

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

---

**S3-Leitlinien-Adhärenz der Therapie von Mammakarzinomen  
aus dem Mammographie-Screening Hildesheim**

—

**Eine retrospektive Analyse der Jahre 2008-2015**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

**Lukas David Uleer**

aus  
Hildesheim

Lübeck 2025

1. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Ko-Betreuer\*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Christopher Altgaßen

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.09.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
I. Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens .....	5
II. Abbildungsverzeichnis .....	6
III. Tabellenverzeichnis .....	7
IV. Abkürzungsverzeichnis .....	9
1. Einleitung.....	12
1.1 Das Mammakarzinom - Einführung .....	12
1.1.1 Histologie und Tumorbiologie.....	14
1.1.2 TNM-Klassifikation .....	15
1.1.3 Histologisches Grading .....	18
1.1.4 Diagnostik .....	18
1.2 Therapie des Mammakarzinoms .....	19
1.2.1 Operative Therapie .....	19
1.2.2 Radiatio.....	20
1.2.3 Antihormonelle Therapie .....	20
1.2.4 Antikörper-Therapie .....	21
1.2.5 Chemotherapie .....	22
1.2.6 Therapie von in situ Karzinomen.....	23
1.3 Leitlinien .....	24
1.4 Leitlinienänderung .....	27
1.5 Abweichung von Leitlinien: Gründe .....	27
1.6 Änderung der TNM- und UICC-Klassifikation .....	28
1.7 Das Mammographie-Screening.....	28
1.7.1 Qualitätsmanagement im Mammographie-Screening .....	30
1.7.2 Mögliche Einflüsse des Mammographie-Screenings auf die Epidemiologischen Kennzahlen .....	31
1.8 Zertifizierte Brustkrebszentren.....	31
1.9 Zielsetzung der Arbeit .....	33
2. Material und Methoden.....	35
2.1 Screening-Untereinheit Hildesheim-Hameln.....	35
2.2 Patientinnenkollektiv und Datenerfassung.....	36

2.3	Erhobene Daten .....	36
2.4	Datenerhebung und -auswertung .....	37
2.5	Einordnung der Leitlinien-Formulierungen in Referenzbereiche.....	40
2.6	Populationsbezogener Vergleich .....	42
2.7	Ethikantrag .....	42
3.	Ergebnisse .....	43
3.1	Deskriptive Daten .....	43
3.2	Populationsbezogener Vergleich .....	46
3.3	Prädiktions- und Prognosefaktoren .....	47
3.4	Therapiebezogene Daten .....	48
3.5.1	Operative Therapie .....	61
3.5.2	Systemtherapie .....	62
4.	Diskussion .....	64
4.1	Allgemeines.....	64
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	65
4.3	Diskussion der Ergebnisse .....	66
4.4	Stärken, Limitationen, Ausblick.....	83
5.	Zusammenfassung .....	85
6.	Literaturverzeichnis .....	87
7.	Anhang.....	99
b.	Danksagung .....	106
c.	Lebenslauf.....	107

## I. Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst, andere als die in ihr angegebene Literatur nicht benutzt und dass ich alle ganz oder annähernd übernommenen Textstellen sowie verwendete Grafiken, Tabellen und Auswertungsprogramme kenntlich gemacht habe. Außerdem versichere ich, dass die vorgelegte elektronische mit der schriftlichen Version der Dissertation übereinstimmt und die Abhandlung in dieser oder ähnlicher Form noch nicht anderweitig als Promotionsleistung vorgelegt und bewertet wurde.

## II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (1)

Abb. 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, Deutschland 2017 - 2018, je 100.000 (1)

Abb. 3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (1)

Abb. 4: Stufenschema nach AWMF-Regelwerk (Muche-Borowski 2011) (25)

### III. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (18)
- Tab. 2: UICC-Klassifikation des Mammakarzinoms (18)
- Tab. 3: Grading nach Elston und Ellis (19)
- Tab. 4: Risikokategorien nach St. Gallen 2007
- Tab. 5: Behandlungsauswahl nach St. Gallen 2007
- Tab. 6: Evidenzgraduierung, Klassifikation nach dem Oxford-Schema 2009 (12)
- Tab. 7: Empfehlungsgraduierung, Klassifikation nach dem Oxford-Schema 2009 (12)
- Tab. 8: Leitlinienformulierungen und Referenzbereiche (49)
- Tab. 9: Altersstruktur des Patientenkollektivs (n = 831)
- Tab. 10: Häufigkeiten von TNM-Klassifizierung, Grading und UICC Stadien (n = 831)
- Tab. 11: HER/2neu Status nach Altersklassen (n = 649)
- Tab. 12: Mastektomie vs. BET in den Altersklassen
- Tab. 13: Anteil der Mastektomie im zeitlichen Verlauf
- Tab. 14: Empfehlungen zur antihormonellen Therapie bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen
- Tab. 15: Antihormonelle Therapie der hormonrezeptorpositiven DCIS nach Altersklassen
- Tab. 16: Chemotherapie entsprechend der St. Gallen Klassifizierung
- Tab. 17: Empfohlene Wirkstoffe in der Chemotherapie
- Tab. 18: Chemotherapie entsprechend der Leitlinien von 2012
- Tab. 19: Verwendung eines Taxans in der adjuvanten Chemotherapie
- Tab. 20: Operative Therapie, Einordnung der Ergebnisse in die Referenzbereiche nach Waldmann et. al. 2008 (49)
- Tab. 21: Systemtherapie, Einordnung der Ergebnisse in die Referenzbereiche nach Waldmann et. al. 2008 (49)
- Tab. 22: Strahlentherapie, Einordnung der Ergebnisse in die Referenzbereiche nach Waldmann et. al. 2008 (49)
- Tab. A1: Ausdehnung des Primärtumors (T) nach Altersklassen (n = 829)
- Tab. A2: Nodalstatus (N) nach Altersklassen (n = 830)
- Tab. A3: Fernmetastasen (M) nach Altersklassen (n = 830)
- Tab. A4: Grading (G) nach Altersklassen (n = 830)

Tab. A5: UICC Stadien nach Altersklassen (n = 820)

Tab. A6: Populationsvergleich von Daten des EKN und des Mammographie Screening  
Hildesheim

#### IV. Abkürzungsverzeichnis

<i>Abb.</i>	Abbildung
<i>AGO</i>	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
<i>AHRQ</i>	Agency for Healthcare Research and Quality
<i>AWMF</i>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<i>BET</i>	Brusterhaltende Therapie
<i>BRCA</i>	BReast Cancer (Brustkrebsgen)
<i>Bzw.</i>	beziehungsweise
<i>Ca.</i>	circa
<i>CHT</i>	Chemotherapie
<i>CLEOPATRA</i>	CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab (Phase III Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der 1stLine-Therapie des HER2-pos. Metastasierten Mammakarzinoms)
<i>DGGG</i>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<i>ECTO</i>	European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer)

<i>EKN</i>	Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen
<i>Et al.</i>	et alii / aliae / alia: und andere
<i>EUSOMA</i>	European Society of Breast Cancer Specialists
<i>FISH</i>	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
<i>Ggf.</i>	gegebenenfalls
<i>Gy</i>	Gray
<i>HER2/neu</i>	Human Epidermal Growth Factor 2
<i>HR</i>	Hormonrezeptor
<i>IBM SPSS</i>	Statistik- und Analysesoftware der Firma IBM
<i>IQWiG</i>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<i>LK</i>	Lymphknoten
<i>LL</i>	Leitlinie, hier S3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der DKG in Zusammenarbeit mit der DGGG
<i>LNE</i>	Lymph-Node-Extirpation
<i>LoE</i>	Level of Evidence
<i>Mamma-Ca/MCA</i>	Mammakarzinom
<i>MGS, MSP</i>	Mammographie-Screening
<i>Mm</i>	Millimeter
<i>Mx</i>	Mammographie
<i>NOAH</i>	NeOAdjuvant Herceptin (Neoadjuvante Chemotherapie mit Trastuzumab gefolgt von adjuvanter Trastuzumab-Gabe versus alleinige neoadjuvante Chemotherapie, bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem, HER2/neu positiven Brustkrebs)

	Randomisierte, kontrollierte Überlegenheitsstudie mit einer HER2/neu- negativen Kontrollgruppe
<i>NSABP-B-24</i>	Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial
<i>NST</i>	No special type, Invasiv-duktales Mammakarzinom
<i>Op</i>	Operation
<i>OS</i>	Overall Survival
<i>Pat.</i>	Patient/-in
<i>PE</i>	Probeexzision
<i>PRIME II</i>	(PRIME II): a randomised controlled trial
<i>RCT</i>	randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
<i>SN</i>	Sentinelnode (Wächterlymphknoten)
<i>Stad.</i>	Stadium
<i>Tab.</i>	Tabelle
<i>UICC</i>	Union Internationale Contre le Cancer
<i>UK/ANZ DCIS</i>	UK, Australia, and New Zealand ductal carcinoma in situ – a Randomized Controlled Trial
<i>USB</i>	Universal Serial Bus
<i>yTh</i>	Neoadjuvante Therapie
<i>z. B.</i>	Zum Beispiel

## 1. Einleitung

### 1.1 Das Mammakarzinom - Einführung

Das Mammakarzinom (MCA) ist das häufigste Malignom der Frau. Weltweit erkranken pro Jahr mehr als 1.000.000 Frauen, in Deutschland wurde im Jahre 2018 bei 69.900 Frauen die Diagnose Brustkrebs gestellt. Die Mortalität lag im Jahr 2018 bei 18.591. Die standardisierte Sterberate betrug für Frauen im Jahr 2018 22,8 / 100.000 Einwohner (1). Jede achte Frau erkrankt in ihrem Leben an Brustkrebs (2). Männer hingegen sind deutlich seltener von Brustkrebs betroffen. das Verhältnis zwischen neuerkrankten Männern zu Frauen liegt bei circa 1 : 100 (3). 2019 erkrankten 760 Männer in Deutschland an Brustkrebs.

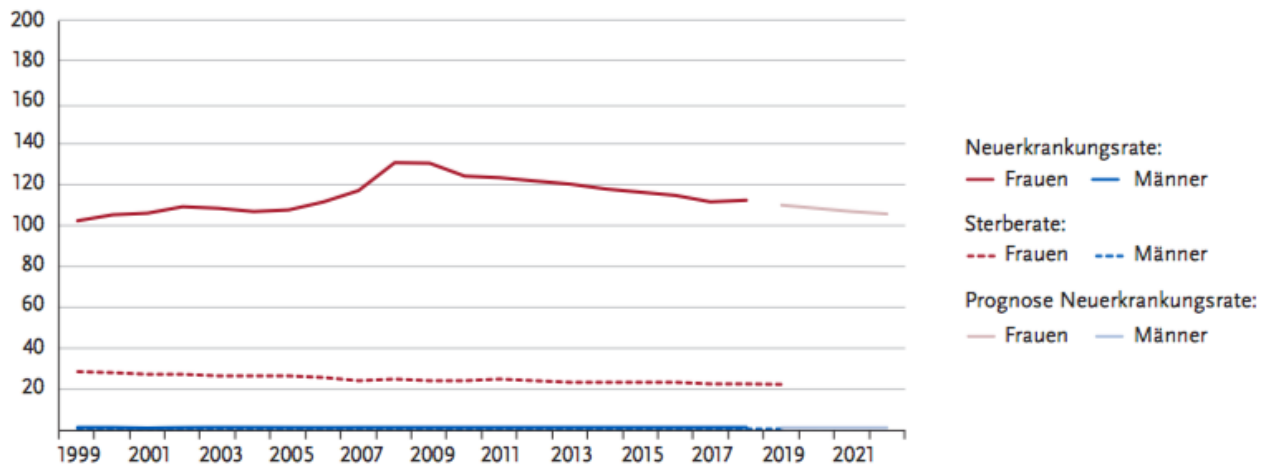


Abb. 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (je 100.000), Deutschland 1999-2018, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (1)

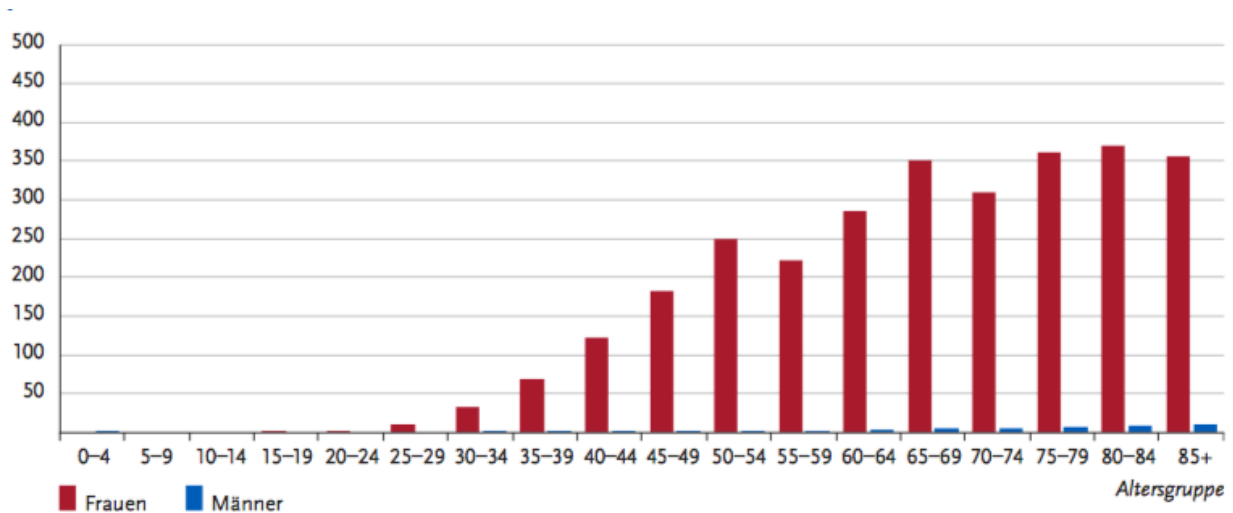


Abb. 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, Deutschland 2017-2018, je 100.000 (1)

Die Ätiologie von Brustkrebs ist multifaktoriell. Ein Faktor, der die Entstehung eines Mammakarzinoms begünstigt, ist das höhere Lebensalter. Die altersspezifische Inzidenz liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr um den Faktor fünf höher als im Zeitraum zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr.

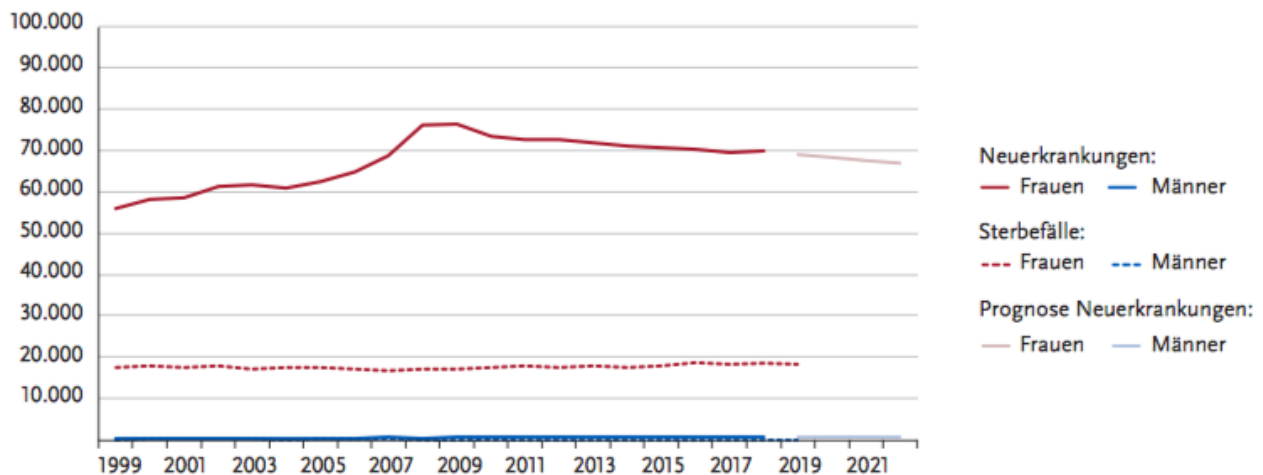


Abb. 3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, Deutschland 1999-2018, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (1)

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, wird durch eine frühe Menarche bzw. eine späte Menopause, Kinderlosigkeit sowie fortgeschrittenes Alter bei der ersten Geburt (> 40

Jahre) erhöht. Darüber hinaus gilt eine Hormonersatztherapie nach der letzten Regelblutung als Risikofaktor. Insgesamt scheinen also eine lange Exposition bzw. Produktion weiblicher Geschlechtshormone das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, dass frühe Geburten und Stillzeiten einen protektiven Einfluss haben, und seit dem Rückgang von Hormonersatztherapien auch ein Rückgang der Inzidenz von Brustkrebs beobachtet werden konnte (9, 10).

Auch Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, körperliche Inaktivität und regelmäßiger Alkoholkonsum erhöhen das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln (10).

So lassen sich auch geographische Unterschiede in der Inzidenz erklären. Beispielsweise werden in Nordamerika und Europa deutlich höhere Inzidenzen als in Asien und Afrika verzeichnet. Hierfür sind vermutlich auch die standardisierten Früherkennungsprogramme in den Industrienationen verantwortlich (11).

Ein genetisch bedingter Brustkrebs liegt in ca. 5 - 10% aller Mammakarzinome vor (12). Die Mutation des BRCA-1 bzw. BRCA-2-Gens wird autosomal-dominant sowohl paternal als auch maternal vererbt. Das Risiko für die Kinder der Träger, an Brustkrebs zu erkranken, steigt somit auf 45 - 65% an (13).

### 1.1.1 Histologie und Tumorbilogie

Das Adenokarzinom stellt den häufigsten histologischen Typ des Mammakarzinoms dar. Dieses wird wiederum nach der Invasionstiefe (in situ und invasive Karzinome), Ursprungsgewebe (duktale und lobuläre Karzinome) und histologischem Aspekt (medulläre, tubuläre, muzinöse und papilläre Karzinome) eingeteilt (14).

Die nicht-invasiven Neoplasien gelten als Präkanzerosen. Hierbei wird zwischen dem duktalem Carcinoma in situ (DCIS), das sich entlang der Milchgänge ausbreitet, und dem lobulären Carcinoma in situ (LCIS), das von neoplastischen Zellen in den Lobuli der Mamma ausgeht, unterschieden (15).

Das invasiv-duktales Karzinom (Nicht-spezifischer Typ, NST) ist mit 70 - 80% der invasiven Neubildungen die häufigste Art der bösartigen Mammakarzinome. Es geht vom Epithel der Drüsengänge aus und tritt meist unifokal auf, wohingegen das invasiv-lobuläre Karzinom, welches vom Lappchenparenchym ausgeht, oft multizentrisch vorkommt (12,14,15).

Einen weiteren Typ des Mammakarzinoms stellt das inflammatorische MCA dar. Dieses ist assoziiert mit einem diffusen Erythem der Brust. Es gilt als eine Sonderform des lokal fortgeschrittenen invasiven MCA. Durch die Ausbreitung von Tumorzellen entwickeln sich Symptome wie Schwellungen oder Verhärtungen der Mamma oder ein sogenanntes Peau d'orange Phänomen. Die Prognose unterscheidet sich mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von maximal 50 % deutlich von anderen Typen des MCA (15).

Als Metastasierungsorte gelten vor allem regionäre Lymphknoten (16). Kommt es zu einer hämatogenen Metastasierung, entstehen meist ossäre, pulmonale, hepatische und intrakranielle Metastasen (17).

### 1.1.2 TNM-Klassifikation

Die UICC-Klassifikation maligner Tumore bildet in dieser Arbeit die Grundlage der TNM-Klassifikation und wird in Tabelle 1 dargestellt. Es wird in der TNM-Klassifikation zwischen einer klinischen und einer pathologischen Klassifikation unterschieden.

Da für die Auswertung der Daten dieser Arbeit die S3-Leitlinien aus dem Jahre 2008 und 2012 herangezogen werden, werden Änderungen der TNM-Klassifikation in der folgenden Tabelle entsprechend markiert.

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (18)

<b>Ausdehnung des Primärtumors (T)</b>		<b>Lymphknotenbefall (N)</b>		<b>Fernmetastasen (M)</b>	
<i>T<sub>x</sub></i>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	<i>N<sub>x</sub></i>	regionäre LK können nicht beurteilt werden	<i>M<sub>x</sub></i>	Metastasen nicht beurteilbar
<i>T<sub>0</sub></i>	kein Anhalt für Primärtumor	<i>N<sub>0</sub></i>	Keine Lymphknotenmetastasen	<i>M<sub>0</sub></i>	Keine Metastasen
<i>T<sub>is</sub></i>	Carcinoma in situ	<i>N<sub>1</sub></i>	1-3 axilläre LK befallen	<i>M<sub>1</sub></i>	Metastasen vorhanden
<i>T<sub>1</sub></i>	Bis 2 cm	<i>N<sub>1</sub>*</i>	N1 – Befall beweglicher axillärer LK des Levels I-II (2012)		
<i>T<sub>1mic</sub>*</i>	Mikroinvasion bis 0,1 cm	<i>N<sub>2</sub></i>	4-9 axilläre LK befallen		
<i>T<sub>1a</sub>*</i>	> 0,1 cm – 0,5 cm	<i>N<sub>2</sub>*</i>	Befall fixierter axillärer LK des Levels I-II oder klinisch diagnostizierter isolierter Befall ipsilateraler LK der A. mammaria interna		
<i>T<sub>1b</sub>*</i>	> 0,5 cm – 1 cm	<i>N<sub>2a</sub>*</i>	Befallene ipsilaterale LK untereinander oder an anderen Strukturen fixiert		
<i>T<sub>1c</sub>*</i>	> 1 cm – 2 cm	<i>N<sub>2b</sub>*</i>	Klinisch erkennbare Metastasen in LK entlang der A. mammaria interna <i>ohne</i> axilläre LK-Metastasen		
<i>T<sub>2</sub></i>	> 2 cm – 5 cm	<i>N<sub>3</sub></i>	≥ 10 axilläre oder supra-/infraklavikuläre LK befallen		
<i>T<sub>3</sub></i>	> 5 cm	<i>N<sub>3</sub>*</i>	Befall von LK Level III <i>und</i> Befall von axillären und Mammaria-interna LK		
<i>T<sub>4</sub></i>	jede Größe mit Ausdehnung auf Brustwand bzw. Haut	<i>N<sub>3a</sub>*</i>	Befall von ipsilateralen infraklavikulären LK		
<i>T<sub>4a</sub></i>	Befall der Thoraxwand	<i>N<sub>3b</sub>*</i>	Befall von ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna <i>und</i> axilläre LK-Metastasen		
<i>T<sub>4b</sub></i>	Ödem, Ulzeration der Haut o. Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust	<i>N<sub>3c</sub>*</i>	Befall von ipsilateralen supra-klavikulären LK		
<i>T<sub>4c</sub></i>	Vorliegen von <i>T<sub>4a</sub></i> und <i>T<sub>4b</sub></i>				
<i>T<sub>4d</sub></i>	Inflammatorisches Karzinom				

\*Änderung in der S3-Leitlinie von 2012

In Tabelle 2 ist die Stadieneinteilung zu sehen, die sich ebenfalls nach der UICC-Klassifikation richtet. Auch hier werden die Änderungen von 2012 mit der Jahreszahl versehen.

