwischen einzelnen Kliniken oder zwischen Klinikgruppen nach Behandlungszahlen lassen sich in der multivariaten Analyse weder für Patientinnen mit einem negativen noch mit einem positiven Lymphknotenstatus belegen.

## 1.8 Ergebnisse der Lebensqualitätsbefragung

Die stets geforderte Mitwirkung der Patienten bei den Therapieentscheidungen braucht als Entscheidungsbasis das Wissen um den Nutzen und die Folgen der Behandlungen aus der Sicht der Patienten. Zum einen möchten Patienten ihre Probleme ansprechen, zum Teil auch ihre Dankbarkeit zum Ausdruck bringen. Zum anderen sollten Kliniken die mit ihren Therapiestrategien erreichte Lebensqualität ihrer Patienten auch kennen, um diese stärker im Versorgungsalltag zu berücksichtigen. Beides ist überzeugend in der Feldstudie belegt worden.

Wenn eine Einverständniserklärung der Patientinnen während der Primärtherapie im Krankenhaus eingeholt worden war, wurde diesen Patientinnen in regelmäßigen Abständen ein Lebensqualitätsfragebogen zugeschickt. Von 1131 Patientinnen mit einem „informed consent“ haben 990 (das entspricht einer Responstrate von 88%) mindestens einen Bogen beantwortet. Patientinnen mit primärer Metastasierung oder ab Progressionszeitpunkt im Verlauf wurden nicht in die Analysen einbezogen, so dass bis zum fünften Jahr 243 Patientinnen von den Lebensqualitätsanalysen ausgeschlossen wurden. In den Querschnittanalysen konnten im ersten Jahr 852 Lebensqualitätsfragebögen ausgewertet werden, im zweiten 769, im dritten 492, im vierten 475 und im fünften 257. Für Längsschnittanalysen müssen in jedem Jahr die Angaben derselben Patientinnen verfügbar sein, was die Patientinnenzahl einschränkt. Auch in den Längsschnittanalysen wurden Antwortbögen von Patientinnen mit einem primären M1-Befund oder ab Progression nicht berücksichtigt. So haben von den Patientinnen ohne Metastasen bzw. ohne progredientes Verlaufereignis 686 einen Bogen im ersten und zweiten Jahr beantwortet, 404 im ersten, zweiten und dritten Jahr, 209 jährlich vom ersten bis zum vierten Jahr und nur noch 19 Patientinnen kontinuierlich über 5 Jahre.

Die klinischen und demographischen **Charakteristika dieses Kollektives** sind in Tabelle 1.8.1 zusammengestellt. Die Verteilung der drei Altersgruppen unter 50 Jahre, 50-69 Jahre und ab 70 Jahre entsprach mit 22,8%, 57,1% und 20,1% nicht ganz der bevölkerungsbezogenen Erhebung (22,2%, 49,8% und 28,0%). Dementsprechend zeigen auch die Prognosefaktoren etwas günstigere Verteilungen. Da aber nach Aussagen der rekrutierenden Ärzte praktisch keine angesprochene Patientin die Mitwirkung abgelehnt hat, dürften die Antworten repräsentativ die Situation der Patientinnen in der Region widerspiegeln.

**Tab. 1.8.1:** Klinische und demographische Charakteristika der Patientinnen mit Angaben zur Lebensqualität

Klinische und demographische Charakteristika	n=990 <sup>a</sup>	(%)
<i>Basisdaten</i>		
Alter		
Prämenopause bzw. < 50 Jahre	226	(22,8)
Postmenopause bzw. 50-69 Jahre	565	(57,1)
Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre	199	(20,1)
pT-Kategorie		
pTis	51	(5,3)
pT1	549	(56,6)
pT2	304	(31,3)
pT3	37	(3,8)
pT4	29	(3,0)
pN-Kategorie (befallene Lymphknoten)		
pN0	583	(60,0)
pN positiv	323	(33,2)
pNX (keine axilläre Lymphonodektomie)	66	(6,8)
Anzahl untersuchter Lymphknoten (LK)		
1-9 untersuchte LK	65	(7,2)
10-20 untersuchte LK	614	(68,9)
> 20 untersuchte LK	215	(23,9)
<i>Primärtherapie</i>		
operative Therapie		
brusterhaltende Therapie (BET)	567	(57,4)
Mastektomie	421	(42,6)
Strahlentherapie		
Strahlentherapie durchgeführt	587	(59,3)
adjuvante systemische Therapie <sup>b</sup>		
Chemotherapie	238	(24,0)
Hormontherapie	467	(47,2)
<i>Komorbidität und demographische Aspekte</i>		
Medikamenteneinnahme <sup>c</sup> zur Behandlung	518	(52,3)
von		
Herz-Kreislauferkrankung	373	(37,7)
Schilddrüsenerkrankung*	153	(15,4)
Magenprobleme	102	(10,3)
Kreislaufprobleme	67	(6,8)
Allergien	61	(6,2)
Diabetes	50	(5,1)
demographische Aspekte		
verheiratet	623	(62,9)
berufstätig	327	(33,0)
Schulabschluss: mittlere Reife oder Abitur	474	(51,4)
privat versichert	206	(20,9)

<sup>a</sup> LQ-Kohorte: Patientinnen mit mindestens einem beantworteten Lebensqualitätsfragebogen

<sup>b</sup> Kombinationen doppelt aufgeführt

<sup>c</sup> Mehrfachnennungen möglich; bei Medikamenteneinnahme zur Behandlung einer oder mehrerer der genannten Erkrankungen (n=518) wurde eine Komorbidität dokumentiert

\* der hohe Prozentsatz dürfte sich aufgrund des endemischen Jodmangels im Erhebungsgebiet ergeben

Die Tabellen 1.8.2 und 1.8.3 zeigen die Mittelwerte der von 0 bis 100 normierten Scorepunkte der verschiedenen Lebensqualitätsdimensionen sowohl für die Querschnitt- (Tab. 1.8.2) als auch für die Längsschnittanalysen (Tab. 1.8.3). Ein höherer Wert steht hierbei jeweils für eine bessere Lebensqualität. Scorewertdifferenzen von 10 oder 20 und mehr werden als klinisch relevant erachtet.

In Tabelle 1.8.2 sind neben den Ergebnissen der Feldstudie (**Querschnitterhebungen**) in der ersten Spalte die Referenz-Daten einer Querschnittsstudie für den Lebensqualitätsfragebogen „EORTC QLQ-C30“, nämlich aus einer Zufallsstichprobe der deutschen Bevölkerung (Werte der weiblichen Probanden) ausgewiesen. Im Vergleich hierzu ist die so genannte „Globale Lebensqualität“ nicht wesentlich geringer, in den differenzierteren Fragen der einzelnen Lebensqualitätsbereiche kommen die Unterschiede aber dann deutlich zum Ausdruck. So liegen in allen fünf Funktionsebenen im ersten Jahr nach Diagnose die Werte um über 10 Punkte unter den Referenz-Daten. In den Bereichen einzelner Symptome bezüglich Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe und Schlafstörungen sowie im finanziellen Bereich wurden ebenfalls um über 10 Scorepunkte geringere Werte ermittelt. Insgesamt zeigt sich in drei Bereichen Rollenfunktion, Fatigue und Schlafstörungen (jeweils Unterschiede von über 20 Scorepunkten) die größte Diskrepanz zur nicht an Krebs erkrankten weiblichen „Normalbevölkerung“.

Neben den standardisierten Fragen der EORTC wurden auch zu einer Reihe persönlicher Themen geschlossene Fragen gestellt, welche - in Anlehnung an den EORTC-Fragebogen – mehrklassige Antwortmöglichkeiten zuließen. Aus den Antworten wurden dann ebenfalls Scorepunkte von 0 bis 100 berechnet. Erwartungsgemäß zeigen sich bei der Beurteilung der eigenen Attraktivität bzw. des eigenen „Erscheinungsbildes“ aber auch im Bereich der Lebensgewohnheiten bis hin zur Unsicherheit im Alltagsleben doch große Einschnitte der Lebensqualität. Bemerkenswert sind die Ergebnisse zu den Fragen nach Ängsten und Sorgen. „Haben Sie sich Sorgen gemacht“ war eine Frage der Funktionsebene „emotionales Befinden“ des EORTC QLQ-C30 und „Haben Sie sich Sorgen um Ihre künftige Gesundheit gemacht“ war eine zusätzliche, differenzierte Frage. Trotz günstiger Prognose (über 90% der Patientinnen mit einem pTis-, pT1- oder pT2-Befund und alle ohne primäre Metastasierung oder progredientes Verlaufereignis, siehe Tab. 1.8.1) ist die Lebensqualität fast aller Patientinnen sehr stark durch Ängste bzw. Sorgen eingeschränkt.

**Tab. 1.8.2:** Mittelwerte der Scorepunkte<sup>a</sup> der verschiedenen Lebensqualitätsdimensionen ein bis fünf Jahre nach Diagnose (Querschnittanalysen)

Lebensqualitätsdimensionen		Scorepunkte im 1. Jahr n=852	Scorepunkte im 2. Jahr n=769	Scorepunkte im 3. Jahr n=492	Scorepunkte im 4. Jahr n=475	Scorepunkte im 5. Jahr n=257
<i>Lebensqualitätsbereiche nach Fragen der EORTC<sup>b</sup></i>	<i>Vergleichs- werte<sup>c</sup></i>					
<i>Allgemeine Lebensqualität</i>						
globale Lebensqualität	69,2	61,3	66,0	66,3	65,8	65,8
<i>Funktionsebenen</i>						
Rollenfunktion	86,6	61,2	70,3	69,6	71,3	71,2
emotionales Befinden	76,3	59,0	63,1	65,9	65,7	67,4
soziale Funktion	90,3	74,2	80,4	80,9	81,6	82,7
körperliche Funktion	88,7	78,2	80,6	79,0	81,9	81,6
kognitive Funktion	90,1	76,9	78,0	77,5	76,8	76,2
<i>Symptome</i>						
Schmerzen	82,8	69,2	74,1	73,0	73,7	73,5
Fatigue	80,5	55,5	62,0	63,1	63,4	63,2
Übelkeit / Erbrechen	96,4	91,6	95,1	94,6	95,4	93,2
Appetit	93,7	85,8	90,2	89,9	90,2	90,5
Konstipation	95,7	86,0	88,6	87,1	87,3	90,2
Diarrhö	96,9	92,9	91,8	91,7	91,4	90,5
Dyspnoe	90,9	75,3	76,3	74,7	78,1	75,9
Schlafstörungen	80,9	57,0	58,6	60,8	59,0	60,4
<i>Finanzsituation</i>						
finanzielle Schwierigkeiten	93,7	79,8	82,6	84,6	85,1	85,3
<i>persönliche Themen</i>						
<i>Body Image</i>						
sich anziehend / weiblich fühlen		79,5	83,1	82,9	83,8	83,6
eigenes „Erscheinungsbild“		53,6	55,7	57,1	56,0	56,0
sich „ganz“ fühlen		73,6	74,9	75,8	75,6	75,6
zufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis		72,5	70,3	70,4	69,6	68,7
Narbe (Aussehen / Schmerzen / Empfindungsstörungen)		77,2	79,1	79,1	79,8	79,5
<i>Lifestyle</i>						
Lebensgewohnheiten		77,0	77,5	76,0	76,9	75,2
sich unsicher fühlen		78,9	81,4	81,5	81,0	81,5
Kontakt mit anderen Menschen		94,4	94,8	94,7	93,7	95,1
<i>Weiteres</i>						
Sorgen um die künftige Gesundheit		47,8	57,6	59,0	59,3	62,2
Einfluss auf die Partnerbeziehung		48,6	44,5	46,2	44,5	46,1
Einfluss auf die Sexualität		43,2	42,0	43,4	43,9	42,5
sexuelle Aktivität		21,6	24,0	23,3	22,6	21,3

<sup>a</sup> die Scorewerte sind auf 100 normiert; je höher ein Wert ist, desto besser ist die Lebensqualität (also desto besser ist die jeweilige Funktion, desto geringer ist ein negatives Symptom oder desto geringer ist eine sonstige Problematik)

<sup>b</sup> EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer

<sup>c</sup> Referenz-Daten für den Lebensqualitätsfragebogen „EORTC QLQ-C30“ (Werte der weiblichen Probanden), erhoben in einer Zufallsstichprobe der deutschen Bevölkerung von R. Schwarz & A. Hinz (Eur J Cancer 2001; 37:1345-1351 [186])

Zu den vorgestellten Querschnittanalysen zeigen die in Tabelle 1.8.3 dargestellten **Längsschnitterhebungen** vergleichbare Ergebnisse. Die Scorepunkte sind geringfügig, aber nicht relevant höher. Im Verlauf ist ein klarer Trend zu erkennen, dass mit zunehmendem Abstand von der Diagnose und der Primärtherapie die Lebensqualität in fast allen Bereichen höher eingestuft wird. Die stärksten Verbesserungen ergeben sich im Verlauf vom ersten zum zweiten Jahr. Im Bereich der Funktionsskalen zeigen die Rollenfunktion und das emotionale Befinden die niedrigsten Ausgangswerte und erreichen im Verlauf von vier Jahren die größten Verbesserungen. Die kognitive Funktion hingegen zeigt die geringste Variabilität über die Zeit. Auch vier der acht Symptomskalen (Schmerzen, Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Appetit) werden im Lauf der Zeit besser. Sorgen um die künftige Gesundheit können offensichtlich nur langsam abgebaut werden. Bemerkenswert ist, dass der Einfluss auf die Partnerbeziehung der einzige Bereich ist, in dem sich signifikant eine Verschlechterung der Beziehung einstellt.

Der Unterschied der Scorepunkte im vierten Jahr der 209 Patientinnen (Tab. 1.8.3) mit einem im Verlauf von vier Jahren jährlich beantworteten Fragebogen und aller 475 Patientinnen (Tab. 1.8.2), die im vierten Jahr einen Bogen übermittelt haben (die später zu antworten begonnen oder einen Fragebogen auch zunächst ein, zwei oder drei Jahre nicht ausgefüllt haben) ist sehr gering. Die Ergebnisse der Lebensqualitätserhebung im Verlauf dürften deshalb eine realistische Schätzung für die Brustkrebspatientinnen in der Region München sein.

**Tab. 1.8.3:** Mittelwerte der Scorepunkte<sup>a</sup> der verschiedenen Lebensqualitätsdimensionen im Verlauf der ersten vier Jahre nach Diagnose (Längsschnittanalysen)

Lebensqualitätsdimensionen	1.	2.	1.	2.	3.	1.	2.	3.	4.
	Jahr	Jahr	Jahr	Jahr	Jahr	Jahr	Jahr	Jahr	Jahr
	n=686		n=404			n=209			
<i>Lebensqualitätsbereiche nach Fragen der EORTC<sup>b</sup></i>									
<i>Allgemeine Lebensqualität</i>									
globale Lebensqualität	62,1	65,7 <sup>e</sup>	62,9	67,4	67,6 <sup>e</sup>	62,8	66,6	66,1	66,7 <sup>c</sup>
<i>Funktionsebenen</i>									
Rollenfunktion	62,6	70,3 <sup>e</sup>	62,4	70,0	71,2 <sup>e</sup>	63,5	70,0	71,2	72,1 <sup>e</sup>
emotionales Befinden	59,7	63,0 <sup>e</sup>	58,8	63,5	66,6 <sup>e</sup>	57,5	62,4	65,0	66,3 <sup>e</sup>
soziale Funktion	75,3	80,5 <sup>e</sup>	76,5	79,9	82,2 <sup>e</sup>	75,7	78,9	80,3	81,2 <sup>e</sup>
körperliche Funktion	78,9	80,6 <sup>d</sup>	79,0	80,3	79,5	79,0	79,9	78,6	82,2 <sup>c</sup>
kognitive Funktion	77,1	77,9	77,8	79,3	78,8	75,4	76,7	76,3	74,7
<i>Symptome</i>									
Schmerzen	70,9	74,3 <sup>e</sup>	71,5	74,9	73,7 <sup>d</sup>	71,6	74,4	73,0	74,9
Fatigue	56,3	61,5 <sup>e</sup>	56,5	62,4	63,5 <sup>e</sup>	55,7	61,3	62,9	62,6 <sup>e</sup>
Übelkeit / Erbrechen	92,2	95,0 <sup>e</sup>	92,4	94,7	95,1 <sup>e</sup>	91,3	94,4	94,8	96,0 <sup>e</sup>
Appetit	87,6	90,1 <sup>d</sup>	87,9	90,7	90,3 <sup>e</sup>	86,8	89,9	89,8	88,8
Konstipation	86,4	88,7	86,2	88,8	87,1 <sup>c</sup>	84,9	88,6	86,3	87,8 <sup>c</sup>
Diarrhö	92,9	91,4	93,3	91,2	92,4	91,6	91,1	91,4	91,1
Dyspnoe	74,7	75,9	75,3	74,8	75,4	75,2	74,8	75,7	77,0
Schlafstörungen	57,0	57,8	58,0	59,9	60,5	57,0	56,3	57,3	59,1
<i>Finanzsituation</i>									
finanzielle Schwierigkeiten	81,1	83,1	81,6	83,0	85,2 <sup>c</sup>	80,0	80,9	83,1	84,6
<i>persönliche Themen</i>									
<i>Body Image</i>									
sich anziehend / weiblich fühlen	80,4	82,8 <sup>e</sup>	81,5	82,3	82,8	82,1	82,6	82,6	84,3
eigenes „Erscheinungsbild“	54,7	55,7 <sup>c</sup>	53,6	55,6	57,4 <sup>d</sup>	55,5	56,5	58,3	55,6 <sup>c</sup>
sich „ganz“ fühlen	74,0	74,4	74,2	75,0	75,6	75,2	76,7	74,4	75,4
zufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis	72,9	69,8	71,8	70,9	70,2	72,1	73,0	70,6	70,9
Narbe (Aussehen / Schmerzen / Empfindungsstörungen)	77,5	78,9 <sup>c</sup>	75,6	78,7	78,7	77,2	79,0	79,6	80,5
<i>Lifestyle</i>									
Lebensgewohnheiten	77,0	77,1	76,7	75,3	75,3	77,5	75,9	74,3	75,8
sich unsicher fühlen	79,2	81,4	77,8	80,5	82,1	78,4	80,9	82,8	80,5
Kontakt mit anderen Menschen	94,3	94,5	93,9	94,7	94,8	94,3	94,5	94,0	93,5
<i>Weiteres</i>									
Sorgen um die künftige Gesundheit	48,4	57,7 <sup>e</sup>	48,9	58,9	58,8 <sup>e</sup>	49,9	60,1	59,6	59,4 <sup>c</sup>
Einfluss auf die Partnerbeziehung	48,9	44,2 <sup>d</sup>	49,0	48,4	46,6	47,9	44,8	46,3	40,7
Einfluss auf die Sexualität	44,1	41,1	43,7	41,0	42,9	43,4	41,7	42,5	42,7
sexuelle Aktivität	21,2	23,2	22,1	24,4	23,2	20,8	23,6	22,8	22,9

<sup>a</sup> die Scorewerte sind auf 100 normiert; je höher ein Wert ist, desto besser ist die Lebensqualität (also desto besser ist die jeweilige Funktion, desto geringer ist ein negatives Symptom oder desto geringer ist eine sonstige Problematik)

<sup>b</sup> EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer

<sup>c</sup> p < 0,05; auffällige Werte auf dem Signifikanzniveau von <sup>d</sup> p < 0,01 und <sup>e</sup> p < 0,001 dunkelgrau unterlegt

## Welche Faktoren zeigen nun einen **Einfluss auf die verschiedenen Bereiche der Lebensqualität?**

Erwartungsgemäß ergaben sich für die jüngeren Patientinnen bei der körperlichen Funktion über den gesamten Zeitraum signifikant bessere Werte. Die Angaben zum emotionalen Befinden und zur sozialen Funktion waren für die jüngeren Patientinnen dagegen signifikant schlechter. Auch im Verlauf blieben bei den jüngeren Patientinnen das emotionale Befinden und die soziale Funktion in den ersten zwei Jahren signifikant schlechter. Insgesamt zeigte sich jedoch ein klarer Trend, dass mit zunehmendem Abstand zur Primärtherapie die Lebensqualität von allen Altersgruppen, vor allem aber von den jüngeren Patientinnen, in allen Bereichen höher eingestuft wird.

Unabhängig vom Alter spielen bei der Einschätzung der Lebensqualität auch Komorbidität und demographische Aspekte eine Rolle. So gaben Patientinnen ohne eine Begleiterkrankung (ermittelt über die jeweilige Medikamenteneinnahme, siehe Tab. 1.8.1) in fast allen Funktionsbereichen eine bessere Lebensqualität an. Für verheiratete Patientinnen wurden im Wesentlichen im Bereich der Rollenfunktion höhere Scorewerte ermittelt.

Zu den spezifischen Einschränkungen der Brustkrebskrankung gehören die Armbeschwerden, vor allem als Folge der axillären Lymphonodektomie. Einschränkung der Armbeweglichkeit und / oder Armlymphödeme sind die Ursachen dieser Armprobleme. 47% Armprobleme (397 von 852 Patientinnen) im ersten Jahr, 44% (336/769) im zweiten Jahr, 40% (198/492) im dritten Jahr, 38% (182/475) im vierten Jahr und ebenfalls 38% (97/257) im fünften Jahr gehören – in der Region München – zum klinischen Outcome. Konsistent über die fünf Jahre waren die Lebensqualitäts-Scorewerte in den meisten Lebensqualitätsdimensionen signifikant niedriger für Patientinnen mit Armbeschwerden im Vergleich zu Patientinnen ohne Armprobleme. Patientinnen ab dem 70sten Lebensjahr waren allerdings weniger betroffen.

Auch wenn insgesamt die Behandlung und Betreuung durch Ärzte und Pfleger von den Patientinnen sehr positiv beurteilt wurde, lassen die differenzierten Fragen zur Arzt-Patienten-Kommunikation Optimierungsreserven erkennen. 58% der Frauen wünschten sich den Arzt mehr als Gesprächspartner und 49% einen Psychologen, Priester, Sozialarbeiter oder eine Person des Pflegepersonals. 45% der Patientinnen bemängelten einen nicht abgedeckten Kommunikationsbedarf bzw. eine „unklare Kommunikation“ und bezeichneten die erhaltene

Information zum Zeitpunkt der Diagnose als unverständlich und vielleicht deshalb als nicht ausführlich genug. 17 von 27 „Lebensqualitäts-Variablen“ waren signifikant schlechter in dieser Gruppe mit „unklarer Kommunikation“.

Die Lebensqualitätsdaten zeigen auch, dass Brustkrebspatientinnen unter größeren psychischen Belastungen leiden als Patientinnen mit einer anderen Krebserkrankung. Beim Vergleich der Brustkrebspatientinnen mit Betroffenen nach Rektumkarzinom berichteten Brustkrebspatientinnen trotz besserer Prognose mehr emotionale Probleme sowie Schlafstörungen. Diese Unterschiede bleiben auch nach Stratifizierung nach Alter und adjuvanter Therapie bestehen.

Eine weiter häufig diskutierte Frage ist der Einfluss des Operationsverfahrens auf die Lebensqualität. Es zeigte sich zunächst ein eher geringer Einfluss des Operationsverfahrens auf die mit dem EORTC-Messinstrument erhobene Lebensqualität. Dies unterstreicht die Notwendigkeit krankheits- und behandlungsspezifische Fragen zu berücksichtigen. Neben den „Body-Image“ Scorewerten zeigten mastektomierte Patientinnen vor allem im Alltagsleben starke Einbußen ihrer Lebensqualität: Lebensgewohnheiten wurden eingeschränkt, die Patientinnen fühlten sich unsicher und auch der Kontakt mit anderen Menschen war erschwert. Auch die beschriebenen negativen Einflüsse auf die Partnerbeziehung waren nur in der mastektomierten Patientinnengruppe signifikant. Die niedrigeren Punktwerte betrafen alle Altersgruppen.

Aufgrund der vielschichtigen Einflüsse auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität wurde mit einer multivariaten Analyse untersucht, welche unabhängigen Prädiktoren die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen in den fünf Jahren nach Diagnose bestimmen. Für jedes Jahr und für jede Dimension wurden die univariat ermittelten Scorewerte median-dichotomisiert und mittels multipler logistischer Regression ausgewertet (Tab. 1.8.4). Unter den prädiktiven Faktoren, auf welche die ärztliche Seite auch einwirken könnte, wurden vor allem Armbeschwerden, Kommunikationsprobleme und die nicht brusterhaltende Therapie als wichtige Einflussfaktoren für eine schlechtere Lebensqualität bestätigt.

Dem stärksten Einflussparameter „Armprobleme“ wurde mit der Frage „Was beeinflusst das Vorhandensein von Armproblemen?“ separat multivariat nachgegangen (Tab. 1.8.5). Neben klinischen Charakteristika war auch hier ein unabhängiger „Einflussfaktor Klinik“ zu erkennen.