Tab. 2: UICC-Klassifikation des Mammakarzinoms (18)

<b>UICC-Stadium</b>	<b>T-Klassifikation</b>	<b>N-Klassifikation</b>	<b>M-Klassifikation</b>
<i>Stadium 0</i>	Tis	N0	M0
<i>Stadium I</i>	T1, T1mic	N0	M0
<i>Stadium IA*</i>	T1, T1mic	N0	M0
<i>Stadium IB*</i>	T0, T1, T1mic	N1mic	M0
<i>Stadium IIA</i>	T0, T1, T1mic	N1	M0
	T2	N0	M0
<i>Stadium IIB</i>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<i>Stadium IIIA</i>	T0, T1, T1mic, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<i>Stadium IIIB</i>	T4	N0, N1, N2	M0
<i>Stadium IIIC</i>	Jedes T	N3	M0
<i>Stadium IV</i>	Jedes T	Jedes N	M1

\*Änderung in der S3-Leitlinie von 2012

### 1.1.3 Histologisches Grading

Die Prognose der Erkrankung, die Beurteilung des Malignitätsgrads eines Mammakarzinoms und die Therapieplanung entsprechend der S3-Leitlinie (12) basieren auf dem Grading nach Elston und Ellis, das in Tabelle 3 zu sehen ist. Die Kriterien für das Grading sind die Mitoserate, Kernpolymorphie und Tubulusbildung (19). Von G1-G3 steigt der Malignitätsgrad der Karzinome (19). Seit einigen Jahren spielt auch der Proliferationsmarker Ki67 eine zunehmende Rolle bei der Bestimmung der Tumorsubtypen und dient als prognostischer Marker (20).

Tab. 3: Grading nach Elston und Ellis (19)

<b>Grading</b>	<b>Definition</b>
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert

### 1.1.4 Diagnostik

In der Diagnostik des Mammakarzinoms spielt die röntgenologische Untersuchung der Brust, die Mammographie, eine wichtige Rolle. Mit dem steigenden Anteil fettreichen Gewebes im höheren Lebensalter steigt auch die Sensitivität der Mammographie. So kann bei fettreichem Gewebe eine Sensitivität von über 98 % erreicht werden (21). In der Mammographie gibt es verschiedene Hinweise auf ein malignes Geschehen. Dazu zählen die Herdbildung durch verdichtetes Tumorgewebe, eine Verdickung der Kutis und Retraktion der Mamille, Mikrokalkablagerungen, Architekturstörungen und Asymmetrien des Parenchyms (22). Zur weiteren Abklärung eines auffälligen Befunds kann eine Sonographie der Brustdrüse erfolgen. Typisch malignomverdächtige Merkmale der Mammasonographie sind ein echoarmer, unscharf begrenzter Befund und eine dorsale Schallauslöschung (22).

Für die histopathologische Untersuchung bei vorliegendem Tumorverdacht erfolgt in der Regel die Gewinnung von Tumorgewebe durch eine ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie. Liegt ein Befund mit Mikrokalk ohne dazugehörigen Herdbefund vor, kann eine

röntgenologisch gestützte, stereotaktische Vakuumbiopsie der Mamma durchgeführt werden. In Ausnahmefällen ist auch eine offene Exzisionsbiopsie möglich.

Bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung und bei lokal fortgeschrittenen Befunden soll anschließend eine Staginguntersuchung mit CT-Thorax/-Abdomen und Knochenszintigraphie erfolgen (12).

## 1.2 Therapie des Mammakarzinoms

Die Planung eines Therapiekonzepts stellt einen komplexen Prozess dar, welcher den individuellen Bedürfnissen der Patientin angepasst werden muss. Um der Patientin eine evidenzbasierte Therapie zu ermöglichen, stellen Leitlinienempfehlungen ein hochwertiges Instrument zur Therapieplanung dar.

Die Therapie des Mammakarzinoms ist multimodal (Operation, Strahlentherapie, Systemische Therapie). Für bestimmte Therapieansätze existieren prädiktive Faktoren, an die die jeweilige Therapie gekoppelt ist. Darunter fallen zum Beispiel der Hormonrezeptorstatus für die endokrine Systemtherapie, der Status des Human-epidermal-growth-factor-receptor 2 (HER2/neu) für die zielgerichtete Antikörpertherapie oder der Menopausenstatus für die antiöstrogene Therapie.

### 1.2.1 Operative Therapie

Bei der operativen Therapie muss zunächst entschieden werden, ob eine Brusterhaltung möglich ist (brusterhaltende Therapie, BET), oder ob die Brust entfernt werden muss (Mastektomie). Primär sollte eine BET angestrebt werden, da sie für die Patientin ein psychologisch weniger belastenden Eingriff darstellt. Unter dem Aspekt des Überlebens ist die BET genauso sicher wie die Mastektomie, sofern auf die BET eine Radiotherapie folgt. Vor allem ein multizentrisches Karzinom, ein R1-Status in der Nachresektion und der Wunsch der Patientin schließen eine BET aus.

Bei der BET muss laut den S3-Leitlinien von 2008 und 2012 bei invasiven Karzinomen ein Sicherheitsabstand von 1 mm eingehalten werden, um das Risiko eines lokalen Rezidivs zu mindern. Voraussetzungen für eine brusterhaltende Therapie sind sowohl

eine günstige Relation von Größe des Tumors zum Volumen der Brust, als auch, dass Haut und Muskeln noch nicht infiltriert sind.

Außerdem muss über die Entfernung der axillären Lymphknoten entschieden werden, da diese einen der häufigsten Metastasierungsorte des Mammakarzinoms darstellen. Ausschlaggebend ist hier die Beurteilung Sentinel-Lymphknotens, da der Lymphknotenstatus nicht nur Einfluss auf das operative Vorgehen, sondern auch auf die Prognose und die Planung der systemischen Therapie hat.

### 1.2.2 Radiatio

Eine Strahlentherapie soll bei invasivem Karzinom nach einer BET erfolgen. Dabei wird die gesamte verbleibende Brust inklusive der angrenzenden Thoraxwand bestrahlt. In der Regel wird eine Dosis von ca. 50 Gy verwendet.

Nach einer Mastektomie wird eine adjuvante Strahlentherapie im Falle einer Ausdehnung des Primärtumors  $\geq T3$ , sowie bei einem R1-Resektionsstatus und bei mehr als drei befallenen Lymphknoten empfohlen. Die supra- bzw. infraklavikulären Lymphabflusswege können einer Radiatio unterzogen werden, sollten mehr als drei axilläre Lymphknoten metastatisch befallen sein oder wenn Lymphknoten des Levels 3 befallen sind. Eine Bestrahlung der Achselhöhle sollte bei Resttumor in der Axilla oder nicht erfolgter Axilla-Operation erfolgen (12).

### 1.2.3 Antihormonelle Therapie

Die antihormonelle Therapie basiert auf einem antiöstrogenen Ansatz. Es gibt im Wesentlichen zwei Wirkstoffklassen: die selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (z.B. Tamoxifen) und die Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Exemestan und Letrozol). Letztere unterbinden die periphere Produktion von Östrogen aus Androgenen, wie sie u.a. im Fettgewebe aber eben auch in den Tumorzellen stattfindet (27). Eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor soll laut Leitlinie bei allen Tumoren erfolgen, bei denen immunhistochemisch mindestens 1 % der Tumorzellkerne nach dem Score von Remmele und Stegner hormonrezeptorpositiv sind (12) (28). Bei

prämenopausalen Patientinnen wird eine Therapie mit Tamoxifen 20 mg/Tag für mindestens 5 Jahre empfohlen. Bei postmenopausalen Patientinnen können Tamoxifen und ein Aromataseinhibitor sequentiell über jeweils 2 bzw. 3 Jahre verabreicht werden.

Wenn ein Karzinom auch chemotherapeutisch behandelt wird, soll die antihormonelle Therapie nach der Chemotherapie erfolgen.

Eine primäre antihormonelle Therapie ist eine Option für Patientinnen, die an einem hormonrezeptorpositivem und HER2/neu-negativem Karzinom leiden und bei denen eine OP kontraindiziert ist oder abgelehnt wird (12).

#### 1.2.4 Antikörper-Therapie

In den S3-Leitlinien von 2008 wurde erstmals die adjuvante Antikörper-Therapie mit Trastuzumab als Empfehlung aufgenommen, die sich gegen den HER2/neu-Rezeptor des Mammakarzinoms richtet. Um eine Überexpression des Rezeptors nachzuweisen, wird das Gewebe entweder immunhistochemisch oder durch Fluoreszenz mit in-situ Hybridisierung (FISH) untersucht. Ab einem immunhistochemischen Score von 3+ und / oder einer positiven FISH-Analyse soll diese Therapie durchgeführt werden. Seit 2012 ist neben der adjuvanten Therapie auch ein neoadjuvanter Ansatz in den S3-Leitlinien empfohlen. Die Therapiedauer beträgt ein Jahr. Wird das Medikament während der Chemotherapie verabreicht, sollte dies während der Taxanphase erfolgen.

Ein weiterer HER2/neu-gerichteter Antikörper, dessen Wirksamkeit zunächst im metastasierten Setting in der CLEOPATRA-Studie gezeigt und später auch für die adjuvante Situation im Rahmen der Afinity-Studie bestätigt wurde, ist Pertuzumab. Er wird in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt und kann die Überlebenszeit beim metastasierten MCA deutlich verlängern (von 40,8 auf 56,6 Monate) (29).

### 1.2.5 Chemotherapie

In der S3-Leitlinie aus dem Jahre 2008 erfolgt die Einteilung der Karzinome in verschiedene Risikokategorien entsprechend der St. Gallen Klassifikation von 2007 (30). In der Risikoklassifizierung spielt insbesondere der Nodalstatus eine große Rolle. Entsprechend dieser Kategorien erfolgt dann die Empfehlung zur Durchführung einer Chemotherapie (30). Beides ist im Folgenden tabellarisch dargestellt.

Tab. 4: Risikokategorien nach St. Gallen 2007

<b>Nodalstatus</b>	<b>Rezidivrisiko</b>		
	<b>niedrig</b>	<b>mittel</b>	<b>hoch</b>
<i>N0</i>	Alles erfüllt: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2/neu- und ≥ 35 Jahre	Mind. 1 erfüllt: pT > 2cm oder G2 – 3 oder V1 oder ER- und PgR- oder HER2/neu+ oder Alter < 35 Jahre	
<i>N+ (1-3 LK)</i>		ER+ u./o. PgR+ und HER2/neu-	ER- und PgR- und/oder HER2/neu+
<i>N+ (≥ 4 LK)</i>			immer

Tab. 5: Behandlungsauswahl nach St. Gallen 2007

<b>Risiko</b>	<b>hormonrezeptorpositiv</b>	<b>hormonrezeptornegativ</b>
<i>Niedrig</i>	Endokrine Therapie	-
<i>Mittel</i>	Endokrine Therapie, ggf. Chemotherapie	Chemotherapie
<i>HER2+</i>	Trastuzumab	Trastuzumab
<i>Hoch</i>	Chemotherapie und Endokrine Therapie	Chemotherapie
<i>Her2+</i>	Trastuzumab	Trastuzumab

Bezüglich der zu verwendenden Wirkstoffe geht aus den S3-Leitlinien von 2008 hervor, dass eine Kombinationschemotherapie ein Anthrazyklin enthalten sollte. Zusätzlich sollte bei befallenen axillären Lymphknoten ein taxanhaltiges Präparat Verwendung finden.

In der S3-Leitlinie von 2012 nimmt die St. Gallen Klassifikation eine untergeordnete Rolle ein und andere Faktoren entscheiden über den Einsatz einer Chemotherapie.

Eine Therapie mit Zytostatika wird in der Leitlinie von 2012 in Fällen mit hohem Rezidivrisiko empfohlen. Dieses besteht bei:

- Triple-negativem Karzinom
- HER2/neu-positiven bzw. hormonrezeptornegativen Tumoren
- Jungem Erkrankungsalter
- Differenzierungsgrad = G III

Bezüglich der eingesetzten Wirkstoffklassen empfiehlt die S3-Leitlinie von 2012 den Einsatz eines taxanhaltigen Präparats, unabhängig vom Lymphknotenstatus.

In beiden Versionen der Leitlinie stellt die neoadjuvante Chemotherapie eine therapeutische Option dar. Diese sollte sich ebenfalls aus den oben genannten Wirkstoffklassen zusammensetzen und gilt als Standard in der Therapie des lokal fortgeschrittenen, inflammatorischen und primär inoperablem MCA.

Die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Jedoch konnte festgestellt werden, dass die neoadjuvante Chemotherapie zu einer höheren Zahl an BET führen konnte (12).

### 1.2.6 Therapie von in situ Karzinomen

Beim dukatalen Carcinoma in situ (DCIS) handelt es sich um eine Präkanzerose. Auch hierfür gibt es verschiedene Therapieoptionen. Operativ sollte das DCIS laut S3-Leitlinien von 2012 mit einem Mindestabstand von 2 mm zum gesunden Gewebe reseziert werden; in den Leitlinien von 2008 wurde noch ein Sicherheitsabstand von 5 mm empfohlen (30). Auch eine Radiatio wird von den Leitlinien empfohlen, da diese das Lokalrezidiv-Risiko senken kann. Darüber hinaus kann eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen erfolgen, um ebenfalls das ipsi- und kontralaterale Rezidiv-Risiko zu senken (12).

### 1.3 Leitlinien

Leitlinien bieten Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie einer Erkrankung auf Basis neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse. Ziel ist es, die Versorgung der Patientinnen und Patienten durch eine evidenzbasierte Therapie zu verbessern.

Im Folgenden wird der Entstehungsprozess von Leitlinien anhand der „Interdisziplinäre(n) S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (12) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erläutert.

Die Gremien, die an der Entstehung einer Leitlinie mitwirken, setzen sich aus Gruppen von Ärztinnen und Ärzten, Patientinnen und Patienten und Expertinnen und Experten der Gesundheitsversorgung zusammen. Die Aufgabe dieser Leitlinien-Kommissionen ist es, aus der wissenschaftlichen Literatur und der aktuellen Studienlage Versorgungsempfehlungen zu erstellen. Anhand der Studien-Qualität werden die Empfehlungen in Evidenzgrade (Level of Evidence, LoE) eingeteilt (siehe Tabelle 4). So ergibt sich eine Hierarchie, die die Qualität der Empfehlungen abbildet. Hierbei gilt, dass die wissenschaftliche Güte von Stufe 1 bis 5 abnimmt. Auf Grundlage dieser Evidenzgrade basiert wiederum die Stärke der Empfehlungsgrade (siehe Tabelle 5) (23, 24).

Tab. 6: Evidenzgraduierung, Klassifikation nach dem Oxford-Schema 2009 (12)

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
<i>Stufe 1a</i>	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
<i>Stufe 1b</i>	Eine RCT (mit geringem Konfidenzintervall)
<i>Stufe 2a</i>	Systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
<i>Stufe 2b</i>	Eine gut geplante Kohortenstudie oder eine RCT minderer Qualität
<i>Stufe 2c</i>	Outcome-Studien, ökologische Studien
<i>Stufe 3a</i>	Systematische Übersicht über Fall-Kontroll-Studien
<i>Stufe 3b</i>	Eine Fall-Kontroll-Studie
<i>Stufe 4</i>	Fallserien oder Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
<i>Stufe 5</i>	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

Tab. 7: Empfehlungsgraduierung, Klassifikation nach dem Oxford-Schema 2009 (12)

<b>Symbol</b>	<b>Bedeutung</b>
<i>A</i>	Starke Empfehlung (soll bzw. soll nicht)
<i>B</i>	Empfehlung (sollte bzw. sollte nicht)
<i>O</i>	Empfehlung offen (kann)
<i>GCP</i>	Konsensus über „good clinical practice“

Im Entstehungsprozess der Leitlinien werden verschiedene Stufen durchlaufen. Zunächst entstehen S1-Leitlinien basierend auf den Handlungsempfehlungen von Expertengruppen. Dies geschieht in einem informellen Rahmen. Kann im Verlauf die Evidenz für diese Handlungsempfehlungen im Rahmen von prospektiven und randomisierten Studien gesichert werden, steigt die Systematik der Leitlinien. So sind die evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinien, die von einem repräsentativen Gremium herausgegeben werden, die systematisch hochwertigste Form der Leitlinien (25). In Abbildung 1 ist der methodische Hintergrund und die Wertigkeit der Systematik der S1, S2 und S3-Leitlinien zu sehen.

Abb. 4: Stufenschema nach AWMF-Regelwerk (25)



Seit 2003 existieren Stufe III Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Um die Leitlinienempfehlungen den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen anzupassen, wurden die S3-Leitlinien zur Therapie des Mammakarzinoms in den Jahren 2008, 2012 und ab 2017 jährlich überarbeitet.

Es gilt jedoch zu beachten, dass Leitlinien kein starres Konstrukt darstellen, das auf jede Patientin übernommen werden kann. In jedem Fall müssen individuelle Entscheidungen getroffen werden, die an den Wunsch der Patientin, Komorbiditäten oder das Alter angepasst sind. So kann es in der Praxis dazu kommen, dass von den Vorgaben der Leitlinien abgewichen wird (23, 26).

## 1.4 Leitlinienänderung

Wie einleitend beschrieben, werden die S3-Leitlinien in regelmäßigen Intervallen an den neuesten Stand der Wissenschaft angepasst. Daraus ergibt sich eine Gültigkeit der Leitlinien von ca. zwei bis vier Jahren. Aus diesem Grund wurde im Jahr 2012 eine neue Version der S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms veröffentlicht. Da die Daten dieser Studie aus den Jahren 2008 bis 2015 stammen, hatte dies auch Auswirkung auf die Auswertung. Die Daten aus den Jahren 2008 – 2012 wurden mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie von 2008 verglichen. Ab 2013 erfolgte dann der Vergleich mit der S3-Leitlinie aus dem Jahre 2012.

Diese zeitliche Zuordnung wurde gewählt, weil davon ausgegangen werden muss, dass die Änderung von Abläufen in Versorgungseinrichtungen teils träge sind und somit die vollständige Umsetzung einer neuen Leitlinie immer mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung nach der Veröffentlichung erfolgt.

## 1.5 Abweichung von Leitlinien: Gründe

In der statistischen Auswertung unserer Daten versuchten wir Gründe für Leitlinienabweichungen zu ermitteln. Der folgende Abschnitt bietet darüber hinaus Erklärungen für Leitlinienabweichungen, die unserem Datensatz nicht entnommen werden konnten.

Leitlinien dienen der Vermittlung von aktuellem Wissen als Hilfe für klinische Entscheidungen. Die AWMF gibt seit den 1960er Jahren Leitlinien nach definierten Regeln heraus. Die Leitlinien werden in regelmäßigen Abständen aktualisiert. Sie werden nach einigen Jahren dem aktuellen Wissensstand angepasst (26). Ziel der Leitlinien ist eine optimale medizinische Versorgung. Nicht zu verwechseln sind Leitlinien mit Richtlinien. Sie bilden zwar eine Orientierung für die behandelnden Ärzte, sind aber rechtlich nicht bindend. Sie dürfen nicht als starr angesehen werden. Auch der Konsens unter den Experten, die die Leitlinien erstellen ist nicht immer einstimmig. Das Ausmaß an Sicherheit wird in den Leitlinien durch die Konsens-/Evidenz- und Empfehlungsstärken angegeben (26). Daher muss die Anwendbarkeit einer Leitlinie in der individuellen

Therapieplanung eruiert werden. Hierbei spielt eine Vielzahl an Faktoren eine Rolle. Diese können eingeteilt werden in Einflüsse durch den Arzt oder Ärztin (Kompetenz, Erfahrung und Intuition), durch den Patienten bzw. die Patientin (subjektive Erfahrung mit der eigenen Erkrankung, Wertevorstellungen, Wünsche, Komorbiditäten) und äußeren Einflüsse (Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems) (91). Dennoch ist eine Beachtung der Leitlinien essentiell für den Beruf des Arztes. So können obsoletere oder unnötige Verfahren vermieden werden und der Therapieplanung eine wissenschaftlich fundierte Begründung verliehen werden (91).

## 1.6 Änderung der TNM- und UICC-Klassifikation

Wie in der Einleitung abgebildet wurde (vgl. Tab. 1), fand auch die Weiterentwicklung der TNM-Klassifikation und der Stadieneinteilung nach UICC in der S3-Leitlinie von 2012 Berücksichtigung. Hierbei handelte es sich zum einen um die Aufteilung des Stadiums I nach UICC in die Untergruppen Ia und Ib. Bezüglich der Erhebung des Nodalstatus erfolgte in der S3-Leitlinie von 2008 noch die Einteilung entsprechend der Anzahl der befallenen Lymphknoten. In der Version von 2012 spielen weiterhin die Einteilung der Lymphknoten Regionen in die Level I-III, die Lage in Beziehung zur Arteria mammaria interna und zur Clavicula sowie die Tatsache, ob die Lymphknoten fixiert oder beweglich sind, eine Rolle. Diese Änderungen wurden dementsprechend in der Auswertung beachtet. Da allerdings kein Einfluss auf die Ergebnisse festgestellt werden konnte, werden sie im Weiteren nicht genauer dargestellt.

## 1.7 Das Mammographie-Screening

In den vorangegangenen Passagen wurden die Grundlagen zum Thema Brustkrebs und Leitlinien erläutert – im Folgenden soll ein Überblick über die Strukturen des Mammographie Screenings gegeben werden.

Beim Mammographie-Screening handelt es sich um ein bevölkerungsbasiertes Früherkennungsprogramm für Brustkrebs, welches von den gesetzlichen Krankenkassen

getragen wird. Für den untersuchten Zeitraum galt, dass Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren zur Teilnahme am Screening eingeladen wurden<sup>1</sup> (32).

Voraussetzung, am Mammographie-Screening teilnehmen zu können, ist, dass kein klinischer Verdacht auf das Vorliegen einer Brustkrebserkrankung vorliegt. Bei Patientinnen, die bereits an einem Mammakarzinom erkrankt waren, muss die Diagnose mindestens fünf Jahre zurück liegen (32).

Im Mammographie-Screening gebotene Leistungen umfassen die Mammographie und ggf. weitere radiologische Zusatzuntersuchungen und eine Stanz- bzw. Vakuumbiopsie. Um einen hohen und einheitlichen Versorgungsstandard im MSP zu garantieren, muss jede MSP Einheit alle zwei Jahre ein Rezertifizierungsprogramm durchlaufen. (33) Die angefertigten Mammographien werden von zwei zertifizierten Ärzten unabhängig voneinander befundet. Diese Doppelbefundung erhöht die Sensitivität um 2,9 - 13,7 % im Vergleich zur einfach befundeten Mammographie (12).

Schon 1990 wurde ein deutschlandweites Screeningprogramm geplant. Ziel war es, einheitliche Standards in der Diagnostik des Mammakarzinoms zu schaffen und Tumoren in Stadien zu erkennen, in denen die 5-JÜR durch entsprechende Therapie bei über 90 % liegt. Außerdem sollen Präkanzerosen detektiert werden, bevor sie in invasive Tumorstadien übergehen können (32).

Im Jahr 2002 wurde im Bundestag parteiübergreifend beschlossen, ein bundesweites Früherkennungsprogramm einzuführen. Seit 2009 gibt es in Deutschland ein flächendeckendes Screening (32).

Katalinic et. al. konnten 2019 die ersten Effekte des Mammographie-Screenings auf die Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms nachweisen. So zeigte sich nach der flächendeckenden Einführung zunächst ein Anstieg der Inzidenz in der Altersgruppe der 50-69-Jährigen. Mittlerweile sind aber sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität in der Gruppe der screening-berechtigten Frauen regredient. Anders verhält es sich bei den Altersgruppen, die nicht am Mammographie-Screening teilnehmen können. Hier sind Mortalität und Inzidenz seit 2008/2009 stabil bzw. bei Frauen über 80 Jahren sogar steigend. Es kann also von einem positiven Effekt des Mammographie-Screenings auf die Brustkrebs-Inzidenz und Mortalität ausgegangen werden (4). Neben einem

---

<sup>1</sup> Seit 01.07.2024 wurde die obere Altersgrenze auf 75 Jahre angehoben.

mortalitätssenkenden Effekt zeigt sich ein möglicher weiterer Vorteil des Mammographie Screenings. Seit Einführung des MSP hat sich der Anteil der Tumoren in fortgeschrittenen Stadien (UICC III und IV) in der Altersgruppe der 50-69-Jährigen um ein Viertel verringert (4).