**Tab. 1.8.4:** Multiple logistische Regression zur Lebensqualität\*: Signifikante\*\* Prädiktoren ein bis fünf Jahre nach Diagnose (Querschnittsanalysen)

Zielvariablen	Jahr	keine Armprobleme Odds Ratio	klare Kommunikation Odds Ratio	brusterhaltende Therapie Odds Ratio	keine Komorbidität Odds Ratio	Alter < 50 J. (vs. ≥70 J.) Odds Ratio	Alter 50-69 J. (vs. ≥70 J.) Odds Ratio	verheiratet Odds Ratio
<b>Globale Lebensqualität</b>								
	1	3,24	1,43					1,39
	2	2,63	1,54	1,54	1,73			1,46
	3	2,40	1,67			2,46	2,58	
	4	2,88		1,63			1,87	
	5	2,26						
<b>Rollenfunktion</b>								
	1	4,49	1,70					
	2	4,75			1,71			1,61
	3	4,12			1,76		2,86	1,62
	4	5,12			1,78			1,76
	5	3,14			2,30			2,35
<b>emotionales Befinden</b>								
	1	2,50	1,57		1,48	0,47		1,42
	2	2,00	1,66		1,53			
	3	2,68	1,81		2,36			
	4	2,38						
	5	2,01			1,99			
<b>soziale Funktion</b>								
	1	3,04	1,41			0,30	0,51	
	2	2,77		1,94		0,28	0,54	
	3	3,34						
	4	2,81				0,32		
	5	4,39						
<b>körperliche Funktion</b>								
	1	2,59			1,82	3,59	2,06	1,71
	2	2,99			1,65	3,22	2,23	
	3	1,63			2,20	5,55	2,61	
	4	4,07					2,81	
	5	2,37			2,87		3,73	
<b>kognitive Funktion</b>								
	1	2,28						
	2	1,75			1,61			
	3	2,22	1,55		1,92			1,59
	4	2,02	1,53					
	5	1,86			1,91		2,49	
<b>Body Image<sup>a</sup></b>								
	1	2,24	2,13	5,99		0,32	0,52	
	2	1,67	1,67	6,78				
	3	1,96	2,34	5,06		0,33	0,50	
	4	2,14	2,00	6,91				
	5	2,56		7,82				
<b>Sorgen um die künftige Gesundheit</b>								
	1	2,15	1,77			0,40	0,52	
	2	1,84	1,71	1,47				
	3	3,35						
	4	1,76						
	5	2,35			2,34			
<b>Lebensgewohnheiten</b>								
	1	2,56		6,3			0,42	
	2	1,73	1,44	4,15		0,46	0,55	
	3	2,84		4,05			0,51	
	4	2,71		4,27				
	5	3,28		5,20				

\* eine Odds Ratio > 1 bedeutet eine bessere, < 1 eine schlechtere Lebensqualität bezüglich der jeweiligen Lebensqualitätsdimension  
 \*\* signifikant wenn  $p \leq 0,05$  (Werte dunkelgrau unterlegt); zur Vergleichbarkeit wurden für jedes Jahr die gleichen Einflussvariablen (unabhängig von ihrer Signifikanz) simultan im Modell belassen (wobei neben den aufgezählten Variablen Schulbildung u. Berufstätigkeit vereinzelt signifikante Einflüsse zeigten, Versicherungsmodus, pT-Kategorie u. Systemtherapie keine signifikanten Werte aufwiesen)

<sup>a</sup> sich anziehend / weiblich fühlen

**Tab. 1.8.5:** Multiple logistische Regression zu Armbeschwerden unter Berücksichtigung einzelner Kliniken

Parameter	Zielvariable Armprobleme mit Berücksichtigung klinischer Einrichtungen n=886	
	Odds Ratio	p-Wert
Alter		0,002 **
Prämenopause bzw. < 50 Jahre	Referenz	
Postmenopause bzw. 50-69 Jahre	1,09	0,7
Postmenopause bzw. ≥ 70 Jahre	0,50	0,02
Anzahl untersuchter Lymphknoten (LK)		0,002**
0 untersuchte LK (pNX, keine axilläre Lymphonodektomie)	Referenz	
1-9 untersuchte LK	1,97	0,1
10-20 untersuchte LK	2,58	0,003
> 20 untersuchte LK	3,71	0,001
Herz-Kreislaufkrankung / Diabetes		
keine Herz-Kreislaufkrankung und kein Diabetes	Referenz	
Herz-Kreislaufkrankung und / oder Diabetes	1,68	0,002
Berufstätigkeit		
nicht berufstätig	Referenz	
berufstätig	1,54	0,01
pT-Kategorie (Referenz pTis/pT1)		0,4** n.s.*
pT2	1,28	0,2
pT3/4	1,27	0,5
pN-Kategorie (pN negativ vs. pN positiv)	1,02	0,9 n.s.*
Operationsverfahren (BET vs. Mastektomie)	1,30	0,3 n.s.*
Adjuvante Therapie		
Strahlentherapie	1,11	0,2 n.s.*
Chemotherapie	0,97	0,8 n.s.*
Hormontherapie	1,01	0,7 n.s.*
Familienstand (nicht verheiratet vs. verheiratet)	1,11	0,5 n.s.*
Schulbildung (kein Abschluss / Hauptschule vs. mittlere Reife / Abitur)	0,75	0,6 n.s.*
Versicherung (gesetzlich versichert vs. privat versichert)	0,84	0,3 n.s.*
	Odds Ratio	p-Wert
klinische Einrichtungen		0,2** n.s.* <sup>a</sup>
Klinik C	Referenz	
Klinik A	2,75	0,05
Klinik B	1,96	0,02
Klinik D	1,75	0,07
Klinik E	1,74	0,08
alle anderen Kliniken	1,61	0,05

auffällige Werte dunkelgrau unterlegt

\* nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), aber simultan im Modell

\*\* Simultantest

<sup>a</sup> klinische Einrichtungen im Simultantest nicht signifikant

**Zusammenfassend** lässt die Lebensqualität als Aspekt der Versorgungsqualität neben Alter, Komorbidität und demographischen Gegebenheiten vor allem Armbeschwerden, Kommunikationsprobleme und die nicht brusterhaltende Therapie als wichtige Einflussfaktoren für eine schlechtere Lebensqualität erkennen. Klinikunterschiede können tendenziell belegt werden.

## **1.9 Spezielle Auswertungen zur Beschreibung des Krankheitsbildes**

Daten sammeln und analysieren ist Voraussetzung für wissenschaftliche Schlussfolgerungen. Die bisherigen Analysen der Feldstudien­daten belegen das Krankheitsbild in der Region und die aus Leitlinien abgeleiteten Qualitätsindikatoren beschreiben die Umsetzung der Versorgungsempfehlungen sowie diesbezügliche Unterschiede zwischen Klinikgruppen bzw. einzelnen Kliniken und die Auswirkungen der Versorgungsqualität auf die Langzeitergebnisse.

Mit dem den Ergebnisteil abschließenden Kapitel wird ein Schritt weitergegangen und der pathogenetische Prozess mit epidemiologischen Daten hinterfragt. Die folgenden Krankheitsverlaufsanalysen beruhen auf einer Kohorte des Tumorregisters mit 12.423 Patientinnen, die von 1978 bis 1996 im Münchener Register mit einem invasiven Mammakarzinom und verfügbarer pT-Kategorie rekrutiert wurden. Zweitmalignome anderer Organmanifestationen (synchron oder metachron) sind von den Analysen ausgeschlossen. Das mediane Follow-up (bis zum Jahr 2001) liegt bei 9,4 Jahren.

Während der medianen Beobachtungsdauer von 9,4 Jahren sind 3078 (24,8%) Fernmetastasen (davon 596 (4,8%) als primär M1), 1320 (10,6%) Lokalrezidive und 442 (3,6%) Lymphknotenrezidive dokumentiert worden. 4550 Patientinnen sind im genannten Zeitraum verstorben. Für 2405 der verstorbenen Patientinnen war im Krankheitsverlauf eine Metastasierung registriert worden. Dass zu einem solch großen Patientengut aus der Routineversorgung keine vollständigen Daten zu Progressionsereignissen vorliegen – insbesondere zu den meist nur mit bildgebenden Verfahren diagnostizierten Fernmetastasen – ist zu beachten.

### **1.9.1 Profil und klinische Basisdaten der Registerkohorte**

Tabelle 1.9.1 zeigt die Verteilung der wichtigsten klinischen Parameter dieser Kohorte stratifiziert nach der pT-Kategorie und lässt die Abhängigkeit der Prognosefaktoren und Verlaufereignisse von der pT-Kategorie klar erkennen.

Besonders hinzuweisen ist auf die Zeiten von Diagnose bis zum Lokalrezidiv bzw. bis zur Diagnose der ersten Metastase. Bei diesen Zeitschätzungen sind auch die primären M1-Befunde mit der Zeitdauer 0 eingeschlossen. Da der Mittelwert stärker von der Beobachtungsdauer abhängt, ist der Median aussagekräftiger.

Sowohl für die Zeit von der Diagnose des Primärtumors bis zum Lokalrezidiv als auch bis zur Metastasierung nimmt der Median mit steigender pT-Kategorie ab. So beträgt er für die Zeit bis zur ersten Metastase bei pT1-Tumoren 35,3 Monate (2,9 Jahre) und bei pT4-Tumoren nur noch 3,7 Monate.

**Tab. 1.9.1:** Charakteristika der Registerkohorte in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

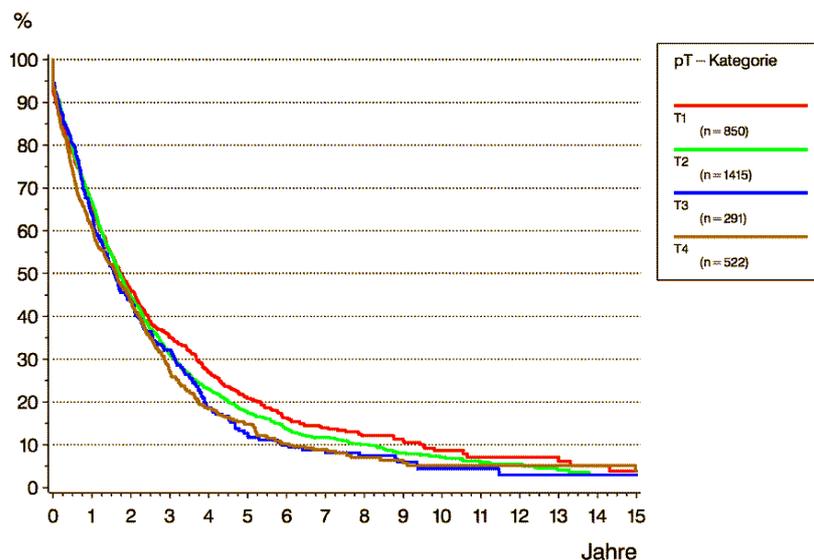
Charakteristika		pT1	pT2	pT3	pT4	
pT-Kategorie						
	n = 12.423	n	5.772	4.897	671	1.092
	Anteil	%	46,4	39,4	5,4	8,8
Alter (Mittelwert)	Jahre	57,0	58,1	55,9	65,3	
pN positiv	%	30,3	55,1	76,5	73,6	
Grading (G)						
	G1	%	11,8	3,2	1,8	1,4
	G2	%	62,5	52,8	41,7	47,5
	G3	%	25,7	44,0	56,6	51,1
Östrogenrezeptor negativ	%	29,4	30,3	36,2	26,9	
primäre Metastasierung (M1)	%	1,1	4,2	9,7	21,1	
Follow-up (Personenjahre)	Jahre	45.490	33.602	3.714	4.846	
Follow-up (mittlere Beobachtungszeit der Lebenden)	Jahre	9,4	9,4	10	9	
Lokalrezidiv (LR)	%	9,1	11,3	16,8	11,7	
kumulative LR-Rate nach 10 Jahren (nach Kaplan-Meier)	%	11,3	15,3	25,5	19,2	
Lymphknotenrezidiv (LNR)	%	2,6	4,3	4,9	4,7	
Metastasierung (MET) einschließlich M1	%	14,7	28,9	43,4	47,8	
Metastasierung / Lokalrezidiv		1,6	2,6	2,6	4,1	
verstorben	%	24,5	41,6	56,8	65,9	
relatives 15-Jahres-Überleben	%	77,6	52,3	31,4	24,1	
Zeit von Diagnose bis LR (Mittelwert)	Monate	47,9	40,9	32,5	25,4	
Zeit von Diagnose bis LR (Median)	Monate	39,0	29,4	21,5	15,2	
Zeit von Diagnose bis MET (Mittelwert)	Monate	43,7	36,7	27,2	17,1	
Zeit von Diagnose bis MET (Median)	Monate	35,3	26,2	19,9	3,7	
Zeit von MET bis zum Tod (Mittelwert)	Monate	25,0	24,9	24,1	22,3	
für Patientinnen mit ausschließlich MET <sup>a</sup> :						
Zeit von Diagnose bis MET (Mittelwert)	Monate	38,3	32,6	24,0	13,9	
für Patientinnen mit ausschließlich LR und MET <sup>b</sup> :						
Zeit von Diagnose bis MET (Mittelwert)	Monate	55,9	44,5	30,0	24,9	

<sup>a</sup> Unterkollektiv der Patientinnen mit ausschließlich Metastasierung als Verlaufereignis

<sup>b</sup> Unterkollektiv der Patientinnen mit ausschließlich Lokalrezidiv und Metastasierung als Verlaufereignis

## 1.9.2 Deskriptionen zum Krankheitsverlauf

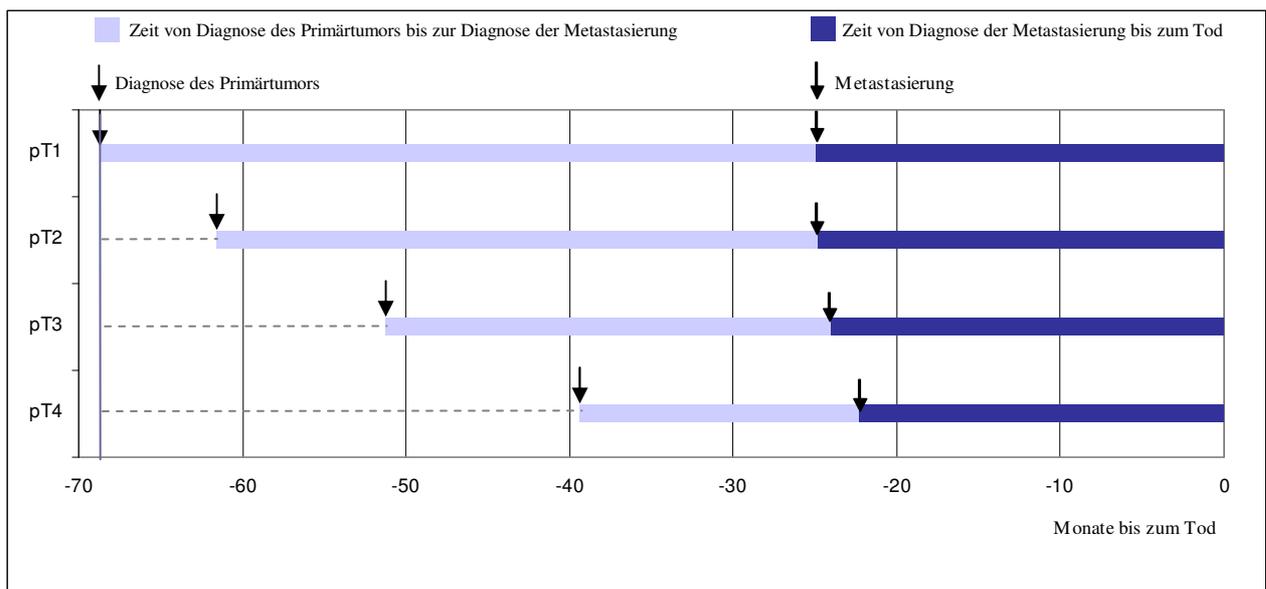
Ausgangspunkt für Schlussfolgerungen zum pathogenetischen Prozess ist Abbildung 1.9.2, das Überleben ab Metastasierung stratifiziert nach der pT-Kategorie. Die Kurvenverläufe sind nahezu unabhängig von der Tumorgöße des Primärtumors und weisen deshalb darauf hin, dass das Wachstum (nicht die Häufigkeit, vgl. Tab. 1.9.1) der Fernmetastasen pT-unabhängig und homogen verläuft. Diese einfache Analyse wirft die grundsätzliche Frage auf, warum das Survival ab Metastasierung weitgehend unabhängig von den Eigenschaften des Primärtumors ist. So scheint diese Beobachtung zum Beispiel im Widerspruch zu den Aussagen zu stehen, dass es sich bei kürzeren metastasenfreien Zeiten um aggressivere Tumoren handle.



**Abb. 1.9.2:** Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Schätzer) nach Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie

In der Abbildung 1.9.3 sind beide Aspekte „Wachstum des Primärtumors (von pT1 bis pT4) und Metastasenwachstum verlaufen unabhängig voneinander“ und „es existiert ein nahezu homogenes Metastasenwachstum“ in Form eines Balkendiagramms für zwei Zeitdauern dargestellt. Aufgetragen sind für die Untergruppe der metastasierten und verstorbenen Patientinnen in den Strata pT1-4 die Zeiten von Diagnose des Primärtumors bis zum Auftreten der Metastasen und die Zeiten von Metastasierung bis zum Tod. Der Nullpunkt ist dabei auf den Tod synchronisiert. „Unabhängigkeit“ und „Homogenität“ des Metastasenwachstums ab deren Diagnose sind klar zu erkennen. Da ab diagnostizierter Metastasierung – unabhängig von der pT-Kategorie – Metastasen homogen wachsen, muss dies auch vor ihrer Diagnose zutreffen. Die metastasenfreie Zeit (Metastases-Free-Survival, MFS) wird mit steigender pT-Kategorie immer kürzer: Bei kleineren

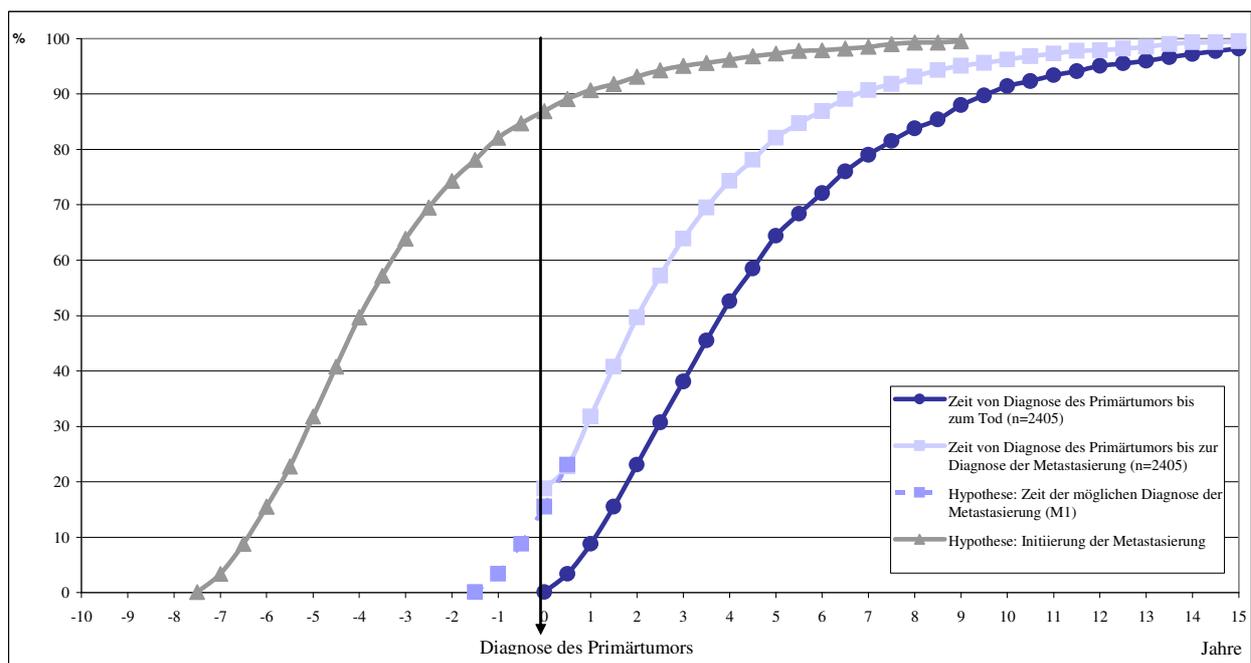
Tumoren wird die Diagnose des Primärtumors recht früh gestellt. Die Zeit bis zum Nachweis der Metastasen ist daher lang, im Gegensatz zu größeren Tumoren, bei denen die Zeit zwischen Diagnose des Primärtumors und Metastasennachweis immer kürzer wird. Die pT-Abhängigkeit der Überlebenszeit ist also Ausdruck des Lead-Time-Effektes, die pT-Abhängigkeit der Heilungsrate ist Ausdruck der zunehmenden Häufigkeit von Metastasen. So wird zum Beispiel nach den vorliegenden Daten ca. die Hälfte der Metastasen, welche nach einem pT2-Tumor auftreten, in der Wachstumszeit von pT1 zu pT2 initiiert.



**Abb. 1.9.3:** Mittlere metastasenfren Zeit und mittlere Zeit von Metastasierung bis zum Tod in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (synchronisiert auf den Todeszeitpunkt) für das Kollektiv der verstorbenen Patientinnen mit Metastasierung

Welche Schlüsse kann man aus diesen Analysen über den Zeitpunkt der Metastaseninitiierung ziehen? In Abbildung 1.9.4 sind die kumulativen Verteilungen - wiederum für das Unterkollektiv der metastasierten und verstorbenen Patientinnen - für die Zeit von Diagnose des Primärtumors bis zur ersten Metastase (hellblaue Linie) und für die Zeit von Diagnose des Primärtumors bis zum Tod (dunkelblaue Linie) dargestellt. Der Beginn der hellblauen Kurve gibt den Prozentsatz der M1-Befunde (18,8%) wieder (4,8% im gesamten Kollektiv). Unterstellt man, dass man diese M1-Befunde im gleichen Abstand zum Tod hätte diagnostizieren können, so kann man den unteren Teil der dunkelblauen Kurve an die Basis der hellblauen Kurve verschieben. Die graue Kurve stellt nun den hypothetischen Verlauf der Initiierung von Metastasen dar und beruht auf folgenden Überlegungen: Die Kurve „kumulative Verteilung der Zeit von Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Metastasierung“ wurde um 5,8 Jahre vorverlegt. Bei pT1-Tumoren (Tumoren wie gezeigt mit geringstem Lead-Time-Effekt) beträgt die Zeit von Diagnose

des Primärtumors bis zur Diagnose der ersten Metastase im Median 2,9 Jahre. Aufgrund der Annahme eines nahezu homogenen Metastasenwachstums wird der gleiche Zeitabstand von Initiierung der Metastasierung bis zur Diagnose des Primärtumors angenommen. Somit ergibt sich eine Vorverlegung der Kurve „Zeit bis zur Diagnose der Metastasierung“ um 5,8 Jahre im Median. Das heißt, dass die Initiierung der M1-Befunde auf ca. 7,3 Jahre vor der Diagnose des Primärtumors geschätzt wird, die späte Initiierung der Metastasen bei kleinen Tumoren kurz vor der Diagnosestellung des Primärherdes. Der kleine Prozentsatz der Metastasen nach Entfernung des Primärtumors kann den Lokalrezidiven zugeschrieben werden.



**Abb. 1.9.4:** Kumulative Verteilung der Überlebenszeit, der metastasenfreien Zeit und der hypothetischen Initiierung von Metastasen für das Kollektiv der verstorbenen Patientinnen mit Metastasierung

**Zusammenfassend** beschreibt dieses Krankheitsmodell eine lange Latenzzeit (im Median 5,8 Jahre) von der Initiierung der Metastasen bis zu deren Diagnose und unterstreicht den Stellenwert der Früherkennung, das sinnvolle Konzept der brusterhaltenden Therapie sowie die - wenn auch geringe - Möglichkeit einer sekundären Metastasierung aufgrund von Lokalrezidiven. Aus dem Modell lassen sich letztendlich die Notwendigkeit einer optimalen lokalen Kontrolle des Primärtumors, die Grenzen der adjuvant systemischen Therapie und die Fragwürdigkeit der regionären Lymphknotenbehandlung ableiten.

## 2 Diskussion

Unser Gesundheitssystem hat nach wie vor das hohe Ziel, für jeden eine qualitativ hochwertige, humane und wirtschaftliche Versorgung zu sichern (§ 70 SGB V [8]). Die Versorgungsqualität wird allerdings insbesondere bei Brustkrebs seit Jahren hinterfragt. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, die Machbarkeit der Qualitätssicherung (im Sinne einer „Qualitäts-zu-sicherung“) in der Onkologie am Beispiel des Mammakarzinoms aufzuzeigen. Die große Bedeutung der Feldstudie München dürfte darin liegen, Möglichkeiten der Versorgungsforschung einschließlich relevanter Schlussfolgerungen für die klinische Forschung beleuchtet zu haben.

Umfangreich ist die Literatur zu theoretisch methodischen Überlegungen der Qualitätssicherung. „Outcome Research“ [199] oder „Dritte Revolution“ [168] in der Medizin charakterisieren die Aufbruchstimmung der 80er Jahre. Die praktische Umsetzung soll beispielhaft für das Mammakarzinom anhand der Ergebnisse der Feldstudie und des Tumorregisters München entsprechend der Gliederung der Ergebnisse in Kapitel 3 im Folgenden diskutiert werden. Auch Aspekte wie Leistungsfrequenz, Zentralisierung sowie Disease-Management-Programme werden angesprochen. Schließlich werden Chancen aber auch Grenzen onkologischer Qualitätssicherung beleuchtet und deren Bedeutung für die klinische Forschung herausgearbeitet.

### 2.1 Status quo der Versorgung

Da es einen vergleichbaren Datenkörper in der Literatur nicht gibt, lässt sich durch das **Studienprofil** der Feldstudie die Problematik des Nennerbezuges demonstrieren. Mit dem Studienprofil soll die wichtige Frage geklärt werden, auf welche Untergruppe Ergebnisse zu beziehen sind. Die trotz evidenzbasierter Medizin häufig geäußerten Expertenmeinungen haben eine grundsätzliche Schwäche, auch wenn Metaanalysen zitiert werden. Metaanalysen fassen randomisierte Studien zusammen. Randomisierte Studien sind zwar der goldene Standard für das Experimentieren und ihre Ergebnisse sind objektiv [11, 162]. Aber die aus ihnen abgeleiteten Kenngrößen für Qualitätsindikatoren sind realitätsfern [18, 23, 147]. Für die Versorgungsforschung sind sie lediglich Orientierungspunkte. Denn bei kaum einer randomisierten Studie wird der Selektionsgrad angegeben oder werden Hochrechnungen auf den bevölkerungsbezogenen Nutzen der geprüften Innovation vorgelegt. Wenn wir die üblichen Ausschlusskriterien einsetzen, umfasst das „fiktive“ Studienkollektiv nur noch 46,6% der epidemiologischen Kohorte, bei der nur ein Teil der Risikopatienten mit Komorbidität echt

ausgeschlossen wurden. Die geschätzte „fiktive“ Studienkohorte umfasst nur noch 35,4%. Soziale Inkompetenz oder Verweigerung an der Studienteilnahme führt in der Regel zur weiteren Reduktion in klinischen Studien, so dass diese Studien in der Regel keine 30% der betroffenen Patientinnen repräsentieren. Die Langzeitergebnisse solcher Studienkohorten, und somit auch der Metaanalysen, können also nur für einen Teil der Versorgungsziele stehen. Diese Zusammenhänge sind zu bedenken, bevor die hier vorgelegten Ergebnisse voreilig als mangelnde Qualität der Region München oder des Gesundheitssystems interpretiert werden. Faire Vergleiche erfordern Differenziertheit.

Der Anspruch, eine bevölkerungsbezogene und weitgehend vollzählige Erhebung zu erzielen, ist weitgehend erreicht worden. Die notwendige **Kooperationsstruktur und Dokumentenlage** wurde mit zusätzlichem Aufwand intensiviert, weil die Kooperation im Tumorregister keine Selbstverständlichkeit war. Schließlich waren neben allen Pathologieinstituten auch alle zuständigen Krankenhausabteilungen und strahlentherapeutischen Einrichtungen zur Mitwirkung bereit. Zu den meisten Neuerkrankungen liegen Pathologiebefunde, Operationsberichte, Arztbriefe und Strahlentherapiebriefe vor. Die Dokumentenlage ist also gut. Die genannten Fächer sind überschaubar in ihrer Versorgungsleistung, zumindest im Vergleich zur internistischen Onkologie, bei der die adjuvante Chemo- oder Hormontherapie ambulant und zum Teil stationär durchgeführt wird und die Information darüber schwer zugänglich ist. Das Ziel, auch Patientinnen durch einen „written consent“ zur Mitwirkung zu gewinnen, konnte nur zu 34% erreicht werden, weil eine große Klinik keine Patientinnen angesprochen hat und andere aus organisatorischen Gründen die Rekrutierung nur zum Teil durchführen konnten. Die niedrige Beteiligung liegt nicht an den Patientinnen. Die Responserate von 88% und die Beispiele, dass sich Patientinnen, die auf die Feldstudie z.B. durch „Mundpropaganda“ in Selbsthilfegruppen aufmerksam geworden sind, von sich aus zur Mitwirkung gemeldet haben, zeigten das Bedürfnis zur Unterstützung.

Der nächste Strukturaspekt betrifft die Vollständigkeit der Daten. Durch die arbeitsaufwendige Redundanz der Meldungen konnte ein sehr guter Datenkörper zusammengestellt werden. Die Zahl der fehlenden Werte liegt im einstelligen Prozentbereich. Darauf wurde in der Arbeit nicht eingegangen. Um den Dokumentationsaufwand für die Ärzte zu minimieren wurden auch Befundberichte und Arztbriefe verarbeitet. Dies setzt eine hohe Qualität und Standardisierung für die Bearbeitung voraus. Gleich zu Beginn der Feldstudie wurden daher Empfehlungen zu Inhalten ärztlicher Berichte publiziert, um zur Standardisierung beizutragen [51, 52, 59]. Mit relativ geringem Aufwand - Kooperationsbereitschaft und verfügbare gute ärztliche Berichte

vorausgesetzt – war somit ein adäquates Abbild zur zeitlich begrenzten Primärtherapie bereitzustellen. Grenzen zeigen sich bei niedrigen Behandlungszahlen und insbesondere beim Follow-up. Ein aktives Einholen klinischer Aspekte des Krankheitsverlaufs aus dem ambulanten Sektor ist quasi ohne Online-Anschluss nicht machbar. Der „Spitzenreiter“ hatte im Arztbrief nachrichtlich acht Adressen zu Nachsorgequellen angegeben. Aktives Nachgehen von Informationen im Bereich der Nachsorge wäre ein für alle belastendes und kostenintensives Suchspiel, mit Fragen wie z.B.: „Wer weiß, wo die Patientin ist“ oder „wer hat ihr wohl das Rezept ausgestellt, das sie im Lebensqualitätsfragebogen angibt, von dem aber acht Ärzte nichts wissen?“ Deshalb ist insbesondere im ambulanten Bereich eine gewisse Mitwirkungsverpflichtung zu verankern, wenn die Qualitätssicherung auch den weiteren Krankheitsverlauf mit Aspekten wie z.B. die palliative Therapie genauer erfassen sollte. Trotz dieser fehlenden Detailinformationen ist die Anbindung der Feldstudie an das Tumorregister auch für die Nachbeobachtung unabdingbar gewesen. Seit 1978 ist im Tumorregister München für das Einzugsgebiet ein Follow-up bezüglich des Life-Status von 95,5% erreicht worden. Seit 1994 übermitteln alle pathologischen Einrichtungen ihre Befunde, seit 1996 auch Progressionsbefunde. Die regionären Verlaufereignisse werden dabei weitgehend vollständig gemeldet. Fernmetastasierungen werden allerdings nur zu über 65% erfasst. Seit 1998 dürfen die Todesbescheinigungen systematisch eingearbeitet werden. Die lebenslange Nachbeobachtung des Feldstudienkollektives ist also über die Integration in das Tumorregister gesichert.

Die **epidemiologischen Daten zum Mammakarzinom in der Region** beschreiben zum einen Altersverteilung und Inzidenzen, zum anderen bevölkerungsbezogene klinische Daten. Die Altersverteilung zeigt dabei die Häufigkeitsverteilung, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt, die altersspezifische Inzidenz beschreibt hingegen das Erkrankungsrisiko in den Altersgruppen. Die Daten zeigen eindeutig das zunehmende Erkrankungsrisiko ab dem 40sten Lebensjahr, welches dann ab dem 55sten Lebensjahr mit über 300 Betroffenen pro 100.000 Frauen in den höheren Altersgruppen weitgehend konstant bleibt. Die Erfassungsrate und der Vergleich zu anderen Registern ist unter anderem ein Qualitätsindikator für die Kooperation und die Vollständigkeit der Erfassung. Eine für den untersuchten Zeitraum bisher in Deutschland noch nicht berichtete rohe Inzidenz von über 137,3 (für 1996) und 130,8 (für 1997) bei unter 2% Untererfassung liegt dabei um 10% höher als im Saarland (123,8 für 1996 und 126,8 für 1997) [176]. Auch die Schätzungen des Robert Koch Institutes für Deutschland liegen unter den Münchener Inzidenzen (122,9 für 1996 und 121,2 für 1997) [7]. Absolute und relative Häufigkeiten der Inzidenz sind aber 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. Die altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard) liegt in der Münchner Region mittlerweile bei 86,4 Erkrankungsfällen je 100.000 Frauen [62, 181, 184] und ist somit um 17% niedriger als in den USA (99,0 [142]). Die Münchner Ergebnisse sind vergleichbar mit der altersstandardisierten Inzidenz von Schleswig-Holstein, die mit 86,5 angegeben wird [180] oder auch mit der in Finnland (82,6 [69]). Das norwegische Krebsregister gibt mit 74,6 eine deutlich niedrigere Inzidenz an [152], die wiederum mit der saarländischen Inzidenz (77,7) vergleichbar ist [176].

Was sagen uns die klinisch epidemiologischen Ergebnisse? Sie beschreiben zum Teil das Krankheitsbild, lassen Rückschlüsse auf Früherkennungsaktivitäten zu und geben aufgrund der vielen Faktoren, die in die Therapieentscheidungen einfließen, den Rahmen für die Bewertung der Versorgungsqualität. So kommt die Zeitdauer für das Tumorstadium von pT1 bis pT2 über die Differenz der Altersmittelwerte zum Ausdruck. In der Feldstudie München sind die Patientinnen mit pT1-Befund 59,9 Jahre und mit pT2-Befund 62,2 Jahre alt. Auswertungen des Tumorregisters zeigen eine Altersdifferenz von 1,2 Jahren [49]. Das heißt 1 bis 2 Jahre vergehen im Mittel, bis sich der Tumordurchmesser etwas mehr als verdoppelt (von 1,4 auf 2,8 cm) bzw. das Volumen verzehnfacht ist. Dies entspricht etwa 3,3 Verdopplungen des Ausgangsvolumens. Auf große Tumoren ist diese Abschätzung nicht übertragbar, da die Gruppe der pT3 / pT4-Tumoren sehr heterogen ist. Bis heute ist bei fehlender Metastasierung der axilläre Lymphknotenstatus der stärkste Prognosefaktor für Rezidiv und Überleben, wobei sich eine positive Korrelation zwischen der pT-Kategorie und dem axillären Lymphknotenbefall zeigt [49]. Auch dieser Zusammenhang ist mit den Feldstudien Daten gut belegt. Die pT-Verteilung spiegelt letztendlich das Früherkennungsverhalten wider. Der Anteil von etwas über 5% in situ Karzinomen und knapp 15% Karzinomen unter 1 cm Tumordurchmesser ist im Vergleich zu den in Screeningprogrammen geforderten Qualitätsindikatoren (in situ Anteil von über 10-20%, Anteil von Tumoren  $\leq 1$  cm über 20-35%) ungünstig. Die bevölkerungsbezogenen Daten der USA zeigen günstigere Stadienverteilungen [142], die auf die hohe Inanspruchnahme der Mammographie (78,6% der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren [196]) zurückzuführen sein dürfte und belegen gleichzeitig die unzulängliche Früherkennung in Deutschland. Innerhalb Deutschlands ist die Stadienverteilung allerdings vergleichsweise gut. Es sind auch überregionale, aggregierte epidemiologische Ergebnisse bekannt [61]. Es gibt mehr pT1-Befunde in München, „weil wahrscheinlich die Früherkennung mehr nahe gelegt oder in Anspruch genommen wird“.

Die Stadienverteilung und das damit verbundene Mortalitätsreduktionspotential in der altersentsprechenden Mammographiegruppe belegt allerdings schon heute die hohe Qualität des „grauen Screenings“, die schon erreicht ist [45, 46, 50, 53]. So lag Ende der 80er Jahre der Anteil der pT1-Tumoren bei 42% und liegt heute bei 54%. Durch die Einführung des qualitätsgesicherten Bayerischen Mammographie-Screening-Programmes wird die Inanspruchnahme und die Qualität der Früherkennung allerdings sicher noch gesteigert. Von den Prognosefaktoren müssen letztendlich so genannte prädiktive Faktoren unterschieden werden, die Therapieerfolg und Therapieansprechen vorhersagen. Zu den hierfür in Frage kommenden Faktoren gehören neben dem Alter das Ausbreitungsstadium des Tumors (pTNM-Status), sein Wachstumsmuster (histologische Kriterien, Grading) und weitere biologische Kriterien (wie z.B. der Steroidhormonrezeptorstatus). Solche Faktoren bestimmen die operative, strahlentherapeutische und systemische Therapie. Sie sind geeignet Studienpopulationen zu bewerten bzw. ähnliche Kohorten aus dem TRM für Vergleiche zu konstruieren. Die bevölkerungsbezogenen Basisdaten definieren somit zum einen Untergruppen, in denen Behandlungsqualität zu beurteilen ist, zum anderen sind sie in multivariaten Analysen, insbesondere im Benchmarking zu beachten.

In der interdisziplinären Versorgung onkologischer Patienten spielt die **pathomorphologische Diagnostik** eine Schlüsselrolle. Sie ist für den operativ und internistisch onkologisch behandelnden Arzt zunächst eine objektive und rationale Basis. Die Abhängigkeit der Therapieentscheidung vom pathologischen Befund kann bei falschem Befund zur Über- oder Unterversorgung führen. Die zusammengestellten Daten zum Einfluss des Pathologen auf die verschiedenen Therapieentscheidungen zeigen die vielfältigen Abhängigkeiten.

Die histologischen Kriterien, die für eine Mastektomie sprechen, werden mit großer Variabilität angegeben, insbesondere die peritumoröse Lymphangiosis. Der Nachweis der peritumorösen Lymphangiosis kann vor allem auf Grund artifizieller Gewebsveränderungen problematisch sein [13]. Diese histologischen Teilaspekte beeinflussen vor allem das operative Vorgehen, die Angabe der peritumorösen Lymphangiosis auch die Systemtherapie. Die Art der Systemtherapie (Chemo-, Hormontherapie oder beides) ist aber insbesondere vom Ergebnis der Hormonrezeptorbestimmung abhängig. Hier hat es in den 90er Jahren eine Übergangsphase von der biochemischen zur immunhistochemischen Messmethode gegeben [200]. Die meisten Arbeiten gehen nur auf den Methodenwechsel ein. Zum einen werden aber Vergleiche vermisst, aus denen unterschiedliche, von der Messmethode abhängige Aufteilungen der Risikogruppen begründet werden. Zum anderen lassen viele Arbeiten die Ansprechrate auf die Therapie

unberücksichtigt [90, 122, 134, 135]. Nur selten findet man Aussagen zur Prädiktion des Ansprechens auf die Hormontherapie [100]. Neben Standardisierung [154] ist also auch die Überprüfung der Ergebnisqualität gefordert. In den Feldstudiendaten, in denen nur das Kollektiv mit immunhistochemischer Rezeptoranalyse betrachtet wurde, zeigt sich eine Variabilität zwischen den pathologischen Einrichtungen in Bezug auf die Angabe Hormonrezeptorstatus negativ, welche nach Adjustierung bezüglich des Gradings nicht mehr signifikant ist. Bemerkenswert ist auch, dass die – wenn auch nicht signifikante Restvariabilität – durch die Form der Berichterstattung (Angabe des Prozentsatzes angefärbter Zellkerne, Score nach Remmele und Stegner oder „nur“ die Angabe positiv oder negativ) erklärt werden kann. Trotz semiquantitativer Auswertung kommt dem Prozentsatz positiver Zellkerne dabei die größte Bedeutung zu. Bei dieser Angabe besteht die geringste Befundvariabilität. Auch dieses Ergebnis spricht für die Bemühungen um Standardisierung [13, 59, 185, 192, 214]. Der Anteil der G3-Befunde zeigt in der Feldstudie, trotz existierender Standards [44, 179], eine Variabilität um den Faktor 7,8 nach Adjustierung für Alter, Stadium, Rezeptorstatus und peritumoröse Lymphangiosis. Dies ist ein in der Literatur bekanntes Phänomen [28, 79, 172]. Doch ungeachtet der Qualität der „Interobserver Reproduzierbarkeit“ ist das Grading ein sehr starker, unabhängiger Prognosefaktor [38, 129, 187] und wird deshalb in den Therapieempfehlungen nach dem „St. Gallen Konsensus“ zur Systemtherapie auch berücksichtigt [85-88, 179]. Umso wichtiger wäre daher auch hier die Umsetzung einer standardisierten Befundung zu fördern.

Unzulängliche pathologische Befundung kann also zur Über- und Unterversorgung führen. Bei unzureichenden statistischen Analysen oder nicht möglichen Vergleichen resultieren im nächsten Schritt systematische Fehler bei der Interpretation. So steigt der Erfolg der betroffenen Klinik gemessen an den Ergebnissen, insbesondere an den Langzeitergebnissen, wenn ein Pathologe abweichend häufig prognostisch ungünstige Befunde liefert. Einige Bemühungen zur Standardisierung der histopathologischen Befundung, von der Aufbereitung bis hin zu Berichterstattung sind erforderlich, haben auch stattgefunden [13, 59, 185, 192, 214] und sind mit einer Überprüfung der Ergebnisqualität weiter zu fördern.

Die Ergebnisse der interdisziplinären **Primärtherapie** werden im Folgenden bezüglich des operativen Vorgehens, der lokalen Strahlentherapie und der adjuvanten systemischen Therapie diskutiert.

Bereits Anfang der 80er Jahre wurde mit den Arbeiten von Veronesi [212] und Fisher [71] die Gleichwertigkeit bezüglich des Überlebens bei brusterhaltender **Operation** mit lokaler Nachbestrahlung und der Mastektomie wissenschaftlich belegt und ist mittlerweile mit einem 20-Jahres-Follow-up gesichert [70, 208]. In der nationalen S3-Leitlinie [119] wird in den „Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem“ dementsprechend auch ein Anteil der brusterhaltenden Operationen bei pT1- und pT2-Karzinomen von > 60% als Qualitätsindikator vorgeschlagen. Dieses Qualitätsziel wurde in der Feldstudie gut erreicht (BET bei pT1 69,7%, bei pT2 51,4%). Die brusterhaltende Therapierate liegt im Einzugsgebiet des TRM mittlerweile bei 84,6% für pT1-Tumoren. Im Zeitintervall 1978 bis 1987 lag sie im Mittel noch bei 17,3%. Dieser 15 Jahre dauernde langsame Anstieg der brusterhaltenden Therapie in der Region München ist dabei nahezu identisch mit dem in den USA verlaufen. Dabei wurde 1983 in einigen Bundesstaaten der USA sogar ein Gesetz zur Aufklärungspflicht bezüglich der Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Therapie zur Mastektomie erlassen. Ohne Erfolg. Sowohl in den Staaten mit als auch in denen ohne dieses Gesetz verlief die Einführung vergleichbar [144]. Die Umsetzung von Innovationen dauern also länger, nicht nur bei uns. Allerdings ist auch hier die univariate Sicht kein hinreichender Ansatz der Qualitätssicherung, wie die Feldstudien zeigen. Der Anteil der brusterhaltenden Therapie lässt grundsätzliche Einstellungen der verschiedenen Kliniken bereits erkennen, welche die multivariate Analyse mit Schätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Mastektomie z.B. bei pT1 im Alter unter 70 Jahren, einem Grading G2, ohne Lymphknotenbefall und ohne histologische Parameter deutlich zum Ausdruck bringt. Zwischen 2,9% und 41,6% liegen die Wahrscheinlichkeiten unter den genannten Bedingungen nach Adjustierung bezüglich des Casemix. An sich ist ein solcher Befund eine klare Indikation für die Brusterhaltung [24, 110, 121, 179], wenn die Patientin nicht explizit die Alternative wünscht. Trotz vieler Empfehlungen zum brusterhaltenden Vorgehen scheint bei großen Abweichungen die Einstellung des Chefarztes die Mastektomierate mehr zu bestimmen als die biologischen Faktoren [77, 141, 164]. Eine solche Variabilität ist auch in der Literatur belegt [39, 77, 93, 141, 164]. Im Dartmouth Atlas of Health Care [39] wurde für „hospital referral regions“ die Mastektomierate als ein „high variation procedure“ ausgewiesen. Zwischen 25% unter und 30% über dem Durchschnitt variierten die Mastektomieraten. Diese Ergebnisse zeigen, dass Qualitätssicherung eine regionale Aufgabe ist. Die aggregierten Befund- und Behandlungsergebnisse sind zwischen den Regionen dabei homogener als innerhalb der Regionen [61]. Immer wieder wird die Frage diskutiert, ob Versorgungsunterschiede mit unterschiedlich großen Behandlungszahlen erklärt werden können. In den USA werden nur ca. 10% der Brustkrebspatientinnen von Ärzten behandelt, die mehr als 30 Brustkrebsoperationen pro Jahr durchführen [149]. In der Feldstudie ließ sich ein Workload-

Effekt nach Klinikbehandlungszahlen bezüglich des operativen Vorgehens nicht nachweisen. Abweichungen einzelner Kliniken zur „Referenz“-Klinik waren zum Teil um ein Vielfaches größer als die der Klinikgruppen nach Behandlungszahlen (siehe ausführliche Diskussion Kapitel 2.2). Einfache Prozentwerte sind für eine Qualitätssicherung also nicht ausreichend. Zugleich unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung eines Zugangs zu den eigenen Daten. Jede Klinik sollte daher ihre eigenen Ergebnisse bekommen und sich mit ihren Befunden und dem Outcome zu anderen Kliniken vergleichen.

Ein weiterer Aspekt des brusterhaltenden Therapiekonzeptes ist die lokale **Strahlentherapie**. Über 95% lautet hier das Qualitätsziel der nationalen S3-Leitlinie [119]. Die Feldstudie konnte 92% in der Prämenopause und 90% in der Postmenopause bis zum 70sten Lebensjahr belegen. Die Abhängigkeit vom Alter ist evident. Nur noch 55,7% der Frauen ab dem 70sten Lebensjahr wurden nach brusterhaltender Operation lokal bestrahlt. Der Durchschnittswert von 83% ist international vergleichbar. Variationen zwischen 67% und 85% werden in der Literatur genannt [143], zwischen 69% und 87% sogar aus Lehrkrankenhäusern [19]. Es ist zu überlegen, ob diese Zahlen nicht sogar eine „gute Versorgung“ bedeuten und die Unterlassung der Radiotherapie im hohen Alter, auch nach brusterhaltender Therapie, in Erwägung gezogen werden sollte. Auf jeden Fall sollte aber in einer neuen Version der Leitlinie eine mögliche sinnvolle oder auch natürliche Altersabhängigkeit einiger Qualitätsindikatoren vom Alter angesprochen werden.

Für den Einsatz der **adjuvanten systemischen Therapie** sind die Empfehlungen nach St. Gallen anerkannt [85-88, 179]. Es ist aber auch bekannt, dass die Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie unterschiedlich umgesetzt werden [19, 26, 42, 92, 101, 143, 156, 157]. In einer Untersuchung in vier amerikanischen Lehrkrankenhäusern in der Altersgruppe über 50 Jahre lag die Compliance für den adäquaten Einsatz einer adjuvanten systemischen Therapie zwischen 67% und 82% [19]. Die Universitätsklinik von Pennsylvania gibt 74% an, wobei eine starke Altersabhängigkeit berichtet wurde [42]. Neben dem Alter spielt der Lymphknotenstatus eine entscheidende Rolle bei der leitlinienkonformen Umsetzung der adjuvanten Therapie. Der niedrigere absolute Survival-Benefit und die Therapieempfehlungen, die für Lymphknoten negative Patientinnen zeitlich wesentlich später gegeben wurden als für Lymphknoten positive Patientinnen, dürften dafür ausschlaggebend sein [143]. So lag die Compliance in 18 zufällig ausgewählten Krankenhäusern in Minnesota und Massachusetts bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus für die Chemotherapie in der Prämenopause bei über 80%, für die Hormontherapie in der Postmenopause zwischen 59% und 63% [92]. Eine kanadische Arbeit

berichtet von 65% Compliance bei Patientinnen mit negativen Lymphknoten Befunden [101]. Eine Compliance zwischen 80% und 90% bei positivem Lymphknotenstatus und zwischen 50% und 65% bei negativem Lymphknotenstatus findet sich ebenfalls in der Literatur [143]. Bemerkenswert ist die Angabe, dass in England - mit einem staatlichen Gesundheitssystem – über 90% der Brustkrebspatientinnen im Alter über 50 Jahre bereits in den 90er Jahren Tamoxifen erhalten hatten [26]. Das Qualitätsziel „adjuvante medikamentöse Therapie“ wird in der nationalen S3-Leitlinie [119] ebenfalls mit über 90% vorgeschlagen, welches fragwürdig erscheint. Patientinnenwunsch, Alter, mangelnde Evidenzlage insbesondere in den höheren Altersgruppen und niedrigerer Benefit in der Lymphknoten negativen Patientinnengruppe [3-5] sprechen gegen einen so hohen Wert. So wird bezüglich des 10-Jahres-Überlebens der therapeutische Nutzen einer Chemotherapie bei pN negativ mit 2% absoluter Differenz angegeben, bei pN positiv mit 3%, jeweils in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren [3-5]. Für die Hormontherapie liegen die entsprechenden Werte bei 5,6% und 10,9% [3-5]. Vor diesem Hintergrund sind die Feldstudienresultate vorzeigbar: Knapp 50% (47,8%) Compliance in der pN negativen und über 75% (77,4%) Compliance in der pN positiven Patientinnengruppe (jeweils für alle Altersgruppen). Auch wenn hier Optimierungsreserven bestehen, sind diese bevölkerungsbezogenen Ergebnisse mit internationalen Ergebnissen bis hin zu amerikanischen Lehrkrankenhäusern bzw. Universitätskliniken vergleichbar.

### ***Woher erklärt sich die Versorgungsvariabilität in der Primärtherapie?***

Die Ursachen für gute Ergebnisse sind den Akteuren selbst oft nicht bekannt oder bewusst [18]. Nach AS Detsky [43] gibt es drei Hauptgründe für Variationen im diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen: Unterschiede im Gesundheitssystem (z.B. unterschiedliche finanzielle Anreize oder Strukturaspekte im Gesundheitssystem), Unterschiede in der ärztlichen Vorgehensweise und Unterschiede der Patienten-Charakteristika. Ärzte unterscheiden sich in der Interpretation der Normen und zum Teil durch unterschiedliche Lehrmeinung. Die Variation kann vor allem dann groß werden, wenn die Evidenzlage nicht eindeutig ist [21, 92, 143]. Ärztliches Handeln kann dann willkürlich erscheinen. Ärzte unterscheiden sich aber auch im Wissen, in der Erfahrung und im Können. Die Entwicklung korrigierender Strukturen sollten Patienten absichern, wozu eine Datenrückkopplung ein Teilaspekt sein kann. Bei den Patienten-Charakteristika stehen vor allem Komorbidität, Stadium und sozioökonomische Faktoren sowie deren Bewertung im Vordergrund. Einige Studien belegen den großen Einfluss von sozioökonomischen Faktoren auf das Überleben von Brustkrebspatientinnen [113, 182, 183, 202]. Das Stadium einer Krebserkrankung bestimmt erwartungsgemäß am stärksten das Überleben [130, 178]. Wegen der

Vielzahl der Prognosefaktoren sind Vergleiche von Behandlungskohorten besonders aufwändig, weil aufgrund fehlender Randomisierung große Strukturunterschiede der Patientenkollektive bestehen können, mit denen das Outcome variiert. Je besser die Adjustierung bezüglich der Prognose- und sonstiger Faktoren erfolgte, desto weniger wird zum Beispiel eine Assoziation zwischen Leistungsfrequenz und Überleben nachgewiesen [95, 150, 193] oder umgekehrt betrachtet: Eine mangelnde Adjustierung zeigt eine Variabilität, die gar nicht vorhanden ist. Fehlerursachen müssen daher tumorspezifisch, gewichtet wiedergegeben werden. Unter das Stichwort „Patientencharakteristika“ fällt aber auch der Patientenwunsch. Unterschiedliches Risikoverhalten oder familiärer Hintergrund sind hier beispielhaft zu nennen. Auch berühmte Vorbilder können die Entscheidung der Patientin über ihre medizinische Versorgung beeinflussen. Die Beeinflussung scheint bei Personen größer zu sein, die der berühmten Person ähnlich sind. Vor allem aber wählen Patienten mit niedrigem Einkommen oder Bildungsstand die Behandlung des Vorbildes, wohl als beste verfügbare Therapie (Nancy Reagens Mastektomie-Effekt [145]).

Bei komplexen Prozessen ist eine höhere Fehleranfälligkeit natürlich. Des Weiteren bewirkt der medizinische Fortschritt, dass bisheriges Handeln aufgegeben und neues Handeln angeeignet werden muss. Damit ist auch zeitlich unterschiedliche Umsetzungen verbunden. Chancen und Grenzen onkologischer Qualitätssicherung werden ausführlicher in Kapitel 4.4 diskutiert.