### 1.7.1 Qualitätsmanagement im Mammographie-Screening

Die Versorgungsqualität im Mammographie-Screening wird durch die Bestimmungen des Bundesmantelvertrages geregelt.

Dieser regelt die vertragsärztliche Versorgung zwischen Kassenärztlicher Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und setzt rechtliche Rahmenbedingungen, die von den Vertragspartnern eingehalten werden müssen.

In Anlage 9.2 des Bundesmantelvertrags werden unter „Versorgung im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening“ Vorgaben definiert, die die Versorgungsschritte sowie die technischen Anforderungen an eine Mammographie-Screening Einheit regeln.

Zum Beispiel sind die Mammographie-Screening Einheiten dazu verpflichtet, die neu diagnostizierten Mammakarzinome in einer prä- und postoperativen Konferenz in Anwesenheit der radiologischen Befunderinnen und Befunder, der Pathologin oder des Pathologen und der Operateurin oder des Operateurs vorzustellen (34).

An diese kooperierenden Ärzte sind klare Voraussetzungen für die entsprechende fachliche Befähigung definiert. Dies gilt sowohl für die Befundung der Mammographien, als auch für die Durchführung der Stanzbiopsien bzw. die histopathologische Untersuchung der Präparate (34).

Das standardisierte und streng qualitätsüberwachte Vorgehen im MSP sollen so eine Verbesserung in der Brustkrebsfrüherkennung ermöglichen (34).

### 1.7.2 Mögliche Einflüsse des Mammographie-Screenings auf die Epidemiologischen Kennzahlen

Unmittelbar nach der Einführung eines Früherkennungsprogramms ist in der Prävalenzrunde mit einem Anstieg der Inzidenz zu rechnen (4). Dies konnte auch in Deutschland nach der flächendeckenden Einführung des Mammographie-Screenings im Jahr 2009 beobachtet werden und galt vor allem für frühe Stadien der Erkrankung. Bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien konnte rasch ein Sinken der Inzidenz nachgewiesen werden. So konnte beobachtet werden, dass die Inzidenz der Mammakarzinome im fortgeschrittenen Stadium in der Initialrunde noch 0,48 % betrug, wohingegen sie in den Folgerunden auf 0,26 % gesenkt werden konnte. Im Laufe der Jahre konnte in der Altersgruppe der teilnahmeberechtigten Frauen eine sinkende Inzidenz in allen Stadien beobachtet werden. Erste Studien haben bereits einen möglichen Zusammenhang zwischen Einführung des Mammographie-Screenings und der fallenden Zahl der Neuerkrankungen festgestellt (4).

Darüber hinaus konnte im Laufe der letzten zehn Jahre ein Anstieg der Heilungsrate beobachtet werden (5,6). So liegt die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) bei über 80 % (7). Laut Robert-Koch-Institut lag die altersstandardisierte Mortalität für Frauen im Jahre 2015 bei 23,0 %, wohingegen sie 2006 noch bei 26,2 % lag (8).

## 1.8 Zertifizierte Brustkrebszentren

Seit 2003 gibt es in Deutschland zertifizierte Krebszentren. Ziel solcher Zentren ist es, die Betreuung der Patientinnen und Patienten in allen Erkrankungsstadien zu optimieren. Da es sich bei Brustkrebs um eine Erkrankung mit einer hohen Inzidenz handelt und gleichzeitig verschiedene Fachrichtungen an der Therapie beteiligt sind, war dies die erste Erkrankung, für die diese Zentrumsstruktur aufgebaut wurde (41). Im „Jahresbericht Brust 2020“ der DKG wurde die Anzahl der zertifizierten Brustzentren für 2019 mit 243 angegeben (95).

Diese Brustzentren müssen im Zertifizierungsprozess bestimmte Anforderungen erfüllen. So müssen pro Zentrum entsprechend der Vorgaben der europäischen Leitlinien EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) mindestens 50 operative

Eingriffe bei Brustkrebspatientinnen durchgeführt werden und es sollten bei der Erstzertifizierung mindestens 100 primäre Mammakarzinome pro Brustzentrum diagnostiziert werden (42, 43). Ferner müssen verschiedene Fachdisziplinen zur Verfügung stehen. Darunter fallen Onkologinnen und Onkologen, spezialisierte Operateurinnen und Operateure, Pathologinnen und Pathologen, Radiologinnen und Radiologen und Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten sowie spezialisierte Gesundheits- und Krankenpflegekräfte (44).

Eine weitere Schlüsselrolle trägt die wöchentlich stattfindende Tumorkonferenz, an der Vertreter der Hauptkooperationspartner teilnehmen müssen, um eine interdisziplinär geplante Therapie zu gewährleisten (43).

Überwacht werden diese Zertifizierungskriterien durch die OnkoZert GmbH, die Zertifizierungsstelle der DKG. Diese Stelle vergibt jedoch nicht die Zertifikate. Hierfür ist ein unabhängiger Ausschuss zuständig, an den auditierende Fachexperten berichten. So können Qualitätsstandards eingehalten werden, die die Voraussetzung für die Arbeit der zertifizierten Zentren bilden (43).

Zur Evaluation der Versorgungsqualität in den Brustzentren können verschiedene Parameter herangezogen werden.

Die Effekte der Zentrumsbildung wurden zuerst von einer im Auftrag der DKG durchgeführten Studie untersucht. Dafür wurden 15 Surrogatparameter für die langfristige Ergebnisqualität entwickelt (45). Surrogatparameter waren in diesem Fall Ersatzgrößen für patientenrelevante Endgrößen wie z.B. die Mortalität. Diese basierten auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Als Qualitätsindikatoren galten unter anderem die antihormonelle Therapie bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen und die Strahlentherapie nach BET. Diese Qualitätsindikatoren messen also nicht direkt die Qualität der Versorgung, sondern dienen als Hilfsgrößen und lassen durch Zahlenverhältnisse Rückschlüsse auf die Versorgungsqualität zu. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass sich der Anteil der leitlinienadhärenten Therapieempfehlungen im Laufe der Jahre gesteigert hat (45). Weiterhin zeigte sich schon früh, dass durch die Behandlung in einem zertifizierten Krebszentrum die Mortalität der Patienten signifikant gesenkt werden kann. Das basiert zum einen auf einer bzgl. des Tumorstadiums früheren Diagnose. Zum anderen verbesserte sich auch die therapeutische Versorgung.

Beispielsweise wurde eine operative Resektion von Tumoren an Brustzentren häufiger in sano durchgeführt. Da ein solcher R0-Status unmittelbar mit der Häufigkeit von Lokalrezidiven korreliert, treten auch diese seltener auf (46).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die optimierte interdisziplinäre Zusammenarbeit und die hohe Fallzahl an den Brustzentren dazu beigetragen haben, dass sich die Versorgung der Patienten seit Etablierung der zertifizierten Brustzentren verbessert hat (45).

## 1.9 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden Daten entdeckter Mammakarzinome der Jahre 2008 – 2015 aus der Untereinheit Hildesheim der Mammographie-Screening Einheit Niedersachsen Süd auf verschiedene Tumorparameter und Therapieempfehlungen hin untersucht. Ziel hiervon war es, anhand der Parameter die Adhärenz der Therapieempfehlungen gegenüber der S3-Leitlinie zu überprüfen. Aus einem hohen Anteil an S3-Leitlinien-gerechten Therapieempfehlungen kann eine Verbesserung der Versorgungsqualität durch das Mammographie Screening für die betroffenen Frauen resultieren. Somit war es von Interesse, ob in den vorhandenen Daten Faktoren identifiziert werden konnten, die die Abweichung der Therapieempfehlungen von den Leitlinien begünstigten.

Für einen populationsbezogenen Vergleich wurden die erhobenen Daten mit den Daten aus dem epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen deskriptiv verglichen, um Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung machen zu können und mögliche Unterschiede zwischen den Daten erklären zu können.

Es wird erwartet, dass die Frauen, deren Tumor im Screening entdeckt wurde, zu einem hohen Anteil eine leitliniengerechte Therapie empfohlen bekamen und somit eine hohe Versorgungsqualität erreicht wird. Darüber hinaus wird vermutet, dass die Zahl der leitliniengerechten Behandlungen seit Einführung des Mammographie Screenings angehoben werden konnte.

Diese Arbeit kann damit einen Ausblick darauf liefern, inwiefern das Screening dazu beitragen kann, dass Frauen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert wird, eine optimale,

leitliniengerechte Versorgung erhalten, die ohne das Programm vielleicht nicht in dem Ausmaß erreicht werden kann.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Screening-Untereinheit Hildesheim-Hameln

Die Region, aus der die untersuchten Daten stammen, gehört zur Screening-Einheit „Niedersachsen Süd“ und soll im Folgenden vorgestellt werden.

Es handelt sich um eine Region mit ca. 950.000 Einwohnern (39), die sich aus den Landkreisen Hildesheim, Hameln-Pyrmont, Holzminden, Osterode am Harz und Göttingen zusammensetzt.

Die Gruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren macht ca. 130.000 Personen aus (39). Die Screening-Einheit wiederum ist in zwei Untereinheiten mit je einer programmverantwortlichen Ärztin bzw. Arzt aufgeteilt, die ungefähr die gleiche Anzahl an Frauen betreuen. Vor Aufnahme der Tätigkeit in der Mammographie-Screening-Einheit erfolgte die Zertifizierung durch die Kooperationsgemeinschaft Mammographie und schließlich die Zulassung durch die Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (KVN) im Jahre 2006. Eine weitere Rezertifizierung wird alle 24 Monate durchgeführt.

Die Anzahl der Befunder in der Untereinheit Hildesheim-Hameln beläuft sich zurzeit auf sechs Ärzte. Diese müssen ebenfalls alle zwei Jahre eine Prüfung zur Qualitätssicherung der Befundung beim zuständigen Referenzzentrum Mammographie Nord ablegen. So sollen fachliche Kompetenzen überprüft und die Prozessqualität gewährleistet werden (40).

Die Therapieempfehlungen werden in einer wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenz ausgesprochen, bei der die Karzinom-Fälle vorgestellt werden und in einem Board mit Expertinnen und Experten aus verschiedenen Fachrichtungen (Gynäkologie bzw. gynäkologischer Onkologie und Chirurgie, Radiologie, Pathologie) über den Behandlungsplan entschieden wird. In dieser Konferenz werden Behandlungsempfehlungen ausgesprochen, die sich maßgeblich an den S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und des Mammakarzinoms orientieren.

Anschließend erfolgt, soweit von der Patientin gewünscht, die Anbindung an eines der drei zertifizierten Brustzentren der Region.

In dieser Dissertation werden Daten aus den Kreisen Hildesheim und Hameln-Pyrmont, sowie Ortschaften in den Landkreisen Northeim und Holzminden untersucht.

## 2.2 Patientinnenkollektiv und Datenerfassung

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Arbeit. In den Datensatz flossen die Daten aller Patientinnen ein, bei denen im Zeitraum zwischen dem 10.01.2008 und dem 18.12.2015 im Mammographie-Screening Hildesheim ein Mammakarzinom diagnostiziert wurden.

Seit 2008 wurden in der Mammographie-Screening Einheit Hildesheim Tumordaten in tabellarischer Form dokumentiert. Erfasst wurden Tumorcharakteristika und Patientinnendaten sowie Daten zur empfohlenen Therapie. Diese Datenbank bildete die Grundlage dieser Promotionsschrift. Sie wurde im weiteren Verlauf komplettiert und um neue Variablen ergänzt.

## 2.3 Erhobene Daten

Neben demographischen Daten wurden das Grading, die TNM-Klassifikation und weitere Prognosefaktoren sowie Parameter der empfohlenen antihormonellen, chemo- und radiotherapeutischen Therapie erfasst.

Folgende Parameter wurden aus den Unterlagen erhoben:

### Charakterisierung der Patientin:

- Geburtsdatum
- Alter bei Erstdiagnose
- Datum der Screeninguntersuchung

### Charakterisierung des Karzinoms:

- Betroffene Körperseite
- Histologische Klassifizierung des untersuchten Gewebes
- Größe des Tumors in Millimetern
- TNM-Stadium
- Stadieneinteilung nach UICC
- Anzahl der entfernten und mit Metastasen befallenen Lymphknoten

- Grading
- Hormonrezeptorstatus (Progesteron-/ Östrogenrezeptorstatus)
- HER-2/neu-Status

#### Charakterisierung der empfohlenen Therapie:

- Operative Therapie:
  - o Brusterhaltende Therapie
  - o Mastektomie
  - o Nachresektion
  - o Resektionsstatus
- Neoadjuvante Systemtherapie:
  - o Endokrine Therapie (z.B. mit einem Aromataseinhibitor oder Östrogenrezeptormodulator)
  - o Antikörpertherapie (z.B. mit einem monoklonalen Antikörper gegen HER2/neu)
  - o Chemotherapie (Verwendung von Taxanen bzw. Anthrazyklinen)
- Adjuvante Systemtherapie:
  - o Endokrine Therapie (z.B. mit einem Aromataseinhibitor oder Östrogenrezeptormodulator)
  - o Antikörpertherapie (z.B. mit einem monoklonalen Antikörper gegen HER2/neu)
  - o Chemotherapie (Verwendung von Taxanen bzw. Anthrazyklinen)
- Strahlentherapie
- Möglichkeit zur Teilnahme an einer klinischen Studie

## 2.4 Datenerhebung und -auswertung

Zur Datenerhebung erfolgte das Sichten der elektronischen Akten. Aus den jeweiligen Dokumenten (Tumorkonferenzprotokolle, Arztbriefe, OP-Berichte, Pathologie-Befunde) wurden Therapieempfehlungen und die unten aufgeführten Parameter herausgearbeitet, kodiert und in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel für Mac, Version 16.16.22) übertragen. Nach der Pseudonymisierung der Daten erfolgte die Übertragung in eine SPSS-

Datenbank (IBM SPSS Statistics für Mac, Version 25.0). Ob die Therapieempfehlungen umgesetzt wurden, konnte den Daten nicht entnommen werden.

Zunächst erfolgte die deskriptive Auswertung der erhobenen Parameter. Die oben genannten Items wurden auf ihre verschiedenen Ausprägungen untersucht. Anschließend erfolgte die Analyse der Therapieempfehlungen bei bestimmten Tumorcharakteristika. Die Analyse erfolgte mittels der Berechnung und Darstellung absoluter und relativer Häufigkeiten. Unter Angabe von Lage- und Streumaßen (Mittelwerte, Standardabweichungen) wurden die Ergebnisse ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in tabellarischer als auch in Textform festgehalten. Unterschiede quantitativer Variablen wurden durch Kreuztabellen dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Für diese Arbeit wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha \leq 5\%$  festgesetzt und nach der Methode von Bland und Altman berechnet.

Um die Übersicht zu vereinfachen und mögliche Unterschiede feststellen zu können, erfolgte die Auswertung auch für verschiedene Altersgruppen (vgl. 6.1.1 Altersverteilung). Wir entschieden uns hierbei zur Aufteilung der Kohorte in vier Altersklassen, die jeweils 5 Lebensjahre umfassen:

- Altersklasse 1: 50 - 54 Jahre
- Altersklasse 2: 55 - 59 Jahre
- Altersklasse 3: 60 - 64 Jahre
- Altersklasse 4: 65 - 69 Jahre

Zur Beurteilung der Qualität der Therapieempfehlungen der Tumorkonferenz wurden Variablen entwickelt. Diese wurden nur auf Basis der Empfehlungen der S3-Leitlinien erstellt, weil diese systematisch hochwertig sind und wir den Vergleich mit weiteren Leitlinien aus Gründen der Ökonomie und Übersichtlichkeit nicht für sinnvoll erachteten (25). Ähnlich wie es das Steering Committee 2008 (45) für die Evaluation der Qualität in den zertifizierten Brustzentren durchgeführt hat, diente demnach die Leitlinienadhärenz als Surrogatparameter für die Versorgungsqualität. Wenn es durch die Aktualisierung der Leitlinien im Jahr 2012 zu einer Änderung der Empfehlungen oder zu einer Änderung des Empfehlungsgrades kam, wurde dies in der Auswertung berücksichtigt und die Kohorte in zwei Gruppen aufgeteilt.

Folgende Variablen wurden untersucht:

Operative Therapie:

- Resektionsstatus (Anteil der in sano (=R0) resezierten Tumoren)
- Anteil der brusterhaltenden Operationen vs. Anteil der Mastektomien

Systemische Therapie:

- Antihormonelle Therapie beim hormonrezeptorpositiven invasiven Karzinom
- Antihormonelle Therapie beim hormonrezeptorpositiven in situ Karzinom
- Antikörpertherapie beim HER2/neu-positiven invasiven Karzinom
- Chemotherapie:
  - Indikationen laut S3-LL von 2012:
    - beim triple-negativen MCA
    - beim invasiven HR- Karzinom
    - beim invasiven HER2/neu+ Karzinom
    - bei Grading G3
    - Verwendung eines Taxans
  - Indikationen laut S3-LL von 2008:
    - bei hohem Rezidivrisiko nach St. Gallen Klassifikation,
    - bei mittlerem Rezidivrisiko und HR- invasivem Karzinom
    - Verwendung eines Taxans beim nodalpositiven MCA

Strahlentherapie:

- Nach BET
- Nach Mastektomie, wenn N+ oder T $\geq$ 3 oder R1

Die Auswertung und der Vergleich der Daten erfolgte unter Nutzung von Microsoft-Excel (Microsoft Excel für Mac, Version 16.16.22) und des SPSS-Standard-Programms (IBM SPSS Statistics für Mac, Version 25.0). Die erhobenen Daten wurden mittels Häufigkeitsanalysen und Prävalenzraten dargestellt.

Auf Grund von unvollständiger Dokumentation ließen sich nicht alle Daten aus den elektronischen Akten herausarbeiten. Die fehlenden Items wurden dementsprechend in der SPSS-Datenbank kodiert und bei der Auswertung als „fehlend“ in den Tabellen aufgelistet.

## 2.5 Einordnung der Leitlinien-Formulierungen in Referenzbereiche

Neben der deskriptiven Darstellung wurde die Leitlinienadhärenz als Parameter für die Versorgungsqualität überprüft. Die Ergebnisse wurden in die Referenzbereiche nach Waldmann et.al. (49) eingeordnet. Dies geschah in tabellarischer Form unter Angabe der relativen Häufigkeiten sowie der 95 % - Konfidenzintervalle. Somit konnten die erreichten relativen Häufigkeiten der Qualitätsindikatoren mit den Empfehlungsgraden aus den S3-Leitlinien verglichen werden.

In den vorliegenden S3-Leitlinien wurden für bestimmte diagnostische und therapeutische Möglichkeiten verschiedene Begrifflichkeiten bzgl. der Empfehlung gewählt. So wird zwischen einer starken Empfehlung („soll“ bzw. „soll nicht“), einer Empfehlung („sollte“ bzw. „sollte nicht“) und einer offenen Empfehlung („kann“) unterschieden. Konkrete Zielbereiche in Form prozentualer Anteile tauchen in den S3-Leitlinien nicht auf. Solche Zielbereiche sind in der Evaluation der Versorgungsqualität aber ein hilfreiches Mittel. So können Schwachstellen detektiert oder auch eine Überversorgung dargestellt werden. Die Erstellung solcher Zielbereiche ist allerdings eine diffizile Aufgabe, denn wie einleitend beschrieben, haben unterschiedliche Faktoren Einfluss auf die Umsetzbarkeit einer Leitlinienempfehlung. In der Arbeit „S3-Leitlinien-gerechte Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom“ von Waldmann et.al. (2008) (49) wurden die oben genannten Formulierungen aus den S3-Leitlinien in konkrete Referenzbereiche eingeordnet (siehe Tab. 8).

Zwar ist anzunehmen, dass bei der Formulierung „soll“ idealerweise 100 % der betroffenen Frauen die empfohlene Therapie erhalten, jedoch steht dieser Tatsache das Prinzip des Shared decision-making als Endprodukt eines evidenzbasierten Prozesses entgegen (50). Da der Wunsch der Patientin den höchsten Stellenwert in der Auswahl der Therapie hat, müssen Abweichungen von den Leitlinien in diesen Fällen akzeptiert

werden. So erklärt sich, dass deshalb für die stärkste Empfehlung aus den Leitlinien ein Referenzbereich von < 100 % gewählt wurde.

Bei der Empfehlung „sollte“ wurde ein Referenzbereich zwischen 50 und 95 % für den Anteil leitliniengerechter Empfehlungen gewählt. Dieser große Bereich ergibt sich daraus, dass bei diesen Empfehlungen neben dem Patientenwunsch weitere Faktoren wie z.B. Alter und Komorbiditäten berücksichtigt werden müssen und daher viele Faktoren ursächlich für eine Abweichung von den Leitlinien sein können.

Die schwächste Form der Leitlinienempfehlungen („kann“) umfassen vor allem Methoden, die in besonderen Fällen oder auf den ausdrücklichen Wunsch einer Patientin durchgeführt werden. Daher wurde in diesen Fällen der Referenzbereich von < 10 % gewählt (49).

Die vorliegenden Referenzbereiche wurden für die vorliegende Arbeit übernommen und das erreichte Maß an Leitlinienkonformität im Mammographie-Screening Hildesheim mit den Referenzbereichen verglichen.

Tab. 8: Leitlinienformulierungen und Referenzbereiche (49)

<b>Formulierung in der S3-Leitlinie</b>	<b>Referenzbereich</b>
„soll“ bzw. „soll nicht“	> 95%
„sollte“ bzw. „sollte nicht“	50 – 95 %
„kann“ bzw. „kann nicht“	< 10 %

## 2.6 Populationsbezogener Vergleich

Aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe erfolgte zur Einordnung der Ergebnisse ein Vergleich mit Daten des epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen (EKN).

Um einen populationsbezogenen Vergleich mit Daten aus dem EKN durchzuführen, wurde ein Datenantrag gestellt. Das EKN stellte die aggregierten Daten bzgl. TNM-Klassifizierung und Grading bereit. Die Daten umfassten Patientinnen aus Niedersachsen mit Diagnosealter zwischen 50 – 69 Jahren und mit einem Diagnosezeitraum von 2008 – 2015.

Wir verglichen die relativen und absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Ausprägungen der TNM-stadien und des Gratings aus dem Mammographie-Screening Hildesheim mit den Häufigkeiten im EKN. Dies geschah in tabellarischer Form unter Angabe der relativen Häufigkeiten und des 95 % - Konfidenzintervalls.

Dadurch konnten die Daten unserer selektiven Stichprobe mit den Landesdaten verglichen und Unterschiede festgestellt werden. Außerdem konnte so ermittelt werden, ob eine Übertragbarkeit der Daten auf größere Gruppen bzw. eine Generalisierung der Ergebnisse möglich ist.

## 2.7 Ethikantrag

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck prüfte das Studienprotokoll und nahm das Vorhaben mit einem positiven Bescheid an (Aktenzeichen: 17-067A). Auf Grund der Verwendung pseudonymisierter Daten wurde die Behandlung in einem normalen Antragsverfahren nicht für notwendig erachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Daten

##### ***Altersverteilung***

Die Kohorte, von der Daten ausgewertet wurden, umfasste 831 Frauen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 60,4 Jahren ( $SD = 5,9$ ). Die jüngste Patientin war 50 Jahre alt, die älteste 69 Jahre. Das Alter bezog sich sowohl hier als auch im Folgenden auf das Alter bei Diagnosestellung.

Bei der Auswertung der Daten war es von Interesse, die Leitlinienkonformität der Behandlungsempfehlungen von jüngeren Frauen mit der von älteren Frauen der Kohorte zu vergleichen. Um die Auswertung entsprechend des Alters der Patientinnen anschaulicher zu gestalten, erfolgte die Einteilung in vier Altersklassen. Dabei wurde eine Einteilung in vier Gruppen gewählt, die jeweils eine Altersspanne von fünf Jahren umfassten.

In Tabelle 9 sind die Altersklassen 1 - 4 definiert und es werden absolute und relative Häufigkeiten der Patientinnen pro Altersgruppe angegeben.