**Vorher-Nachher-Vergleiche** sind sinnvoll, um den Effekt der Ergebnisrückkopplung an die Versorgungsträger zu belegen. So konnten auffällige Variabilitäten der pathologischen Befundung zum Beispiel bei den histologischen Kriterien (besonders bei der peritumorösen Lymphangiosis) und beim Grading durch entsprechende Informationen nennenswert homogenisiert werden. Das histopathologische Grading zeigt mittlerweile die größte Homogenität. Ein Pathologieinstitut (P9, siehe Abb. 1.6.4) weist allerdings, trotz Verbesserung, nach wie vor einen sehr hohen Anteil an G3-Befunden auf. Ein nochmaliges „Zugehen“ und direktes Ansprechen einzelner ist daher notwendig. Beachtenswert ist die Entwicklung beim Hormonrezeptorstatus. Die zunehmende Anzahl unterschiedlicher kommerziell erhältlicher Antikörper, die bei immunhistochemischen Assays verwendet werden können, hat zu einer Zunahme der Variabilität geführt. Solche „externen Einflüsse“ im zeitlichen Verlauf sind bei der Qualitätssicherung zu beachten.

Beim operativen Vorgehen hat sich der Trend hin zur brusterhaltenden Therapie weiter fortgesetzt. Zum Teil ist ein spektakulärer Rückgang der Mastektomierate bei den kleinen Tumoren zu sehen. Dabei ist nicht jede Veränderung auf einen Chefarztwechsel zurückzuführen.

Die positive Entwicklung ist zum Teil im Rückkopplungseffekt der Ergebnisse an die einzelnen Kliniken, zum Teil aber auch im Zeittrend begründet. Auch international ist eine zunehmende Umsetzung der brusterhaltenden Therapie zu beobachten [110, 146]. Zu einem deutlichen Zuwachs der Strahlentherapie ist es vor allem in den älteren Altersgruppen und in der mastektomierten Patientinnengruppe gekommen. Die Studienergebnisse der dänischen und kanadischen Arbeitsgruppen [158, 159, 165, 166], die deutliche Survival-Effekte der lokalen Bestrahlung nach Mastektomie belegten, führten zur stärkeren Beachtung und zur Ausweitung der Indikationen in den Leitlinien, was der wesentliche Grund für diesen Trend sein dürfte. Im Bereich der adjuvanten systemischen Therapie hat sich insbesondere in der Lymphknoten negativen Patientinnengruppe die „St.Gallen-Compliance“ von 47,8% auf 54,6% erhöht. Die zunehmende Propagierung der Leitlinien [85-88, 143, 179] und kontinuierliches Feedback an die Kliniken dürften für diesen Effekt verantwortlich sein.

Insgesamt gilt festzuhalten, dass die Rückkopplung der Ergebnisse an die Versorgungsträger positive Effekte zeigt. Wenn die Kliniken wissen, was sie im Vergleich zu anderen tun, ändern die meisten ihr Handeln – falls überhaupt nötig. Die Erfahrungen zeigen jedoch auch, dass ein „allgemeines“ Feedback nicht ausreicht und in Zukunft einzelne Institutionen oder Kliniken direkt anzusprechen sind. Deutlich wurde auch, dass die Qualitätssicherung besonders in Umbruchphasen mit Impulsen zur Standardisierung gefordert ist.

Die Darstellung der **Langzeitergebnisse** zeigt zum einen die Vergleichbarkeit der bevölkerungsbezogenen Daten mit internationalen Ergebnissen. Zum anderen werden aber auch die Grenzen für einen Wirksamkeitsnachweis der systemischen Therapie und für Klinikvergleiche deutlich. Das relative Überleben ist – wie gezeigt - stark von der Zusammensetzung der Prognosefaktoren der jeweiligen Kohorte abhängig. In der Region liegt das relative 5-Jahres-Überleben nach den Daten des Tumorregisters München mittlerweile bei 84,2%, also um 2,6% unter den bevölkerungsbezogenen SEER-Daten, die 86,8% angeben [142]. Diese geringfügig bessere Überlebensrate in den USA ist ein Früherkennungs- und kein Therapieeffekt. So beträgt der Anteil der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasierung in den USA zur Zeit 63% [142] und hier 57%. Bei der stadienspezifischen Betrachtung zeigen sich dementsprechend nahezu identische Überlebensraten. Der Vergleich zur bekannten NSABP-B06 Studie [74] zeigt, dass Ergebnisse der Routineversorgung aus Deutschland sogar mit anerkannten Studien vergleichbar sind. Der Vergleich mit Daten aus der Krebsregistrierung der USA mit 18.365 primären M1-Patientinnen lässt sogar ein um ca. sechs Monate längeres medianes

Überleben bei M1-Befunden in Deutschland erkennen [114]. Naheliegender ist, hinter diesem längeren Überleben einen Lead-Time-Effekt zu vermuten, der durch die in unserem Gesundheitssystem noch mögliche umfassende Staging-Diagnostik erreicht wird. Auch der relativ geringe Nutzen der adjuvant systemischen Therapie und die nicht vorhandenen Klinikunterschiede im Überleben kommen in den vorgelegten Daten zum Ausdruck. Hier sind allerdings die bei jeder Qualitätssicherung existierenden Fallzahlprobleme anzusprechen. Um eine Verbesserung im 5-Jahres-Survival um oben erwähnte 2,6% nachzuweisen, wären bei einer zweijährigen Rekrutierungsdauer und zusätzlichem Follow-up von vier Jahren (also einem medianen Follow-up von fünf Jahren) in jeder Gruppe über 2.500 Patientinnen notwendig. Trotz Optimierungsmöglichkeiten ist dennoch festzuhalten, dass in der Region München keine Versorgungskatastrophe zu erkennen ist.

Die Mitwirkung der Krebspatienten durch eine Selbstbeurteilung der Lebensqualität erschließt der Medizin wichtige Bewertungskriterien für Therapieentscheidungen und für die Versorgungsqualität. Mit der Feldstudie bot sich die Chance, Patientinnen mit ihren subjektiven Beurteilungen in die Krebsregistrierung einzubeziehen. In dieser Hinsicht sind die **Ergebnisse der Lebensqualitätsbefragung** beeindruckend. Eine Response-Rate von 88% demonstriert die Bereitschaft mitwirken zu wollen. Patientinnen im Kollektiv waren durchschnittlich jünger als im Gesamtkollektiv. Das lag zum einen an dem „Einschlusskriterium“, einen achtseitigen Fragebogen beantworten zu können und zum anderen daran, dass Patientinnen mit höheren Stadien (und somit höherem Alter) zurückhaltender rekrutiert wurden.

Wenn, wie in der Feldstudie, eine Lebensqualitätserfassung für die Patientinnen vor der Diagnose Brustkrebs fehlt, können zunächst als Orientierungsgrößen die Scorewerte einer nicht an Krebs erkrankten weiblichen „Normalbevölkerung“ herangezogen werden [186]. Im Vergleich hierzu zeigten die Brustkrebspatientinnen vor allem im ersten Jahr eine deutlich schlechtere Lebensqualität. Im Verlauf ist dann klar zu erkennen, dass mit zunehmendem Abstand von der Diagnose und der Primärtherapie die Lebensqualität in fast allen Bereichen höher eingestuft wird.

Als größten Einfluss auf die Lebensqualität erwiesen sich Armprobleme als Folge der Axillaoperation [55, 57]. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung bezüglich anderer Einflussvariablen auf die Lebensqualität bestehen. Andere Studien sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen, sowohl was die Häufigkeit betrifft, als auch die Korrelation mit einer schlechteren Lebensqualität [66, 120, 161]. Ein positiver Aspekt ist, dass Armprobleme behandelt und zum

Teil durch Prävention verhindert werden können. Es ist zu erwarten, dass durch die breite Einführung der Sentinel-Technik bzw. mittelfristig durch die Unterlassung der Axilladisektion einem Großteil der Patientinnen dieser Stress in Zukunft erspart werden kann.

Kommunikationsprobleme erwiesen sich als zweitgrößter negativer Einflussfaktor auf die Lebensqualität [115]. Fast die Hälfte aller Patientinnen berichtete, dass die Aufklärung unvollständig, unzureichend bzw. unklar sei. Über die Hälfte der Betroffenen wünschte sich ihren Arzt mehr als Gesprächspartner. Entscheidend war der Zusammenhang mit der Lebensqualität: Patientinnen, die eine unzureichende Kommunikation mit ihrem Arzt angaben, gaben gleichzeitig eine schlechtere Lebensqualität an. Auch andere Arbeitsgruppen berichten über die Problematik der Arzt-Patienten-Kommunikation [75, 167]. Da selbst bei guter Aufklärung die Stress-Situation einer Krebserkrankung die bewusste Informationsverarbeitung beeinträchtigen kann, könnte ein Kommunikationstraining für Ärzte und Studenten die Situation verbessern [68, 126].

Als drittgrößten - ebenfalls von ärztlicher Seite beeinflussbaren - Faktor auf eine schlechtere Lebensqualität ist die nicht brusterhaltende Therapie zu nennen [58]. Insbesondere in den krankheits- und behandlungsspezifischen Fragen zeigen sich Einflüsse des Operationsverfahrens [81, 117].

Der Vergleich der Lebensqualität der Brustkrebspatientinnen mit der Lebensqualität der Darmkrebspatientinnen ergab erstaunlicherweise, trotz zum Teil wesentlich besserer Prognose, eine deutlich schlechtere Lebensqualität der Brustkrebspatientinnen [54, 56]. Diese Unterschiede bleiben auch nach Stratifizierung nach Alter und adjuvanter Therapie bestehen. Brustkrebspatientinnen berichteten unter anderem häufiger über Angstzustände, Depressionen und Schlafstörungen. Allgemein wird das Risiko an Brustkrebs zu versterben deutlich überschätzt. Das Thema Brustkrebs ist in den Medien im Vergleich zu anderen onkologischen oder auch nicht onkologischen Erkrankungen weit überrepräsentiert. Dies könnte durchaus eine Ursache hierfür sein.

Die **speziellen Auswertungen zur Beschreibung des Krankheitsbildes** sollen den pathogenetischen Prozess näher beleuchten. Kenntnisse über die „Biologie“ der Erkrankung sind Voraussetzung, um die Versorgungsqualität fair zu beurteilen. Da Lokalrezidiv und Überleben die wichtigsten Ergebnisqualitätsindikatoren darstellen und bei einem relativen 15 Jahres-Überleben von ca. 65% die Ereignisrate niedrig ist und ein Langzeit-Follow-up erfordert, wurden zur

Beschreibung Analysen eines Kollektives des Tumorregisters mit über 12.000 Patientinnen herangezogen.

Die vorgelegten Daten belegen zum einen die mit zunehmender TumorgroÙe zunehmende Häufigkeit von Metastasen. Zum anderen folgt daraus ein homogenes und vom Primärtumor unabhängiges Metastasenwachstum, wenn die Initiierung der Metastasierung erst einmal erfolgt ist. Die pT-Abhängigkeit der Heilungsrate ist somit Ausdruck der zunehmenden Häufigkeit von Metastasen, die pT-Abhängigkeit der Überlebenszeit ab Diagnose Ausdruck des Lead-Time-Effektes (siehe Abb. 1.9.3). Lokalrezidive sind dabei einerseits ein Prognosefaktor für eine Metastasierung, wenn ein Lokalrezidiv durch migrierte Tumorzellen verursacht wurde. Lokalrezidive dürften zugleich aber auch selbst sekundär Metastasen initiieren, wenn es sich um (ipsilaterale) de novo Karzinome handelt [48, 49, 104]. Die Minimierung der Lokalrezidivrate durch eine qualitätsgesicherte lokale Primärtherapie und auch die Früherkennung des Lokalrezidivs (also der sinnvolle Einsatz der regelmäßigen Mammographie in der Nachsorge) dürften aufgrund der sekundären Metastasierung die Überlebensrate erhöhen. Arbeiten, welche eine Verbesserung der Überlebensraten nach zehn und mehr Jahren durch lokoregionäre Bestrahlung nach Mastektomie nachweisen, bestätigen dies [125, 158, 159, 165, 166]. Zusätzliches Interesse findet die Thematik, weil eine niedrige Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Therapie und Bestrahlung auch als Qualitätsindikator für die Primärtherapie angesehen wird [175]. Bei adäquater Operation und adjuvanter Radiotherapie sind heute in 10 Jahren Follow-up ca. 10% Lokalrezidive in einer pT1-Untergruppe zu erwarten [2, 203]. Da Lokalrezidive größtenteils aber ein Prognosefaktor für die Metastasierung sind, also wegen der Indikatoreigenschaft des Lokalrezidivs, ist es als Qualitätsindikator quoad vitam letztendlich nur bedingt nutzbar.

Eine etwa bereits sechs bis sieben Jahre vor Diagnose beginnende Metastasierung (siehe Abb. 1.9.4) und ein nicht nachweisbarer Einfluss von Lymphknotenrezidiven auf die Überlebensraten sind weitere, aus dem Metastasierungsmodell ableitbare Aussagen [48, 49, 104]. Bestätigt wird durch das Modell die Gleichwertigkeit einer apparativ aufwändigen und einer symptomorientierten Nachsorge [41]. Wenn der Metastasierungsprozess schon Jahre vor der Diagnose des Primärtumors stattgefunden hat und nicht durch eine adjuvante Primärtherapie gestoppt werden konnte, besteht erst recht keine Chance, nach einem weiteren Wachstum eine dann noch größere Fernmetastase, also noch größere Tumormasse erfolgreich zu kontrollieren. Auch die Bestimmung von Tumormarkern in der Nachsorge erscheint somit nicht sinnvoll. Der

apparative Einsatz der Mammographie zur frühestmöglichen Diagnose eines Lokalrezidivs und somit zur Verhinderung einer eventuellen sekundären Metastasierung hat hingegen eine große Bedeutung [76]. Das Krankheitsmodell betont zudem die große Chance der Früherkennung des Primärtumors [53]. Wenn die Initiierung von Metastasen so früh erfolgt, ist die Unterbrechung des weiteren Wachstums des Primärtumors von größter Bedeutung. So wird nach den vorliegenden Daten ca. die Hälfte aller der Metastasen, die nach einem pT2-Tumor auftreten, in der Wachstumszeit zwischen pT1 zu pT2 initiiert. Auch die Verschiebung der Primäroperation zeigt bereits einen negativen Einfluss auf das Überleben [170]. Die aufgezeigten Progressionsverläufe verdeutlichen zugleich auch die Grenzen des therapeutischen Handelns, sowohl in Bezug auf die adjuvante systemische Therapie [3-5], als auch auf die axilläre Lymphonodektomie [136-140]. Da Krankheitsverläufe mit nachgewiesener Metastasierung bis heute nicht heilbar sind, kann die Wirksamkeit der Systemtherapie nicht beliebig weit bis zu den kurz vor der Nachweisschwelle stehenden Fernmetastasen heranreichen.

Zum Krankheitsbild ist also festzuhalten, dass das Mammakarzinom für die meisten der ca. 35% Patientinnen, die heute a posteriori Metastasen entwickeln, bereits eine systemische Erkrankung bei Diagnosestellung war. Nur für die Untergruppe der primär lokalen Erkrankungen, die später ein Lokalrezidiv, das ein de novo Karzinom ist, entwickeln, kann die Metastasierung auch erst durch das Lokalrezidiv verursacht worden sein. Das Lokalrezidiv ist damit sowohl Indikator als auch Ursache für Metastasen. Das Krankheitsmodell belegt einen therapeutisch schwer beeinflussbaren Prozess, begründet eine optimale lokale und systemische Behandlung und unterstreicht die große Chance, durch Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes, also durch eine systematische, in Deutschland überfällige Früherkennung, Sterbefälle zu vermeiden. Aufgrund des empirisch dargestellten Krankheitsbildes und somit der „Biologie“ dieses Tumors ist eine Qualitäts-zu-sicherung auf der Basis von Leistungsfrequenz und Zentralisierung sowie mittels Disease-Management-Programmen zu hinterfragen [47, 63, 105], worauf in den beiden folgenden Kapiteln (4.2 und 4.3) näher eingegangen werden soll.

## 2.2 Leistungsfrequenz und Zentralisierung

Seit der ersten, 1979 im New England Journal of Medicine publizierten Arbeit von Luft und Kollegen [128] zum negativen Zusammenhang zwischen Operationsfrequenz und Mortalität wird die Zentralisierung von ärztlichen Leistungen generell diskutiert. Luft et al. zeigten, dass mit zunehmender Anzahl operativer Eingriffe, die an einem Krankenhaus durchgeführt werden, also einer höheren Leistungsfrequenz, die Mortalitätsrate sinkt. Mittlerweile wird aber die Zentralisierung praktisch für jede ärztliche Maßnahme diskutiert, von der Prävention über die Diagnostik, die operativen und medikamentösen Therapien bis zur kontinuierlichen Betreuung z.B. in der Nachsorge. Für einige bestimmte chirurgische Eingriffe gibt es hinreichend Evidenz, dass eine höhere Leistungsfrequenz von Krankenhäusern und auch einzelnen Chirurgen mit einem besseren Outcome verbunden ist [14, 15, 22, 31, 97, 191, 206]. Große chirurgische Eingriffe bei bestimmten Krebsarten wie beim Ösophagus- oder Pankreaskarzinom [80, 94, 95, 150, 201], in der Herzchirurgie, bei Lebertransplantationen und Gefäßoperationen sind zu nennen. Dennoch, Worte der Vorsicht sind geboten [31]. Die Autoren der Publikationen konstatieren zum Teil selbst, dass der Faktor krankenhausspezifische Leistungsfrequenz den Hauptteil der Variabilität der krankenhausspezifischen Mortalitätsraten eigentlich völlig ungeklärt lässt [191]. Ob das bessere Outcome auf die Leistungsfrequenz oder aber auf andere Faktoren der Struktur- oder Prozessqualität der Versorgung zurückzuführen ist, lässt sich eben meist nicht eruieren.

Eine Fehlentwicklung dürfte es aber sein, wenn die Evidenz der Outcomeverbesserung durch höhere Leistungsfrequenzen bei komplizierten operativen Eingriffen auf weniger komplizierte Behandlungen wie z.B. die tumorresezierende Brustchirurgie übertragen wird. Beim Brustkrebs sieht die Studienlage zur Häufigkeits-Ergebnis-Beziehung nämlich schlecht aus. Es stellt sich sogar die berechnete Frage, ob über Mindestmengenregelungen der für die Frauen prognostizierte Qualitätsgewinn nicht eher eine Qualitätsverschlechterung bewirken könnte [65, 82, 83].

Ein typisches Beispiel einer solchen Fehlentwicklung ist das Positionspapier der European Society of Mastology (EUSOMA) [67]) zu den Anforderungen an Brustzentren. Dieses Positionspapier diente als Grundlage für die Festsetzung von Mindestmengen für Brustzentren in Nordrhein-Westfalen und zum Teil für die Teilnahme an Disease-Management-Programmen (DMP) zum Brustkrebs. Drei Ziele werden in der Einleitung dieses Papiers formuliert: Erstens, alle an Brustkrebs erkrankten Frauen sollen in Europa eine exzellente Versorgung erhalten, zweitens sind dafür Leitlinien vorzulegen und drittens sind Wege für die Akkreditierung und das Audit von

Brustzentren aufzuzeigen. Ohne Evidenz werden dann die Begriffe Brustzentrum und kritische Masse mit 150 neu erkrankten Patientinnen pro Jahr und Zentrum bzw. 50 neu erkrankten Patientinnen pro Jahr und Operateur quasi als Synonyme für eine exzellente Versorgungsqualität präsentiert. Für den Fall, dass Brustzentren aus dem Zusammenschluss von Einrichtungen entstehen, müssen pro Standort jeweils mindestens 100 Operationen und wiederum 50 je Operateur und Jahr erbracht werden. Eine solche Forderung findet natürlich trotz der fehlenden Evidenz sofort großen Zuspruch bei den damit gestärkten Versorgungsträgern und aufgrund der scheinbaren Plausibilität auch in der Öffentlichkeit.

Die vorgelegten Daten der Feldstudie und die im Folgenden diskutierte Literatur werden nahe legen, dass rationale Argumente für solche strukturellen Veränderungen letztlich fehlen. Drei Punkte werden erläutert, warum die **Leistungsfrequenz** im Allgemeinen und im Speziellen beim Mammakarzinom **kein guter Qualitätsindikator** ist:

- Systematische Literaturanalysen üben Kritik an einer pauschalen Aussage zu einer positiven Häufigkeits-Outcome-Beziehung.
- Bei Brustkrebs besteht keine valide Studienlage zur Assoziation zwischen „volume“ bzw. „caseload“ und risikoadjustierter Mortalität.
- Es besteht eine große Outcome-Variabilität auch unter den Chirurgen mit hoher Operationsfrequenz bzw. eine größere Outcome-Variabilität zwischen einzelnen Kliniken als zwischen Klinikgruppen definiert nach Behandlungszahlen.

Viele Arbeiten zur Leistungsfrequenz haben methodische Schwächen und **lassen eine pauschale Aussage zu einer positiven Häufigkeits-Outcome-Beziehung nicht zu**. Diese methodischen Unzulänglichkeiten wurden in mehreren Reviews zur Häufigkeits-Ergebnis-Thematik bemängelt. Die am häufigsten zitierte und lange Zeit umfassendste systematische Literatanalyse stammt vom englischen National Health Service (NHS) [150] und wurde in einem Bericht vom norwegischen HTA-Zentrum [201] um die Studien ergänzt, die zwischen 1997 und 2000 zu diesem Thema erschienen sind. Das amerikanische Institute of Medicine (IOM) hat sich ebenfalls mit dieser Thematik beschäftigt und die Ergebnisse im Jahr 2000 [103] und 2001 [102] publiziert. Darin war bereits die Arbeit von Halm, Lee und Chassin [94] enthalten, welche in 2002 in erweiterter Form als bisher ausführlichster Review [95] publiziert wurde. Gandjour, Bennenber und Lauterbach [80] haben ebenfalls existierende Arbeiten kommentiert. Wichtige Kritikpunkte vor allem der angelsächsischen Übersichtsarbeiten zur Häufigkeits-Outcome-Beziehung sind:

Erstens ist die wohl zutreffendste Kritik der Studien zur Beziehung von Häufigkeit und Ergebnis, dass der Casemix nicht genügend beachtet wird. Dies führt in der Regel zur Überschätzung des Effektes [150]. Die Notwendigkeit der Risikoadjustierung mittels multivariater Analysen ist jedoch evident: Je bessere Daten verfügbar waren und damit eine differenzierte Risikoadjustierung durchgeführt wurde, desto schwächer war die Assoziation zwischen Leistungsfrequenz und Überleben [95, 150, 193]. Zweitens ließen die methodisch besten Arbeiten nur die Aussage zu, dass keine negative Häufigkeits-Ereignis-Beziehung existiere [150]. Auch in der deutschen Übersichtsarbeit wird z.B. zum Brustkrebs eine Studie ohne Effekt der Leistungsfrequenz auf das Überleben [163] als „Best study“ bezeichnet [80]. Drittens wird angemerkt, dass auch verfügbare klinische Daten nicht adäquat genutzt werden. Des Weiteren werden in den Studien selten Versorgungsprozesse oder Therapien berücksichtigt. Zudem variiere die Größenordnung der Assoziation sehr stark. Nur bei wenigen therapeutischen Maßnahmen wie der AIDS-Therapie, der Pankreaskarzinom-, Ösophaguskarzinom- und der Kinderherz-Chirurgie besteht eine belastbare Assoziation zwischen Häufigkeit der Durchführung und Outcome.

Die Kriterien, die aussagefähige Studien erfüllen sollen, sind vom National Cancer Policy Board [102, 103] zusammengestellt worden. Eine valide Studienlage für eine evidenzbasierte Häufigkeits-Ergebnis-Beziehung liegt danach vor, wenn erstens die Beziehung plausibel und logisch ist, zweitens der beobachtete Trend innerhalb der verfügbaren Studien konsistent ist, drittens die Größenordnung der Ergebnisunterschiede klinisch relevant ist und die Arbeiten strengen statistischen Kriterien genügen und viertens der Effekt in mehreren Studien abgesichert werden konnte. **Beim Brustkrebs besteht nun keine valide Studienlage für eine positive Assoziation zwischen Leistungsfrequenz und Überleben.** Deshalb sollen diese Kriterien näher beleuchtet werden, wobei im Folgenden ausschließlich Arbeiten diskutiert werden, die eine Risikoadjustierung für den Casemix durchgeführt haben.

Zunächst seien die beiden Arbeiten betrachtet, welche der EUSOMA und somit auch den Entscheidungsträgern im deutschen Gesundheitswesen als Evidenz dienen:

- In der britischen Arbeit von Sainsbury et al. [177], publiziert 1995, wurde das Überleben von 12.861 Brustkrebspatientinnen aus dem Bezirk Yorkshire der Jahre 1978 bis 1988 untersucht und die Assoziation zwischen Leistungsfrequenz von 180 Operateuren und dem 5-Jahres-Überleben der Patientinnen analysiert. Es wurden vier „caseload“ Gruppen gebildet: Operateure mit weniger als 10, mit 10-29, 30-49 und 50 und mehr Brustkrebsoperationen pro Jahr. Mit einer Risikoadjustierung ergab sich ein geringer 5-Jahres-Überlebensvorteil für Patientinnen der „caseload“ Kategorie ab 30 im Vergleich zur Gruppe mit < 10 Brustkrebsoperationen pro Jahr.

Mehrere Aspekte sind in dieser Arbeit kritisch zu sehen:

- Die Risikoadjustierung im Modell erfolgte für den wichtigsten Einflussfaktor, nämlich das Stadium, nur rudimentär mit den drei Klassen lokale, regionale und distante Erkrankung. Es ist sehr gut möglich, dass nach genauerer Adjustierung, z.B. für das UICC-Stadium oder die pT-Kategorie und den Lymphknotenbefall das knapp signifikante Ergebnis für die beiden Gruppen mit höherer Leistungsfrequenz aufgehoben wäre. Dieses Modell ist wegen der entscheidenden Abhängigkeit des Überlebens vom Tumordurchmesser nicht plausibel und genügt nicht den geforderten „strengen statistischen Kriterien“
- Die Angabe zum Grading ist zu 47% nicht verfügbar, andere „missing values“ sind gar nicht erst angegeben. Hier könnten gravierende Verzerrungen des Ergebnisses entstanden sein.
- Die Gruppeneinteilung der Operateure erfolgte wahrscheinlich willkürlich. Denn die vier „caseload“ Gruppen sind sehr unterschiedlich besetzt. Die Patientenzahlen differierten in den einzelnen Frequenzklassen um bis zu einem Faktor von über vier. Eine mögliche Verzerrung durch eine nicht zufällige Patientenselektion ist somit nicht auszuschließen. Diese Einteilung genügt ebenfalls nicht den „strengen statistischen Kriterien“.
- Im Ergebnis zeigte sich zudem nur ein signifikanter Vorteil der Kategorien ab 30 bzw. ab 50 im Vergleich zur Gruppe mit weniger als 10 jährlichen Operationen. Kein signifikanter Überlebensvorteil ergab sich beim Vergleich zwischen den Frequenzgruppen 10-29 versus < 10 Brustkrebsoperationen pro Jahr. Auch die Einzelvergleiche der Gruppen 10-29 versus 30-49 und 30-49 versus > 49 Operationen pro Jahr ergaben keinen Unterschied. Einen Überlebensvorteil für Patientinnen abzuleiten, die von Operateuren operiert werden, die 50 und mehr Brustkrebsoperationen pro Jahr durchführen ist also weder logisch noch ist der Trend innerhalb der Studie konsistent.
- Als kritisch ist auch die Laufzeit der Studie in den 80er Jahren zu sehen. Der Effekt für die höheren „caseload“ Gruppen nimmt allein bei Berücksichtigung von Zeitperioden in der Modellierung ab. Die „jüngste“ Zeitperiode betreffen aber Patientinnen mit einer Erkrankung in den Jahren 1987-1988, also vor über 15 Jahren. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die heutige Situation wäre also schon aus diesem Grunde fraglich. Als einzige mögliche Erklärung für die Überlebensunterschiede wird zudem von den Autoren der unterschiedliche Einsatz der adjuvanten Therapie angeführt, ein Effekt der wohl nicht nur durch Erhöhung der Operationsfrequenzen zu erreichen ist.

- Die amerikanische Arbeit von Roohan et al. [173], 1998 publiziert, untersuchte den Zusammenhang zwischen der Leistungsfrequenz von Krankenhäusern und dem 5-Jahres-Überleben. Analysiert wurde hier ein Kollektiv von 47.890 Brustkrebspatientinnen, welche in den Jahren 1984 bis 1989 im Staat New York in 266 Krankenhäusern operiert worden waren. Es wurden wiederum vier Kategorien, diesmal nach „hospital volume“, gebildet: Krankenhäuser mit 10 und weniger, 11-50, 51-150 und mehr als 150 Brustkrebsoperationen pro Jahr. Nach Risikoadjustierung ergab sich ein 5-Jahres-Überlebensvorteil für Patientinnen der „hospital volume“ Kategorie > 150 im Vergleich zur Gruppe ≤ 150 Operationen pro Jahr. Auch diese Arbeit gibt Anlass zu kritischen Bemerkungen:

- Bei den invasiven Karzinomen erfolgte wiederum nur eine grobe Adjustierung bezüglich der Ausdehnung der Erkrankung mit den drei Klassen lokale, regionale und distante Erkrankung.
- Noch kritischer ist die Gruppeneinteilung der Krankenhäuser nach Leistungsfrequenz zu sehen. Da exakte Angaben in der Arbeit fehlen, konnte die Leistungsfrequenz nur vage abgeleitet werden, indem die Patientenzahlen durch die oberen/unteren Frequenzklassengrenzen dividiert wurden. Demnach ist die Besetzung der Gruppen noch unterschiedlicher (bis zu einem Faktor über 20) und somit noch problematischer als in der Arbeit von Sainsbury et al..
- Das Ergebnis ist wiederum unplausibel und inkonsistent, da sich im Einzelvergleich auch ein Unterschied zwischen den Leistungsgruppen ≤ 10 und mehr als 10 Fälle pro Jahr ergab, aber kein Unterschied zwischen den Kategorien 11-50 versus 51-150 Brustkrebsoperationen pro Jahr. Ob der Überlebensvorteil der Patientinnen aus 11 Krankenhäusern im Vergleich zu den restlichen 256 Krankenhäusern mit 150 oder weniger Brustkrebsoperationen pro Jahr allein auf die Leistungsfrequenz zurückzuführen ist bleibt damit offen.
- Auch bei dieser Arbeit ist das Alter der Studie zu beachten. Alle Operationen wurden vor 1990 durchgeführt und die adjuvante Chemotherapie im Modell gar nicht berücksichtigt. Die Reproduzierbarkeit in der heutigen Situation ist also fraglich.

Gestützt werden die Arbeiten von Sainsbury [177] und Roohan [173] zum Teil von Studien, welche einen Überlebensvorteil für Brustkrebspatientinnen in Abhängigkeit von der chirurgischen Leistungsfrequenz bzw. von Surrogatparametern für eine Leistungsfrequenz (Spezialisierung, Lehrkrankenhäuser oder Gesamtzahl der täglich behandelten Patienten in einem Krankenhaus) zeigen konnten:

- Lee- Feldstein und Kollegen [124] analysierten die Daten von 5.892 Patientinnen aus den Jahren 1984-1990 von 126 Krankenhäusern des kalifornischen Krebsregisters. Die Größe der Krankenhäuser wurde nach den täglich im gesamten Krankenhaus behandelten Patienten definiert (Behandlungs-Frequenzgruppen 1-200 versus  $\geq 200$  behandelte Patienten pro Tag). Es zeigte sich zwar ein schlechteres 5-Jahres-Überleben für Patientinnen aus HMO-Krankenhäusern (allerdings nur für die Subgruppe mit lokal begrenzten Tumoren) und ein 5-Jahres-Überlebensvorteil für Patientinnen, die in großen kommunalen Krankenhäusern operiert wurden, jeweils im Vergleich zu kleinen kommunalen Krankenhäusern. Patientinnen aus Lehrkrankenhäusern hatten jedoch keinen Überlebensvorteil.
- Ein 5-Jahres-Überlebensvorteil nach Operation in einem Lehrkrankenhaus war in der Studie von Chaudhry et al. [34] aus dem Ontario-Krebsregister nur für Tumoren bis zu 2 cm, nicht für größere Tumoren zu sehen (Zufallsstichprobe von 938 Patientinnen aus dem Jahr 1991). Eine Erklärung, warum Lehrkrankenhäuser nur die kleineren Tumoren besser behandeln sollten, wurde nicht gegeben.
- Variationen im Outcome mit einem besseren Überleben für Patientinnen aus einem „teaching-district“ im Vergleich zu Patientinnen aus einem „non-teaching-district“ berichtet auch Basnett et al. [12] aufgrund von Daten des Thames Cancer Registry (999 Patientinnen aus den Jahren 1982-1986). Die Risikoadjustierung erfolgte allerdings nur in Bezug auf Alter und Stadium.
- Die Untersuchungen von Gillis und Hole [84] mit Krebsregisterdaten aus Westschottland aus den Jahren 1980 bis 1988 schlossen 3.786 Patientinnen im Alter unter 75 Jahren ein. Die Autoren ermittelten einen 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensvorteil für Brustkrebspatientinnen, deren Ärzte „Brustkrebs-Spezialisten“ waren, im Vergleich zu Brustkrebspatientinnen, die von „Nicht-Brustkrebs-Spezialisten“ behandelt worden waren.
- Auswirkungen der Spezialisierung wurden auch von Skinner et al. [190] anhand der „Cancer Surveillance Program database for Los Angeles County“ analysiert. Untersucht wurden 29.666 Brustkrebspatientinnen (von insgesamt 43.411) aus den Jahren 1990-1998 mit kompletten Informationen über den Chirurgen, das Krankenhaus und das Staging. Die multivariate Analyse gab Hinweise darauf, dass die Art der Spezialisierung sowie die Patientenzahlen des Chirurgen und des Krankenhauses unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben waren.
- Mikeljevic et al. [194] untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Anzahl der jährlichen Operationen pro Operateur (Frequenzgruppen 1-9, 10-29, 30-49, 50 und mehr Patientinnen pro Jahr), der Krankenhäuser mit höheren Fallzahlen (Krankenhaus-Frequenzgruppen 1-49, 50-69, 70-99 sowie 100 und mehr Patientinnen pro Jahr) und dem

Überleben (11.329 Brustkrebspatientinnen aus den Jahren 1989-1994). Im Vergleich zu Patientinnen, die von Chirurgen mit einer jährlichen Fallzahl von  $\geq 50$  behandelt wurden, stieg das relative Sterberisiko bei Patientinnen der Operateur-Frequenzgruppe  $< 10$  auf 1,15, der Gruppe 10-29 auf 1,10. Dieser Anstieg war gerade noch signifikant mit Konfidenzintervallen von 1,03-1,28 bzw. 1,02-1,18. Ein Workload-Effekt nach Krankenhäusern ließ sich nicht nachweisen.

Es gibt aber auch eine Reihe von Arbeiten, welche keinen Überlebensvorteil für Brustkrebspatientinnen in Abhängigkeit der Mammakarzinom bezogenen Leistungsfrequenz (der Krankenhäuser oder Chirurgen) oder in Abhängigkeit von Surrogatparametern für eine solche Leistungsfrequenz (Spezialisierung, Lehrkrankenhäuser, große private Krankenhäuser oder Gesamtzahl der Diagnosen in einem Krankenhaus) belegen konnten:

- Die italienische Arbeitsgruppe von Bofetta [27] publizierte bereits 1993 mit populationsbezogenen Daten den Einfluss klinischer und struktureller Faktoren auf das Überleben (5.265 Patientinnen aus den Jahren 1979-1981). Die Krankenhäuser wurden dabei nach der Gesamtzahl aller jährlichen Diagnosen klassifiziert (Diagnose-Frequenzgruppen 1-100, 100-199, 200-499 sowie 500 und mehr Diagnosen pro Jahr). Ein signifikanter Effekt der so klassifizierten Krankenhausgröße auf das Überleben konnte im multivariaten Modell, nach Adjustierung für klinische und soziodemographische Parameter, nicht nachgewiesen werden.
- Bonett und Mitarbeiter [29] vom südaustralischen Krebsregister analysierten 2.589 Patientinnen aus den Jahren 1980-1986 und fanden nach Risikoadjustierung keine Überlebensunterschiede zwischen großen privaten Krankenhäusern, großen öffentlichen Krankenhäusern oder kleinen Krankenhäusern. Eine exakte Definition von groß und klein war allerdings nicht angegeben.
- Richards et al. [171] vom Thames Cancer Registry stellte das Outcome von Patientinnen unter 50 Jahren aus britischen Lehrkrankenhäusern den Nicht-Lehrkrankenhäusern gegenüber (1.812 Patientinnen aus den Jahren 1984-1988). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung prognostischer Faktoren in den beiden Gruppen konnte der univariate Effekt (pro „teaching hospitals“ versus „non-teaching hospitals“) nach Adjustierung im Cox-Modell nicht mehr bestätigt werden.
- In den neueren Untersuchungen von Kingsmore, Hole und Gillis [118] war der Überlebensvorteil für Patientinnen, die sich bei „Brustkrebs-Spezialisten“ in Behandlung befanden, im Vergleich zu Patientinnen von „Nicht-Brustkrebs-Spezialisten“ nach Adjustierung für Alter, sozioökonomische Faktoren, klassische Prognosefaktoren, adjuvanter Therapie und adäquater lokaler Therapie völlig aufgehoben (2.148 Patientinnen aus den Jahren 1986-1991).

- Daten des schottischen Krebsregisters legten Twelves et al. [204, 205] vor (2.581 Patientinnen aus dem Jahr 1987). Sie analysierten sowohl das 5-Jahres- [205] als auch das 10-Jahres-Überleben [204] von Patientinnen, die von schottischen Ärzten mit unterschiedlichen Behandlungszahlen behandelt worden waren (Frequenzgruppen 1-9, 10-29, 30 und mehr Patientinnen pro Jahr). Nach Adjustierung für klinische und sozioökonomische Faktoren konnte kein signifikanter Effekt auf das Überleben in Abhängigkeit der „caseload“ des Chirurgen oder von der Spezialisierung bestätigt werden.
- Die Arbeitsgruppe von Polednak [163] führte eine Reanalyse der Daten des Connecticut-Krebsregisters durch (15.363 Patientinnen aus den Jahren 1985-1991). Der zunächst berichtete deutliche Workload-Effekt zugunsten der Krankenhäuser mit höheren Brustkrebsfallzahlen (Krankenhaus-Frequenzgruppen 1-10, 11-19, 20-49, 50-149 sowie 150 und mehr Patientinnen pro Jahr) konnte nach multivariater Adjustierung nicht mehr gehalten werden. In der Reviewarbeit von Gandjour, Bennenberg und Lauterbach [80] wird insbesondere diese Studie von Polednak, die keine Häufigkeits-Outcome-Beziehung nachweisen konnte, aufgrund der hohen methodischen Qualität als „Best study“ bezeichnet.

Zur der erwähnten geforderten validen Studienlage [102, 103] lässt sich also zusammenfassen:

Ad 1.: Die Häufigkeits-Ergebnis-Beziehung ist beim Brustkrebs nicht plausibel. Weder die Tumorektomie noch die Mastektomie sind hoch komplizierte operative Eingriffe, welche einen Übungseffekt von 50 Operationen pro Jahr fordern müssten. Es ist daher nicht verwunderlich, dass – soweit bekannt – weltweit keine Studie existiert, welche nach Risikoadjustierung einen Überlebensvorteil belegt, wenn Patientinnen von Chirurgen mit einer Operationsfrequenz von 50 im Vergleich zu 30 pro Jahr operiert wurden.

Ad 2.: Der beobachtete Trend innerhalb der verfügbaren Studien ist nicht konsistent.

Ad 3.: Die wenigen Studien, welche von einem positiven Effekt einer höheren Leistungsfrequenz berichteten, zeigten kleine Effekte, grenzwertige Signifikanzen und genügten nicht unbedingt strengen statistischen Kriterien. Zum Teil konnten sogar frühere positive Ergebnisse nach Sekundäranalysen nicht reproduziert werden.

Ad 4.: Die vorgestellten Arbeiten verdeutlichen eindrucklich, dass es zu jeder Studie, die einen „hospital-volume“ -, „surgical-caseload“ - oder „Surrogat“ - Effekt auf das Überleben bei Brustkrebspatientinnen berichtete, mindestens eine gegenläufige Studie gibt. Die Studienlage ist also nicht konsistent. Die mangelnde konsistente Assoziation zwischen Leistungsfrequenz und risikoadjustierter Mortalität weist darauf hin, dass Leistungsfrequenz kein Indikator für Versorgungsqualität ist [65]. Dies wurde auch mit den Ergebnissen der Feldstudie bestätigt.

Als drittes Argument gegen den Qualitätsindikator Leistungsfrequenz ist anzuführen, dass **soviel Variabilität auch unter den Chirurgen mit hoher Operationsfrequenz** existiert, dass „volume“-, „caseload“- oder „Surrogat“-Effekte allein betrachtet insuffiziente Marker bezüglich der Qualitätsbeurteilung sind [16, 65]. Leistungsfrequenz ist ein Strukturaspekt, der sich auch schnell ändern kann, und nicht als Qualitätsindikator angesehen werden kann [65, 96].

Die große Variabilität innerhalb der „high-volume“ Gruppe zeigen die Daten der Feldstudie auch bei den Prozessqualitätsindikatoren: Nach Risikoadjustierung bestand bezüglich des operativen Eingriffes (brusterhaltende Therapie versus Mastektomie) eine große Variationsbreite zwischen den größten Kliniken. Die Abhängigkeit von der Behandlungszahl war aber so gering, dass sie weit unter der Variabilität zwischen den größten Kliniken lag.

Auch bei der adjuvanten systemischen Therapie war eine hohe Variabilität in der Umsetzung der St. Gallen Empfehlungen zwischen den großen Kliniken zu sehen. In der pN negativen Gruppe zeigten sich zwar in keiner Altersgruppe nach multivariater Adjustierung signifikante Unterschiede zwischen den Klinikgruppen nach Behandlungszahlen. Aber beim Vergleich zu einer Klinik als Referenz waren signifikante Unterschiede aller drei Klinikgruppen zu erkennen, wobei sich die Klinikgruppen untereinander kaum unterschieden. In der pN positiven Gruppe war bei insgesamt hoher Compliance die Variationsbreite zwischen den einzelnen Kliniken gering. Bei der Betrachtung der Klinikgruppen nach der Behandlungszahl zeigte die mittlere Gruppe eine größere „Non-Compliance“ als die Klinikgruppe mit weniger als 20 Patientinnen pro Jahr, so dass ein Zusammenhang zwischen Behandlungszahl und Umsetzung der Empfehlungen nach St. Gallen auch bei positivem Lymphknotenstatus nicht konsistent ist.

Es wird deutlich, dass die Behandlungszahl nicht als Proxyvariable für Kenntnisse stehen kann, sondern die „Schule“ in den einzelnen Kliniken die Variationen beim operativen Vorgehen und auch bei der adjuvanten Systemtherapie ausmacht. Die Interpretation [89, 169], dass zwar Variationen in der chirurgischen Praxis per se einen geringen Einfluss auf das Survival haben, aber Evidenz dafür vorhanden sei, dass Patientinnen von „high-caseload“ Chirurgen mehr multidisziplinär und somit öfter mit adjuvanter Therapie behandelt würden, lässt sich weder in der Literatur noch mit den vorgelegten Daten der Feldstudie halten. Anzumerken ist auch, dass die Adjustierung für sozioökonomische Faktoren im Feldstudienkollektiv (außer im Bereich der Lebensqualitätserhebung) nicht möglich war. Vieles deutet darauf hin, dass sich die Restvariabilität zwischen den Klinikgruppen nach Behandlungszahlen durch solche Faktoren erklären lässt.

Die kritischen Reviewarbeiten, die fehlende valide Studienlage und die Variationsbreite innerhalb der „high-workload“ Gruppen sind also starke Hinweise dafür, dass es in der Versorgungsrealität keine relevanten Abhängigkeiten des Outcomes von Behandlungszahlen gibt. Sie verweisen zugleich auf die schwierige Erkenntnissituation. Randomisierte Studien zur Qualitätssicherung sind praktisch nicht durchführbar. Also muss der schwächere Studienansatz, die Kohortenstudie, genutzt werden. Die Schwäche liegt aber in der Regel nicht in der Methode. Vielmehr sind die Voraussetzungen für adäquate Analysen nur schwer zu erfüllen, nämlich für alle Behandlungen in vielen verschiedenen Häusern gute Befund- und Behandlungsdaten zusammenzustellen und zugleich über Langzeitergebnisse zu verfügen. Anzumerken ist hier, dass für die Diskussion zur Zentralisierung in Deutschland keine Ergebnisse von verschiedenen Häusern zur Untermauerung vorgelegt wurden. Vielmehr wird Grundsätzliches diskutiert mit selektiv gewählter Literatur.

Wenn also, wie dargelegt, Leistungsfrequenz kein Maß für die Versorgungsqualität ist, dann erscheinen auch die **Zentralisierungsbemühungen nicht sinnvoll, vielleicht sogar schädlich:**

Da das Überleben für Brustkrebspatientinnen zwischen Regionen, Krankenhäusern oder Ärztgruppen in erster Linie mit dem Stadium bei Diagnose und nicht mit deren Leistungsfrequenz [27, 29, 118, 163, 171, 204, 205] korreliert und nicht [195, 205] bzw. nur in geringem Ausmaß auf unterschiedliche therapeutische Versorgung [112, 130, 178, 213] zurückzuführen ist, dann sind für ein besseres Überleben eine frühere Entdeckung und eine wohnortnahe Versorgung notwendig. Wenn dem so ist, dann sind Verbesserungen mit effektiverem Screening und besserem Zugang zu Versorgungsstrukturen zu erzielen. Daraus folgt also, dass eine dezentrale Versorgung anstatt einer Zentralisierung in Häusern mit hohen Behandlungszahlen angestrebt werden muss [98]. Die Forderung nach Zentralisierung übersieht die möglichen Folgen für die Versorgung in ländlichen Gebieten. Selbst in den USA wird deshalb aufgrund des heutigen Wissensstandes eine Zentralisierung nur für Ballungsräume vorgeschlagen [65]. Da der Schaden bei der Zerstörung bestehender Versorgungsmuster größer wäre als der Nutzen, sollten die Bemühungen um Zentralisierung demnach auf solche chirurgische Eingriffe fokussiert werden, bei denen die Mortalitätsunterschiede zwischen „high-volume hospitals“ und „low-volume hospitals“ besonders groß sind [65]. Aber große Mortalitätsunterschiede zwischen den Einrichtungen sind beim Mammakarzinom nicht gegeben. Wenn zusätzlich beachtet wird, dass das Mammakarzinom keine postoperative Mortalität hat und somit Aspekte der Strukturqualität (z.B. das Vorhandensein einer Intensivstation) oder der Prozessqualität (z.B. ein adäquates Komplikationsmanagement) keine Rolle spielen, so ist die heutige Diskussion um die Steigerung der Qualität der Versorgung durch Brustzentren letztlich nicht zielführend.

Mindestmengen und die damit verbundenen Zentralisierungen der Versorgung werden aufgrund möglicher negativer Nebeneffekte, welche die oftmals nur vermuteten positiven Effekte übersteigen könnten, auch in Deutschland insbesondere von ärztlicher Seite mit folgenden Argumenten kritisch diskutiert [82, 151]:

- Die Zentralisierung und die damit verbundene Einschränkung der flächendeckenden Versorgung hätten längere Anfahrtswege für Patientinnen zur Folge. Diesen Patientinnen würden, falls lange Anfahrtswege nicht finanziert oder nicht in Kauf genommen werden, Versorgungsmöglichkeiten genommen und bei dringenden Maßnahmen die Patientinnen gefährden. Beim Mammakarzinom bedeutet dies konkret: Wenn aufgrund von Therapieverzögerungen eine Stadienverschiebung zu fortgeschritteneren, prognostisch ungünstigeren Stadien erfolgt, kann dies durch ein „Center of excellence“ nicht wieder gut gemacht werden.
- Mindestmengen könnten die Behandlung selbst verschlechtern, da zum einen die Koordination der Versorgung schlechter werden könnte, indem bewährte Versorgungsnetzwerke sowie Informations- und Kommunikationswege zerstört werden, und da zum anderen die Kontinuität der Versorgung schlechter werden könnte, wenn auch Nachbehandlungen nur noch in Zentren möglich werden, die schlechter erreichbar sind.
- Die Konzentration in Ärztezentren werde kurzfristig zu Wartelisten und Überbeanspruchung führen. Diese Effekte werden als schwerwiegend und als eine erhebliche Gefährdung der bedarfsgerechten, flächendeckenden Versorgung eingeschätzt.
- Auch würden Mindestmengenregelungen und deren strukturelle Folgen den Patientinnen Wahlmöglichkeiten entziehen und so in die Patientenautonomie eingreifen.
- Mindestmengen beeinflussen die ärztliche Weiterbildung: Zum einen werden Erfahrungen vermindert auch in Bereichen, welche nicht von der Mindestmengenregelung betroffen sind; damit werden gerade bei Notfalleingriffen die Überlebenschancen reduziert. Zum anderen könnte durch komplizierte Rotationsprozesse in der Facharztausbildung die Attraktivität des Berufes weiter sinken.
- Mindestmengen können auch Fehlanreize für breitere oder andere Indikationsstellungen ausüben, wenn dadurch Mindestmengen erreicht und überschritten werden können.
- Zentralisierung über Mindestmengen schließen diejenigen Leistungserbringer von der Versorgung aus, die – ohne hohe Fallzahlen zu erreichen – trotzdem eine hohe Qualität der Versorgung erbringen, wohingegen solche Leistungserbringer, die bei hoher Leistungsmenge schlechte Qualität leisten gar noch gefördert würden.

- Nicht zuletzt würden sich Mindestmengenregelungen negativ auf die Verfolgung des Ziels kontinuierlicher Qualitätsverbesserungen und die dafür erforderliche Suche nach den eigentlichen Faktoren für eine gute Qualität der Versorgung auswirken, weil die Erhebung des vermeintlichen Qualitätsindikators („Mindestmenge“) als ausreichend erachtet wird.

Auf dem 107. Deutschen Ärztetag im Mai 2004 wurde in der einstimmig verabschiedeten Entschließung zum Thema „Durch Quantität zu Qualität?“ hervorgehoben, dass Mindestmengen nur im Einklang mit Erkenntnissen aus Tumorregistern, Qualitätssicherungsverfahren und durch eine intensivierete Versorgungsforschung rational zu begründen seien. Die Erforschung der Ursachen für Unterschiede in der Versorgungsqualität sei eine wesentliche Grundlage für die Qualitätssicherung. Nicht begründete Forderungen zur Konzentration und Spezialisierung könnten nicht zur Verbesserung, sondern zur Verschlechterung der Versorgung führen. Die Politik wurde aufgefordert die Evaluierungsforschung zum Zusammenhang zwischen Leistungsfrequenz und Ergebnisqualität durch Ressourcenbereitstellung zu unterstützen [82, 151].

**Warum** also wird eine Mindestmengenregelung im Bereich der Onkologie gerade für die Operateure von Brustkrebs so vehement vertreten? Dies erscheint sogar a priori unlogisch:

- Pathologie, Chirurgie, Strahlentherapie und internistische Onkologie sowie die Bildgebung sind die Pfeiler der modernen multimodalen Krebstherapie. Die notwendige enge Kooperation bei der Versorgung minimiert die Risiken von Über-, Unter-, und Fehlversorgung. Variationen zum Beispiel in der pathologischen Befundung können fälschlicherweise eine an sich induzierte Chemotherapie ausschließen oder umgekehrt. Sie können zur an sich nicht erforderlichen radikalen Operation oder zur zusätzlichen Strahlentherapie führen. Transparenz über alle Versorgungsbeiträge würde Fehlentwicklungen minimieren.
- Wohnortnahe Versorgung wird ohne Sicht der bisher erreichten Langzeitergebnisse still gelegt, aber aufwändigere Versorgung bei anderen Erkrankungen beibehalten. Der operativ tätige Gynäkologe kann alles behandeln, jedes Ovarialkarzinom, jedes fortgeschrittene Vulvakarzinom, nur bei Brustkrebs erreicht er erst mit 50 Fällen pro Jahr Qualität? Oder sollen in Zukunft – das Prinzip verallgemeinert – alle Vaginalkarzinome nur noch in einer oder alle Ovarialkarzinome nur noch in fünf Kliniken in Deutschland behandelt werden dürfen? Der eingeschlagene Weg ist also nicht zielführend.
- Wenn die erforderliche Infrastruktur sehr aufwändig ist und einem hohen Modernisierungsdruck unterliegt, diktiert die zweckmäßige Nutzung der Ressourcen die Zentralisierung der Versorgung. Solche Argumente gibt es bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms nicht.