Tab. 9: Altersstruktur des Patientenkollektivs (n = 831)

<b><i>Altersklasse</i></b>	<b><i>Gesamt</i></b>
1	206 (24,8 %)
2	188 (22,6 %)
3	236 (28,4 %)
4	200 (24,1 %)
<i>Fehlend</i>	1 (0,1 %)

### ***Betroffene Körperseite***

Aus den vorliegenden Unterlagen ging hervor, dass 395 Karzinome (47,5 %) die rechte und 418 (50,3 %) die linke Mamma betrafen. Ein beidseitiger Befall trat bei 18 Frauen (2,2 %) auf.

### ***TNM-Klassifizierung und Grading***

Die Informationen bzgl. der Ausdehnung des Primärtumors, des Lymphknotenstatus, der Fernmetastasierung sowie des histologischen Gradings und des Stadiums nach UICC wurden aus den elektronischen Unterlagen entnommen.

Zur besseren Darstellbarkeit sind in Tabelle 10 die absoluten bzw. relativen Häufigkeiten der Ausdehnung des Primärtumors, des Nodalstatus, der Fernmetastasierung sowie des Gradings und der UICC-Stadien zusammengefasst.

Tab. 10: Häufigkeiten von TNM-Klassifizierung, Grading und UICC Stadien (n = 831)

<b>Ausdehnung des Primärtumors (T)</b>	<b>Gesamt</b>
<i>Tis</i>	168 (20,2 %)
<i>T1</i>	510 (61,4 %)
<i>T2</i>	125 (15,0 %)
<i>T3</i>	14 (1,7 %)
<i>T4</i>	5 (0,6 %)
<i>Tx</i>	9 (1,1 %)
<b>Nodalstatus (N)</b>	<b>Gesamt</b>
<i>N0</i>	685 (82,4 %)
<i>N1</i>	102 (12,3 %)
<i>N2</i>	23 (2,8 %)
<i>N3</i>	13 (1,6 %)
<i>Nx</i>	8 (0,9 %)
<b>Fernmetastasen (M)</b>	<b>Gesamt</b>
<i>M0</i>	815 (98,1 %)
<i>M1</i>	7 (0,8 %)
<i>Mx</i>	9 (1,1 %)
<b>Grading</b>	<b>Gesamt</b>
<i>G1</i>	128 (15,4 %)
<i>G2</i>	491 (59,1 %)
<i>G3</i>	209 (25,1 %)
<i>Gx</i>	3 (0,4 %)
<b>UICC-Stadium</b>	<b>Gesamt</b>
<i>0</i>	168 (20,2 %)
<i>I</i>	427 (51,4 %)
<i>II</i>	176 (21,2 %)
<i>III</i>	43 (5,2 %)
<i>IV</i>	8 (0,9 %)
<i>Fehlend</i>	9 (1,2 %)

Zudem erfolgte eine Auswertung der Daten hinsichtlich der Häufigkeiten der Tumorcharakteristika in den unter 6.1.1 genannten Altersklassen (vgl. Tab. A1- A5 im Anhang).

In der Analyse der Häufigkeit der Ausdehnung des Primärtumors in den vier Altersklassen ließ sich feststellen, dass in-situ Karzinome (Tis) in Altersklasse 4 seltener auftraten als in den anderen Altersklassen ( $p = 0,005$ ) (vgl. Tab. A1).

Bei der Auswertung bzgl. der Differenzierung des Tumorgewebes (G) in den Altersklassen fiel auf, dass in der Gruppe der Frauen in Altersklasse 1 mehr Tumoren als erwartet gut differenziertes Gewebe aufwiesen und in Altersklasse 4 mehr Tumoren als erwartet schlecht differenziertes Gewebe aufwiesen ( $p = 0,001$ ).

Beim Nodalstatus ( $p = 0,303$ ), der Fernmetastasierung ( $p = 0,067$ ) und den UICC-Stadien ( $p = 0,310$ ) ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen.

### 3.2 Populationsbezogener Vergleich

In A6 sind die relativen Häufigkeiten der verschiedenen TNM-Stadien und des Gradings aus dem Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen (EKN) den Zahlen aus der Mammographie-Screening Einheit Hildesheim der Jahre 2008 – 2015 gegenübergestellt. Im Vergleich mit den Daten des EKN fällt auf, dass der Anteil der in situ Karzinome in unserer Kohorte deutlich höher ist. Auch die Karzinome mit einer geringen Tumorausdehnung (T1, T2) sind im Vergleich häufiger zu finden als die größeren Tumoren (T3, T4). Ähnliches gilt für den Nodalstatus. Hier machen die nodalnegativen Karzinome im EKN > 55 % aus, im Mammographie Screening waren es jeweils > 75 %. Bei der Fernmetastasierung ist der Anteil der M0-Karzinome in beiden Gruppen sehr hoch. In den Daten des EKN betrug der Anteil der Karzinome ohne Fernmetastasierung stets > 80 %, in den Daten aus dem Mammographie Screening Hildesheim waren es im beobachteten Zeitraum stets > 90 %.

Bei der Differenzierung des Tumorgewebes fallen die Unterschiede zwischen den Daten des EKN und den Daten unserer Kohorte geringer aus. In beiden Gruppen machen die Karzinome mit dem Grading G2 stets den größten Anteil aus.

### 3.3 Prädiktions- und Prognosefaktoren

#### ***Histologie***

Von 820 Tumoren lagen Daten bzgl. der Histologie des Tumorgewebes vor. In der untersuchten Gruppe war das invasiv-duktales Karzinom der häufigste Subtyp des Mammakarzinoms (551 Fälle, 66,3 %). Es folgte mit 168 Fällen (20,2 %) das duktales Carcinoma in situ (DCIS). Den dritthäufigsten Subtyp stellte mit 77 Fällen (9,3 %) das invasiv-lobuläre Karzinom dar. Die weiteren Unterformen machten mit 12 Fällen (1,4 %) nur einen geringen Teil der gesamten Kohorte aus. In ebenfalls 12 Fällen (1,4 %) konnte kein histologischer Subtyp aus den Unterlagen ermittelt werden.

Eine Assoziation zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und dem histologischen Subtyp ließ sich nicht feststellen ( $p = 0,241$ ).

#### ***Hormonrezeptoren***

Mit 740 Fällen war der Großteil der Karzinome hormonrezeptorpositiv (89,0 %). Aufgeteilt auf die beiden verschiedenen Hormonrezeptoren ergab sich, dass 727 Karzinome (87,5 %) den Östrogenrezeptor und 677 (81,5 %) den Progesteronrezeptor exprimierten. Ein negativer Hormonrezeptorstatus konnte bei 74 Karzinomen (8,9 %) nachgewiesen werden. In 17 Fällen (2,0 %) fehlten Angaben zum Hormonrezeptorstatus.

In den Altersklassen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden ( $p = 0,477$ ).

### **Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER 2/neu)**

Hinsichtlich des HER2/neu-Status wurden nur die invasiven Karzinome in die Auswertung eingeschlossen, da der HER2/neu-Status in der Therapieplanung der in situ Karzinome kaum eine Relevanz hat.

In der Teilstichprobe der 649 invasiven Karzinomen wies mit 589 Fällen der überwiegende Teil (90,7 %) keine HER2/neu-Überexpression auf. In 60 Fällen (9,2 %) konnte in den immunhistochemischen Untersuchungen eine HER2/neu-Überexpression nachgewiesen werden.

Tab. 11: HER/2neu Status nach Altersklassen (n = 649)

<b>Altersklasse</b>	<b>HER2/neu negativ</b>	<b>HER2/neu positiv</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p - Wert</b>
1	141 (92,1 %)	12 (7,9 %)	153 (100,0 %)	0,044
2	133 (90,5 %)	14 (9,5%)	147 (100,0 %)	
3	168 (92,3 %)	14 (7,7 %)	182 (100,0 %)	
4	147 (88,0 %)	20 (12,0 %)	167 (100,0 %)	

Bei der Häufigkeit von HER/2neu-positiven Tumoren konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden ( $p = 0,044$ ). In Altersklasse 4 (> 65 Jahre) traten HER2/neu positive Karzinome häufiger auf.

### **3.4 Therapiebezogene Daten**

Im Folgenden wurde die S3-Leitlinienadhärenz der empfohlenen Therapie überprüft. Wie unter Material und Methoden erwähnt, werden die Therapieempfehlungen von Karzinomen, die bis zum 31.13.2012 diagnostiziert wurden, mit den Empfehlungen der S3-Leitlinien aus dem Jahre 2008 (30) verglichen. Ab dem Diagnosezeitpunkt 01.01.2013 wurde die Leitlinienadhärenz anhand der S3-Leitlinien von 2012 (12) überprüft. Zudem wird für alle Therapieempfehlungen auch der entsprechende Empfehlungsgrad aus den Leitlinien angegeben. Aus den Empfehlungsgraden leiten sich später auch die

Referenzbereiche ab, in die die jeweilige Leitlinienkonformität nach dem Modell von Waldmann et. al. eingeordnet wird.

### 3.4.1 Operative Therapie

Eine Exzision des Tumors im Gesunden ist das primäre Ziel der operativen Therapie des Mammakarzinoms. Bezüglich eines zu erreichenden Anteils von brusterhaltend operierten Patientinnen und mastektomierten Patientinnen machen sowohl die S3-Leitlinien von 2008 als auch von 2012 keine Empfehlungen (12). In beiden Leitlinien wird jedoch genannt, dass eine BET einer Mastektomie nur gleichwertig ist, wenn anschließend eine Strahlentherapie erfolgt. Eine Mastektomie wird insbesondere bei großen Karzinomen und bei Kontraindikation zur Strahlentherapie empfohlen. Der Anteil von brusterhaltend operierten und mastektomierten Karzinomen ist von Interesse, da sich aus dem gewählten Operationsverfahren Konsequenzen für die weitere Versorgung der Patientinnen ergeben.

Aus unseren Daten ging hervor, dass in 725 Fällen (88,6 %) eine brusterhaltende Therapie durchgeführt wurde. Davon machten mit 622 Fällen (85,8 %) die Tumoren mit einer Ausdehnung < T2 den Großteil aus.

In 93 Fällen (11,4 %) wurde eine Mastektomie durchgeführt. In 58 Fällen (7,1 %) wurde eine primäre Mastektomie als operatives Verfahren empfohlen. Bei 36 Patientinnen (4,4 %), die sich primär einer brusterhaltenden Therapie unterzogen, erfolgte im weiteren Verlauf eine sekundäre Mastektomie.

In zwölf Fällen (1,5 %) fehlten die Informationen über die operative Versorgung der Patientinnen.

Unter den Mastektomien fanden sich 56 Tumoren (60,2 %) mit einer Ausdehnung < T2 und 38 (40,8 %) mit einer Ausdehnung  $\geq$  T2. Alle fünf Patientinnen, die an einem Tumor mit einer Ausdehnung entsprechend T4 erkrankt waren, erhielten eine Mastektomie.

In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeiten der von BETs und Mastektomien nach Altersklassen aufgeschlüsselt. Es konnte keine Assoziation zwischen dem Alter und dem Anteil der BETs bzw. Mastektomien nachgewiesen werden ( $p = 0,200$ ).

Tab. 12: Mastektomie vs. BET in den Altersklassen

<b>Altersklasse</b>	<b>Mastektomie (n = 93)</b>	<b>BET (n = 725)</b>	<b>Gesamt (n = 818)</b>	<b>p - Wert</b>
1 (50 – 54 Jahre)	23 (11,3 %)	180 (88,7 %)	203 (100 %)	$p = 0,200$
2 (55 – 59 Jahre)	22 (11,9 %)	163 (88,1 %)	185 (100 %)	
3 (60 – 64 Jahre)	33 (14,2 %)	200 (85,8 %)	233 (100 %)	
4 (65 – 69 Jahre)	15 (7,6 %)	182 (92,4 %)	197 (100 %)	

In Tabelle 19 ist zu sehen, wie sich der Anteil der Mastektomien im Laufe der Jahre entwickelt hat. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die in dem entsprechenden Jahr diagnostizierten Karzinome. Signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit von Mastektomien im Verlauf der Jahre konnten nicht festgestellt werden ( $p = 0,137$ ).

Tab. 13: Anteil der Mastektomie im zeitlichen Verlauf

<b>Jahr</b>	<b>Mastektomie (n = 94)</b>	<b>BET (n = 725)</b>	<b>Gesamt (n = 819)</b>
2008	16 (12,9 %)	106 (85,5 %)	122 (100 %)
2009	7 (6,5 %)	98 (91,6 %)	105 (100 %)
2010	8 (7,3 %)	99 (90,8 %)	107 (100 %)
2011	8 (8,9 %)	82 (91,1 %)	90 (100 %)
2012	17 (16,7 %)	83 (81,4 %)	100 (100 %)
2013	8 (8,4 %)	86 (90,5 %)	94 (100 %)
2014	12 (15,0 %)	66 (82,5 %)	78 (100 %)
2015	18 (14,5 %)	105 (84,7 %)	123 (100 %)

### **Resektionsstatus**

Das Erreichen eines R0-Status wird in den Leitlinien mit dem Empfehlungsgrad A, LoE 1b (2008) bzw. 3a (2012) angegeben.

Bei 814 Patientinnen (98,0 %) wurde ein Resektionsstatus R0 erreicht. In 163 Fällen war hierfür eine einmalige Nachresektion notwendig. Bei 177 Patientinnen war hierfür eine oder mehr Nachresektionen notwendig. Ein finaler Resektionsstatus R1 ergab sich bei vier Frauen (0,5 %). In 13 der Fälle (1,6 %) konnte nicht nachverfolgt werden, ob nach der operativen Therapie eine mikroskopische und makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte.

#### 3.4.2 Strahlentherapie

##### **Strahlentherapie nach BET**

Laut S3-Leitlinien der Jahre 2008 und 2012 soll nach Durchführung einer brusterhaltenden Therapie eine adjuvante Strahlentherapie der Restbrust erfolgen. Nur dann ist die BET einer Mastektomie gleichwertig (Empfehlungsgrad A, LoE 1a).

Wie erwähnt erhielt mit 725 Fällen (87,2 %) der Großteil der Frauen eine brusterhaltende Therapie. In dieser Gruppe wurde insgesamt 706 Mal (97,4 %) die Empfehlung zur Durchführung einer postoperativen Strahlentherapie ausgesprochen. In 2 Fällen (0,1 %) wurde auf Grund von Vorerkrankungen keine Radiatio trotz BET empfohlen. In 17 Fällen (2,3 %) wurde keine Empfehlung zur Radiotherapie ausgesprochen.

In der Altersklasse 1 erhielten 100 % der Frauen bei BET die Empfehlung zur Durchführung einer postoperativen Strahlentherapie. In der Altersklasse 2 waren es 98,2 %, in Altersklasse 3 96,0 % und in Altersklasse 4 95,5 %. Hierbei konnte eine Assoziation zwischen dem Alter und der Wahrscheinlichkeit einer Empfehlung zur Strahlentherapie nach BET ( $p = 0,016$ ) nachgewiesen werden.

### ***Strahlentherapie nach Mastektomie***

Nach einer Ablatio mammae sollte laut Leitlinien eine adjuvante Strahlentherapie erfolgen, wenn mehr als drei Lymphknoten mit Metastasen befallen sind oder eine nicht operativ sanierbare R1/R2 Situation vorliegt oder die Tumorgöße  $> 5$  cm ( $T \geq T3$ ) beträgt (Empfehlungsgrad A, LoE 1a) (12).

Von 94 Fällen, in denen eine Mastektomie empfohlen wurde, waren in 16 Fällen mehr als drei Lymphknoten mit Tumormetastasen befallen. In 14 dieser Fälle wurde eine Empfehlung zur Durchführung einer Radiatio ausgesprochen.

Bezüglich der Tumorgöße konnte festgestellt werden, dass alle Frauen mit einer Tumorausdehnung  $\geq T3$  ( $n = 15$ ) die Empfehlung zur Durchführung einer Strahlentherapie nach der Mastektomie bekommen haben.

#### 3.4.3 Antihormonelle Therapie

### ***Antihormonelle Therapie der invasiven Karzinome***

In den S3-Leitlinien der Jahre 2008 und 2012 wird eine antihormonelle Therapie beim hormonrezeptorpositiven invasiven Karzinom empfohlen (Empfehlungsgrad A, LoE 1a) (12).

Von den 649 invasiven Karzinomen waren insgesamt 590 Tumoren (90,9 %) hormonrezeptorpositiv. In diesem Teil der Kohorte wurde in 583 Fällen (98,8 %) eine Empfehlung zur antihormonellen Therapie ausgesprochen. Davon erfolgte diese in 15 (2,6 %) Fällen primär im neoadjuvanten Setting. In sieben Fällen (1,2 %) wurde keine antihormonelle Therapie empfohlen. Bei zwei Patientinnen (0,4 %) wurde aufgrund von Komorbiditäten keine antihormonelle Therapie empfohlen.

In der folgenden Tabelle ist angegeben, wie häufig eine antihormonelle Therapie bei hormonrezeptorpositivem Karzinom in den 4 Altersklassen empfohlen wurde.

Tab. 14: Empfehlungen zur antihormonellen Therapie bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen

<b>Altersklassen</b>	<b>Antihormonelle Therapie empfohlen (n = 583)</b>	<b>Antihormonelle Therapie nicht empfohlen (n = 7)</b>	<b>Gesamt (n = 590)</b>	<b>p - Wert</b>
1	142 (99,3 %)	1 (0,7 %)	143 (100,0 %)	p = 0,170
2	128 (99,2 %)	1 (0,8 %)	129 (100,0 %)	
3	162 (98,2 %)	3 (1,8 %)	165 (100,0 %)	
4	151 (98,7 %)	2 (1,3 %)	153 (100,0 %)	

### **Antihormonelle Therapie der in situ Karzinome**

Die Empfehlungen bzgl. einer antihormonellen Therapie beim DCIS unterscheiden sich sowohl in den Leitlinien von 2008 als auch von 2012 gegenüber denen vom invasiven Karzinom. Eine antihormonelle Therapie „kann das (...) Rezidivrisiko für ein DCIS senken“ (12). Bei der Therapieplanung soll eine individuelle Entscheidung im Hinblick auf Benefit und Nebenwirkungen getroffen werden (12). Auch in der Leitlinie von 2008 wird eine „kann“-Empfehlung zur Durchführung einer antihormonellen Therapie beim DCIS ausgesprochen (30).

Von den in situ Karzinomen (n = 168) waren 134 hormonrezeptorpositiv (79,8 %). In dieser Gruppe wurde 57 Mal (42,6 %) die Empfehlung zur antihormonellen Therapie in der Tumorkonferenz ausgesprochen. Bei 77 in situ Karzinomen (57,4 %) wurde keine antihormonelle Therapie bei hormonrezeptorpositivem Befund empfohlen. In 9 dieser Fälle (11,7 %) wurde aufgrund von Begleiterkrankungen keine antihormonelle Therapie bei Vorliegen eines hormonrezeptorpositiven DCIS empfohlen. In Hinblick auf die Altersklassen fiel auf, dass signifikante Unterschiede vorlagen. So wurde Frauen in Altersklasse 4 deutlich seltener eine antihormonelle Therapie empfohlen (vgl. Tab. 15).

Tab. 15: Antihormonelle Therapie der hormonrezeptorpositiven DCIS nach Altersklassen

<b>Altersklassen</b>	<b>Antihormonelle Therapie empfohlen (n = 57)</b>	<b>Antihormonelle Therapie nicht empfohlen (n = 68)</b>	<b>Gesamt (n = 134)</b>	<b>p - Wert</b>
1	17 (41,5 %)	24 (58,5 %)	41 (100,0 %)	$p = 0,050$
2	14 (45,2 %)	17 (54,8 %)	31 (100,0 %)	
3	18 (41,9 %)	25 (58,1 %)	43 (100,0 %)	
4	8 (42,1 %)	11 (57,9 %)	19 (100,0 %)	

#### 3.4.4 Antikörpertherapie

Sowohl die S3-Leitlinien des Jahres 2008 als auch die aktualisierte Version aus 2012 (Empfehlungsgrad A, LoE 1b) empfehlen eine Antikörpertherapie z.B. mit Trastuzumab, sollte eine HER2/neu-Überexpression im Tumorgewebe eines invasiven Karzinoms vorliegen.

In der untersuchten Gruppe der invasiven Karzinome (n = 649) war die Analyse bzgl. der HER2/neu-Überexpression in 61 Fällen (9,4 %) positiv. Aus unseren Daten ging hervor, dass 60 dieser Frauen (98,4 %) eine zielgerichtete Antikörpertherapie empfohlen wurde.

#### 3.4.5 Chemotherapie

Da sich bzgl. der Empfehlungen zur Durchführung einer Chemotherapie deutliche Unterschiede zwischen den Leitlinien von 2008 und 2012 finden, wird die Adhärenz zur besseren Übersicht im Folgenden in zwei Blöcke (bis Ende 2012 und ab 2013) geteilt (vgl. Kap. 1.3.5 und 2.). Neben der Empfehlung zur Durchführung einer Chemotherapie wird darüber hinaus auch die Verwendung von Taxanen und Anthrazyklinen in den Chemotherapieregimen untersucht.

### ***Therapieempfehlungen entsprechend der Leitlinien von 2008***

Die im Jahre 2008 veröffentlichten S3-Leitlinien orientierten sich bzgl. der Empfehlung zur Chemotherapie an der Risikogruppierung nach St. Gallen (30). Wie einleitend beschrieben, werden die Karzinome in dieser Klassifizierung entsprechend ihres Rezidivrisikos in drei Gruppen eingeteilt (niedrig, mittel, hoch). Das Rezidivrisiko ermittelt sich hierbei entsprechend bestimmter Tumorcharakteristika (vgl. Tab. 16).

In den Jahren 2008 – 2012 wurden insgesamt 532 Karzinome diagnostiziert. Davon waren 112 (21,2 %) in situ Karzinome. Da bei diesen die Chemotherapie keine Rolle in der Therapie spielt, werden sie in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt. Sechs weitere Fälle ließen sich auf Grund fehlender Daten nicht sicher einer der Risikogruppen nach St. Gallen zuordnen. Es blieben 414 (77,8 %) invasive Karzinome, deren Empfehlungen bzgl. der Durchführung einer Chemotherapie auf ihre Leitlinienadhärenz überprüft wurden.

#### **Hohes Rezidivrisiko**

Laut S3-Leitlinie von 2008 sollten alle Karzinome der Hochrisikogruppe eine Chemotherapie erhalten.

In diese Gruppe fielen von 2008 – 2012 35 Fälle (8,4 %). Aus der Datenanalyse ging hervor, dass in 34 der Fälle (97,1 %) die Empfehlung zur Chemotherapie ausgesprochen wurde. Davon sollten 26 (74,3 %) im neoadjuvanten Setting und acht (22,9 %) adjuvant durchgeführt werden. In einem Fall (2,8 %) wurde trotz eines hohen Rezidivrisikos keine Chemotherapie empfohlen.

### **Mittleres Rezidivrisiko**

Insgesamt fielen 351 Fälle (84,7 %) in die Gruppe des mittleren Rezidivrisikos nach der St. Gallen-Klassifikation. Für diese Gruppe wurde laut S3-Leitlinien von 2008 eine Chemotherapie bei hormonrezeptornegativem Karzinom empfohlen. In diese Kategorie wiederum fielen 29 Fälle (8,3 %). Aus den Tumorkonferenzprotokollen ging hervor, dass in 25 dieser Fälle (86,2 %) eine Empfehlung zur Chemotherapie ausgesprochen wurde. Für 23 der Patientinnen (79,3 %) sollte diese in einem adjuvanten Rahmen und für zwei Frauen (6,9 %) im neoadjuvanten Rahmen stattfinden. In vier Fällen (13,8 %) wurde trotz hormonrezeptornegativem Karzinom bei mittlerem Rezidivrisiko keine Chemotherapie empfohlen.

In der Analyse entsprechend der Altersklassen fiel auf, dass in Altersklasse 1 und 2 (< 60 Jahre) in 100 % der Fälle eine Chemotherapie bei mittlerem Rezidivrisiko und Hormonrezeptornegativität empfohlen wurde. In den Altersklassen 3 und 4 (> 60 Jahre) waren es 77,8 %. Eine Assoziation zwischen den Altersklassen und der Empfehlung zur Chemotherapie konnte in den statistischen Tests jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,591$ ).

### **Niedriges Rezidivrisiko**

Aus den Empfehlungen nach St. Gallen geht hervor, dass Tumoren mit einem niedrigen Rezidivrisiko keine Chemotherapie erhalten sollen. Der Niedrigrisikogruppe konnten zwischen 2008 und 2012 26 Karzinome (4,1 %) zugeordnet werden. In 25 Fällen (96,2 %) wurde keine Empfehlung zur Durchführung einer Chemotherapie ausgesprochen. Die folgende Tabelle fasst die zuvor getroffenen Aussagen zusammen.

Tab. 16: Chemotherapie entsprechend der St. Gallen Klassifizierung

<b>Rezidivrisiko nach St. Gallen</b>	<b>Chemotherapie empfohlen (n = 60)</b>		<b>Chemotherapie nicht empfohlen (n = 30)</b>	<b>Gesamt (n = 90)</b>
	<i>neoadjuvant</i>	<i>adjuvant</i>		
Niedrig	0 (0,0 %)	1 (3,8 %)	25 (96,2 %)	26 (100,0 %)
Mittel und neg. Hormonrezeptor	2 (6,9 %)	23 (79,3 %)	4 (13,8 %)	29 (100,0 %)
Hoch	26 (74,3 %)	8 (22,9 %)	1 (2,8 %)	35 (100,0 %)

### **Verwendete Wirkstoffe**

Weiterhin kann die empfohlene Chemotherapie auf ihre Leitlinienadhärenz bzgl. der empfohlenen Wirkstoffe überprüft werden. Laut S3-Leitlinien von 2008 sollte eine Chemotherapie ein Anthrazyklin enthalten (Empfehlungsgrad A, LoE 1a). Bei befallenen axillären Lymphknoten sollte die Chemotherapie außerdem ein Taxan enthalten (Empfehlungsgrad B, LoE1b). Sowohl die Patientinnen in der Gruppe des mittleren als auch des hohen Rezidivrisikos hatten mindestens einen befallenen axillären Lymphknoten.

Tab. 17: Empfohlene Wirkstoffe in der Chemotherapie

<b>Rezidivrisiko nach St. Gallen</b>	<b>Chemotherapie empfohlen</b>			
	<i>Nur Taxane (n = 6)</i>	<i>Nur Anthrazykline (n = 14)</i>	<i>Taxane und Anthrazykline (n = 39)</i>	<i>Gesamt (n = 59)</i>
<i>Hoch</i>	3 (8,9 %)	6 (17,6 %)	25 (73,5 %)	34 (100 %)
<i>Mittel und neg. Hormonrezeptor</i>	3 (12,0 %)	8 (32,0 %)	14 (56,0 %)	25 (100 %)

### **Therapieempfehlungen entsprechend der Leitlinien von 2012**

In der überarbeiteten Version der S3-Leitlinien von 2012 wurde eine Chemotherapie bei Hormonrezeptornegativität (Empfehlungsgrad A, LoE 1a), HER2/neu-Überexpression, Differenzierungsgrad G3, hohem Rezidivrisiko (z.B. triple-negatives MCA oder Nodalstatus  $\geq$  N2,) und jungem Erkrankungsalter empfohlen (Empfehlungsgrad B, LoE 1a) (12). Die Einteilung entsprechend der Risikoklassifizierung nach St. Gallen spielte in der überarbeiteten Leitlinie keine Rolle mehr.

Aus den Jahren 2013 bis 2015 flossen die Daten von 299 Karzinomen in die Auswertung ein. Davon waren 62 in situ Karzinome. Da die Chemotherapie in der Behandlung der in situ Karzinome keine Rolle spielte, fanden diese in der Auswertung bzgl. der Chemotherapie keine Berücksichtigung. Es blieben daher 237 invasive Karzinome, die auf ihre Leitlinienadhärenz bzgl. der Empfehlungen zur Durchführung einer Chemotherapie untersucht wurden.

Der folgenden Tabelle ist zu entnehmen, ob bei Karzinomen mit einem der o.g. Kriterien eine Chemotherapie empfohlen wurde. Zudem ist dargestellt, ob diese im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting erfolgen sollte.

Tab. 18: Chemotherapie entsprechend der Leitlinien von 2012

	<b>Absolute und relativen Häufigkeiten</b>			<b>Gesamt (n = 152)</b>
	<b>Chemotherapie empfohlen (n = 143)</b>		<b>Chemotherapie nicht empfohlen empfohlen (n = 9)</b>	
	<i>Adjuvant</i>	<i>neoadjuvant</i>		
<i>Grading = G3</i>	34 (49,3 %)	29 (42,0 %)	6 (8,7 %)	69 (100 %)
<i>Her2/neu-positiv</i>	11 (58,0 %)	7 (37,0 %)	1 (5,0 %)	19 (100 %)
<i>Hormonrezeptor negativ</i>	10 (58,9 %)	6 (35,5 %)	1 (5,7 %)	17 (100 %)
<i>Triple-negatives MCA</i>	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	0 (0,0 %)	11 (100 %)
<i>Nodalstatus ≥ N2</i>	26 (72,2 %)	9 (25,0 %)	1 (2,8 %)	36 (100 %)

### **Verwendete Chemotherapeutika**

Bezüglich der verabreichten Wirkstoffe gab die S3-Leitlinie von 2012 nur die Empfehlung, in der adjuvanten Therapie ein Taxan zu verwenden (Empfehlungsgrad B, LoE 1b).

In der folgenden Tabelle ist zu sehen, ob bei Vorliegen eines schlecht differenzierten Tumors (Grading = G3), einem hormonrezeptornegativen oder HER2/neu-positiven Tumors die Verwendung eines Taxans in der adjuvanten Situation empfohlen wurde.

Tab. 19: Verwendung eines Taxans in der adjuvanten Chemotherapie

	<b>Adjuvante Chemotherapie</b>		
	<b>Taxan empfohlen (n = 53)</b>	<b>Taxan nicht empfohlen (n = 3)</b>	<b>Gesamt (n = 56)</b>
<i>Grading = G3</i>	32 (91,4 %)	3 (8,6 %)	35 (100 %)
<i>HER2/neu-positiv</i>	11 (100 %)	0 (0,0 %)	11 (100 %)
<i>Hormonrezeptor negativ</i>	10 (100 %)	0 (0,0 %)	10 (100 %)

### 3.5 Einordnung der Ergebnisse in Referenzbereiche

Die erreichte Leitlinienadhärenz wurde im Folgenden in Referenzbereiche eingeordnet, um eine Aussage über die Versorgungsqualität treffen zu können. Dafür wurde das Modell von Waldmann et. al. (49) gewählt, bei dem die Empfehlungsgrade aus den S3-Leitlinien konkreten Referenzbereichen zugeordnet wurden (siehe Tabelle 8).

Diese Referenzbereiche wurden dann mit den relativen Häufigkeiten der Leitlinienadhärenz aus der Mammographie-Screening Einheit Hildesheim verglichen.

In den folgenden Tabellen sind die relativen Häufigkeiten für Therapieempfehlungen bei bestimmten Tumoreigenschaften mit den Empfehlungsgraden aus den Leitlinien und den daraus abgeleiteten Referenzbereichen abgebildet.

### 3.5.1 Operative Therapie

Tab. 20: Operative Therapie, Einordnung der Ergebnisse in die Referenzbereiche nach Waldmann et. al. 2008 (49)

<b>Therapieempfehlung</b>	<b>Empfehlungsgrad nach S3-Leitlinie 2012 (2008)</b>	<b>Angenommener Referenzbereich</b>	<b>Beobachteter Anteil (%, [95 % KI])</b>	<b>Referenzbereich erreicht ja/nein</b>
<i>Operative Therapie</i>				
<i>BET</i>	nicht vorhanden		87,2 % [86,5 - 90,9 %]	nicht zutreffend
<i>Bei T1</i>			91,8 % [89,2 - 94,1 %]	nicht zutreffend
<i>Mastektomie</i>	nicht vorhanden		11,3 % [9,1- 13,5 %]	nicht zutreffend
<i>Bei T4</i>			100 %	
<i>R0-Status nach Resektion</i>	A (A)	> 95 %	98,0 % [97,0 - 98,8 %]	ja

Bezüglich der operativen Versorgung der Tumoren verfügen die Leitlinien nur bezüglich des Resektionsstatus über einen Empfehlungsgrad. Der erreichte Anteil von R0-Resektionen lag im ausgewerteten Datensatz im abgeleiteten Referenzbereich.

### 3.5.2 Systemtherapie

Unter der Systemtherapie werden die antihormonelle Therapie, Antikörpertherapie und Chemotherapie verstanden. Die erreichten relativen Häufigkeiten lagen bei den hormonrezeptornegativen Tumoren bzw. den Tumoren mit mittlerem Rezidivrisiko nach St. Gallen und negativem Hormonrezeptor außerhalb des abgeleiteten Referenzbereichs.

Tab. 21: Systemtherapie, Einordnung der Ergebnisse in die Referenzbereiche nach Waldmann et. al. 2008 (49)

<b>Therapieempfehlung</b>	<b>Empfehlungsgrad nach S3-Leitlinie 2012 (2008)</b>	<b>Abgeleiteter Referenzbereich (Rel. Häufigkeit)</b>	<b>Erreichter Anteil im MSP Hildesheim (% , [95 % KI] )</b>	<b>Referenzbereich erreicht ja/nein</b>
<i>Antihormonelle Therapie bei HR+</i>	A (A)	> 95%	98,8 % [97,3 - 99,2 %]	ja
<i>Antihormonelle Therapie bei HR+ bei in situ Karzinomen</i>	„kann“ GCP (GCP)	< 10%	42,5 % [33,8 - 50,3 %]	nein
<i>Antikörpertherapie bei HER2/neu+</i>	A (A)	> 95%	98,4 % [94,4 - 100 %]	ja
<i>CHT bei HER2/neu +</i>	B	50 – 95 %	95,0 % [82,6 - 100 %]	ja
<i>CHT bei HR-</i>	A	> 95 %	94,4 % [80,0 - 100 %]	nein
<i>CHT bei G3</i>	B	50 – 95 %	90,1 % [81,7 - 96,4 %]	ja
<i>CHT bei hohem Rezidivrisiko nach St. Gallen</i>	A	> 95 %	97,1 % [89,3 - 100 %]	ja
<i>CHT bei mittlerem Rezidivrisiko und HR- nach St. Gallen</i>	A	> 95 %	86,2 % [72,0 - 97,0 %]	nein

### 3.5.3 Strahlentherapie

Tab. 22: Strahlentherapie, Einordnung der Ergebnisse in die Referenzbereiche nach Waldmann et. al. 2008 (49)

<b>Therapieempfehlung</b>	<b>Empfehlungsgrad nach S3-Leitlinie 2012 (2008)</b>	<b>Abgeleiteter Referenzbereich (Rel. Häufigkeit)</b>	<b>Erreichter Anteil im MSP Hildesheim (%, [95 % KI])</b>	<b>Referenzbereich erreicht ja/nein</b>
<i>Radiatio nach BET</i>	A (A)	> 95 %	97,4 % [95,4 - 98,0 %]	ja
<i>Radiatio nach Mastektomie bei N+</i>	A (A)	> 95 %	87,5 % [74,6 - 93,2 %]	nein
<i>Radiatio nach Mastektomie bei <math>T \geq T3</math></i>	A (A)	> 95 %	100 % [100 - 100 %]	ja

Sowohl in der Gruppe der brusterhaltend operierten Tumoren als auch bei einer Mastektomie bei einer Tumorausdehnung  $\geq T3$  wurde der Referenzbereich erreicht. Bei der Strahlentherapie lag der erreichte Anteil im MSP Hildesheim in der Gruppe der Tumoren, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde und gleichzeitig ein positiver Nodalstatus vorlag, außerhalb des abgeleiteten Referenzbereich.

## 4. Diskussion

### 4.1 Allgemeines

In dieser Arbeit wurde die Leitlinienadhärenz der Therapieempfehlungen aus dem Mammographie Screening Hildesheim erhoben. Hierfür erstellten wir Variablen, die auf den Tumorcharakteristika basierten und überprüften, ob bestimmte Therapieoptionen empfohlen wurden.

Eine Richtschnur zur Planung der Therapie bietet die S3-Leitlinie der DKG. Therapieempfehlungen können jedoch aus diversen Gründen von den Leitlinien abweichen – allen voran der Patientinnenwunsch und Komorbiditäten. Die Häufigkeiten wurden anschließend anhand der Empfehlungsgrade der S3-Leitlinie in Referenzbereiche eingeordnet. Als Richtwerte dienten die bereits erwähnten Referenzbereiche aus der Arbeit von Waldmann et. al. (49). Den Anteil der Leitlinienadhärenz zogen wir somit zur Qualitätsprüfung der Therapieempfehlungen heran. Dass die Leitlinienadhärenz ein geeignetes Mittel zur Erhebung der Versorgungsqualität darstellt, ergibt sich daraus, dass eine leitliniengerechte Behandlung sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben verbessern kann (92). Das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen der Referenzbereiche wird im Folgenden diskutiert.

Durch die Unterteilung in vier Altersklassen kann die Leitlinienadhärenz der Therapieempfehlungen von jüngeren und älteren Frauen aus der Kohorte gegenübergestellt und eine Assoziation zwischen Alter und Leitlinienadhärenz überprüft werden.

Da in den Beobachtungszeitraum eine Überarbeitung der S3-Leitlinien fiel, kann eine Aussage über die Anpassung der Therapieempfehlungen an einen Leitlinienwechsel getroffen werden. Ob eine Therapieempfehlung als leitlinienadhärent gilt, wurde für den Zeitraum bis Ende 2012 anhand der S3-Leitlinien aus dem Jahr 2008 und für den Zeitraum 2013 – 2015 anhand der im Juli 2012 veröffentlichten S3-Leitlinien getroffen.

Schließlich erfolgte ein populationsbezogener Vergleich mit Daten des Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen, um unsere Daten mit denen aller zwischen 2008 und 2015 diagnostizierten Mammakarzinome in Niedersachsen zu vergleichen.

## 4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der untersuchten Kohorte fand sich ein hoher Anteil kleiner (< T2), nodalnegativer und nicht fernmetastasierter Karzinome (vgl. Tab. 10). Dies bestätigte sich auch im Vergleich mit den Daten des EKN (vgl. Tab. A6).

Die Empfehlungen aus den Tumorkonferenzen waren weitestgehend mit den S3-Leitlinien konform. Bei Aussagen mit dem Empfehlungsgrad „A“ ließ sich bei fünf von acht Qualitätsindikatoren ein prozentualer Anteil von leitlinienadhärenten Empfehlungen von > 95% nachweisen.

In folgenden Fällen wurde trotz Empfehlungsgrad „A“ in < 95 % eine leitliniengerechte Therapie empfohlen:

- Strahlentherapie nach Mastektomie bei vorliegenden Lymphknotenmetastasen: 87,5 % [74,6 - 93,2 %]
- Chemotherapie bei mittlerem Rezidivrisiko und Hormonrezeptor-negativem Tumor: 86,2 % [72,0 - 97,0 %] (entsprechend der S3-Leitlinie von 2008)
- Chemotherapie von Hormonrezeptor-negativen Tumoren 94,4 % [80,0 - 100,0 %] (entsprechend der S3-Leitlinie von 2012)

Unter den Therapieempfehlungen mit dem Empfehlungsgrad „B“ wurde der entsprechende Zielbereich von 50-95 % immer erreicht. Beim einzigen vorliegenden Qualitätsindikator mit einer „kann“ Empfehlung wurde der abgeleitete Referenzbereich überschritten.

In der Vergangenheit waren vor allem bei der Versorgung der triple-negativen Karzinome deutliche Abweichungen von den Leitlinien festgestellt worden (48). Auffällig an den Ergebnissen dieser Arbeit war, dass allen TNBC-Patientinnen eine Chemotherapie empfohlen wurde und somit eine Leitlinienadhärenz von 100 % erreicht wurde. Somit zeigte sich bei diesen Karzinomen eine deutlich höhere Leitlinien-Konformität als es in der Vergangenheit außerhalb des Mammographie-Screenings der Fall war.

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### 4.3.1 Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren

Prognosefaktoren geben die Wahrscheinlichkeit an, mit der im weiteren Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv oder Metastasierung auftritt oder es zum Todesereignis durch das diagnostizierte Karzinom kommt (22). Hierzu zählen: pTNM Status, Morphologie (histologischer Typ, Grading, Vaskuläre Invasion) und der Resektionsstatus (22). Unter prädiktiven Faktoren wiederum versteht man Faktoren, die Auskunft über das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie liefern (22). Hierzu zählen: Expression von Steroidhormonrezeptoren, HER2/neu-Status, Menopausenstatus, Ki-67, Tumorassoziierte Proteasen und Genexpressionsanalysen (20, 52-55).

In unserer Datenbank wurden Informationen über den Hormonrezeptorstatus und den HER2/neu-Status gesammelt, sodass diese in der Auswertung berücksichtigt werden konnten.

Sowohl Prognose- als auch prädiktive Faktoren sind für die Therapieplanung essentiell. Durch sie soll die Individualisierung einer Therapie gewährleistet und eine Über- bzw. Untertherapie vermieden werden (22).

Die Leitlinien von 2008 und 2012 sprachen für die Erhebung der Prognosefaktoren (pTNM-Status, R-Klassifikation, histologischer Typ, Grading) einen Empfehlungsgrad A, also eine „soll“-Empfehlung aus. Nach dem Modell von Waldmann et. al. galt also, dass in mindestens 95 % der Fälle o.g. Prognosefaktoren erhoben werden sollten (49). Für alle Prognosefaktoren galt in unserer Kohorte, dass in unter 2 % der Fälle Angaben fehlten. Somit wurde das Ziel, in mindestens 95 % der Fälle eine vollständige Dokumentation hinsichtlich der Prognosefaktoren zu erreichen, erfüllt.

Auch die Bestimmung der prädiktiven Faktoren HER2/neu- Status, Östrogenprogesteron-/Progesteronrezeptorstatus, und Menopausenstatus wurde mit dem Empfehlungsgrad A versehen (12). Hier galt also ebenfalls, dass diese Daten in mindestens 95 % der Fälle vorliegen sollten. Der HER2/neu-Status wurde bei 1,2 % der invasiven Karzinome nicht

erhoben. Der Hormonrezeptorstatus in 2,0 %. Das Ziel, in mindestens 95 % der Fälle die prädiktiven Faktoren vollständig zu bestimmen, wurde demnach erreicht.

### ***Prognosefaktoren – Ausdehnung des Primärtumors (T)***

Dass die Größe des Primärtumors die Rezidiv- bzw. Überlebensrate beeinflusst, wurde bereits gegen Ende des vergangenen Jahrtausends nachgewiesen. Mit zunehmender Größe des Primärtumors ist gleichzeitig ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung von Lymphknotenmetastasen assoziiert. Daher geben die EU-Leitlinien für die Tumoren mit einer Ausdehnung von < 10 mm einen Zielbereich von mindestens 30 % an (6). Im vorliegenden Datensatz machte diese Gruppe 31,6 % aller invasiven Tumoren aus, der Zielbereich wurde demnach erreicht.

Vor Einführung des Mammographie Screenings im Bundesland Niedersachsen waren nur knapp 49% der invasiven Karzinome kleiner als 20 mm (T1) (6). In unseren Daten waren es mit 78,1 % [75,0-81,0 %] deutlich mehr. Im Mammographie Screening Hildesheim betrug der Anteil der Tumoren mit einer Ausdehnung  $\geq 20$  mm ( $\geq T2$ ) 21,9 % - in den Daten des EKN waren es zwischen 40,5 % (2011) und 44,1 % (2015).

Verbunden mit der oft besseren Prognose ist der hohe Anteil an kleinen Karzinomen sowohl im MSP Hildesheim als auch im bundesweiten MSP positiv zu werten.

Die in situ Karzinome machten in der von uns untersuchten Kohorte einen Anteil von 20,2 % aus. In den Daten des EKN lag der Anteil zwischen 8,6 % (2008) und 11,3 % (2015) deutlich darunter.

Es ist anzumerken, dass der Anteil der in-situ Karzinome in unserer Datenbank mit steigendem Alter abnahm. So machten diese in Altersklasse 1 26,0 % aller diagnostizierten Tumoren aus, in Altersklasse 4 waren es nur noch 14,4 %. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der relativen Häufigkeit der in-situ Karzinome beobachtet werden ( $p=0,033$ ). In einer deutschen retrospektiven Studie mit insgesamt 733.905 Frauen, die am Mammographie Screening teilgenommen hatten, konnte festgestellt werden, dass der Anteil des DCIS mit dem Alter anstieg. Als Grund

hierfür wurde der höhere Anteil an high-grade DCIS bei Frauen im höheren Alter gewertet (56). Es lässt sich also festhalten, dass der Anteil der in-situ Karzinome aus dem Mammographie-Screening Hildesheim vergleichbar ist mit dem des bundesweiten Mammographie-Screenings, andererseits jedoch untypischerweise ein höherer Anteil der in-situ Karzinome bei jüngeren Frauen nachgewiesen werden konnte.

Mit der Einführung des populationsbezogenen Mammographie Screenings in Deutschland konnte insgesamt ein starker Anstieg der Inzidenz des DCIS beobachtet werden. Vor der Einführung betrug der Anteil des DCIS an den diagnostizierten Karzinomen nur 3-5 %. Auch im Vergleich mit den Daten aus dem EKN werden im MSP Hildesheim deutlich mehr in-situ Karzinome diagnostiziert. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass gerade DCIS mammographisch, z.B. durch die Ausbildung von Mikrokalzifikationen, auffällig werden, bevor sie klinisch in Erscheinung treten. Hierbei machen aggressive Brustkrebsvorstufen einen hohen Anteil der entdeckten in situ Karzinome aus (57). Es wird jedoch nicht nur ein erheblicher Anteil an potentiell invasiven Karzinomen vorzeitig entdeckt. Insbesondere high-grade DCIS gehen häufig in biologisch aggressivere invasive Karzinome über, welche oft chemotherapeutisch behandelt werden müssen (58, 59). Werden diese high-grade DCIS vor Übergang in ein invasives Karzinom entdeckt, beschränkt sich die Therapie meist auf eine Operation mit anschließender Strahlentherapie. Somit können spätere nebenwirkungsreiche Chemotherapien vermieden werden. Vor diesen Hintergründen scheint ein hoher Anteil an in-situ Karzinomen daher vorteilhaft.

Die in-situ Karzinome bleiben dennoch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Denn sie spielen bei Überdiagnosen eine entscheidende Rolle (60). Hierunter versteht man Karzinome, die ohne das Mammographie-Screening klinisch nicht vor Versterben der Patientin diagnostiziert worden wären. Der Anteil an Überdiagnosen im MSP wird mit bis zu 19 % angegeben (60). Nicht nur die biologischen Eigenschaften der Karzinome bestimmen den Anteil der Überdiagnosen – auch die Lebenserwartung der Patientin spielt eine große Rolle. Gerade diese kann aber oft nicht genau eingeschätzt werden. Somit können auch qualitätssichernde Maßnahmen nur schwer den Anteil der Überdiagnosen beeinflussen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vermehrt Tumoren mit einer kleinen Tumorausdehnung diagnostiziert wurden, als es in der Zeit vor Einführung des Mammographie Screenings in Deutschland bzw. im Vergleich mit den Daten aus dem EKN der Fall war. Zur weiteren Einschätzung der Auswirkung des hohen Anteils an in-situ Karzinomen auf die Überdiagnosen werden in den nächsten Jahren jedoch weitere Nachbeobachtungen der gescreenten Population und ein Vergleich mit der ungescreenten Population notwendig sein.