- Originalarbeiten [27, 29, 118, 163, 171, 204, 205], Reviews [94, 95, 150, 201], Warnungen vor Fehlentwicklungen [65, 98], auch in deutschen Gutachten [82] und internationale Lösungsvorschläge [107, 108] oder Erfahrungen aus anderen Fachgebieten [35, 97, 153] werden nicht beachtet. Vielmehr wird der Weg zur Zentralisierung mit dem nicht haltbaren Argument der Verbesserung der Versorgungsqualität von Brustkrebspatientinnen weiter verfolgt.

Warum? Die Antworten sind schwer zu finden:

- Zum einen sind Alltagserfahrungen mit Spezialisierungen und Ranglisten, z.B. aus dem Sport oder der Musikbranche, so evident – im deutschen Sinne – dass Qualität und Quantität „korreliert sein müssen“. Das wird der Öffentlichkeit vermittelt.
- Zum anderen ist die Anzahl der behandelten Patienten pro Jahr die am einfachsten zu messende Größe, hat aber nicht zwangsläufig etwas mit Qualität zu tun. Sie erlaubt unstrittig eine Rangfolge aufzustellen und ist deshalb so beliebt. Unbegründete Forderungen nach Zentralisierung lenken somit von dem wichtigsten Problem ab, eine hohe Versorgungsqualität in jedem Krankenhaus zu sichern.
- Weiterhin nutzen natürlich kommerzielles und politisches Denken die Chance, mit oberflächlich einsichtigen Forderungen Handlungswillen zu zeigen und sich Vorteile zu verschaffen.

## 2.3 Disease-Management-Programm - Brustkrebs

Mit Disease-Management-Programmen (DMP) soll die Versorgung von chronisch Kranken durch die Einführung von strukturierten Behandlungsprogrammen verbessert werden. Die Behandlungen haben nach evidenzbasierten Leitlinien zu erfolgen. Die Qualität der Versorgung soll nach den Leitlinien gemessen und verbessert werden. Ziel ist es, langfristig durch adäquate Diagnostik, Therapie und frühe Interventionen teure Komplikationen zu reduzieren und damit Kosten zu senken sowie insgesamt die Qualität zu verbessern. Durch die Kopplung an den Risikostrukturausgleich sollten Anreize für Krankenkassen gegeben werden, Interesse für die Versorgung von Kranken zu entwickeln. Damit sollte zugleich der Akquisition guter Risiken im Wettbewerb der Krankenkassen entgegengewirkt werden. Es ist zu diskutieren, ob diese Entwicklung nicht ein Beispiel für unlogisches und empirisch unbegründetes Handeln ist [63, 105]. Die beiden wichtigsten Fragen lauten: Ist Brustkrebs überhaupt eine für DMP geeignete Erkrankung? Können Strukturen wie DMP zu der Zielsetzung beitragen, die onkologische Versorgung zu bewerten, nachhaltig zu unterstützen und zu verbessern?

**Die erste Frage, ob Disease-Management für Brustkrebs gerechtfertigt ist,** muss mit nein beantwortet werden. Laut Gesetz (§ 137f Abs. 1) sollten bei der Auswahl der Erkrankungen zur Aufnahme in ein „Chronikerprogramm“ folgende sechs Kriterien berücksichtigt werden: *„1. Zahl der von der Krankheit betroffenen Versicherten, 2. Möglichkeiten zur Verbesserung der Qualität der Versorgung, 3. Verfügbarkeit von evidenzbasierten Leitlinien, 4. sektorenübergreifender Behandlungsbedarf, 5. Beeinflussbarkeit des Krankheitsverlaufs durch Eigeninitiative des Versicherten und 6. hoher finanzieller Aufwand der Behandlung.“*

Ad 1.: Der erste Punkt ist bei der Erkrankung Brustkrebs sicher erfüllt. Jährlich erkranken 47.500 Frauen in Deutschland nach Schätzungen des Robert Koch Institutes [6] bzw. ca. 60.000 Frauen deutschlandweit nach Schätzungen anhand der Feldstudieninzidenz.

Ad 2.: Der zweite Punkt, nämlich mit DMP die Qualität der Versorgung zu verbessern, ist bei Brustkrebs kaum möglich. Die Aufnahme von Brustkrebs in ein „Chronikerprogramm“ schürt Angst, erzeugt Versorgungserwartungen und fördert die Überversorgung:

- Weil die Metastasierung Jahre vor der Diagnose des Primärtumors initiiert wird [49], hat DMP praktisch keinen, Früherkennung dagegen einen großen Einfluss auf die Überlebensrate [53]. Die Früherkennung ist aber nicht Bestandteil von DMP. Wenn mit Einführung des Mammographiescreenings bald 65% der Neuerkrankungen unter 20mm entdeckt werden, werden etwa 85% der Patientinnen 10 Jahre tumorfrei überleben und durch die Primärtherapie geheilt sein. Bis heute kann die Medizin die restlichen 15% nicht identifizieren und keine Maßnahmen

zur Verbesserung der Überlebensraten anbieten. Seit mehr als einem Jahrzehnt wird die Unterversorgung mit einer qualitätsgesicherten Früherkennung toleriert, obwohl Jahr für Jahr mehr als 3.000 brustkrebsbedingte Sterbefälle hätten vermieden werden können [64].

- Die Versorgung wird zwar schlecht geredet, aber durch nichts belegt. Dabei gibt es vorzeigbare Ergebnisse [61]. Für die Annahme eines Versorgungsnotstandes gibt es keine empirische Basis. Es ist nachvollziehbar, dass durch eine optimierte Behandlung des Brustkrebses kaum eine Verbesserung der Überlebensrate zu erreichen ist. Brusterhaltende Therapie und Bestrahlung sind gleichwertig zu einer Mastektomie. Adjuvante Chemo- und Hormontherapien bringen bei bevölkerungsbezogener Umsetzung nur eine geringfügige Verbesserung der Überlebensraten. Der Anteil der R0-Operationen ist ein Qualitätsindikator und mit Rezidivraten korreliert. Rezidive sind aber überwiegend Indikator für eine schlechte Prognose [48]. Alle anderen Empfehlungen zur Rezidiv-Diagnostik, zur Tumornachsorge (bis auf die regelmäßige Mammographie in der Nachsorge) und selbst zur palliativen Therapie halten einer kritischen Evidenzprüfung nicht stand. Eine adäquate Verlaufsdokumentation ist aber nicht Bestandteil von DMP. Von einem DMP Brustkrebs ist also kein nachhaltiger, an der Brustkrebsmortalität zu messender Nutzen zu erwarten. Versorgungsdefizite liegen bei der Früherkennung. Sie birgt das größte Potential zur Reduktion der Brustkrebsmortalität. Versorgungsdefizite liegen aber auch z.B. in der Umsetzung der brusterhaltenden Therapie, auch wenn diese international vergleichbar ist [144] oder in einer zuwenig professionellen Palliativtherapie. Die Reduktion solcher Versorgungsdefizite würde die Lebensqualität nachhaltig verbessern.

Ad 3.: Die Verfügbarkeit einer evidenzbasierten Leitlinien ist für das Mammakarzinom zwar mittlerweile gegeben [119], aber Leitlinien geben den Stand des Wissens über effektive und angemessene Krankenversorgung zum Zeitpunkt der Drucklegung wieder. In Anbetracht innovativer wissenschaftlicher Erkenntnisse müssen periodische Überarbeitungen, Erneuerungen und Korrekturen unternommen werden. Leitlinien können nicht unter allen Umständen angemessen umgesetzt werden. Die Entscheidung darüber, ob einer Leitlinie gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter anderem mit Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten getroffen werden [1].

Ad 4.: Brustkrebs ist eine Erkrankung, die stationäre und ambulante Therapieabschnitte bereits während der Primärtherapie beinhaltet. Insofern trifft der Punkt „sektorenübergreifender Behandlungsbedarf“ auf das Mammakarzinom zwar zu. Ob aber durch DMP und eine Dokumentation durch den Lotsenarzt die interdisziplinäre Kooperation reibungsloser läuft, bleibt nur zu hoffen. Einen Qualitätsindikator gibt es dafür nicht.

Ad 5.: Durch DMP wird die jahrelange Aufklärung, dass Krebs keine chronische Erkrankung ist,

konterkariert. Patientinnen und Ärzten wurde vermittelt, dass es in der Tumornachsorge für laborchemische und apparative Untersuchungen keine Evidenz gibt. Der Krankheitsverlauf kann nach adäquater Primärtherapie nicht mehr beeinflusst werden. Durch DMP werden Handlungsdruck und Erwartungshaltung der Patientinnen auf ihre Ärzte wieder gesteigert. Das heißt erstens: Werden die evidenzbasierten Leitlinien umgesetzt, so ist diagnostisch Nichtstun angesagt. DMP - Brustkrebs könnte deshalb als Rationierungsmaßnahme erlebt werden und damit den Versuch, die Versorgungsqualität zu unterstützen, sogar in Misskredit bringen. Zweitens: Es könnte wieder Ängste schüren und würde geheilte Frauen wieder zu chronisch Kranken stempeln, kontraproduktiv für eine gute Lebensqualität.

Ad 6.: Brustkrebs - von wenigen Untergruppen abgesehen - gehört unter den onkologischen Erkrankungen eher zu denen mit geringem finanziellem Aufwand bezüglich der Primärtherapie. Die operative Therapie ist aufgrund des leichteren operativen Zugangs weniger aufwändig als z.B. Laparotomien und auch die systemische Therapie ist meist kostengünstiger. So lagen die durchschnittlichen Kosten in Deutschland für einen Zyklustag nach Berechnungen im Jahre 1999 für ein Mammakarzinom umgerechnet bei etwa 1000 €, für das Ovarialkarzinom bei 1800 € [109]. Teure Therapien wie z.B. Herceptin im metastasierten Stadium werden in der DMP-Dokumentation (Anlage 4a und 4b zu §§ 28b bis 28g der Vierten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung) aber gar nicht erfasst.

**Die zweite Frage, ob Strukturen wie DMP zu der Zielsetzung beitragen können,** die onkologische Versorgung zu bewerten, zu unterstützen und zu verbessern ist noch eindeutiger mit nein zu beantworten. DMP wurde in den USA Anfang der 90er Jahre primär zur Kostenkontrolle eingeführt und ebenfalls mit Qualitätsverbesserung begründet. Zehn Jahre später bestätigt das renommierte Institute of Medicine (IOM) die Erfolglosigkeit des Ansatzes. Mit der Fokussierung auf eine Erkrankung wird man nicht den Anforderungen gerecht, die das IOM in „Crossing the Quality Chasm - A new Health System for the 21st Century“ niedergelegt hat [107]. Mit der Koppelung an den RSA soll DMP in Deutschland trotz dieser Erfahrung sogar zusätzlich die Solidarität stützen. Zudem wurden die Anforderungen an die Ausgestaltung auch noch in das Gesetz geschrieben (§ 137f Abs. 2): *„... Anforderungen an die ... 1. Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors, 2. durchzuführenden Qualitätssicherungsmaßnahmen, 3. Voraussetzungen und Verfahren für die Einschreibung des Versicherten in ein Programm, einschließlich der Dauer der Teilnahme, 4. Schulungen der Leistungserbringer und der Versicherten, 5. Dokumentation und 6. Bewertung der Wirksamkeit und der Kosten (Evaluation)*

*und die zeitlichen Abstände zwischen den Evaluationen eines Programms sowie die Dauer seiner Zulassung nach § 137g.“*

Ad 1.: Die Idee, Lehrbuchtexte in Gesetzen zu fixieren und damit die Qualität der Versorgung zu verbessern, ist absurd. Dieses Vorgehen verschlechtert kurz- und langfristig die Versorgung:

- Kochbuchmedizin mit Axilladissektion ist gesetzlich gefordert. Die Leitlinie Brustkrebs ist aber bereits heute in Bezug auf diesen Punkt Makulatur. In vielen Ländern wird z.B. die Sentinel-Technik [91, 99, 116, 188, 211] wegen Gleichwertigkeit und enormer Steigerung der Lebensqualität eingesetzt, während in deutschen Gesetzen noch die Medizin des 19. Jahrhundert gefordert wird. Maßnahmen sind zum Teil überholt, schon heute, bevor die Programme richtig angelaufen sind.
- Chemotherapie bis ins hohe Alter wird als Maß einer guten Qualität gesehen. Hohe Complianceraten sind natürlich durch knappe Informationen und reduziertes shared decision making zu erreichen. Bekanntermaßen liegt aber der absolute Survival-Benefit durch eine Chemotherapie in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren zwischen 2% und 3% [4], durch eine endokrine Therapie zwischen 5% und 10% [5] und für die Altersgruppe über 70 Jahre liegt gar keine Evidenz für einen Nutzen vor. Eine ehrliche Aufklärung der Patientinnen, ein wichtiger Qualitätsindikator, kann eigentlich nicht erfolgen, wenn die gesetzlichen Forderungen optimal erfüllt werden sollen.
- DMP ist unwissenschaftlich und fördert somit auch langfristig nicht die medizinische Versorgung. DMP geht nicht von der Versorgungssituation aus, um in Versorgungsketten auch von Zentren zum Teil unterschiedliche Defizite und Flaschenhälse aufzudecken, zu erklären und dann zu intervenieren. Wissenschaftler in aller Welt wären neugierig auf große Überlebensunterschiede in Deutschland bei gleichen Tumorcharakteristika und gleicher Therapie.
- Zentralisierung wird propagiert und somit wohnortnahe Versorgung still gelegt. Das erste Disease-Management-Programm - Brustkrebs wurde für Nordrhein akkreditiert, womit sich die vertragsteilnehmenden stationären Einrichtungen / Kooperationszentren u.a. verpflichteten „... nach Ablauf eines Jahres mindestens 150 Erstoperationen bei Neuerkrankungen pro Jahr nachzuweisen, wobei pro Operateur mindestens 50 Operationen erbracht werden müssen. ...“. Unter dem Stichwort „Strukturqualität“ werden weitere zentralisierungsfördernde Aspekte als Teilnahmevoraussetzung vertraglich gefordert. Bei ca. 2.200 Krankenhäusern ist die Zertifizierung mittlerweile ein Milliarden Euro Markt. Zertifikat und Rezertifikat suggerieren Qualität. Kein zertifiziertes Brustzentrum präsentiert aber bisher Ergebnisse, nur teuer erworbene Urkunden.

Ad 2.: Strukturen wie DMP sind superbürokratisch, aber nicht zielführend im Sinne von Qualitätssicherungsmaßnahmen. Zum DMP Brustkrebs lagen dem BVA bis Ende Januar bereits

1838 Anträge vor („*Wir können ja Burgen bauen mit dem Papier*“ [40]), die dann Tausende weiterer Verträge mit Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten zur Folge haben. Die Überregulierung lässt bei der Akkreditierung und der Realisierung keinen Spielraum. Ärzte, Krankenhäuser und Patientinnen werden vertraglich gebunden. Die Versorgungsträger in den involvierten Strukturen haben keine Chancen, eigene Erfahrungen und Vernunft einzubringen und die Zukunft mit zu gestalten. Zudem fehlt die für den bürokratischen Aufwand notwendige Finanzierung dann im klinischen Versorgungsalltag. Alle Investitionen für DMP fallen zusätzlich zur Versorgung an. Es sind Kosten für viele DMP-Beauftragte, DMP-Beratungen, für DMP-Verträge, DMP-Patientenmaterialien, für DMP-Dokumentationen, DMP-Datenerfassung und DMP-Analyse, für DMP-Kontrollen. Mit keinem Euro wird ein Behandlungsschritt, die Vernetzung eines Fachgebietes oder der individuellen Versorgungsketten unterstützt. McKinsey spricht gar von einem Milliardengrab [10]. Diese Gelder werden aus der Versorgung abgezogen und als Qualitätsoffensive verkauft.

Ad 3.: Voraussetzungen und Verfahren für die Einschreibung der Patientinnen, einschließlich der Dauer, werden festgelegt. Damit werden auch die Patientinnen entmündigt. Nach adäquater Primärtherapie sind die meisten Frauen geheilt. Trotzdem werden halbjährliche Kontakte beim Lotsenarzt, nicht beim Hausarzt verlangt. Als chronisch Kranke sind sie im Medizinsystem zu halten. Die Unterschrift wird für den RSA gebraucht, bürokratisch, wenig einfühlsam, selbst unter das Dokument mit der gesicherten Metastasierung.

Ad 4.: Anstelle von Schulungen sind für Brustkrebspatientinnen geeignete Maßnahmen der Patientinneninformation vorgesehen. Diese sollten eine Selbstverständlichkeit und nicht mit gesetzlichen Vorgaben eingefordert werden müssen.

Ad 5.: Trotz des hohen Dokumentationsaufwandes ist die DMP-Dokumentation in Inhalt und Umsetzung unzureichend. Aufgrund der begrenzten Speicherdauer, des fehlenden systematischen Follow-up oder des fehlenden Bevölkerungsbezugs entsteht ein teurer Datenfriedhof.

Ad 6.: Die Bewertung der Wirksamkeit und der Kosten kann gar nicht erfolgen, da der Vergleich zu den Nicht-Einschreibern und zwischen den Versorgungsträgern nicht vorgesehen ist. Ohne Dokumentation der Vergleichsgruppe und der Datenurheber ist eine Evaluation nicht möglich. Der selbst gestellte Anspruch kann somit nicht eingelöst werden. Die Programme sollen nur untereinander verglichen werden und auch erst nach Ablauf von drei Jahren damit begonnen werden [40]. Eine versorgungsnaher Qualitätssicherung ist also a priori gar nicht geplant.

**Zusammenfassend** ergibt sich also, dass die Kosten zu senken und die Qualität zu verbessern mit einem DMP - Brustkrebs nicht erreicht werden kann. Das Gegenteil wird der Fall sein.

## 2.4 Möglichkeiten der Verbesserung der Versorgungsqualität

### 2.4.1 Chancen onkologischer Qualitätssicherung

Qualitätssicherungsprogramme sind Programme zur Sicherung und Verbesserung der Gesundheitsversorgung. Aber nur wenige Forschungsergebnisse sind verfügbar, ob solche Interventionen auch wirksam sind [160]. Eine solche Versorgungsforschung ist schwierig, da sie innerhalb dynamischer Organisationsstrukturen agiert und zeitliche Veränderungen berücksichtigen muss [160]. Dennoch kann eine solche Versorgungsforschung notwendige Einflussfaktoren und Qualitätsindikatoren identifizieren und erfolgreiche Implementierungen von Qualitätssicherungsprogrammen anstoßen [160]. Einfache und - wie mit den Daten der Feldstudie und des Tumorregisters München gezeigt – teilweise vorhandene Strukturen reichen aus, um eine „Qualitäts-zu-sicherung“ in der Onkologie zu etablieren.

**Warum brauchen wir die Qualitätssicherung?** Qualitätssicherung ist kein perfektioniertes Misstrauen gegen Ärzte. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung von Brustkrebspatientinnen in Deutschland international vorzeigbar ist. Zum einen ist aber bei komplexen Prozessen die Fehleranfälligkeit natürlich. Das ist kein deutsches Problem. Kunstfehler und Fehler im medizinischen System resultieren in jährlich 44.000 bis 98.000 Todesfällen in Krankenhäusern der USA. Sie stehen somit an 9. bis 5. Stelle der amerikanischen Todesursachenstatistik und verursachen mehr Todesfälle als Verkehrsunfälle, Brustkrebs oder AIDS [108, 123]. Zum anderen unterliegt der so genannte Stand des Wissens Veränderungen durch den medizinischen Fortschritt, welcher sowohl die Wirksamkeit als auch - vielleicht sogar ausgeprägter - die Humanität onkologischer Krebsbehandlung betrifft. Diese Veränderungen des medizinischen Fortschrittes unterliegen unterschiedlicher Umsetzung. Medizinische Innovationen werden von den verschiedenen Versorgungsträgern insgesamt zu langsam umgesetzt. Dies wird durch die dargestellten Ergebnisse zum Mammakarzinom bestätigt. Darüber hinaus zeigt sich zwischen den Versorgungsträgern eine sehr große Variabilität in der Prozessqualität. Jedes Fachgebiet ist betroffen. Dies begründet den Bedarf an einer die Versorgung begleitenden Forschung.

**Wie können Stärken und Schwächen in der Versorgung erkannt, Stärken gefördert und Schwächen behoben werden?** Es gibt keine Patentlösung. Nichtwissen über die Realität der Routineversorgung ist bisher die Regel und selbst das Bedürfnis nach Transparenz ist gering [33, 107]. Transparenz über das eigene Handeln ist jedoch die Basis jeglicher Versorgungsforschung. Ein positives, praxisnahes Beispiel liefert die Arbeit von O'Connor [153]. Diese Studie belegt die Wirkung der Zusammenarbeit aller Herzchirurgen einer Region. Anstatt ihre Daten bezüglich der Outcome-Variabilität zu verstecken und in einen Konkurrenzkampf zu treten, hat diese Region zusammengearbeitet. Warum bestehen Unterschiede? Wie viel kann voneinander durch Konsultationen, Reflexion und Austausch gelernt werden? Kann die Versorgung der kardiovaskulären Chirurgie verbessert werden? Dies waren die zentralen Fragen. Das Ergebnis war eine Abnahme der perioperativen Mortalität um 24% bereits im ersten Jahr und anhaltend über drei Jahre. Die Erfolge sind substantiell, aber das Studiendesign ist schwierig zu klassifizieren [18]. Auch wenn es zum Teil in Frage gestellt wird, so ist eine solche Arbeit Forschung – Versorgungsforschung – und somit Wissenschaft und eine wissenschaftlichere Annäherung an Erkenntnisse als eine randomisierte kontrollierte Studie [18]. Es ist die Ernte von Qualitätsverbesserungen in seiner besten Form. Diese Form des Lernens hat kein konventionelles Label: Formalisten könnten den Ansatz als Zeitreihenstudie klassifizieren, während Gegner lediglich von „trial and error“ sprechen könnten. Aber das meiste unseres Wissens rührt von dieser Art des Lernens, nicht von kontrollierten randomisierten Studien [18]. Für den Zyklus von Aktion und Reflexion (PDCA-Zyklus) wird als methodischer Ansatz der Versorgungsforschung die Beobachtungsstudie notwendig [18, 147]. Die kontrollierte randomisierte Studie ist aus gutem Grund Goldstandard für den Wirksamkeitsnachweis in der klinischen Forschung. Aber nicht alles Lernen erfolgt durch formale Wissenschaft [11, 18, 23, 147]. Man sollte weg kommen von der Devise „name, blame and shame“ und gemeinsam an einem fehlerkorrigierenden System arbeiten, aus Fehlern lernen, Risiken erkennen und damit Fehler minimieren [31].

Aus den vielen Fehlerursachen wird deutlich, dass Lösungen nicht über Quantifizierungen zu finden sind. Zwei Erklärungen werden oft für den positiven Effekt einer Ergebnis-Häufigkeits-Beziehung genannt: „practice makes perfect“ basiert auf der Hypothese, dass Krankenhäuser bzw. Chirurgen aufgrund ihrer Erfahrungen ihr System und ihre Technik verbessert haben. Die zweite Erklärung wird als „selective referral“ bezeichnet und beruht auf der Annahme, dass aufgrund einer besseren Ergebnisqualität eines Krankenhauses oder eines Chirurgen gezielte Einweisungen erfolgen [37, 106]. Die erst genannte Annahme wird zwar gern von „high-volume“ Chirurgen als Argument angeführt, ist aber in keinster Weise belegt [37]. Die zweite Hypothese ist ebenfalls

nicht belegt, sie lässt aber Spielraum für Entwicklungen, die Versorgungsqualität zu verbessern [37]. Sie kann Ärzte motivieren ihrerseits nach Ursachen eines schlechteren Outcomes zu fahnden, sich zu verbessern und so Patienten zu binden. Für einzelne, vor allem seltenere Prozesse könne ein Qualitätsgewinn durch gesteigerte Leistungsfrequenz erzielbar sein, aber für häufigere Prozeduren wären verbesserte Arbeitsabläufe in und verbesserte Arbeitsbeziehungen zwischen den Kliniken Erfolg versprechender [150].

Heutige technologische Möglichkeiten sind primär zur Unterstützung, nicht zur Kontrolle der Versorgung zu nutzen. Vernetzungen ausbauen, Doppelbefundungen zum Beispiel für pathologische Grenzfälle ermöglichen, Qualitätszirkel fördern oder Rotationen pflegen bilden ein adäquates, intellektuelles und materielles Fundament für eine qualitativ hochwertige Versorgung Krebskranker. Eine regional hohe Kooperationsbereitschaft und professionelles Handeln würde schnell international vorzeigbare Ergebnisse produzieren. Der Bevölkerungsbezug muss natürlich gegeben sein. Sanktionen wären nur in Ausnahmefällen erforderlich [105].

In diesem Sinne können Tumorregister zur Versorgungsunterstützung beitragen [60]. Tumorregister liefern bereits gute Daten zur Qualitätssicherung, insbesondere bezüglich der stationären Versorgung von Brustkrebspatientinnen [20]. In verschiedenen Regionen Deutschlands ist mit klinischen Krebsregistern bereits eine hohe Transparenz erreicht. Die rechtlichen Rahmenbedingungen für den Bevölkerungsbezug gibt es, die technische Infrastruktur existiert, die Kooperation ist weit fortgeschritten und hinreichend Daten und Informationen sind verfügbar. Nach den Handlungsmöglichkeiten lassen sich sechs wichtige Präventionsebenen unterscheiden. Was nicht zu verhüten ist, ist gegebenenfalls in einem frühen Stadium zu erkennen. Gesicherte Erkrankungen sind nach dem State-of-the-art zu behandeln, nachzusorgen und auch bei einem schicksalhaften Verlauf zweckmäßig zu betreuen. Auch der Sterbende hat eine optimierbare Lebensqualität. Dieser umfassende Präventionsansatz bedeutet, Leiden zu verhindern bzw. mit den verfügbaren ärztlichen Möglichkeiten weitgehend zu reduzieren. Auf jeder Ebene können klinische Krebsregister zur Qualitätssicherung beitragen.

Chancen der Versorgungsforschung sieht mittlerweile auch der 108. Deutsche Ärztetag im Mai 2005. Die permanente Kritik von Gesundheitspolitik und Kassen hat die Medizin offensichtlich nicht noch weiter in die Defensive gedrückt, sondern sogar das Selbstvertrauen gestärkt. Sich selbst die Qualität belegen, die angeblich nicht so schlecht ist und aus Fehlern lernen sind

vielleicht erste Schritte zu einer selbstarbeitenden und nicht aufoktroierten Infrastruktur, die die Qualität ärztlichen Handelns belegt und unterstützt.