### ***Prognosefaktoren – Nodalstatus (N)***

Der Nodalstatus stellt einen der stärksten prognostischen Faktoren dar (53, 61). Wenn keine Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, ist die Tumorerkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit nur auf die Brust begrenzt. Wie einleitend dargestellt, bildete der Nodalstatus in den Leitlinien von 2008 nach den Empfehlungen von St. Gallen noch den wichtigsten Faktor in der Risikoklassifizierung (30) und es erfolgte eine Einteilung in drei Subgruppen (nodalnegativ, 1-3 befallene Lymphknoten,  $\geq 4$  befallene Lymphknoten). In den Leitlinien von 2012 nahmen zwar auch die prädiktiven Faktoren eine wichtige Rolle in der Risikoklassifizierung ein, der Lymphknotenstatus behielt aber weiterhin einen großen Stellenwert und es wurde erstmalig nur noch in nodalpositive und nodalnegative Tumoren unterteilt (12). Es ist davon auszugehen, dass mit steigender Zahl der befallenen Lymphknoten eine weitere Verschlechterung der Prognose einhergeht (22). Aufgrund der Korrelation des Lymphknotenstatus mit dem rezidivfreien Überleben setzen die EU-Leitlinien für das MSP das Ziel, dass mindestens 75 % aller invasiver Karzinome nodalnegativ sein sollen. In den von uns erhobenen Daten waren 82,4 % aller Karzinome nodalnegativ. Für die Jahre 2014 und 2015 lagen im EKN die Daten bzgl. des Nodalstatus der invasiven Karzinome vor. Nodalnegativ waren 2014 56,1 % aller in Niedersachsen diagnostizierten invasiven Karzinome – 2015 waren es 55,2 %. Den Daten aus dem MSP Hildesheim war zu entnehmen, dass 2014 bzw. 2015 deutlich mehr, nämlich 78,8 % (2014) bzw. 80,6 % (2015) aller invasiven Karzinome keinen Lymphknotenbefall aufwiesen.

### ***Prognosefaktoren – Fernmetastasierung (M)***

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegen bei ca. 5-10 % der Mammakarzinome Fernmetastasen vor (62). Diese Patientinnen haben in der Regel eine schlechte Prognose, da viele Organsysteme betroffen sein können. Trotz der multimodalen Therapieansätze und der gebesserten Überlebensraten dieser Patientinnen bleibt Brustkrebs in der metastasierten Situation unheilbar (63). Ziel muss es daher sein, ein Karzinom vor der Ausbildung von Tumormetastasen zu entdecken.

In den Daten aus dem Mammographie Screening Hildesheim fand sich in 0,8 % der Fälle eine Fernmetastasierung (M1). In den Daten des EKN waren es 5,3 % (2014) bzw. 6,4 % (2015). Zwischen den Daten des EKN und unserer Kohorte zeigten sich hier also deutliche Unterschiede. Ein geringerer Anteil an fernmetastasierten Karzinomen bedeutet auch einen geringeren Anteil an Patientinnen, denen nur noch eine palliative Therapie angeboten werden kann (94) und ist somit positiv zu bewerten.

### ***Prognosefaktoren – Grading (G)***

Unter den Differenzierungsgraden nach Elston und Ellis sind die mäßig differenzierten Tumoren (G2) in allen Altersklassen mit 59,1 % am häufigsten vertreten. Auffällig ist, dass in den Altersklassen 1 und 2 der Anteil der G1 Tumoren (1: 23,3 %; 2: 20,3 %) deutlich größer ist als in den Altersklassen 3 und 4 (3: 9,3 %; 4: 10,2 %). Der Anteil der schlecht differenzierten Tumore (G3) variierte zwischen den Altersklassen nur wenig.

Lodi et. al. stellten in ihrer Arbeit von 2017 fest, dass in der Gruppe von älteren Patientinnen ein höherer Anteil an Tumoren mit einem Grading G1 als bei jüngeren Patientinnen nachgewiesen werden konnte. Allerdings wurden in jener Arbeit Tumorcharakteristika von Patientinnen von 70 bis über 80 Jahren ausgewertet. Es handelte sich also um eine deutlich ältere Kohorte als in dieser Arbeit, was wiederum die gegenläufigen Ergebnisse begründen kann (96).

Verglichen mit den Daten des EKN ergaben sich geringere Unterschiede als bei den zuvor genannten Prognosefaktoren. Auch in den Daten des EKN waren die Tumoren mit mäßig

differenziertem Gewebe stets die größte Gruppe, gefolgt von den Tumoren mit gut bzw. schlecht differenziertem Gewebe.

### ***Prädiktive Faktoren - Hormonrezeptorstatus***

Aus den untersuchten Daten ging hervor, dass die Karzinome überwiegend hormonrezeptorpositiv waren (89,0 %). Es konnte in Bezug auf die Altersklassen keine signifikante Zu- oder Abnahme mit steigendem Patientinnenalter bzgl. des Anteils der Hormonrezeptorpositivität oder der Expression der einzelnen Hormonrezeptoren mit beobachtet werden ( $p = 0,477$ ).

### ***Prädiktive Faktoren - HER2/neu-Status***

Im vorliegenden Kollektiv konnte bei 9,1 % der Tumoren eine HER2/neu-Überexpression nachgewiesen werden. In der Gruppe der unter 55-Jährigen betrug der Anteil der HER2/neu-positiven Tumoren 6,9 %, bei den über 65-Jährigen waren es 13,7 %. Hier konnte ein signifikanter Unterschied in den untersuchten Daten zwischen Altersklassen und Anteil der HER2/neu-positiven Tumoren beobachtet werden ( $p = 0,044$ ). Auffällig war, dass auch der Anteil der Tumoren, bei denen die HER2/neu-Überexpression untersucht wurde, mit steigendem Alter zunahm. So wurde in Altersklasse 1 bei 82,4 % der Frauen der HER2/neu-Status bestimmt, in Altersklasse 4 waren es 90,9 %. Dies ist wahrscheinlich auf den höheren Anteil der invasiven Karzinome in der höchsten Altersklasse zurückzuführen, da bei diesen eine HER2/neu-Status-Bestimmung unerlässlich ist.

### 4.3.2 Überprüfung der Therapieempfehlungen

#### ***Operative Therapie - Resektionsstatus***

Sowohl in den S3-Leitlinien von 2008 als auch von 2012 wird die Resektion des Tumors in sano als Grundlage der weiteren Therapie angegeben und wird mit dem Empfehlungsgrad A gekennzeichnet. Mit Blick auf die Leitlinienadhärenz ist also ein Anteil von mindestens 95 % von Frauen mit einer R0-Resektion anzustreben (49). In der von mir untersuchten Stichprobe wurde dieses Ziel mit einem R0-Anteil von 98,0 % [97,0 - 98,8 %] erreicht.

Anpassungen in den Empfehlungen der Leitlinien gab es jedoch für die Sicherheitsabstände. Für das DCIS galt in der Leitlinie von 2008 noch die Empfehlung, dass ein Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm eingehalten werden sollte (30). Diese Vorgabe änderte sich mit der Leitlinie aus dem Jahr 2012, in der der einzuhaltende Sicherheitsabstand auf 2 mm reduziert wurde (12). Für das invasive Karzinom wurde in beiden Leitlinien ein mikroskopischer Sicherheitsabstand von 1 mm empfohlen (12,30). Sowohl beim DCIS als auch beim invasiven Karzinom konnte nachgewiesen werden, dass keine Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine größere operative Radikalität erreicht werden konnte (64,65). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsstatus und dem Auftreten von Lokalrezidiven (66). Gleichzeitig konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2014 mit insgesamt 28.162 Patientinnen nachgewiesen werden, dass auch die Nachexzisionsrate, das kosmetische Ergebnis und Kosten im Gesundheitssystem positiv durch die Einhaltung eines R0-Status beeinflusst werden (64).

Da die Tumorsektion im Gesunden somit einen grundlegenden Baustein in der Behandlung sowohl der in situ als auch der invasiven Karzinome darstellt, ist der hier nachgewiesene hohe Anteil an R0-Resektion als positiv zu werten.

#### ***Operative Therapie - BET vs. Mastektomie***

In 98,5 % der Fälle konnte die Empfehlung zur operativen Therapie nachvollzogen werden. Der Anteil der durchgeführten brusterhaltenden Therapien lag bei 87,2 %, eine Ablatio mammae erfolgte in 11,3 %.

In der Vergangenheit unterschieden sich die Aussagen darüber, ob ältere Frauen häufiger oder seltener Mastektomien erhielten als jüngere Frauen. Wyld et. al. kamen in ihrer Untersuchung 2004 zu dem Ergebnis, dass in Großbritannien die Mastektomie bei älteren Frauen deutlich häufiger durchgeführt worden wäre als bei jüngeren Frauen. Als Gründe hierfür wurden zum einen fortgeschrittene Tumoren als auch eine Abnahme der Bedeutung des Körperbildes (67). In der von uns untersuchten Kohorte waren die operativen Verfahren gleichmäßig über die Altersklassen verteilt ( $p = 0,200$ ). So hat das Alter bspw. keinen Einfluss auf die Häufigkeit der durchgeführten Mastektomien.

### ***Systemische Therapie - Neoadjuvante Therapie***

Unter der neoadjuvanten Therapie werden alle medikamentösen Therapieformen zusammengefasst. Insbesondere haben neben der Chemotherapie auch die antihormonelle Therapie und die Antikörpertherapie in den letzten Jahren an Stellenwert gewonnen.

Wöckel et. al. kamen bereits 2008 zu dem Ergebnis, dass jeder Patientin, bei der die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie gestellt wird, auch eine neoadjuvante Option angeboten werden kann (69). Gianni et. al. konnten anhand der Ergebnisse der ECTO-Studie im Jahre 2005 nachweisen, dass durch eine neoadjuvante Chemotherapie eine signifikant höhere Rate brusterhaltender Operationen erreicht werden konnte (70). Hinzu kam 2010 die Erkenntnis aus der NOAH-Studie mit 327 Patientinnen, dass beim lokal fortgeschrittenen Karzinom durch die neoadjuvante Trastuzumab Gabe eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens erreicht werden konnte (71).

Der Anteil an neoadjuvant behandelten Karzinomen zeigte sich in den ausgewerteten Daten im Laufe der Jahre stetig steigend. So wurde 2008 noch in 4,8 % der Fälle die Empfehlung zur neoadjuvanten Therapie ausgesprochen, während es 2015 schon 21 % waren. In der Arbeit von Brunßen et. al. aus dem Jahre 2020 wurden die Daten von 22 Mammographie-Screening Einheiten aus den Jahren 2009 - 2017 ausgewertet. Auch hier zeigte sich ein wachsender Anteil an neoadjuvant therapierten Mammakarzinomen von im Mittel 3,0 % (2012) und 11,4 % (2017) (72).

Mit der möglichen Verbesserung des ereignisfreien Überlebens sowie einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien scheint ein steigender Anteil an neoadjuvanten Therapien begrüßenswert. Sie bleiben dennoch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen und bieten gleichzeitig gänzlich neue Therapieansätze. Dies zeigt sich beispielsweise in der ebenfalls von Gianni et. al. veröffentlichten Studie aus dem Jahre 2014, in der im follow-up der o.g. NOAH-Studie nachgewiesen werden konnte, dass ein zusätzlicher Benefit entsteht, wenn Frauen mit lokal fortgeschrittenem HER2/neu-positiven Mammakarzinom zusätzlich zur neoadjuvanten auch eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab erhielten (73).

### ***Systemische Therapie - Antihormonelle Therapie***

#### *Antihormonelle Therapie beim Invasiven Karzinom*

Aus den untersuchten Daten ging hervor, dass unter den hormonrezeptorpositiven invasiven Karzinomen in 98,8 % [97,3 - 99,2 %] eine leitlinienkonforme antihormonelle Therapie empfohlen wurde. Da es sich hierbei um eine „soll“-Vorgabe der S3-Leitlinien handelte, wurde nach dem Modell von Waldmann et. al. eine Leitlinienadhärenz von mindestens 95 % erwartet und somit erfüllt (49).

Der Einsatz der endokrinen Therapie konnte das kumulative 15-Jahres-Sterberisiko bei Vorliegen eines hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms um ca. ein Drittel reduzieren (74, 75). Gleichzeitig bietet sie eine Therapiemöglichkeit, durch die bei Vorliegen eines niedrigen Risikoprofils (Hormonrezeptorpositivität, HER2/neu-Negativität, keine bis geringe Lymphknotenmetastasierung) auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.

Gerade beim invasiv-lobulären Karzinom konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen von einer endokrinen Therapie profitieren. Truin et. al. veröffentlichten 2012 die Ergebnisse ihrer Studie mit insgesamt 19.609 postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen zwischen 50 und 70 Jahren aus dem Krebsregister der Niederlande. Bei 3685 der Frauen konnte histologisch ein lobulär-invasives Karzinom nachgewiesen werden. Das 10-Jahres-Überleben der Frauen, die ausschließlich eine antihormonelle Therapie erhielt betrug 68 % - in der Gruppe, die sowohl eine antihormonelle als auch

eine Chemotherapie erhielt betrug es 66 % ( $p = 0,45$ ). Somit konnte kein signifikanter Vorteil hinsichtlich des 10-Jahres-Überlebens durch die Chemotherapie beim invasiv-lobulären, hormonrezeptorpositiven Karzinom nachgewiesen werden (76).

Auch Jacobs et. al. kamen 2016 zu dem Ergebnis, dass Patientinnen mit einem invasiv-lobulären Karzinom weniger von einer Chemotherapie profitieren als es bei anderen histologischen Subtypen der Fall ist. Da ein überwiegender Teil der invasiv-lobulären Karzinome gleichzeitig aber hormonrezeptorpositiv ist, spielt die endokrine Therapie beim invasiv-lobulären Karzinom eine besonders wichtige Rolle (77).

Anhand der beiden genannten Arbeiten ergibt sich eine wichtige Rolle der endokrinen Therapie beim invasiv-lobulären Karzinom. Es erfolgte daher in den von mir erhobenen Daten die Analyse hinsichtlich der Empfehlung für eine endokrine Therapie beim hormonrezeptorpositiven, invasiv-lobulären Karzinom. Hier zeigte sich, dass in 100 % der Fälle ( $n = 76$ , 95 % KI [100 - 100 %]) eine endokrine Therapie beim hormonrezeptorpositiven, invasiv-lobulären Karzinom empfohlen wurde.

#### *Antihormonelle Therapie beim DCIS*

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass in der untersuchten Kohorte mit einem hormonrezeptorpositiven DCIS in 57 von 134 Fällen (42,5 %, 95 % KI [33,8-50,3 %]) die Empfehlung zur Durchführung einer antihormonellen Therapie erfolgte. Dieser Wert erscheint im Vergleich zu den invasiven Karzinomen niedrig.

In den S3-Leitlinien findet sich sowohl in der Version von 2008 als auch von 2012 und 2018 keine eindeutige Empfehlung bzgl. der endokrinen Therapie eines nicht-invasiven Karzinoms. In allen drei Versionen wird deutlich, dass es sich immer um eine individuelle Entscheidung nach Abwägen von Nutzen und Nebenwirkungen handeln sollte (12, 30, 59).

Die Bedeutung der endokrinen Therapie beim DCIS bleibt weiterhin umstritten. Zwar ließ sich in der NSABP-B-24-Studie von 1999 nachweisen, dass eine Tamoxifen Therapie in Kombination mit einer postoperativen Radiatio das Auftreten von ipsi- und kontralateralen

invasiven Karzinome reduzieren konnte, in der Studie wurde bei den eingeschlossenen Patientinnen jedoch kein Hormonrezeptorstatus erhoben. Zudem konnte keine Verbesserung der Überlebensrate nachgewiesen werden (78). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die UK/AZN-DCIS Studie im Jahre 2009. Hier konnte hauptsächlich ein Effekt auf das Auftreten von kontralateralen (nicht-) invasiven Karzinomen nachgewiesen werden. Das Vorkommen ipsilateraler Rezidive war jedoch unabhängig von der Durchführung einer antihormonellen Therapie (79). In der pathologischen Nachbearbeitung der UK/AZN-Studie fiel außerdem auf, dass ein nicht unerheblicher Teil der Tumore nicht in sano reseziert worden war (79). Hier findet sich also ein klarer Unterschied gegenüber der von mir untersuchten Kohorte, in der 99,4 % der DCIS R0-reseziert werden konnten. Da die S3-Leitlinien in den Jahren 2008 bzw. 2012 eine Resektion mit 5 bzw. 2 mm Sicherheitsabstand beim DCIS forderten, kann also nicht endgültig geklärt werden, wie groß der Einfluss der antihormonellen Therapie auf das Rezidivrisiko tatsächlich ist. Außerdem konnten Staley et al. 2012 nachweisen, dass der Effekt einer postoperativen Radiatio einen größeren Effekt auf die Rezidivfreiheit hat als die antihormonelle Therapie (80). Der Einsatz einer antihormonellen Therapie beim DCIS bleibt somit eine Einzelfallentscheidung. Auch die aktuellen S3-Leitlinien aus dem Jahr 2020 empfehlen auf Grund des fehlenden Einflusses auf das Überleben sowie die Überlegenheit der Radiotherapie hinsichtlich des Rezidivrisikos eine zurückhaltende Indikation (80, 81, 97).

Aufgrund der noch nicht eindeutigen Erkenntnisse zum Einsatz einer antihormonellen Therapie beim DCIS bleibt der in meiner Kohorte beobachtete Anteil von 42,5 % bei positivem Hormonrezeptor nachvollziehbar.

### ***Systemische Therapie - Antikörpertherapie***

In der vorliegenden Kohorte wiesen ca. 9,4 % (n = 61) der invasiven Mammakarzinome eine HER2/neu-Überexpression auf.

Eine leitliniengerechte Antikörpertherapie wurde bei HER2/neu-positivem Mammakarzinom in 98,4 % (95 % KI [94,4 – 100 %]) der Fälle empfohlen.

Bezüglich der Therapie mit Trastuzumab bleiben die Empfehlungen der Leitlinien aus 2008 und 2012 weitestgehend unverändert. Bei HER2/neu-positiven Karzinomen besteht die Indikation zur Therapie mit Trastuzumab, bei HER2/neu-negativen Karzinomen hingegen nicht. In den Leitlinien von 2012 wird darüber hinaus ein neoadjuvanter Therapieansatz mit Trastuzumab empfohlen.

Die Überexpression von HER2/neu war vor Etablierung der Therapie mit Trastuzumab mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden. Gründe hierfür waren zum einen ein höheres Risiko für eine systemische Metastasierung, eine gesteigerte Angiogenese- und Proliferationsrate sowie eine niedrigere Apoptoserate (22). Durch die Zulassung von Trastuzumab für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms 2005 kam nach eindeutiger Studienlage jedoch eine neue Therapieoption auf den Markt. Sowohl in der HERA- als auch in der BCIRG 006-Studie konnte ein signifikanter positiver Einfluss auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Auch im follow-up der HERA Studie nach elf Jahren bestätigte sich ein positiver Einfluss auf das Langzeitrezidivfreie Überleben (82)(83). Da sich die Therapie mit Trastuzumab beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom seit Beginn dieses Jahrtausends als extrem wirksame Therapieoption bewährt hat, ist eine hohe Leitlinienadhärenz bei den Therapieempfehlungen zu begrüßen.

## **Strahlentherapie**

### *Strahlentherapie nach BET*

In 725 Fällen wurde ein brusterhaltendes operatives Procedere empfohlen. In dieser Gruppe erhielten 97,4 % (95 % KI [95,4 – 98,0 %]) der Patientinnen die leitliniengerechte Empfehlung zur Durchführung einer postoperativen Radiatio. Auch hier gibt es zwischen den S3-Leitlinien der Jahre 2008 und 2012 keine weitreichenden Änderungen, eine Bestrahlung bleibt im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie eine „soll“ Empfehlung.

Auffällig war, dass an dieser Stelle zwischen den Altersklassen in unterschiedlichem Maße von den Empfehlungen der Leitlinie abgewichen wurde. So wurde in Altersklasse 1 in 100 % bei einer BET eine anschließende Strahlentherapie empfohlen. In Altersklasse

4 war hingegen nur in 95,5 % eine Empfehlung zur Radiatio nach BET in den Tumorkonferenzprotokollen zu finden.

An dieser Stelle konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Durchführung einer Radiotherapie nach BET nachgewiesen werden ( $p = 0,016$ ). Je niedriger die Altersklasse, desto häufiger die Durchführung einer Radiotherapie nach BET. Fyles et. al. kamen 2004 zu dem Ergebnis, dass bei Tumoren  $< 5$  cm und nach einer durchgeführten adjuvanten Therapie mit Tamoxifen das Gesamtüberleben und auch die Fernmetastasierungsrate unabhängig von der Durchführung einer postoperativen Radiotherapie waren (84). Kunkler et al. stellten 2015 mit den Ergebnissen der PRIME II Studie eine Arbeit vor, in der bei Patientinnen  $\geq 65$  mit einem niedrigen Risikoprofil (G1/G2, cN0, positiver Hormonrezeptorstatus) kein signifikanter Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens mit oder ohne postoperative Strahlentherapie nachgewiesen werden konnte (85).

Auch Matuschek et. al. konnten in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2017 in einem Patientinnenkollektiv von insgesamt 3766 Frauen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine postoperative Radiotherapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risikoprofil beobachten (86). Unbestritten bleibt hingegen der Einfluss auf das lokale Rückfallrisiko – hier konnte eine deutliche Senkung durch die Radiotherapie erreicht werden (84, 86). Entsprechend dieser Erkenntnisse kann demnach bei Patientinnen mit einem low-risk Karzinom und fortgeschrittenen Alter nach umfassender Aufklärung und unter Inkaufnahme einer erhöhten Lokalrezidivrate auf eine Strahlentherapie nach BET verzichtet werden, ohne, dass dies Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (85). Dies kann auch als Grund für die Leitlinien Abweichung bei Patientinnen über 65 Jahren vermutet werden.

### *Strahlentherapie nach Mastektomie*

In beiden Leitlinien wurde eine postoperative Strahlentherapie bei Tumoren mit einer Größe  $> 5$  cm (T3) empfohlen. Zudem wurde in beiden Versionen der Leitlinien eine Radiatio nach Mastektomie empfohlen, wenn mehr als drei Lymphknoten mit Tumormetastasen befallen waren oder eine postoperative R1 Situation vorlag (12,30). Für

diese Empfehlungen galt in den Leitlinien der Empfehlungsgrad A. Somit sollte nach dem Modell nach Waldmann et. al. eine Leitlinienadhärenz von mindestens 95 % erreicht werden (49).

Von den 15 Tumoren mit einer Tumorgöße > 5 cm wurde in 100 % der Fälle eine postoperative Radiatio empfohlen. In der Kohorte fanden sich 16 Fälle mit mehr als drei befallenen Lymphknoten. In dieser Gruppe wurde in 87,5 % (95 % KI [74,6 – 93,2 %]) eine leitliniengerechte postoperative Strahlentherapie empfohlen. Eine R1-Situation nach Mastektomie fand sich bei keinem der Fälle.

Somit wurde der Zielbereich einer Leitlinienadhärenz von mindestens 95 % im Rahmen der Radiatio nach Mastektomie bei den T3 - T4 Tumoren erreicht, jedoch bei den Tumoren mit mindestens drei befallenen Lymphknoten knapp verfehlt.

Die postoperative Strahlentherapie senkt nicht nur die Lokalrezidivrate, sondern hat bei Patientinnen mit einem hohen Lokalrezidivrisiko (insbes. bei N+ mit > 3 Lymphknoten) auch eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben (87).

In den aktualisierten S3-Leitlinien von 2017 bzw. 2021 findet sich hinsichtlich der Empfehlung zur Strahlentherapie nach Mastektomie eine Änderung. Hier wurde diese nicht mehr generell für Patientinnen mit einer Tumorausdehnung T3 empfohlen. Für diese Gruppe wurde eine Radiatio nur empfohlen, wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen (Lymphgefäßinvasion, Grading G3, Alter <50 Jahre). Gleichzeitig erhielt der Lymphknotenstatus eine wichtigere Rolle in der Entscheidung für oder gegen eine Radiatio nach Mastektomie. Bei Vorliegen eines erhöhten Rezidivrisikos (HER2/neu-Positivität, TNBC, G3, L1, Ki-67 > 30 %, Hormonrezeptornegativität, Alter < 45 Jahre, Tumorgöße > 2 cm, mediale Tumorlokalisation) sollte demnach bereits ab einem befallenen Lymphknoten eine postoperative Strahlentherapie erfolgen (97).

Wie oben genannt ist der Lymphknotenstatus hinsichtlich der Auswirkung auf das Gesamtüberleben aussagekräftig. Die Rolle der Größe des Primärtumors in der Entscheidung für oder gegen eine postoperative Strahlentherapie bedarf aber weiterer Forschung. So konnte in einer retrospektiven Studie von 1988-2009 mit insgesamt 2874

Patientinnen mit einem T3, nodal-negativen Brustkrebs festgestellt werden, dass sich kein Überlebensvorteil für die Gruppe der Patientinnen, die eine Radiatio nach Mastektomie erhielten, fand (88). Zu einem anderen Ergebnis kam Francis et. al. im Jahr 2017. In einer Gruppe von 4291 Patientinnen mit einem T3, nodal-negativen Tumor konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Gruppe der Frauen nachgewiesen werden, die eine postoperative Strahlentherapie nach Mastektomie erhielten. Das Gesamtüberleben betrug in der Gruppe ohne Strahlentherapie nach zehn Jahren 67,4 % mit und 59,2 % ohne Strahlentherapie (89).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass gerade der Einfluss der Tumorgöße auf den Effekt einer Strahlentherapie nach Mastektomie weiterhin umstritten bleibt. Gerade in diesen Fällen bieten die Leitlinien eine wichtige Entscheidungsgrundlage zur Planung einer individualisierten Therapie. Da in den neuen S3-Leitlinien bereits ab einem niedrigen Nodalstatus die Indikation zur Strahlentherapie nach Mastektomie gestellt wird, bleibt kritisch zu bemerken, dass unter den Frauen mit einem Nodalstatus N3 das Ziel einer Leitlinienadhärenz von > 95 %, mit 93,8 % nicht erreicht wurde.

### ***Chemotherapie***

Die Chemotherapie bildet einen weiteren Baustein der systemischen Therapie beim Mammakarzinom. Sie kann die Mortalität beim primären Mammakarzinom um ein Drittel reduzieren (15). Auf Grund der teils erheblichen Nebenwirkungen ist diese Therapie jedoch nur dann indiziert, wenn das Rückfallrisiko stark erhöht ist.

Bezüglich der Empfehlungen zur Durchführung einer Chemotherapie beim Mammakarzinom gab es erhebliche Änderungen zwischen den Leitlinien von 2008 und 2012.

Die Durchführung einer Chemotherapie wurde 2008 bei allen Karzinomen mit einem hohen Rezidivrisiko bzw. bei mittlerem Rezidivrisiko und negativem Hormonrezeptornachweis empfohlen (12). Für beide Gruppen galt, dass eine Chemotherapie „immer indiziert“ war – was einer soll-Empfehlung entspricht. Daher wurde ein Anteil von mindestens 95 % erwartet. In der Gruppe der Karzinome mit hohem

Rezidivrisiko wurde dieser Zielbereich erreicht – in 97,1 % (95 % KI [89,3 - 100,0 %]) wurde eine Chemotherapie empfohlen. In der Gruppe der hormonrezeptornegativen Karzinome mit mittlerem Rezidivrisiko wurde in 86,2 % (95 % KI [72,0 - 97,0 %]) eine Chemotherapie empfohlen und somit der Zielbereich unterschritten.

Betrachtet man die Gruppe der hormonrezeptornegativen Karzinome mit mittlerem Rezidivrisiko genauer, fällt auf, dass hier große Unterschiede zwischen den Altersklassen festzustellen sind. In der Gruppe der Frauen unter 60 Jahren wurde in 100 % eine Chemotherapie empfohlen, bei den über 60-Jährigen war es nur 77,8 %.

Schon 2005 konnte bestätigt werden, dass durch eine Polychemotherapie das Rezidiv- und Sterberisiko gesenkt werden kann (75). Jedoch konnte auch nachgewiesen werden, dass dies vor allem für prämenopausale Patientinnen gilt und der Effekt bei Frauen unter 50 Jahren deutlich höher ist als bei Frauen über 50 Jahren (75). Hinzu kommt, dass in den meisten Fällen mit dem Alter auch die Komorbiditäten zunehmen und somit gegebenenfalls auch die Risiken einer Chemotherapie. Dies kann auch als Ursache für die niedrigere Leitlinienadhärenz bei Frauen > 60 Jahren in unserer Kohorte betrachtet werden. Als Ausblick wäre es an dieser Stelle interessant zu erheben, ob und wenn ja welche Komorbiditäten bei den betroffenen Patientinnen vorlagen.

Gerade die Therapie des Mammakarzinoms bei der älteren Patientin bleibt an vielen Stellen schlecht erforscht. Hauptsächlich muss bei Ihnen auf retrospektive Daten zurückgegriffen werden, da sie oft gar nicht oder zu nur einem kleinen Teil in Phase-I-Studien eingeschlossen werden. Gerade an diese Stelle wird klar, dass die Festlegung des Therapieregimens nicht nur abhängig von Prognose- und prädiktiven Faktoren, sondern insbesondere vom körperlichen Zustand und vor allem auch vom Wunsch der Patientin abhängig ist (90).

In der S3-Leitlinie von 2012 wurde eine Chemotherapie bei jungem Erkrankungsalter, einer schlechten Differenzierung des Gewebes (G3), Hormonrezeptornegativität, HER2/neu-Positivität oder im Fall eines triple-negativen Mammakarzinoms empfohlen. Bei HER2/neu-positiven und Tumoren mit dem Grading G3 lag eine „sollte“ Empfehlung vor. In der Gruppe der HER2/neu positiven Karzinome wurde in 95,0 %

(95 % KI [82,6 % - 100,0 %]) der Fälle und bei einem Grading G3 in 91,3 % (95 % KI [81,7 - 96,4 %]) eine Chemotherapie empfohlen und somit der Referenzbereich erreicht. Bei negativem Hormonrezeptor lag eine „soll“ Empfehlung vor. In dieser Gruppe lag die Leitlinienadhärenz bei 94,4 % (95 % KI [80,9 - 100,0 %]) und somit knapp unterhalb des erwarteten Referenzbereichs.

### ***Verwendete Wirkstoffe – Taxane und Anthrazykline***

Ein taxanhaltiges Regimen war laut den S3-Leitlinien im Fall eines positiven Nodalstatus durchzuführen (Empfehlungsgrad B). Ein positiven Nodalstatus liegt per definitionem sowohl in der Hochrisikogruppe als auch in der Gruppe mit mittlerem Rezidivrisiko und negativem Hormonrezeptor vor. In diesen beiden Gruppen wurde in 70,3 % die Verwendung eines Taxans empfohlen und somit der Zielbereich erreicht. In allen Chemotherapieregimen sollte laut S3-Leitlinie von 2008 ein Anthrazyklin enthalten sein (Empfehlungsgrad A). In der Hochrisikogruppe wurde in 91,2 % eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie empfohlen. In der Gruppe mit mittlerem Rezidivrisiko und negativem Hormonrezeptor wurde in 75,9 % die Verwendung eines Anthrazyklins empfohlen. Anthrazykline gehören weiterhin zu den am häufigsten eingesetzten Zytostatika in der Behandlung des Mammakarzinoms. Sie sind besonders wirksam, haben aber auch eine besonders hohe kardiale Toxizität (98). Diese Toxizität ist auf die Bindung von Anthrazyklinen an die Topoisomerase zurückzuführen, was über eine DNA Schädigung zu kardialen Schäden führen kann (99). Gleichzeitig sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiterhin die häufigste Todesursache von Männern und Frauen in Deutschland. Auch in der untersuchten Kohorte kann somit von einer hohen Prävalenz ausgegangen werden (100). Beim Abwägen zwischen Nutzen und Risiken einer Chemotherapie spielt daher das kardiovaskuläre Risikoprofil eine große Rolle. Sollte das kardiovaskuläre Risiko durch eine Chemotherapie größer sein als der Nutzen der Behandlung, kann hier ein wichtiger Grund zur Abweichung von den Leitlinien vermutet werden. Zudem ist hierin auch einer der Gründe zu vermuten, warum bzgl. des Einsatzes von Anthrazyklinen in den Leitlinien von 2012 keine konkreten Empfehlungen mehr zu finden sind. Ab 2012 gilt für alle Indikationen zur Chemotherapie, dass der Einsatz eines Taxans empfohlen wurde. Diese Empfehlung wurde in der Gruppe mit einem schlecht differenzierten Tumorgewebe (G3)

in 91,4 % umgesetzt und somit der Referenzbereich knapp verfehlt. Bei den HER2/neu-positiven bzw. Hormonrezeptornegativen Tumoren wurden die Empfehlungen der Leitlinie bzgl. der adjuvanten Verwendung eines Taxans zu 100 % umgesetzt.

#### 4.4 Stärken, Limitationen, Ausblick

Mit  $n = 831$  ausgewerteten Fällen wird in dieser Arbeit eine große Kohorte aus einer Region untersucht, die sowohl urbane als auch ländliche Gegenden umfasst und mit einer Bevölkerung von ca. 500.000 Menschen bevölkerungsstark ist. Durch den langen Beobachtungszeitraum wird ein Zeitraum von kurz nach der Einführung des Mammographie-Screenings im Jahr 2006 bis zur dauerhaften Etablierung abgebildet. Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist es, dass sie gewissermaßen die Schnittstelle zwischen erfolgter Diagnostik im Mammographie Screening und der anschließenden Therapie außerhalb des Mammographie Screenings betrachtet.

Limitierend bleibt in dieser Arbeit, dass nur darüber Aussagen gemacht werden können, welche Therapie empfohlen wurde aber nicht darüber, welche Therapie schließlich durchgeführt wurde (z.B. die Wirkstoffe der antihormonellen Therapie). Dafür wäre ein prospektives Studiendesign erforderlich, welches die Patientinnen von der Diagnose des Mammakarzinoms im MSP bis zum Ende der Therapie begleitet. Somit könnten individuelle Gründe für Leitlinienabweichungen festgestellt werden. Zudem könnte der direkte Effekt einer Erkennung der Erkrankung in möglichst frühen Stadien und die daraus resultierende, weniger aggressive Therapie auf das Langzeit- bzw. rezidivfreie Überleben evaluiert werden. Hierfür wäre ein Follow-up der Patientinnen über einen langen Zeitraum notwendig. Zur Erhebung dieser Daten wäre eine interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtig. Ob diese Art der Untersuchung mit einer ähnlich großen Kohorte zu realisieren wäre, bleibt fraglich.

Darüber hinaus wäre eine weitere Ergänzung der Daten z. B. mit biologischen Markern wie Ki67 oder der Nachweis von Tumorzellen im venösen oder lymphatischen Gefäßsystem möglich. Bezüglich des populationsbezogenen Vergleichs könnten auch weitere tumorspezifische Daten wie der Hormonrezeptor- oder HER2/neu-Status aus den Daten des EKN abgerufen und mit denen des MSP verglichen werden.

Ein direkter Vergleich der Leitlinienadhärenz der Therapieempfehlungen zwischen Patientinnen, die inner- und außerhalb des MSP ein Mammakarzinom diagnostiziert bekamen, wäre interessant. Die Leitlinienadhärenz könnte hierbei ebenfalls als Qualitätsindikator dienen und Aufschluss darüber geben, ob sich die Qualität der Therapieempfehlungen inner- und außerhalb des MSP unterscheidet.

Aufgrund des beobachteten Zeitraums (2008 – 2015) ist auch die Aktualität kritisch zu betrachten. Gerade durch die regelmäßige Überarbeitung der S3-Leitlinienempfehlungen wäre ein Vergleich aktueller Daten mit der neusten Version der Leitlinie zur Beurteilung der derzeitigen Leitlinienadhärenz sinnvoll.

## 5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Arbeit untersuchte die Therapieempfehlungen von 831 Patientinnen, denen zwischen 2008 und 2015 im Mammographie Screening Hildesheim ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Die Konformität mit den S3-Leitlinien wurde anhand erstellter Variablen überprüft und in Referenzbereiche eingeordnet. Die Leitlinienadhärenz diente als Surrogatparameter zur Überprüfung der Versorgungsqualität. Zusätzlich wurden die Daten mit denen des Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen (EKN) verglichen.

Ein höherer Anteil an kleinen und nodalnegativen Tumoren sowie an in-situ Karzinomen wurde in der gescreenten Kohorte nachgewiesen. Dies könnte Vorteile für das Gesamtüberleben und weniger Aggressive Therapien (z. B. Verzicht auf eine Chemotherapie bieten. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass ein Teil der in-situ Karzinome klinisch nicht apparent geworden wären. Auffällig war der hohe Anteil an antihormonellen Therapien bei in-situ Karzinomen, vor allem bei jüngeren Patientinnen. Da der Nutzen dieser Therapie noch unklar ist, bleibt dies eine individuelle Therapieentscheidung.

Eine Leitlinienadhärenz von > 95 % wurde bei antihormoneller Therapie für hormonrezeptorpositive sowie bei Antikörpertherapie bei HER2/neu-positiven Karzinomen nachgewiesen. Bei den Chemotherapieempfehlungen gab es die größten Leitlinienänderungen. Während der Referenzbereich für Hochrisikogruppen erreicht wurde, blieb er bei Patientinnen mit mittleren Rezidivrisiko und negativem Hormonrezeptor unerfüllt. Jüngeren Frauen wurde eine Chemotherapie häufiger empfohlen, was aufgrund der höheren Wirksamkeit in dieser Gruppe nachvollziehbar ist. Bei den empfohlenen Wirkstoffen wurde der Einsatz eines Anthrazyklins bis 2012 seltener empfohlen als erwartet. In der Kardiotoxizität dieser Wirkstoffgruppe und der gleichzeitig hohen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung kann ein Grund hierfür vermutet werden. Ab 2012 sprachen die Leitlinien schließlich eine klare Empfehlung zum Einsatz eines taxanhaltigen Regimens aus; hier wurde der Referenzbereich bei HER2/neu-positiven und hormonrezeptornegativen Tumoren erreicht und bei Tumoren mit einem Grading G3 knapp unterschritten.

Ein Anstieg neoadjuvanter Therapieempfehlungen wurde im zeitlichen Verlauf beobachtet, was zu mehr brusterhaltenden Therapien und einem besseren ereignisfreien Überleben führen könnte.

Bei der Strahlentherapie nach BET wurde eine sehr hohe Leitlinienadhärenz, besonders bei jungen Patientinnen, festgestellt. Hierdurch kann das lokale Rückfallrisiko gesenkt werden. Nach Mastektomie wurde der Referenzbereich bei großen Primärtumoren (> T3) erreicht, jedoch bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen knapp unterschritten. Da der Nodalstatus sehr aussagekräftig bzgl. des Gesamtüberlebens ist, besteht hier Verbesserungsbedarf.

Hinsichtlich der operativen Therapie ließ sich ein sehr hoher Anteil an R0-Resektionen und ein deutlich höherer Anteil an BETs im Vergleich zu Mastektomien nachweisen. In unseren Daten ließen sich Assoziationen zwischen dem Alter und der bestimmter Therapieempfehlungen finden. Über die Versorgung von älteren Patientinnen mit Mammakarzinom ist weiterhin wenig bekannt. Hier ist eine Intensivierung der Forschung notwendig, um eine mögliche Unterversorgung oder im Alter veränderte Therapiebedürfnisse zu identifizieren.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die entsprechenden Referenzbereiche zumeist erreicht bzw. nur sehr knapp unterschritten wurden. Die Teilnahme am MSP kann also eine qualitätsgesicherte Diagnostik, aber auch die Planung einer leitliniengerechten und somit hochwertigen Therapie für alle betroffenen Patientinnen ermöglichen.

Die Abweichung von Leitlinien lässt sich vielfältig erklären. Aufschlussreich wären Studien, die die Gründe für die Abweichungen genau erfassen und die Umsetzung der Therapieempfehlungen überprüfen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, u. a. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [Internet]. Robert Koch-Institut; 2021 Nov [zitiert 23. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/9042>
2. Rhiem K, Schmutzler RK. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Onkol.* März 2015;21(3):202–210.
3. Elbachiri M, Fatima S, Bouchbika Z, Benchekroun N, Jouhadi H, Tawfiq N, u. a. [Breast cancer in men: about 40 cases and literature review]. *Pan Afr Med J.* 2017;28:287.
4. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer.* August 2020;147(3):709–718.
5. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015. 2015 [zitiert 24. Oktober 2018]; Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=4119>
6. Kääb-Sanyal V, Hand E. Jahresbericht Evaluation 2015, Deutsches Mammographie Screening Programm, Hrsg.: Kooperationsgemeinschaft Mammographie. 2015.
7. Eucker J, Habel P, Possinger K. Metastasiertes Mammakarzinom Differenzierte, möglichst zielgerichtete medikamentöse Therapie. *Onkol.* Juni 2013;19(6):487–493.
8. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html) [zitiert 31. Oktober 2018]
9. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, u. a. Breast Cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 5. Februar 2009;360(6):573–87.
10. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017

11. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* April 2011;61(2):69–90.
12. Kreienberg R, Office des Leitlinienprogramms Onkologie, Herausgeber. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. Germering/München: Zuckschwerdt; 2012. S. 382
13. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, u. a. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* Mai 2003;72(5):1117–30.
14. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* Oktober 2010;60(5):277–300.
15. Baltzer J, Herausgeber. Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: das komplette Praxiswissen in einem Band ; 321 Tabellen. Kart. Sonderausg. Stuttgart: Thieme; 2004. S. 748
16. Tumorzentrum München T, Bauerfeind I, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH für Medizin u. Naturwissensch. Mammakarzinome Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2017.
17. Bauerfeind I, Tumorzentrum München, Herausgeber. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 12. überarb. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2009. S. 346
18. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer, Herausgeber. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. S. 309
19. Elston CW, 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.* November 1991;19(5):403–410.
20. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* Februar 2010;11(2):174–183.
21. Heywang-Köbrunner SH, Möhring D, Hacker A. Bildgebende und interventionelle Mammadiagnostik. *Onkol.* Mai 2008;14(5):478–489.

22. Kreienberg R, Herausgeber. Mammakarzinom, interdisziplinär: mit 103 Tabellen. 4. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2010.S. 398
23. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* Juni 1999;S.348–351.
24. Haggard M. The relationship between evidence and guidelines. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* Oktober 2007;137(4 Suppl):S.72-77.
25. Mucbe-Borowski C, Kopp I. Wie eine Leitlinie entsteht. *Z Für Herz-Thorax-Gefäßchirurgie.* August 2011;25(4):S.217–223.
26. Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. Germering: Zuckschwerdt; 2013.
27. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. Oktober 2005;23(30):S.7512
28. Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathol.* Mai 1987;8(3):138–140.
29. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, u. a. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 12. Januar 2012;366(2):109–119.
30. Kreienberg R, Informationszentrum für Standards in der Onkologie, Herausgeber. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008. Germering/München: Zuckschwerdt; 2008. S. 298
31. Alaofi RK, Nassif MO, Al-Hajeili MR. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer: Review of the literature. *Avicenna J Med.* September 2018;8(3):S.67–77.
32. Programmbeschreibung.pdf [Internet]. [zitiert 24. Oktober 2018]. Verfügbar unter: <http://fachservice.mammo-programm.de/download/Programmbeschreibung.pdf>

33. Malek D, Rabe P. Jahresbericht Evaluation 2005-2007, Deutsches Mammographie Screening Programm, Hrsg.: Kooperationsgemeinschaft Mammographie.
34. KBV. Versorgung im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening [Internet]. 2020. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/09.2\\_Mammographie.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/09.2_Mammographie.pdf)
35. Wöckel A, Kurzeder C, Geyer V, Novasphenny I, Wolters R, Wischnewsky M, u. a. Effects of guideline adherence in primary breast cancer--a 5-year multi-center cohort study of 3976 patients. *Breast Edinb Scotl.* April 2010;19(2):120–127.
36. Varga D, Wischnewsky M, Atassi Z, Wolters R, Geyer V, Strunz K, u. a. Does guideline-adherent therapy improve the outcome for early-onset breast cancer patients? *Oncology.* 2010;78(3–4):189–195.
37. Pursche T, Hedderich M, Heinrichs A, Baumann K, Banz-Jansen C, Rody A, u. a. Guideline Conformity Treatment in Young Women with Early-Onset Breast Cancer in Germany. *Breast Care.* 2014;9(5):1–1.
38. Wolters R, Wöckel A, Wischnewsky M, Kreienberg R. Auswirkungen leitlinienkonformer Therapie auf das Überleben von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen.* Januar 2011;105(6):468–475.
39. LSN-Online, die größte regionalstatistische Datenbank Deutschlands Statistik-Regional-Niedersachsen [Internet]. [zitiert 14. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www1.nls.niedersachsen.de/statistik/default.asp>
40. Fachservice, Qualitätssicherung . [zitiert 14. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://fachservice.mammo-programm.de/fortbildungsangebote/qualitaetssicherung>
41. Wallwiener D, Bamberg M, Jonat W, Kreienberg R, Brucker S. Zertifizierte multidisziplinäre Brustzentren: Ein Implementierungsprojekt der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Partnerschaft mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkol.* März 2010;43(3):205–215.

42. Eusoma. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer*. Dezember 2000;36(18):2288–2293.
43. Hellerhoff K. Zertifizierung von Brustzentren. *Radiol*. Oktober 2011;51(10):868–875.
44. Wilson ARM, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claassen S, Decker T, u. a. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer*. November 2013;49(17):3579–3587.
45. the Steering Committee, Brucker SY, Schumacher C, Sohn C, Rezai M, Bamberg M, u. a. Benchmarking the quality of breast cancer care in a nationwide voluntary system: the first five-year results (2003–2007) from Germany as a proof of concept. *BMC Cancer*. Dezember 2008;8(1):358.
46. Golledge J, Wiggins JE, Callam MJ. Effect of surgical subspecialization on breast cancer outcome: Effect of surgical subspecialization on breast cancer outcome. *Br J Surg*. 1. Oktober 2000;87(10):1420–1425.
47. Kreienberg R, Wöckel A, Wischnewsky M. Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients. *The Breast*. August 2018;40: 54–59.
48. for the Brenda study group, Schwentner L, Wöckel A, König J, Janni W, Ebner F, u. a. Adherence to treatment guidelines and survival in triple-negative breast cancer: a retrospective multi-center cohort study with 9156 patients. *BMC Cancer* [Internet]. Dezember 2013 [zitiert 7. Dezember 2016];13(1). Verfügbar unter: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-487>
49. Waldmann A, Pritzkeleit R, Raspe H, Katalinic A. Guideline-compatible treatment of breast cancer patients: the status quo in schleswig-holstein. *Dtsch Arzteblatt Int*. Mai 2008;105(18):337–343.
50. Elwyn G, Frosch D, Rollnick S. Dual equipoise shared decision making: definitions for decision and behaviour support interventions. *Implement Sci IS*. 18. November 2009;4:75.
51. Koch-Institut R, Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019 [zitiert 6. August 2020]; Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/6012>

52. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, u. a. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 19. Februar 2005;365(9460):671–679.
53. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* Juni 2001;27(3):137–142.
54. Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, u. a. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* Juli 2006;4 Suppl 3:S1-22; quiz S23-24.
55. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, u. a. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. Juni 2010;28(16):2784–2795.
56. Weigel S, Hense HW, Heidrich J, Berkemeyer S, Heindel W, Heidinger O. Digital Mammography Screening: Does Age Influence the Detection Rates of Low-, Intermediate-, and High-Grade Ductal Carcinoma in Situ? *Radiology.* März 2016;278(3):707–713.
57. Weigel S, Heindel W, Heidinger O, Berkemeyer S, Hense HW. Digital mammography screening: association between detection rate and nuclear grade of ductal carcinoma in situ. *Radiology.* April 2014;271(1):38–44.
58. Lampejo OT, Barnes DM, Smith P, Millis RR. Evaluation of infiltrating ductal carcinomas with a DCIS component: correlation of the histologic type of the in situ component with grade of the infiltrating component. *Semin Diagn Pathol.* August 1994;11(3):215–222.
59. Leitlinienprogramm Onkologie L, Wöckel A, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH für Medizin u. Naturwissenschaft. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2018.