Eine weitere Chance eines Monitoringsystems besteht darin, frühzeitiger „Versorgungskatastrophen“ zu erkennen. Es ist eine grundsätzliche Frage, ob der folgenreiche „Essener Skandal“, bei dem ein Pathologe benigne Befunde als maligne einstufte, sich heute irgendwo wiederholen könnte. Wenn Operateur und Strahlentherapeut heute bei brusterhaltender Therapie systematisch Mammographien für ihre Behandlungen heranziehen, kann es eigentlich nur bei einer kriminellen Vereinigung zur Katastrophe kommen. Von einer repräsentativen Kohorte erreichen 92,2% der Brustkrebspatientinnen das erste Jahr nach Diagnose und 91,4% das zweite Jahr. Nicht intelligente Datenfälschungen bezüglich Stadienverteilung, Grading, Rezeptorstatus oder Histologie würden früher auffallen. Redundante Meldungen der Versorgungsträger und die regelmäßige Prüfung aktueller Daten sind hierfür allerdings notwendig. Prüfungen kosten aber Zeit und qualifiziertes Personal. Für die zehn häufigsten Tumoren wären im Einzugsgebiet des Münchener Tumorregisters (mit 3,7 bis 3,8 Mio. Einwohner) etwa 600 Klinikkohorten nach spezieller Aufbereitung der aktuellsten Daten zu überprüfen.

Eine Chance eröffnet sich auch durch die Transparenz der Versorgungsergebnisse mit Klinik- und Pathologievergleichen. Da alle Ärzte jeder Klinik bzw. jedes Institutes Zugang zu den Daten haben sollten, fallen Abweichungen häufiger auf. Die nicht zuletzt mit der evidenzbasierten Medizin und den Leitlinien wachsende Diskussionsfähigkeit und soziale Kompetenz wird zusätzlich die Qualitätssicherung stärken, wenn das Handeln im eigenen Haus oder des mitwirkenden Pathologen hinterfragt werden kann.

## 2.4.2 Grenzen onkologischer Qualitätssicherung

Auch die Grenzen der Qualitätssicherung sollen angesprochen werden. Qualitätssicherung in der Onkologie erfordert wegen der komplexen interdisziplinären Versorgung eine weitgehende Kooperation der Versorgungsträger, um mosaikartig die Routineversorgung zu beschreiben. Grenzen liegen somit zum einen **auf intellektueller und gesellschaftlicher Ebene**. Was bringt mir und meiner Klinik oder dem gerade zu behandelnden Patienten die Kooperation mit einem Register? Die Antwort „nichts“ zeigt einen Mangel an Neugier und Verpflichtung. Es ist die Aufgabe, die wichtigsten Kenngrößen für die Versorgung, z.B. auch Folgezustände, in Erfahrung zu bringen und gegebenenfalls damit bessere Versorgungsergebnisse und in der Routineversorgung abgesichertes Wissen zu erreichen. Unter anderem Arbeitsüberlastung und Datenschutz sind übliche Ersatzargumente für Desinteresse. Gesundheitspolitik, Landesvertretungen und Krankenkassen zeigen immer noch große Zurückhaltung, um mit adäquaten finanziellen und gesetzlichen Rahmenbedingungen Entwicklungsräume zu öffnen und bestehende Chancen wenigstens auszuloten. Während in Deutschland mehr als 30 Jahre diskutiert wird, ohne eine in der Breite existierende Krebsregistrierung vorzeigen zu können, liegen von den USA bevölkerungsbezogene Daten seit 1975 vor, vier Jahre nach Inkrafttreten des „cancer act“.

Grenzen auf **inhaltlicher Ebene** betreffen verschiedenste Aspekte. Moderne Tumorthherapie ist multimodal, tumor- und prognosespezifisch. Das bedeutet, dass die etwa 100 Krebsformen im Hinblick auf die Qualitätssicherung weiter differenziert werden müssen. Wegen der Vielzahl der Behandlungsträger müssen große Zeiträume beobachtet werden, um signifikante Abweichungen sicher erkennen zu können. Dies betrifft auch die Langzeitergebnisse. Die Umsetzung aktueller Standards ist über Einzelfallprüfungen auch auf Stichprobenbasis denkbar. Dies könnte Überholtem schneller zum Ausschluss und Neuem zügiger zum Durchbruch verhelfen. Auch wenn von Halbwertzeiten des Wissens von 5 Jahren gesprochen wird, Lehrbücher und Handeln haben nicht selten Reaktionszeiten, die in Jahrzehnten zu messen sind. Die brusterhaltende Therapie wurde schon Anfang der 80er Jahre als gleichwertig belegt und dürfte nach den vorgelegten Daten auch heute noch nicht ganz entsprechend den Leitlinien ausgeschöpft sein.

Eine weitere inhaltliche Grenze liegt im notwendigen Kompromiss zwischen minimaler und umfassender Dokumentation. Je weniger dokumentiert wird, desto häufiger können nur Fragen zu Unterschieden gestellt werden, ohne Hinweise auf mögliche Ursachen zu haben. Der Einfluss der Patientin, der Sozialstatus, die Komorbidität, Aspekte der stationären Versorgungsprozesse oder

die Zahl der Arzt-Patientenkontakte wurden aus Machbarkeitsüberlegungen in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Der in der Feldstudie realisierte Datenumfang zu Prognosefaktoren und Therapien mit Beiträgen von jedem Versorgungsträger reicht aus. Er entspricht weitgehend den Forderungen des Krebsregistergesetzes.

Ein dritter inhaltlicher Aspekt liegt in der Statistik und den erforderlichen Behandlungszahlen, um signifikante Abweichungen zu erkennen. Wenn sich in einem Jahr die Operationsradikalität von 1% auf 2% erhöhen sollte, wäre nach ca. 2.500 Behandlungen die Abweichung signifikant. Daraus resultiert der Albtraum eines Monitors, dass - aus welchem Grund auch immer - im Einzugsgebiet „Versorgungskatastrophen“ in Kliniken, Praxen oder Pflegeheimen auftreten, die nicht erkannt werden.

Ein Aspekt inhaltlicher Grenzen betrifft die Tumorbiologie selbst. Wenn, wie aufgezeigt, das Krankheitsbild einem therapeutisch schwer beeinflussbaren Prozess folgt, eine optimale lokale Behandlung möglich ist, aber bereits die systemische Therapie ihre Grenzen hat, Klinikunterschiede bezüglich des Überlebens nicht belegt werden können und hohe Behandlungsfrequenz und Zentralisierung wohl keinen zusätzlichen Benefit bringen, dann sind natürlich auch der Qualitätssicherung Grenzen gesetzt. Dann darf die Erwartungshaltung an die Qualitätssicherung oder an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) nicht zu groß sein.

Eine **organisatorische Grenze** liegt im Aufwand für die Diskussionen auffälliger negativer und positiver Abweichungen vom Standard, die mit einzelnen Versorgungsträgern bzw. dem betroffenen Fachgebiet zu führen sind. Die abstrakte numerische Sicht ist für diese ungewohnt und der Schritt vom aggregierten Ergebnis zur Individualversorgung ist schwer. Die pathologische Befundung, die Operationsverfahren, die Strahlentherapie oder das Management der adjuvanten systemischen Versorgung sind sicherlich bei Abweichungen mit unterschiedlichem Aufwand nach den Ursachen zu hinterfragen, zu standardisieren und zu modifizieren. Beleuchtet wird dies durch die Aussage, dass 10% des Aufwands für die Definition und 90% für die Implementierung erforderlich sind [131, 132]. Wegen der Diskussion um „centers of excellence“ ist sicherlich auch ein besonderes Gewicht auf positive Abweichungen zu legen, wenn sie belegt werden.

Es ist davon auszugehen, dass mit der Versorgungsforschung mehr neue wissenschaftlich abzusichernde Fragen gestellt als Antworten gegeben werden, allerdings mit vorzeigbarer Transparenz.

## 2.5 Bedeutung onkologischer Qualitätssicherung für die klinische Forschung

Aufgabe der Qualitätssicherung ist im ersten Schritt die Erfassung der heutigen Versorgungsqualität, im zweiten Schritt den Einfluss der Versorgungsvariabilität auf das Outcome und die Gründe für diese Variabilität zu ermitteln. Das bildet dann die Grundlage für den dritten Schritt, nämlich zu reagieren: Den Institutionen und Kliniken ihre Ergebnisse mitzuteilen und den PDCA-Zyklus mit allen Konsequenzen zu unterstützen, die Ausarbeitung besserer Leitlinien und deren Umsetzung zu fördern, sowie neue Hypothesen und Folgerungen für das klinische Krankheitsbild abzuleiten. Damit ist und mündet Qualitätssicherung in die Versorgungsforschung. Aufgabe der Versorgungsforschung ist es, Wissen über die Routineversorgung zu gewinnen, zu bewerten und zu hinterfragen, und gegebenenfalls Veränderungen zu initiieren. Die Bedeutung der Versorgungsforschung für die klinische Forschung resultiert aus dem Prozess des Hinterfragens vor allem dann, wenn keine plausiblen Ursachen ärztlichen Handelns für vorhandene oder nicht vorhandene Variabilität der Ergebnisqualität gefunden werden.

Welches konkrete Beispiel beim Mammakarzinom ist zu nennen? In der Feldstudie konnte trotz großer Variabilität der Prozessqualitätsindikatoren zwischen den Kliniken keine Variabilität im Überleben der Patientinnen aus unterschiedlichen Kliniken belegt werden. Dieses Ergebnis ist stimmig mit den Ergebnissen der speziellen Auswertungen zur Beschreibung des Krankheitsbildes, die eine etwa sieben Jahre vor Diagnose beginnende Metastasierung und einen nicht nachweisbaren Einfluss von Lymphknotenrezidiven auf die Überlebensraten zeigen. Denn wenn die Initiierung der Metastasierung bereits so früh erfolgt, ist der Einfluss der einzelnen Klinik auf das Überleben begrenzt. Eine solch lange Latenzzeit stellt wiederum die Metastasierungs-fähigkeit eines Tumors, der aus migrierten Zellen entstanden ist, in Frage. Das bedeutet aber auch, dass die Metastasierungs-fähigkeit von Lymphknotenmetastasen in Frage gestellt werden muss. Damit wäre auch die Axilladisektion in Frage zu stellen. Die axilläre Lymphonodektomie ist weltweit und auch in Deutschland als Standard Bestandteil des operativen Vorgehens beim invasiven Mammakarzinom [119].

Im Folgenden sind 15 Argumente für die Unterlassung einer axillären Lymphonodektomie aufgeführt:

- Molekularbiologische Progressionsmodelle erklären, dass wahrscheinlich Metastasen in Organen aber auch in Lymphknoten nicht in der Lage sind, wiederum Tumorzellen zu disseminieren und weitere Fernmetastasen zu bilden [17, 148, 197].

- Genexpressionsanalysen zeigen die Grenzen des prognostischen Wertes des Lymphknotenstatus [207].
- Die Anzahl positiver axillärer Lymphknoten ist zwar der beste Prognosefaktor, spiegelt aber nur die Tumorwachstumszeit wider und ist somit ein „Epiphänomen“ der Tumorzellwanderung. Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls ist eine Proxyvariable für die Zeitdauer der Tumorzellmigration [49, 133].
- Die offensichtlich schrittweise Entwicklung von Lymphknotenmetastasen (über den mikroskopischen Befall) ist ebenfalls ein Hinweis auf lang andauernde Progressionsprozesse und spricht nicht für die „Kaskadentheorie“ [36, 49].
- Neoadjuvante Studien zeigen, dass der Lymphknotenstatus zum Teil reversibel ist, aber ohne Prognoseverschlechterung. Die Lymphknoten sind somit unwahrscheinlich ein Filter oder eine temporäre Barriere für die kontinuierliche Tumordissemination [72].
- Zu zwei randomisierten Studien liegen Ergebnisse mit 25 und 30-Jahren Follow-up vor und zeigen, dass weder die axilläre noch die zusätzliche parasternale Lymphonodektomie einen Einfluss auf das Überleben hat [73, 210].
- Es besteht kein Überlebensvorteil bei der zusätzlichen Bestrahlung parasternaler Lymphknoten [78].
- Verschiedene Studien belegen, dass die Bestrahlung axillärer Lymphknoten (einschließlich des Levels III) identische Überlebensraten ergeben im Vergleich zur operativen Entfernung mit der Beschränkung auf die Level I und II. Wenn aber kein Überlebensvorteil nach der Axilla-Bestrahlung besteht (obwohl mehr Lymphknoten erreicht werden), dann sind beide Therapien wirkungslos [127].
- Auch die zusätzliche operative Therapie von Level III zeigt identische Überlebensraten. Auch hier resultiert aus der Gleichwertigkeit der Methoden deren Wirkungslosigkeit [189].
- Das Überleben für laterale und mediale Tumoren ist identisch, obwohl bei lateralem Tumorsitz ein größerer axilläre Befall gezeigt werden konnte (und diese Lymphknoten entfernt werden) und bei medialem Tumorsitz ein größerer medialer Befall gezeigt werden konnte (und diese Lymphknoten nicht entfernt werden) [111].
- Beim heutigen Operations-Standard der Axilla mit Level I und II Dissektionen werden etwa 30% befallener Lymphknoten ohnehin belassen [30].
- Mit der Sentinel-Technik werden auch befallene Lymphknoten außerhalb von Level I und II entdeckt und in der Regel entfernt [198]. Diese Technik zeigt aber vergleichbare und nicht bessere Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Axilladissektion [32, 209].

- Es gibt eine zunehmende Zahl an Studien, die Mortalitätsunterschiede zwischen Regionen auf die Früherkennung kleinerer Tumoren und nicht auf Therapieunterschiede zurückführen [130, 178].
- Die axilläre Lymphonodektomie beeinträchtigt die Lebensqualität [55, 57].
- Auch wenn es Arbeiten gibt [25, 155], die einen Benefit der Lymphknotenbehandlung aufzeigen, wurde bisher bei keinem soliden Tumor der Zusammenhang wirklich überzeugend belegt.

Die Bedeutung einer Qualitätssicherung mittels Krebsregistrierung kann überzeugend dargelegt werden, wenn plausible und nachvollziehbare Hypothesen heutige Anschauungen und Handlungen hinterfragen. Die Hypothese, dass die axilläre Lymphonodektomie und die Sentinel-Technik als Routinemaßnahme überflüssig sind, hat weit reichende Folgen. Ein solcher Paradigmenwechsel sollte zum einen zu ausführlichen Review-Arbeiten motivieren, um das vielfältige Wissen über das Mammakarzinom und andere solide Tumoren zusammenzutragen. Zum anderen sollte er zu prospektiven zum Teil auch randomisierten Studien mit Langzeit-Follow-up ermutigen, welche die Unterlassung der Lymphknotenentfernung untersuchen, nicht nur bei Brustkrebs. Eine Fülle klinischer Studien sollte die Folge sein, klinische Forschung eben.

## 2.6 Schlussfolgerungen

Vier Ziele der vorliegenden Arbeit sind mit der Feldstudie und ihrer Einbettung in das Tumorregister München auf der Basis einer bevölkerungsbezogenen Erhebung erreicht worden:

- Erstens konnte belegt werden, dass die Versorgung in der Region München bereits gut und international vergleichbar ist, auch wenn bei den Prozessqualitätsindikatoren in allen Fachgebieten Optimierungsreserven bestehen.
- Zweitens konnte gezeigt werden, dass die Ursachen für die Variabilität bezüglich dieser Prozessqualitätsindikatoren vielfältig sind. Sie reichen von Unterschieden im Wissen und Können, von wohl unterschiedlicher Lehrmeinung bis hin zur unterschiedlichen Interpretationen der Normen, insbesondere dann, wenn die Evidenzlage nicht eindeutig ist.
- Drittens konnte dargelegt werden, dass Krebsregister die Versorgung in der Routine unterstützen und verbessern können. Eine bevölkerungsbezogene Erhebung ist realisierbar. Ein modernes Gesundheitssystem sollte zudem bei komplexen Versorgungsprozessen den Mitwirkenden ihre Leistungen widerspiegeln. Die klinische Erfahrung muss analysierbar und für jeden Versorgungsträger zugänglich sein. Die Feldstudie München konnte bereits eine Verbesserung einiger Parameter nach Feedback an die Kliniken belegen. Dies leisten zunehmend mehr Krebsregister, zumal die Evaluation der Behandlung als Zweck im Gesetz verankert ist. Die bereits heute vorhandene Infrastruktur und die verfügbaren Daten gehen in relevanten Aspekten wie dem Bevölkerungsbezug, den notwendigen gesetzlichen Grundlagen für die Datenübermittlung, der Vernetzung aller Versorgungsträger und in klinischen Details über das vorliegende Konzept des Disease-Management - Brustkrebs hinaus. Genauso kann gefolgert werden, dass Brustzentren nicht zu signifikanten Verbesserungen der Überlebensraten führen werden. Auf der Basis von Krebsregistern wäre eine Qualitätssicherung im Sinne einer Qualitätszu-sicherung letztendlich für alle Krebsformen bevölkerungsbezogen effizient machbar.
- Als vierter Punkt konnte die große Bedeutung der Krebsregistrierung für die klinische Forschung deutlich gemacht werden. Qualitätssicherung ist und mündet in die Versorgungsforschung, beschreibt Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Krankheits- und Gesundheitsversorgung und versucht Zusammenhänge kausal zu erklären. Dabei ergeben sich oft mehr Fragen als Antworten. Auf der Grundlage der empirischen Untersuchungen aus der Routineversorgung führt die Versorgungsforschung zur Generierung neuer, zu überprüfender Hypothesen und liefert somit einen wertvollen Beitrag für die klinische Forschung. Die frühe Initiierung der Metastasierung und der Verzicht auf die routinemäßige Axilladissektion sind hier zu nennen.

### **3 Zusammenfassung**

#### **Hintergrund**

1994 wurden vom damaligen BMG (Bundesministerium für Gesundheit) so genannte Feldstudien zur besseren Versorgung von Krebspatienten ausgeschrieben. Die Feldstudie München zu Brustkrebs wurde am 1. Dezember 1995 gestartet. Unabhängig davon wurden im Gutachten des Sachverständigenrates von 2001 zum Mammakarzinom angebliche handlungsrelevante Versorgungsmängel konstatiert. Im Jahr 2002 etablierte die Bundesregierung in der RSA-Verordnung (Risikostruktur-Ausgleichsverordnung) ein DMP - Brustkrebs (Disease-Management-Programm - Brustkrebs). Nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren sollen nun die Versorgungsergebnisse der Feldstudie München mit ihrer Variabilität zusammengestellt, die Erfahrungen zur Qualitätssicherung dargelegt, die gesundheitspolitischen Konzepte diskutiert sowie die Schlussfolgerungen zum Krankheitsbild und die Bedeutung für die klinische Forschung vorgestellt werden.

#### **Methodik**

Die Feldstudie München begann die Rekrutierung am 1.4.1996. Es konnten alle Pathologen, Operateure und Strahlentherapeuten zur Kooperation motiviert werden und damit eine prospektive bevölkerungsbezogene Erhebung für ein Einzugsgebiet von 2,3 Mio. Einwohnern kurzfristig erreicht werden. Durch die Integration der Feldstudie in das Tumorregister München kann bis heute das Follow-up mit Einbeziehung der Todesbescheinigungen gesichert und zugleich die Erhebung fortgesetzt werden.

#### **Ergebnisse**

Eine bevölkerungsbezogene Erhebung mit den relevanten Qualitätsindikatoren für die Bewertung der Versorgung ist kurzfristig erfolgreich zu realisieren, wenn die rechtlichen Rahmenbedingungen gegeben sind. Die Versorgung und die erreichten stadienspezifischen Überlebensraten können sich dem internationalen Vergleich stellen. Eine von den Versorgungsträgern abhängige Befund- und Behandlungsvariabilität existiert, ist aber unabhängig von den Behandlungszahlen und hat keinen Einfluss auf das Überleben. Eine Rückkopplung der Ergebnisse mit Klinikvergleichen fördert ein hohes, homogenes Versorgungsniveau. Aus der letztlich fehlenden Variabilität der Langzeitergebnisse konnten aus den Daten des gesamten Krebsregisters und der relevanten Literatur Hypothesen zum Krankheitsbild formuliert werden. Die Initiierung der Metastasierung dürfte demnach ca. sechs Jahre vor der Diagnose der Metastase

erfolgen und bei klinisch freier Axilla kann zunächst auf die axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden.

### **Schlussfolgerungen**

Eine Qualitätssicherung ist mittels Tumorregister machbar. Es ist eine Infrastruktur, die die Ärzte in der Versorgung unterstützt und diese damit verbessert. Die schon heute erreichte Qualität der Versorgung ist international vergleichbar. Disease-Management-Programme und Versorgungszentralisierung werden - auch auf Grund des Krankheitsbildes - keine Verbesserung der Überlebensraten bringen. Auf der Grundlage der empirischen Untersuchungen aus der Routineversorgung führt die Versorgungsforschung auch zur Generierung neuer, zu überprüfender Hypothesen und liefert somit einen wertvollen Beitrag für die klinische Forschung. Wegen des Krankheitsprozesses wäre daher eine weitere Reduktion der Operationsradikalität ohne Risiko für das Überleben durch Verzicht auf die routinemäßige Axilladisektion mit großem Gewinn für die Lebensqualität sinnvoll.

## 4 Literaturverzeichnis

1. (AWMF) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: AWMF online. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/awmfleit.htm>, 2000.
2. (EBCTCG) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355: 1757-1770, 2000.
3. (EBCTCG) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 348: 1189-1196, 1996.
4. (EBCTCG) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352: 930-942, 1998.
5. (EBCTCG) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351: 1451-1467, 1998.
6. (RKI) Robert Koch Institut: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut (Hrsg.) Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, 2004.
7. (RKI) Robert Koch Institut: Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie - Dachdokumentation Krebs. [http://www.rki.de/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs\\_nodehtml\\_nnn=true](http://www.rki.de/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs_nodehtml_nnn=true), 2005.
8. (SGBV) Sozialgesetzbuch V in der Fassung vom 20.12.1988, zuletzt geändert durch Gesetz zur Anpassung der Finanzierung von Zahnersatz vom 15.12.2004: [http://www.rechtliches.de/info\\_SGB\\_V.html](http://www.rechtliches.de/info_SGB_V.html), 2004.
9. (WHO) World Health Organisation: Histological Typing of Breast Tumours. Geneva, 1981.
10. Adomeit A, Baur A, Jaeger H, and Wettke J: Disease Management Programme - Ein Milliardengrab? *McKinsey Health*: 16-23, 2002.
11. Barton S: Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *BMJ* 321: 255-256, 2000.
12. Basnett I, Gill M, and Tobias JS: Variations in breast cancer management between a teaching and a non-teaching district. *Eur J Cancer* 28A: 1945-1950, 1992.
13. Bässler R: Mamma. in: Pathologie, edited by W R. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1997.
14. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, and Brennan MF: Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *J Am Med Assoc* 280: 1747-1751, 1998.
15. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, and Scardino PT: Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 346: 1138-1144, 2002.
16. Begg CB and Scardino PT: Taking stock of volume-outcome studies. *J Clin Oncol* 21: 393-394, 2003.
17. Bernards R and Weinberg RA: A progression puzzle. *Nature* 418: 823, 2002.
18. Berwick DM: Harvesting knowledge from improvement. *JAMA* 275: 877-878, 1996.
19. Bickell NA, Aufses AH, Jr., and Chassin MR: The quality of early-stage breast cancer care. *Ann Surg* 232: 220-224, 2000.
20. Bickell NA and Chassin MR: Determining the quality of breast cancer care: do tumor registries measure up? *Ann Intern Med* 132: 705-710, 2000.
21. Bickell NA and McEvoy MD: Physicians' reasons for failing to deliver effective breast cancer care: a framework for underuse. *Med Care* 41: 442-446, 2003.
22. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, and Wennberg DE: Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 346: 1128-1137, 2002.
23. Black N: Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 312: 1215-1218, 1996.
24. Bland KI, Menck HR, Scott Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, and Winchester DP: The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 83: 1262-1273, 1998.

25. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, and Winchester DP: Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 188: 586-595; discussion 595-586, 1999.
26. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, and Babb PJ: Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 321: 665-669, 2000.
27. Boffetta P, Merletti F, Winkelmann R, Magnani C, Cappa AP, and Terracini B: Survival of breast cancer patients from Piedmont, Italy. *Cancer Causes Control* 4: 209-215, 1993.
28. Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I, Johansson S, Ljungberg O, Ringberg A, Ostberg G, and Ferno M: Histologic grading in breast cancer-reproducibility between seven pathologic departments. South Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol* 39: 41-45, 2000.
29. Bonett A, Roder D, and Esterman A: Case-survival rates for infiltrating ductal carcinomas by category of hospital at diagnosis in South Australia. *Med J Aust* 154: 695-697, 1991.
30. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Bruzzi P, and Badellino F: Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24: 104-109, 1998.
31. Carter D. The surgeon as a risk factor: *BMJ* 326: 832-833, 2003.
32. Chagpar A, Middleton LP, Sahin AA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Feig BW, Ross MI, Ames FC, Singletary SE, Buchholz TA, Valero V, and Hunt KK: Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer*, 2005.
33. Chassin MR and Galvin RW: The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality: *JAMA* 280: 1000-1005, 1998.
34. Chaudhry R, Goel V, and Sawka C: Breast cancer survival by teaching status of the initial treating hospital. *Can Med Assoc J* 164: 183-188, 2001.
35. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, and Krumholz HM: Do "America's Best Hospitals" perform better for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 340: 286-292, 1999.
36. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, and Giuliano AE: Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 229: 536-541, 1999.
37. Daley J: Invited commentary: quality of care and the volume-outcome relationship-what's next for surgery? *Surgery* 131: 16-18, 2002.
38. Dalton LW, Pinder SE, Elston CE, Ellis IO, Page DL, Dupont WD, and Blamey RW: Histologic grading of breast cancer: linkage of patient outcome with level of pathologist agreement. *Mod Pathol* 13: 730-735, 2000.
39. Dartmouth MS: The Dartmouth atlas of health care 1998. Chicago: American Hospital Publishing, Inc., 1998.
40. Daubenbüchel R. "Wir können ja Burgen bauen mit dem Papier" - Zulassung und Durchführung der Disease-Management-Programme: Der Präsident des Bundesversicherungsamtes im Gespräch mit dem Deutschen Ärzteblatt. *Deutsches Ärzteblatt* 102: A91-A94, 2005.
41. DelTurco MR, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V: Intensive Diagnostic Follow-up After Treatment of Primary Breast Cancer. *JAMA* 271: 1593-1597, 1994.
42. DeMichele A, Putt M, Zhang Y, Glick JH, and Norman S: Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma. *Cancer* 97: 2150-2159, 2003.
43. Detsky AS: Regional variation in medical care. *N Engl J Med* 333: 589-590, 1995.
44. Elston CW and Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19: 403-410, 1991.
45. Engel J, Baumert J, Dirschedl P, Sauer H, and Hölzel D: Effectiveness of Self-Examination, Palpation, and Mammography for Early Detection of Breast Cancer: First Results of the Munich Field Study. *Geburtsh Frauenheilk* 60: 155-164, 2000.
46. Engel J, Baumert J, and Hölzel D: Early detection of breast cancer in Germany. Time to deal with the problem. *Radiologe* 40: 177-183, 2000.
47. Engel J, Baumert J, Sauer H, and Hölzel D. Qualitätssicherung in der Onkologie am Beispiel des Mammakarzinoms der Feldstudie München. *Onkologie* 7: 307-320, 2001.

48. Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Dirschedl P, and Hölzel D: Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1186-1195, 2003.
49. Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Furstemberger G, Richter R, Sauer H, Senn HJ, and Hölzel D: The process of metastatisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 39: 1794-1806, 2003.
50. Engel J, Heywang-Köbrunner S, Schreer I, and Hölzel D: Mammographie-Screening in Deutschland - Kritische Anmerkungen zu dem geplanten Erprobungsmodell. *Onkologe* 5: 1111-1115, 1999.
51. Engel J, Hölzel D, and Sauer H: Mammakarzinom: Empfehlungen zu ärztlichen Berichten - Orientierungshilfen im interdisziplinären Versorgungsprozess, Teil I OP-Bericht, Abschlussbericht einer Chemotherapie, Strahlentherapiebericht. *Geburtsh Frauenheilk* 57: M26-M28, 1997.
52. Engel J, Hölzel D, and Sauer H: Mammakarzinom: Empfehlungen zu ärztlichen Berichten - Orientierungshilfen im interdisziplinären Versorgungsprozess, Teil II Arztbrief. *Geburtsh Frauenheilk* 57: M41-M45, 1997.
53. Engel J, Kerr J, and Hölzel D: Breast screening row overlooks basic medical facts. *The Breast* 11: 460-461, 2002.
54. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, and Hölzel D: Comparison of breast and rectal cancer patients' quality of life: results of a four year prospective field study. *Eur J Cancer Care* 12: 215-223, 2003.
55. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, and Hölzel D: Predictors of quality of life of breast cancer patients. *Acta Oncol* 42: 710-718, 2003.
56. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, and Hölzel D: Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg* 238: 203-213, 2003.
57. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, and Hölzel D: Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 79: 47-57, 2003.
58. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, and Hölzel D: Quality of Life Following Breast-Conserving Therapy or Mastectomy: results of a 5-Year Prospective Study. *The Breast* 10: 223-231, 2004.
59. Engel J, Lebeau A, Arnholdt H, Hölzel D, Sauer H, and Löhns U: Mammakarzinom: Empfehlungen zu ärztlichen Berichten - Orientierungshilfen im interdisziplinären Versorgungsprozess, Teil III Pathologiebefund. *Geburtsh Frauenheilk* 57: M62-M66, 1997.
60. Engel J, Ludwig MS, Schubert-Fritschle G, Tretter W, and Hölzel D: Cancer prevention and the contribution of cancer registries. *J Cancer Res Clin Oncol* 127: 331-339, 2001.
61. Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, Strelocke K, Sauer H, Katenkamp D, Mittermayer C, Heidemann E, Schulz KD, Kunath H, Lorenz W, and Hölzel D: Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 38: 578-585, 2002.
62. Engel J, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Tretter W, and Hölzel D: Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München - Schwerpunkt: Gynäkologische Tumoren. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag, 2000.
63. Engel J, Schubert-Fritschle G, Sauer H, and Hölzel D: Disease-Management und Qualitätssicherung beim Mammakarzinom. *Der Gynäkologe* 35: 1094-1104, 2002.
64. Engel J and von Klot-Heydenfeldt S: Früherkennung des Mammakarzinoms in Deutschland wirkungslos? Anstieg der Mortalität in den letzten 30 Jahren. *Der Onkologe* 5: 933 - 934, 1999.
65. Epstein AM: Volume and outcome-it is time to move ahead. *N Engl J Med* 346: 1161-1164, 2002.
66. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, and Kahn KL: Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 93: 96-111, 2001.
67. EUSOMA working party: Position Paper - The requirements of a specialist breast unit - EUSOMA. *Eur J Cancer* 36: 2288-2293, 2000.
68. Fallowfield L and Jenkins V: Effective communication skills are the key to good cancer care. *Eur J Cancer* 35: 1592-1597, 1999.
69. Finnish Cancer Registry: Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research: Cancer Statistics for Finland (updated 30 August 2004). [www.cancerregistry.fi](http://www.cancerregistry.fi), 2005.
70. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, and Wolmark N: 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* 347: 1233-1241, 2002.

71. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, and et al.: Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 312: 665-673, 1985.
72. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB, Jr., Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, and Dimitrov NV: 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* 15: 2483-2493, 1997.
73. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, and Wolmark N: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347: 567-575, 2002.
74. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, and Wolmark N: Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma. *Cancer* 91: 1679-1687, 2001.
75. Ford S, Fallowfield L, and Lewis S: Doctor-patient interactions in oncology. *Soc Sci Med* 42: 1511-1519, 1996.
76. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, Lavertu S, and Tremblay D: Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 17: 101-109, 1999.
77. Foster RS, Jr., Farwell ME, and Costanza MC: Breast-conserving surgery for breast cancer: patterns of care in a geographic region and estimation of potential applicability. *Ann Surg Oncol* 2: 275-280, 1995.
78. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M, and Goldstein L: Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 883-894, 2000.
79. Frierson HF, Jr., Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC, and Wilbur DC: Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 103: 195-198, 1995.
80. Gandjour A, Bannenberg A, and Lauterbach KW: Threshold volumes associated with higher survival in health care: a systematic review. *Med Care* 41: 1129-1141, 2003.
81. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, and Tan SJ: Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 69: 1729-1738, 1992.
82. Geraedts M: Evidenz zur Ableitung von Mindestmengen in der Medizin. Gutachten im Auftrag der Bundesärztekammer, 2003.
83. Geraedts M and Neumann M: Qualitätssicherung: Mindestmenge als alleiniger Qualitätsindikator unzureichend. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 381-384, 2003.
84. Gillis CR and Hole DJ: Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ* 312: 145-148, 1996.
85. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, and Senn HJ: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827, 2001.
86. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, and Senn HJ: Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 1601-1608, 1998.
87. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, and Senn HJ: Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21: 3357-3365, 2003.
88. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, and Gelber RD: Fifth International Conference on Adjuvant Therapy of Breast Cancer, St Gallen, March 1995. International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *Eur J Cancer* 31A: 1754-1759, 1995.
89. Golledge J, Wiggins JE, and Callam MJ: Effect of surgical subspecialization on breast cancer outcome. *Br J Surg* 87: 1420-1425, 2000.
90. Gordts SL, Neven P, Van Hooff I, Tonglet R, Laurent C, Marechal S, De Muyllder X, Van Belle Y, and Vanderick G: The immunocytochemical versus cytosol measurement of the oestrogen receptor in invasive breast cancer tissue. *Eur J Cancer* 36 Suppl 4: S20-21, 2000.
91. Goyal A, Newcombe RG, and Mansel RE: Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 2005.

92. Guadagnoli E, Shapiro CL, Weeks JC, Gurwitz JH, Borbas C, and Soumerai SB: The quality of care for treatment of early stage breast carcinoma: is it consistent with national guidelines? *Cancer* 83: 302-309, 1998.
93. Guadagnoli E, Weeks JC, Shapiro CL, Gurwitz JH, Borbas C, and Soumerai SB: Use of breast-conserving surgery for treatment of stage I and stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 101-106, 1998.
94. Halm E, Lee C, and Chassin M: How is Volume related to quality in health care? a systematic review of the medical literature. In: *Interpreting the volume-outcome relationship in the context of health care quality*, edited by Hewitt M. Washington D.C.: National Academy of Science: 27-62, 2000.
95. Halm EA, Lee C, and Chassin MR: Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 137: 511-520, 2002.
96. Hannan EL: The relation between volume and outcome in health care. *N Engl J Med* 340: 1677-1679, 1999.
97. Hannan EL, Siu AL, Kumar D, Kilburn H, Jr., and Chassin MR: The decline in coronary artery bypass graft surgery mortality in New York State. The role of surgeon volume. *JAMA* 273: 209-213, 1995.
98. Harcourt KF and Hicks KL: Is there a relationship between case volume and survival in breast cancer? *Am J Surg* 185: 407-410, 2003.
99. Harlow SP and Krag DN: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast Dis* 12: 43-55, 2001.
100. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, and Allred DC: Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 1474-1481, 1999.
101. Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Rivard M, Abdelaziz N, and Martin G: Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 3685-3693, 2004.
102. Hewitt M for the Committee on Quality of Health Care in America and the National Cancer Policy Board: *Interpreting the Volume-Outcome Relationship in the Context of Cancer Care*. Washington D.C.: Institute of Medicine, 2001.
103. Hewitt M for the Committee on Quality of Health Care in America and the National Cancer Policy Board: *Interpreting the volume-outcome relationship in the context of health care quality*. Washington D.C.: National Academy of Science, 2000.
104. Hölzel D, Engel J, Schmidt M, and Sauer H: A model for primary and secondary metastasis in breast cancer and the clinical consequences. *Strahlenther Onkol* 177: 10-24, 2001.
105. Hölzel D, Engel J, and Schubert-Fritschle G: Disease-Management-Programm Brustkrebs. *Dtsch Arztebl* 101: A 1810-1819, 2004.
106. Ihse I: The volume-outcome relationship in cancer surgery: a hard sell. *Ann Surg* 238: 777-781, 2003.
107. Institute Of Medicine (IOM) - Committee on Quality of Health Care in America: *Crossing the Quality Chasm: a New Health System for the 21st Century*. Washington D.C.: National Academy Press, 2001.
108. Institute Of Medicine (IOM) - Committee on Quality of Health Care in America: *To Err Is Human*. Washington D.C.: National Academy Press, 2001.
109. Jacobs V, Thödtmann J, Brunner B, and Kiechle M: Modell eines aktiven Kostenmanagements gynäkoonkologischer Therapien zur Reduktion der Medikamentenkosten um 58,7% innerhalb eines Jahres. *Geburtsh Frauenheilk* 65: 46-55, 2005.
110. Jakesz R, Samonigg H, Gnant M, Kubista E, Depisch D, Kolb R, Mlineritsch B, Mischinger HJ, Menzel RC, Steindorfer P, Kwasny W, Tausch C, Stierer M, Taucher S, Seifert M, and Hausmaninger H: Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the austrian breast & colorectal cancer study group. *Ann Surg* 237: 556-564, 2003.
111. Janni W, Rack B, Sommer H, Schmidt M, Strobl B, Rjosk D, Klanner E, Thieleke W, Gerber B, Friese K, and Dimpfl T: Intra-mammary tumor location does not influence prognosis but influences the prevalence of axillary lymph-node metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 129: 503-510, 2003.
112. Karjalainen S: Geographical variation in cancer patient survival in Finland: chance, confounding, or effect of treatment? *J Epidemiol Community Health* 44: 210-214, 1990.
113. Karjalainen S and Pukkala E. Social class as a prognostic factor in breast cancer survival. *Cancer* 66: 819-826, 1990.

114. Kato I, Severson RK, and Schwartz AG: Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer* 92: 2211-2219, 2001.
115. Kerr J, Engel J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, and Hölzel D: Communication, quality of life and age: results of a five year prospective study in breast cancer patients. *Ann Oncol* 14: 421-427, 2003.
116. Keshtgar MR, Chicken DW, Waddington WA, Raven W, and Ell PJ: A training simulator for sentinel node biopsy in breast cancer: a new standard. *Eur J Surg Oncol* 31: 134-140, 2005.
117. Kiebert GM, de Haes JC, and van de Velde CJ: The impact of breast-conserving treatment and mastectomy on the quality of life of early-stage breast cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 9: 1059-1070, 1991.
118. Kingsmore D, Hole D, and Gillis C: Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer* 90: 1920-1925, 2004.
119. Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-ReiBer B, Koller M, and Heilmann V: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinischen-wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau - Eine nationale S3-Leitlinie: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. - Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), 2004.
120. Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dinglee C, McGregor G, and Olivotto IA: Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 20: 4242-4248, 2002.
121. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, Moe RE, and White E: Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 86: 628-637, 1999.
122. Leake R: Detection of the oestrogen receptor (ER). immunohistochemical versus cytosol measurements. *Eur J Cancer* 36 Suppl 4: S18-19, 2000.
123. Leatherman S and Douglas M: *Quality of Health Care in the United States: A Chartbook*. New York, 2002.
124. Lee-Feldstein A, Anton-Culver H, and Feldstein PJ: Treatment differences and other prognostic factors related to breast cancer survival. *Delivery systems and medical outcomes. J Am Med Assoc* 271: 1163-1168., 1994.
125. Levitt SH. The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. *Cancer* 74: 1840-1846, 1994.
126. Lipkus IM and Hollands JG. The visual communication of risk. *J Natl Cancer Inst Monogr*: 149-163, 1999.
127. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, and Fourquet A: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 22: 97-101, 2004.
128. Luft HS, Bunker JP, and Enthoven AC: Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med* 301: 1364-1369, 1979.
129. Lundin J, Lundin M, Holli K, Kataja V, Elomaa L, Pylkkanen L, Turpeenniemi-Hujanen T, and Joensuu H: Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. *J Clin Oncol* 19: 28-36, 2001.
130. Maggard MA, Thompson JE, and Ko CY: Why do breast cancer mortality rates vary across states? *Am Surg* 69: 59-62, 2003.
131. McNeil BJ: Shattuck Lecture-Hidden barriers to improvement in the quality of care. *N Engl J Med* 345: 1612-1620, 2001.
132. McNeil C: Clinical guidelines: implementing them won't be easy. *J Natl Cancer Inst* 88: 488-490, 1996.
133. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans DB, and Hughes K: Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 95: 713-723, 2002.
134. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Corgnati A, Sperotto L, Martignoni G, Bonetti A, Nortilli R, Castelli P, Rodella S, Capelli P, Manfrin E, Pelosi G, and Cetto GL: Estrogen receptors in 699 primary breast cancers: A comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 34: 221-228, 1995.

135. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Corgnati A, Sperotto L, Recaldin E, Spagnolli P, Manfrin E, Bonetti A, Nortilli R, Tomezzoli A, Pollini GP, Modena S, and Cetto GL: Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 45: 241-249, 1997.
136. Morrow M: The axilla: surgical and staging requirements. *The Breast Suppl.1*: S7, 2001.
137. Morrow M: Axillary Dissection: An Obsolete Operation? *The Breast* 4: 330-335, 1998.
138. Morrow M: Axillary dissection: when and how radical? *Semin Surg Oncol* 12: 321-327, 1996.
139. Morrow M: Is axillary dissection necessary after positive sentinel node biopsy? Yes! *Ann Surg Oncol* 8: 74S-76S, 2001.
140. Morrow M: A survival benefit from axillary dissection: was Halsted correct? *Ann Surg Oncol* 6: 17-18, 1999.
141. Morrow M, White J, Moughan J, Owen J, Pajack T, Sylvester J, Wilson JF, and Winchester D: Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 19: 2254-2262, 2001.
142. National Cancer Institut, Ries L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L, Mariotto A, Feuer E, Edwards B, and (eds): SEER Cancer Statistics Review 1975-2001. [http://seercancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seercancer.gov/csr/1975_2001/), 2004.
143. Nattinger AB: Quality of care for breast cancer. *Med Care* 41: 341-343, 2003.
144. Nattinger AB, Hoffman RG, Shapiro R, Gottlieb MS, and Goodwin JS: The effect of legislative requirements on the use of breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 335: 1035-1040, 1996.
145. Nattinger AB, Hoffmann RG, Howell Pelz A, and Goodwin JS: Effect of Nancy Reagan's mastectomy on choice of surgery for breast cancer by US women. *J Am Med Assoc* 279: 762-766, 1998.
146. Nattinger AB, Hoffmann RG, Kneusel RT, and Schapira MM: Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. *Lancet* 356: 1148-1153, 2000.
147. Naylor CD and Guyatt GH: Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 275: 554-558, 1996.
148. Nestl A, Von Stein OD, Zatloukal K, Thies WG, Herrlich P, Hofmann M, and Sleeman JP: Gene expression patterns associated with the metastatic phenotype in rodent and human tumors. *Cancer Res* 61: 1569-1577, 2001.
149. Neuner JM, Gilligan MA, Sparapani R, Laud PW, Haggstrom D, and Nattinger AB: Decentralization of breast cancer surgery in the United States. *Cancer* 101: 1323-1329, 2004.
150. NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD): The relationship between hospital volume and quality of health outcomes. CRD Report 8 (part I). in: CRD Report 8 - Concentration and Choice in the Provision of Hospital Services, edited by York Uo. York, 1997.
151. NN, Entschließungen zum Tagesordnungspunkt II des 107. Deutschen Ärztetages: Durch Quantität zu Qualität? - Folgen der Konzentration und Zentralisierung von medizinischer Versorgung für die Bevölkerung. *Deutsches Ärzteblatt* 101: A 1576, 2004.
152. Norwegen (Krebsregister): [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no), 2005.
153. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Morton JR, Maloney CT, Nugent WC, Hernandez F, Jr., Clough R, Leavitt BJ, Coffin LH, Marrin CA, Wennberg D, Birkmeyer JD, Charlesworth DC, Malenka DJ, Quinton HB, and Kasper JF: A regional intervention to improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA* 275: 841-846, 1996.
154. O'Leary TJ: Standardization in immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 9: 3-8, 2001.
155. Orr RK: The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 6: 109-116, 1999.
156. Ottevanger PB, De Mulder PH, Grol RP, van Lier H, and Beex LV: Adherence to the guidelines of the CCCE in the treatment of node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 40: 198-204, 2004.
157. Ottevanger PB, Verhagen CA, and Beex LV: Quality of adjuvant chemotherapy in primary breast cancer in a non-trial setting. A comprehensive cancer centre study. The Breast Cancer Group of the Dutch Comprehensive Cancer Centre East (IKO). *Eur J Cancer* 35: 386-391, 1999.

158. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, and Zedeler K: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337: 949-955, 1997.
159. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert Toft M, and Mouridsen HT: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353: 1641-1648, 1999.
160. Ovretveit J and Gustafson D: Improving the quality of health care: Using research to inform quality programmes. *Br Med J* 326: 759-761, 2003.
161. Petrek JA and Heelan MC: Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer* 83: 2776-2781, 1998.
162. Pocock SJ and Elbourne DR: Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 342: 1907-1909, 2000.
163. Polednak AP: Hospital Volume and Survival of Breast Cancer Patients on Connecticut. *American Journal of Public Health* 89: 947-948, 1999.
164. Polednak AP: Predictors of breast-conserving surgery in Connecticut, 1990-1992. *Ann Surg Oncol* 4: 259-263, 1997.
165. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, and Olivotto IA: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 956-962, 1997.
166. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, and Manji M: Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97: 116-126, 2005.
167. Razavi D and Delvaux N: Communication skills and psychological training in oncology. *Eur J Cancer* 33 Suppl 6: S15-21, 1997.
168. Relman AS: Assessment and accountability: the third revolution in medical care. *N Engl J Med* 319: 1220-1222, 1988.
169. Richards M, Sainsbury R, and Kerr D. Inequalities in breast cancer care and outcome. *Br J Cancer* 76: 634-638, 1997.
170. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, and Ramirez AJ: Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 353: 1119-1126, 1999.
171. Richards MA, Wolfe CD, Tilling K, Barton J, Bourne HM, and Gregory WM: Variations in the management and survival of women under 50 years with breast cancer in the South East Thames region. *Br J Cancer* 73: 751-757, 1996.
172. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, and Elston C: Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 26: 873-879, 1995.
173. Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP, and Siu AL: Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. *Am J Public Health* 88: 454-457, 1998.
174. Rosen P and Oberman H: Tumors of the mammary gland. Washington DC: Armed Forces Institute Of Pathology (AFIP), 1993.
175. Rutgers EJ: Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 37: 447-453, 2001.
176. Saarland (Epidemiologisches Krebsregister): Ergebnisse, Auswertungen, Datenbank, Suchformular. <http://www.krebsregistersaarland.de/datenbank/datenbank.html>, 2005.
177. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, and Round C: Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 345: 1265-1270, 1995.
178. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, Coleman MP, Grosclaude P, Martinez C, Bell J, Youngson J, and Berrino F: Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 106: 416-422, 2003.
179. Sauer H (Hrsg.): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Mammakarzinome. Schriftenreihe des Tumorzentrum, 2003.
180. Schleswig-Holstein (Registerstelle des Krebsregisters) Datenbank: <http://www.krebsregister-sh.de/>, 2005.

181. Schmidt M, Eckel R, Engel J, Schubert-Fritschle G, Tretter W, and Hölzel D: Jahresbericht 2000 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München - Schwerpunkt: Ösophagus, Magen, Prostata. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag, 2001.
182. Schrijvers CT, Mackenbach JP, Lutz JM, Quinn MJ, and Coleman MP: Deprivation and survival from breast cancer. *Br J Cancer* 72: 738-743, 1995.
183. Schrijvers CT, Mackenbach JP, Lutz JM, Quinn MJ, and Coleman MP: Deprivation, stage at diagnosis and cancer survival. *Int J Cancer* 63: 324-329, 1995.
184. Schubert-Fritschle G, Schmidt M, Hölscher G, Eckel R, Engel J, Tretter W, and Hölzel D: Jahresbericht 2001/2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München - Schwerpunkt: Larynx, Lunge, Niere. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag, 2004.
185. Schulz K, Albert U, (Hrsg.) und die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen Konzertierte Aktion zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland: S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Vol. (1) München: Zuckschwerdt Verlag, 2003.
186. Schwarz R and Hinz A: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 37: 1345-1351, 2001.
187. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, Pandya KJ, Page DL, and Robert NJ: Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 18: 2059-2069, 2000.
188. Singh-Ranger G and Mokbel K: The sentinel node biopsy is a new standard of care for patients with early breast cancer. *Int J Fertl Womens Med* 49: 225-227, 2004.
189. Sinha PS, Thrush S, Bendall S, and Bates T. Does radical surgery to the axilla give a survival advantage in more severe breast cancer? *Eur J Cancer* 38: 1474-1477, 2002.
190. Skinner KA, Helsper JT, Deapen D, Ye W, and Sposto R. Breast cancer: do specialists make a difference? *Ann Surg Oncol* 10: 606-615, 2003.
191. Sloan FA, Perrin JM, and Valvona J: In-hospital mortality of surgical patients: is there an empiric basis for standard setting? *Surgery* 99: 446-454, 1986.
192. Sloane J for the EC working group on breast cancer screening pathology: Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - Open biopsy and resection specimens. in: European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition, edited by Perry N, Broeders M, de Wolf C and Törnberg S. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 173-211, 2001.
193. Soljak M: Volume of procedures and outcome of treatment. *BMJ* 325: 787-788, 2002.
194. Stefoski Mikeljevic J, Haward RA, Johnston C, Sainsbury R, and Forman D: Surgeon workload and survival from breast cancer. *Br J Cancer* 89: 487-491, 2003.
195. Stockton D, Davies T, Day N, and McCann J: Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in east Anglia: earlier diagnosis or better treatment. *BMJ* 314: 472-475, 1997.
196. Swan J, Breen N, Coates RJ, Rimer BK, and Lee NC: Progress in cancer screening practices in the United States: results from the 2000 National Health Interview Survey. *Cancer* 97: 1528-1540, 2003.
197. Tait CR, Dodwell D, and Horgan K: Do metastases metastasize? *J Pathol* 203: 515-518, 2004.
198. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Peterse JL, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, and Kroon BB: Impact of non-axillary sentinel node biopsy on staging and treatment of breast cancer patients. *Br J Cancer* 87: 705-710, 2002.
199. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, and Zubkoff M: The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262: 925-930, 1989.
200. Taylor CR: Paraffin section immunocytochemistry for estrogen receptor: the time has come. *Cancer* 77: 2419-2422, 1996.
201. Teisberg P, Hansen F, Hotvedt R, Ingebrigtsen T, Kvalvik A, Lund E, Myhre H, Skledestad F, Vatten L, and Norderhaug I: Hospital volume and quality of health care outcome. Norwegian Center for Health Technology Assessment, 2001.
202. Thomson CS, Hole DJ, Twelves CJ, Brewster DH, and Black RJ: Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival. *J Epidemiol Community Health* 55: 308-315, 2001.

203. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, Faivre C, Huart J, Lotz JP, Antoine M, Pene F, Blondon J, Izrael V, Laugier A, Schlienger M, and Housset M: Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 25-38, 1999.
204. Twelves CJ, Thomson CS, Dewar JA, and Brewster DH: Variation in survival of women with breast cancer: Health Board remains a factor at 10 years. *Br J Cancer* 85: 637-640, 2001.
205. Twelves CJ, Thomson CS, Gould A, and Dewar JA: Variation in the survival of women with breast cancer in Scotland. The Scottish Breast Cancer Focus Group and The Scottish Cancer Therapy Network. *Br J Cancer* 78: 566-571, 1998.
206. Urbach DR and Baxter NN: Does it matter what a hospital is "high volume" for? Specificity of hospital volume-outcome associations for surgical procedures: analysis of administrative data. *BMJ*, 2004.
207. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, and Bernards R: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1999-2009, 2002.
208. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, and Marubini E: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1227-1232, 2002.
209. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrada S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Rita Vento A, Luini A, Tullii M, Bassani G, and Rotmensz N: Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 41: 231-237, 2005.
210. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, and Zucali R: The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 35: 1320-1325, 1999.
211. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, and Gennari R: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349: 546-553, 2003.
212. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, and Zucali R: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 305: 6-11, 1981.
213. Vervoort MM, Draisma G, Fracheboud J, van de Poll-Franse LV, and de Koning HJ: Trends in the usage of adjuvant systemic therapy for breast cancer in the Netherlands and its effect on mortality. *Br J Cancer* 91: 242-247, 2004.
214. Wijetunga LHR, Carmalt HL, and Gillett DJ: A review of pathology reporting for breast cancer. *Aust New Zealand J Surg* 66: 723-726, 1996.