60. The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, u. a. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review: A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England) October 2012. *Br J Cancer*. Juni 2013;108(11):2205–2240.
61. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol*. April 1988;15(2 Suppl 1):20–25.
62. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Oktober 2012;23:vii11–9.
63. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, u. a. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 23. September 2019;5(1):66.
64. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, u. a. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol*. März 2014;88(3):553–564.
65. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 1. April 2009;27(10):1615–1620.
66. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, u. a. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. Dezember 2010;46(18):3219–3232.
67. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, Brown H, Reed MWR. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer*. April 2004;90(8):1486–1491.
68. Basu NN, Hodson J, Chatterjee S, Gandhi A, Wisely J, Harvey J, u. a. The Angelina Jolie effect: Contralateral risk-reducing mastectomy trends in patients at increased risk of breast cancer. *Sci Rep*. 2. Februar 2021;11(1):2847.

69. Woeckel A, Kreienberg R. First Revision of the German S3 Guideline ;Diagnosis, Therapy, and Follow-Up of Breast Cancer; Breast Care. 2008;3(2):82–86.
70. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, u. a. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). J Clin Oncol. Juni 2005;23(16\_suppl):513–513.
71. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, u. a. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet. Januar 2010;375(9712):377–384.
72. Brunßen A, Weigel S, Heindel W. Häufigkeit neoadjuvanter Therapien im regulären Folgerunden Screening und Dokumentationsstand der klinisch-bildgebenden Tumorgröße. In Congress Center München; 2020 [zitiert 10. September 2020]. S. s-0040-1710609. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1710609>
73. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, u. a. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. Mai 2014;15(6):640–7.
74. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, u. a. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet. März 2013;381(9869):805–816.
75. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet. Mai 2005;365(9472):1687–1717.

76. Truin W, Voogd AC, Vreugdenhil G, van der Heiden-van der Loo M, Siesling S, Roumen RM. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Ann Oncol*. November 2012;23(11):2859–2865.
77. Jacobs C, Clemons M, Addison C, Robertson S, Arnaout A. Issues Affecting the Loco-regional and Systemic Management of Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Breast J*. Januar 2016;22(1):45–53.
78. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, u. a. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *The Lancet*. Juni 1999;353(9169):1993–2000.
79. Cuzick J, Sestak I, Pinder S, Ellis I, Hackshaw A, Bundred N, u. a. Beneficial Effect of Tamoxifen for Women with DCIS: Long-Term Results from the UK/ANZ DCIS Trial in Women with Locally Excised DCIS. In: *General Session Abstracts [Internet]*. American Association for Cancer Research; 2009 [zitiert 27. Oktober 2021]. S. 34–34. Verfügbar unter: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.SABCS-09-34>
80. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Breast Cancer Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 17. Oktober 2012 [zitiert 16. September 2020]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007847.pub2>
81. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, u. a. Adjuvant Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor–Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol*. 20. April 2012;30(12):1268–1273.
82. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, u. a. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 6. Oktober 2011;365(14):1273–1283.

83. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, u. a. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*. März 2017;389(10075):1195–1205.
84. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, u. a. Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2. September 2004;351(10):963–970.
85. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. März 2015;16(3):266–273.
86. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, u. a. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. Dezember 2017;12(1):60.
87. Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, u. a. DEGRO Practical Guidelines for Radiotherapy of Breast Cancer II: Postmastectomy Radiotherapy, Irradiation of Regional Lymphatics, and Treatment of Locally Advanced Disease. *Strahlenther Onkol*. Juli 2008;184(7):347–353.
88. Elmore L, Deshpande A, Daly M, Margenthaler JA. Postmastectomy radiation therapy in T3 node-negative breast cancer. *J Surg Res*. November 2015;199(1):90–96.
89. Francis SR, Frandsen J, Kokeny KE, Gaffney DK, Poppe MM. Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers. *The Breast*. April 2017;32:156–161.
90. Sun J, Chia S. Adjuvant chemotherapy and HER-2-directed therapy for early-stage breast cancer in the elderly. *Br J Cancer*. Januar 2017;116(1):4–9.
91. Kopp I, Rahn K-H (2015) Leitlinien in der klinischen Praxis – erkennen, worauf es ankommt. *Bayer Arztebl 1* (im Druck).

92. Wöckel A, Varga D, Atassi Z, et al. Impact of guideline conformity on breast cancer therapy: results of a 13-year retrospective cohort study. *Onkologie*. 2010;33(1-2):21-28.
93. Barnes B, Kraywinkel K. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2017. doi:10.17886/EpiBull-2017-005.
94. Wörmann B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment. *Med Monatsschr Pharm*. 2017 Feb;40(2):55-64.
95. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Kennzahlauswertung 2020, Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren, Auditjahr 2019, Kennzahlenjahr 2018, Version e-A1-de; Stand 20.07.2020. [Internet]. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; 2020 [zitiert 2024 Jul 7]. Verfügbar von: [https://www.onkoziert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/07/qualitaetsindikatoren\\_brustkrebs\\_2020-A1\\_200720.pdf?v=14424184](https://www.onkoziert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/07/qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2020-A1_200720.pdf?v=14424184)
96. Zeng C, Wen W, Morgans AK, Pao W, Shu XO, Zheng W. Disparities by Race, Age, and Sex in the Improvement of Survival for Major Cancers: Results From the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program in the United States, 1990 to 2010. *JAMA Oncol*. 2015 Sep;1(6):88-96. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2573.
97. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am 07.07.2024)
98. Cardoso, F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol*. 2019;30:1194-1220.
99. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Feb;31(1):63-75.

100. Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Jahrbuch 2017. [Internet]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2017 [zitiert 2024 Jul 7].

Verfügbar

unter: [https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHef\\_t\\_derivate\\_00030839/2120400157004\\_korr10032017.pdf](https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHef_t_derivate_00030839/2120400157004_korr10032017.pdf)

## 7. Anhang

## a. Tabellen

Tab. A1: Ausdehnung des Primärtumors (T) nach Altersklassen (n = 829)

<b>Altersklasse</b>	<b>Tis</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>Tx</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p - Wert</b>
1	53 (25,8 %)	115 (56,1 %)	33 (16,1 %)	4 (2,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	205 (100,0 %)	0,005
2	38 (20,2 %)	123 (65,4 %)	20 (10,6 %)	2 (1,1 %)	3 (1,6 %)	2 (1,1 %)	188 (100,0 %)	
3	50 (21,2 %)	137 (58,2 %)	44 (18,7 %)	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)	236 (100,0 %)	
4	27 (13,5 %)	135 (67,5 %)	27 (13,5 %)	6 (3,0 %)	0 (0,0 %)	5 (2,5 %)	200 (100,0 %)	

Tab. A2: Nodalstatus (N) nach Altersklassen (n = 830)

<b>Altersklasse</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>Nx</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p - Wert</b>
1	174 (84,4 %)	23 (11,2 %)	6 (2,9 %)	3 (1,5 %)	0 (0,0 %)	206 (100,0 %)	0,303
2	159 (84,6 %)	17 (9,1 %)	4 (2,1 %)	4 (2,1 %)	4 (2,1 %)	188 (100,0 %)	
3	190 (80,5 %)	36 (15,3 %)	7 (2,9 %)	3 (1,3 %)	0 (0,0 %)	236 (100,0 %)	
4	162 (81,0 %)	26 (13,0 %)	5 (2,5 %)	3 (1,5 %)	4 (2,0 %)	200 (100,0 %)	

Tab. A3: Fernmetastasen (M) nach Altersklassen (n = 830)

<b>Altersklasse</b>	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>Mx</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p - Wert</b>
1	205 (99,5 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	206 (100,0 %)	0,671
2	183 (97,3 %)	2 (1,1%)	3 (1,6 %)	188 (100,0 %)	
3	230 (97,5 %)	5 (2,1 %)	1 (0,4 %)	236 (100,0 %)	
4	196 (81,0 %)	0 (0,0 %)	4 (2,0 %)	200 (100,0 %)	

Tab. A4: Grading (G) nach Altersklassen (n = 830)

<b>Altersklasse</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>Gx</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p - Wert</b>
1	48 (23,3 %)	107 (51,9 %)	51 (24,8 %)	0 (0,0 %)	206 (100,0 %)	0,001
2	38 (20,2 %)	107 (56,9 %)	42 (22,3 %)	1 (0,5 %)	188 (100,0 %)	
3	22 (9,3 %)	150 (63,3 %)	64 (27,1 %)	0 (0,0 %)	236 (100,0 %)	
4	20 (10,0 %)	126 (63,0 %)	52 (26,0 %)	2 (1,0 %)	200 (100,0 %)	

Tab. A5: UICC Stadien nach Altersklassen (n = 820)

<b>Altersklasse</b>	<b>Stad. 0</b>	<b>Stad. 1</b>	<b>Stad. 2</b>	<b>Stad. 3</b>	<b>Stad. 4</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p- Wert</b>
1	52 (25,2 %)	99 (48,1 %)	44 (21,4 %)	11 (5,3 %)	0 (0,0 %)	206 (100,0 %)	0,310
2	38 (20,5 %)	102 (55,1 %)	34 (10,6 %)	8 (1,1 %)	3 (1,6 %)	185 (100,0 %)	
3	49 (20,9 %)	116 (49,6 %)	56 (23,9 %)	10 (4,3 %)	3 (1,3 %)	234 (100,0 %)	
4	28 (14,4 %)	110 (56,4 %)	42 (21,5 %)	13 (6,7 %)	2 (0,0 %)	195 (100,0 %)	

Tab. A6: Populationsvergleich von Daten des EKN und des Mammographie Screening Hildesheim

		<b>Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (%)</b>	<b>Mammographie Screening Hildesheim (%, [95 % KI])</b>
<b>2008</b>			<b>n = 124</b>
<b>T</b>	Tis	10,7 %	23 (18,5 %), [12,0 % - 25,8 %]
	T1	48,4 %	76 (75,2 %), [66,4 - 82,8 %]
	T2	31,4 %	19 (18,8 %), [11,5 - 26,7 %]
	T3	4,5 %	4 (3,2 %), [0,9 - 8,2 %]
	T4	5,0 %	2 (1,6 %), [0,0 - 5,0 %]
	Tx	10,7 %	0 (0,0 %)
<b>N</b>	N0	60,9 %	103 (83,1 %), [76,5 - 89,4 %]
	N1	20,5 %	15 (12,1 %), [6,6 - 18,3 %]
	N2	5,6 %	3 (2,4 %), [0,0 - 5,6 %]
	N3	5,3 %	3 (2,4 %), [0,0 - 5,4 %]
	Nx	7,7 %	0 (0,0 %)
<b>M</b>	M0	81,6 %	124 (100,0 %), [100,0 - 100,0 %]
	M1	4,6 %	0 (0,0 %)
	Mx	13,8 %	0 (0,0 %)
<b>G</b>	G1	13,4 %	12 (9,7 %), [4,7 - 15,3 %]
	G2	60,3 %	87 (70,2 %), [61,8 - 77,9 %]
	G3	22,1 %	25 (20,2 %), [13,6 - 27,7 %]
	Gx	4,2 %	0,0 %
<b>2009</b>			<b>n = 107</b>
<b>T</b>	Tis	11,3 %	25 (23,4 %), [15,4 - 31,8 %]
	T1	47,3 %	61 (74,4 %), [64,5 - 83,1 %]
	T2	31,7 %	15 (18,3 %), [10,3 - 27,0 %]
	T3	4,9 %	1 (1,2 %), [0,0 - 3,8 %]
	T4	5,2 %	0 (0,0 %)
	Tx	11,0 %	5 (6,1 %), [1,3 - 12,0 %]
<b>N</b>	N0	61,0 %	88 (82,2 %), [74,5 - 88,9 %]
	N1	20,9 %	9 (8,4 %), [3,8 - 14,3 %]
	N2	6,0 %	3 (2,8 %), [0,0 - 6,6 %]

	N3	4,9 %	1 (0,9 %), [0,0 - 3,1 %]
	Nx	7,2 %	6 (5,6 %), [1,7 - 10,3 %]
<b>M</b>	M0	84,2 %	99 (92,5 %), [86,7 - 97,1 %]
	M1	3,7 %	2 (1,9 %), [0,0 - 5,0 %]
	Mx	12,1 %	6 (5,6 %), [1,9 - 10,9 %]
<b>G</b>	G1	14,9 %	13 (12,1 %), [5,8 - 18,8 %]
	G2	57,7 %	66 (61,7 %), [52,0 - 70,9 %]
	G3	24,3 %	28 (26,2 %), [18,0 - 35,0 %]
	Gx	3,1 %	0,0 %
<b>2010</b>			<b>n = 109</b>
<b>T</b>	Tis	9,6 %	19 (17,4 %), [10,3 - 24,8 %]
	T1	42,2 %	73 (81,1 %), [72,4 - 88,5 %]
	T2	31,2 %	16 (17,8 %), [10,5 - 26,4 %]
	T3	5,0 %	1 (1,1 %), [0,0 - 3,9 %]
	T4	5,4 %	0 (0,0 %)
	Tx	16,0 %	0 (0,0 %)
<b>N</b>	N0	60,7 %	96 (88,1 %), [81,7 - 94,3 %]
	N1	21,3 %	10 (9,2 %), [3,5 - 15,1 %]
	N2	5,5 %	1 (0,9 %), [0,0 - 2,9 %]
	N3	5,1 %	2 (1,8 %), [0,0 - 4,7 %]
	Nx	7,4 %	0 (0,0 %)
<b>M</b>	M0	82,9 %	109 (100,0 %), [100,0 - 100,0 %]
	M1	4,2 %	0 (0,0 %)
	Mx	12,9 %	0 (0,0 %)
<b>G</b>	G1	13,6 %	10 (9,2 %), [4,1 - 14,7 %]
	G2	54,8 %	70 (64,2 %), [55,7 - 73,2 %]
	G3	28,1 %	29 (26,6 %), [18,4 - 34,9 %]
	Gx	3,5 %	0,0 %
<b>2011</b>			<b>n = 90</b>
<b>T</b>	Tis	9,6 %	23 (25,6 %), [16,7 - 35,4 %]
	T1	44,0 %	55 (82,1 %), [72,0 - 90,9 %]
	T2	30,1 %	11 (16,4 %), [7,9 - 25,7 %]
	T3	5,5 %	0 (0,0 %)
	T4	4,9 %	1 (1,5 %), [0,0 - 4,6 %]

	Tx	15,5 %	0 (0,0 %)
<b>N</b>	N0	63,2 %	77 (85,6 %), [78,6 % - 92,8 %]
	N1	20,4 %	11 (12,2 %), [5,8 - 19,3 %]
	N2	5,1 %	1 (1,1 %), [0,0 - 3,6 %]
	N3	3,5 %	1 (1,1 %), [0,0 - 3,7 %]
	Nx	7,8 %	0 (0,0 %)
<b>M</b>	M0	81,4 %	89 (98,9 %), [96,1 - 100,0 %]
	M1	3,9 %	0 (0,0 %)
	Mx	14,7 %	1 (1,1 %), [0,0 - 3,9 %]
<b>G</b>	G1	13,0 %	18 (20,0 %), [11,7 - 28,7 %]
	G2	54,3 %	56 (62,2 %), [52,9 - 71,8 %]
	G3	28,3 %	16 (17,8 %), [10,2 - 26,3 %]
	Gx	4,2 %	0 (0,0 %)

**2012****n = 102**

<b>T</b>	Tis	9,2 %	22 (21,6 %), [14,1 - 29,4 %]
	T1	42,9 %	60 (75,0 %), [65,3 - 84,8 %]
	T2	31,7 %	18 (22,5 %), [13,3 - 32,0 %]
	T3	5,1 %	1 (1,3 %), [0,0 - 4,2 %]
	T4	5,2 %	0 (0,0 %)
	Tx	15,2 %	1 (1,3 %), [0,0 - 4,2 %]
<b>N</b>	N0	62,1 %	80 (78,4 %), [70,3 - 85,7 %]
	N1	21,7 %	10 (9,8 %), [4,3 - 16,0 %]
	N2	6,3 %	9 (8,8 %), [3,9 - 14,9 %]
	N3	3,5 %	2 (2,0 %), [0,0 - 5,0 %]
	Nx	6,4 %	1 (1,0 %), [0,0 - 3,3 %]
<b>M</b>	M0	82,7 %	99 (97,1 %), [93,3 - 100,0 %]
	M1	5,0 %	2 (2,0 %), [0,0 - 5,0 %]
	Mx	12,3 %	1 (1,0 %), [0,0 - 3,4 %]
<b>G</b>	G1	13,0 %	18 (20,0 %), [11,7 - 28,7 %]
	G2	53,7 %	56 (62,2 %), [52,9 - 71,8 %]
	G3	29,7 %	16 (17,8 %), [10,2 - 26,3 %]
	Gx	3,6 %	0 (0,0 %)

<b>2013</b>		<b><i>n</i> = 95</b>	
<b><i>T</i></b>	Tis	9,7 %	23 (24,2 %), [15,9 - 33,6 %]
	T1	43,0 %	54 (56,8 %), [46,8 - 66,3 %]
	T2	32,3 %	17 (17,9 %), [10,6 - 25,6 %]
	T3	5,2 %	1 (1,1 %), [0,0 - 3,6 %]
	T4	5,4 %	0 (0,0 %)
	Tx	14,2 %	0 (0,0 %)
<b><i>N</i></b>	N0	62,1 %	78 (82,1 %), [73,9 - 89,1 %]
	N1	21,7 %	14 (14,7 %), [8,2 - 21,9 %]
	N2	6,3 %	2 (2,1 %), [0,0 - 5,4 %]
	N3	3,5 %	1 (1,1%), [0,0-3,5%]
	Nx	6,4 %	0 (0,0 %)
<b><i>M</i></b>	M0	82,7%	95 (100,0 %), [100,0 - 100,0 %]
	M1	5,0 %	0 (0,0 %)
	Mx	12,3 %	0 (0,0 %)
<b><i>G</i></b>	G1	13,0 %	20 (21,1 %), [13,0 - 29,9 %]
	G2	52,9 %	50 (52,6 %), [42,7 - 62,8 %]
	G3	30,7 %	25 (26,3 %), [17,0 - 35,3 %]
	Gx	3,4 %	0 (0,0 %)
<b>2014</b>		<b><i>n</i> = 80</b>	
<b><i>T</i></b>	Tis	9,5 %	11 (13,8 %), [6,4 - 22,2 %]
	T1	43,1 %	53 (66,3 %), [55,8 - 76,7 %]
	T2	31,4 %	12 (15,0 %), [7,8 - 23,3 %]
	T3	5,7 %	3 (3,8 %), [0,0 - 8,6 %]
	T4	5,0 %	1 (1,3 %), [0,0 - 4,1 %]
	Tx	14,9 %	0 (0,0 %)
<b><i>N</i></b>	N0	63,8 %	63 (78,8 %), [69,4 - 87,8 %]
	N1	20,3 %	14 (17,5 %), [9,0 - 26,0 %]
	N2	5,1 %	3 (3,8 %), [0,0 - 8,6 %]
	N3	3,4 %	0 (0,0 %)
	Nx	7,4 %	0 (0,0 %)
<b><i>M</i></b>	M0	82,8 %	78 (97,5 %), [93,6 - 100,0 %]
	M1	4,4 %	2 (2,5 %), [0,0 - 6,4 %]
	Mx	12,8 %	0 (0,0 %)
<b><i>G</i></b>	G1	13,0 %	15 (18,8 %), [10,6 - 27,8 %]

G2	52,9 %	42 (52,2%), [41,1-63,4%]
G3	30,7 %	23 (28,7%), [19,4-38,8%]
Gx	3,4 %	0 (0,0%)

<b>2015</b>		<b>n = 124</b>	
<b>T</b>	Tis	8,6 %	23 (17,9 %), [11,3 - 24,6 %]
	T1	42,0 %	78 (63,4 %), [54,5 - 71,9 %]
	T2	32,2 %	17 (13,8 %), [8,0 - 20,3 %]
	T3	6,1 %	3 (2,4 %), [0,0 - 5,6 %]
	T4	5,8 %	1 (0,8 %), [0,0 - 2,5 %]
	Tx	14,0 %	2 (1,6 %), [0,5 - 4,3 %]
<b>N</b>	N0	62,5 %	100 (80,6 %), [73,3 - 87,5 %]
	N1	20,9 %	19 (15,3%), [9,5 - 22,4 %]
	N2	5,4 %	1 (0,8 %), [0,0 - 2,8 %]
	N3	3,6 %	3 (2,4 % [0,0 - 5,4 %]
	Nx	7,6 %	1 (0,8 %) [0,0 - 2,5 %]
<b>M</b>	M0	75,7 %	122 (98,4 %), [95,7 - 100,0 %]
	M1	6,4 %	1 (0,8 %), [0,0 - 2,6 %]
	Mx	17,9 %	1 (0,8 %), [0,0 - 2,6 %]
<b>G</b>	G1	9,0 %	25 (20,2 %), [13,0 - 27,6 %]
	G2	50,2 %	61 (49,2 %), [40,2 - 58,3 %]
	G3	34,5 %	36 (29,0 %), [21,0 - 37,5 %]
	Gx	6,3 %	2 (1,6 %), 0,0-4,2 % [0,0 - 4,2 %]

## b. Danksagung

In erster Linie gilt mein ausgesprochener Dank Herrn Prof. Dr. med. Alexander Katalinic für die Bereitstellung des Themas und die sehr freundliche Betreuung. Auch meiner Betreuerin Frau Dr. med. Maria Raili Noftz gilt mein besonderer Dank für die sehr nette, hilfsbereite und nicht zuletzt geduldige Zusammenarbeit.

Meinem Bruder möchte ich für den fachkundigen Austausch rund um das Thema „Mammakarzinom“ und „Mammographie Screening“ danken.

Ermöglicht haben mir meine schulische, universitäre und berufliche Bildung meine Eltern, dafür kann ich mich nur immer wieder bedanken.

Bei meinen langjährigen Freunden darf ich mich für die mentale Unterstützung während der Promotion und die schönen Momente in den vielen Jahren der Freundschaft bedanken.

L., danke, dass Du an meiner Seite stehst und mir mit Deinem ehrlichen Rat bei der Finalisierung dieser Arbeit geholfen hast.

## c. Lebenslauf

### **Schulische Ausbildungsdaten**

2001 – 2005	St. Mauritius Grundschule in Hildesheim
2005 – 2013	Bischöfliches Gymnasium Josephinum in Hildesheim
07 - 12/2010	Auslandsaufenthalt und Besuch der John Carroll High School, Bel Air, MD, USA
2013	Allgemeine Hochschulreife, erworben am Bischöflichen Gymnasium Josephinum in Hildesheim

### **Universitärer Werdegang**

10/2013	Beginn des Medizinstudiums an der Universität des Saarlandes
08/2015	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: Befriedigend)
12/2015	Beginn der Promotion am Institut Sozialmedizin und Epidemiologie an der Universität zu Lübeck
02-08/2017	Auslandsaufenthalt im Rahmen des Erasmus Programms und Besuch der Università degli Studi di Perugia, Italien
04/2019	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: Befriedigend)
05/2020	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: Sehr gut)

### **Beruflicher Werdegang**

10/2020-07/2022	Assistenzarzt an der Klinik für Dermatologie der Asklepios Klinik Hamburg - St. Georg
Seit 07/2022	Assistenzarzt an der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck