

---

Stufe-3-Leitlinie  
Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland  
1. Aktualisierung 2008

---

## Federführende Organisationen



Deutsche Gesellschaft  
für Senologie e.V.



DEUTSCHE  
KREBSHILFE e.V.

---

Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008, erschienen am 20.2.2008 als Fortschreibung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, erschienen am 18.8.2003.

Elektronische Subdokumente sind verfügbar über die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Registernummer 077/001 unter <http://www.awmf-leitlinien.de>

**Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, Version 1.1 09/ 2007.** US.Albert, KD.Schulz, I.Kopp; Träger: Deutsche Krebshilfe u. Deutsche Gesellschaft für Senologie, Marburg 2007

**Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, Version 1.00/August 2007.** M. Nothacker, M. Lelgemann, K. Giersiepen, S. Weinbrenner; Herausgeber: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31  
<http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, Berlin 2007.

**Report über die Entwicklung der Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen.** US. Albert, M. Koller, W. Lorenz, KD. Schulz. *Gesundh ökon Qual manag* 2003;8: 39-51.

**Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation.** US. Albert, KD. Schulz, D. Alt, V. Beck, J. Doherty, K. Holsteg, E. Kalbheim, J. Müller, I. Naß-Griegoleit, J. Nill, G. Nioduschewski, H. Schulte, A.von Wietersheim, I. Kopp. *Zentralbl Gynaekol* 2003;125, 484-493 (AWMF Reg.Nr. 077/002)

---

# **Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland**

**1. Aktualisierung 2008**

**Herausgeberin:  
U.-S. Albert  
für die Mitglieder der Planungsgruppe  
und Leiter der Arbeitsgruppen  
Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung  
in Deutschland**



W. Zuckschwerdt Verlag München · Wien · New York

---

## Herausgeberin:

*U.-S. Albert*

für die Mitglieder der Planungskommission und Leiter der Arbeitsgruppen  
Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland  
c/o

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

Sekretariat: A. Rost

Baldingerstraße

35043 Marburg

Tel.: (06421) 286-6432

Fax.: (06421) 286-6407

brustzentrum@med.uni-marburg.de

Umschlaggestaltung: Katja Clos Graphik, Obentrautstraße 32, Aufgang 5, D-10963 Berlin

---

Auslieferungen W. Zuckschwerdt Verlag

Brockhaus Kommission  
Verlagsauslieferung  
Kreidlerstraße 9  
D-70806 Kornwestheim

Österreich:  
Maudrich Verlag  
Spitalgasse 21a  
A-1097 Wien

USA:  
Scholium International Inc.  
151 Cow Neck Road  
Port Washington, NY 11050

---

### **Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

---

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2008 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München  
Printed in Germany by Kessler Druck + Medien, Bobingen

ISBN 978-3-88603-931-9

---

# Inhalt

Vorwort .....	XI
<b>1 Verantwortliche der Leitlinienentwicklung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Träger und Federführung .....	1
1.2 Mitherausgebende Organisationen .....	1
1.3 Verantwortliche Koordinatoren .....	2
1.4 Planungskommission und Leiter der Arbeitsgruppen .....	2
1.5 Beteiligte Personen an der Leitlinienerstellung .....	3
1.6 Finanzierung .....	5
1.7 Unabhängigkeit und Mandat .....	5
1.8 Zeitdauer .....	5
<b>2 Einführung</b>	
<i>U.-S. Albert</i> .....	6
2.1 Gründe für die Leitlinienentwicklung .....	6
2.1.1 Internationale Aktivitäten .....	6
2.1.2 Leitlinienentwicklung in Deutschland .....	7
2.2 Vorbereitung der Leitlinienaktualisierung .....	13
2.3 Ausrichtung der sekundären Prävention von Brustkrebs im deutschen Gesundheitswesen .....	14
2.4 Ziele und Aufgaben der Leitlinie	
<i>U.-S. Albert, H. Altland, V.F. Duda, J. Engel, M. Geraedts, S. Heywang- Köbrunner, D. Hölzel, E. Kalbheim, M. Koller, K. König, R. Kreienberg, T. Kühn, A. Lebeau, I. Naß-Griegoleit, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, R. Schulz-Wendtland, U. Wagner, I. Kopp</i> .....	16
2.4.1 Übersicht: Leitlinien-Statements, Qualitätsindikatoren und Kapitelhinweise .....	18
<b>3 Methodik</b>	
<i>U.-S. Albert, K.-D. Schulz, I. Kopp</i> .....	37
3.1 Leitlinienentwicklung: Mehrschrittprozess der Aktualisierung .....	37
3.2 Arbeitsgruppen der Leitlinienentwicklung .....	38
3.3 Methodische Exaktheit (Leitlinienadaptation, Evidenz, Konsens, Qualitätsindikatoren) .....	39
3.4 Klinischer Algorithmus der Diagnosekette	
Brustkrebs-Früherkennung .....	46
3.5 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung .....	46
<b>4 Medizinische Inhalte</b> .....	<b>49</b>
4.1 Anamnese	
<i>U.-S. Albert, K.-D. Schulz</i> .....	49

4.1.1	Risikofaktoren <i>O. Ortman, U.-S. Albert, K.-D. Schulz</i> .....	50
4.2	Hereditäre Brustkrebserkrankung <i>R. Schmutzler, B. Schlegelberger, A. Meindl, I. Schreer, S. Heywang-Köbrunner, C. Engel, H. Kreipe</i> .....	56
4.2.1	Genetische Beratung und Risikokalkulation .....	56
4.2.2	Genetische Testung .....	57
4.2.3	Prävention bei gesunden Mutationsträgerinnen .....	58
4.2.4	Spezialisierte Zentren: Das Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs .....	59
4.3	Lebensqualität, Recht, Ethik <i>M. Koller, J. v. Hassel, J. Marienhagen</i> .....	61
4.4	Gesundheitsverhalten: Stellenwert der Brust- Selbstuntersuchung <i>U.-S. Albert, I. Naß-Griegoleit</i> .....	68
4.4.1	Brust-Selbstuntersuchung: Studienlage .....	69
4.4.2	Brust-Selbstuntersuchung: Leitliniensynopse .....	70
4.4.3	Gesundheitsverhalten: Brustbewusstsein („awareness“) .....	71
4.5	Klinische Brustuntersuchung <i>U.-S. Albert, K. König, U. Wagner, R. Kreienberg</i> .....	73
4.5.1	Einleitung .....	73
4.5.2	Die Technik der klinischen Brustuntersuchung .....	73
4.5.3	Daten aus der Literatur .....	76
4.5.4	Internationale Leitlinienaussagen zur klinischen Brustuntersuchung .....	78
4.5.5	Anwendung der klinischen Brustuntersuchung in Deutschland .....	80
4.5.6	Zusammenfassung .....	80
4.6	Hormone und Brustdrüsen Gewebisdichte <i>K. Bock, U.-S. Albert, I. Schreer, K.-D. Schulz</i> .....	83
4.6.1	Prämenopause .....	84
4.6.2	Postmenopause .....	84
4.6.3	Zusammenfassung .....	85
4.7	Epidemiologie: Fakten und Meinungen <i>J. Engel, A. Katalinic, C. Stegmaier, D. Hölzel</i> .....	87
4.7.1	Inzidenz und amtliche Mortalität .....	88
4.7.2	Zielvariablen zur Beurteilung der Versorgung .....	91
4.7.3	Evaluation des Mammographie-Screenings durch Krebsregister .....	92
4.7.4	Fragen .....	93
4.7.5	Ergänzende Kenngrößen zum Mammographie-Screening .....	94
4.8	Mammographie .....	96
4.8.1	Ausgangsdatenlage zur Screening-Mammographie bei Erstellung der Erstfassung der Leitlinie 2003 <i>I. Schreer, J. Engel</i> .....	96

4.8.2	Aktualisierte Datenlage zur Screening-Mammographie 2007 <i>I. Schreer, H. Altland, J. Engel, D. Hölzel, M. Müller-Schimpfle</i> ..	103
4.8.3	Nutzen-/Risiko-Bewertung der Screening-Mammographie <i>I. Schreer, H. Altland, J. Engel, M. Müller-Schimpfle</i> .....	111
4.8.4	Mammographie als Teil der Diagnosekette <i>I. Schreer, H. Altland, J. Engel, D. Hölzel, M. Müller-Schimpfle</i> ..	119
4.9	Mammasonographie <i>V. F. Duda, F. Degenhardt, M. Hahn, M. Warm</i> .....	127
4.9.1	Indikationen .....	127
4.9.2	Zusammenfassung .....	127
4.10	Magnetresonanztomographie <i>S. H. Heywang-Köbrunner, P. Viehweg, R. Schmutzler, U. Fischer</i> .....	129
4.10.1	Befundung und Qualitätssicherung .....	129
4.10.2	Indikationen .....	131
4.10.3	Anhang MRT .....	134
4.11	Interventionelle Techniken <i>U. Bick, U. Fischer, C. K. Kuhl, M. Müller-Schimpfle, R. Schulz-Wendland</i> .....	140
4.11.1	Grundlagen .....	140
4.11.2	Methodenwahl .....	141
4.11.3	Qualitätssicherung .....	141
4.11.4	Zusammenfassung .....	142
4.12	Exzisionsbiopsie <i>T. Kühn, K.-D. Schulz, P. Schmidt-Rhode, U. Liebeskind, S. Leinung, M. Marx, G. Bonatz, U.-S. Albert, K. Goerke</i> .....	145
4.13	Mammopathologie <i>A. Lebeau, H. Kreipe, W. Schlake</i> .....	149
4.13.1	Pathomorphologische Diagnostik .....	149
4.13.2	Bestimmung des HER-2-Status .....	150
4.13.3	Zusammenfassung .....	152
4.14	Fraueninformation <i>U.-S. Albert, K.-D. Schulz, I. Naß-Griegoleit, H. Schulte, V. Beck, S. Sängler, D. Alt</i> .....	156
<b>5</b>	<b>Qualitätssicherung „Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung“</b> .....	<b>158</b>
5.1	Qualitätssicherung Mammographie <i>I. Schreer, H. Altland, J. Engel, D. Hölzel, M. Müller-Schimpfle</i> .....	158
5.1.1	Strukturqualität .....	158
5.1.2	Prozessqualität .....	160
5.1.3	Ergebnisqualität .....	162
5.2	Qualitätssicherung Mammasonographie <i>V. F. Duda, F. Degenhardt, M. Hahn, M. Warm</i> .....	163
5.2.1	Strukturqualität .....	163
5.2.2	Prozessqualität .....	167
5.2.3	Ergebnisqualität .....	171

5.3	Qualitätssicherung Magnetresonanztomographie <i>S. Heywang-Köbrunner, P. Viehweg, U. Fischer</i> .....	171
5.3.1	Strukturqualität .....	172
5.3.2	Prozessqualität .....	176
5.3.3	Ergebnisqualität .....	180
5.4	Interventionelle Techniken <i>U. Bick, U. Fischer, C. K. Kuhl, M. Müller-Schimpfle, R. Schulz-Wendtland</i> .....	182
5.4.1	Strukturqualität .....	182
5.4.2	Prozessqualität .....	185
5.4.3	Ergebnisqualität .....	192
5.5	Qualitätssicherung Exzisionsbiopsie <i>T. Kühn, K.-D. Schulz, P. Schmidt-Rhode, U. Liebeskind, S. Leinung, M. Marx, G. Bonatz, U.-S. Albert, K. Goerke</i> .....	192
5.5.1	Strukturqualität .....	192
5.5.2	Prozessqualität .....	193
5.5.3	Ergebnisqualität .....	194
5.6	Qualitätssicherung Mammaphathologie <i>A. Lebeau, H. Kreipe, W. Schlake</i> .....	195
5.6.1	Strukturqualität .....	195
5.6.2	Prozessqualität .....	196
5.6.3	Ergebnisqualität .....	206
5.7	Qualitätssicherung im Informationsbereich <i>U.-S. Albert, I. Naß-Griegoleit, H. Schulte, V. Beck, S. Sängler, D. Alt</i> ....	209
5.7.1	Allgemeine Qualitätsanforderungen an Fraueninformation .....	209
5.7.2	Inhaltliche Anforderungen an Informationen zur Brustkrebs-Früherkennung .....	210
5.8	Qualitätsindikatoren der Diagnosekette „Brustkrebs-Früherkennung“ <i>M. Geraedts, A. Reiter, K.-D. Schulz, U.-S. Albert</i> .....	214
5.8.1	Qualitätsindikatoren Kategorie 1: Ergebnisqualität der Teilbereiche .....	215
5.8.2	Qualitätsindikatoren der Kategorie 2: Qualitätssicherung der Schnittstellen .....	217
5.8.3	Ergebnisqualität der gesamten Diagnosekette .....	220
5.8.4	Frauen- und Patientenorientierung .....	221
<b>6</b>	<b>Dokumentation</b> <i>M. Klinkhammer-Schalke, J. Engel, F. Hofstädter, D. Hölzel, I. Schreer, H. Altland, K. Goerke, A. Katalinic, U.-S. Albert</i> .....	222
6.1	Krebsregistrierung .....	223
6.2	Gemeinsamer onkologischer Basisdatensatz zur Grunderfassung aller Krebserkrankungen <i>M. Klinkhammer-Schalke, A. Katalinic, U. Altland, N. Becker, A. Neubauer, M. Beckmann, F. Hofstädter</i> .....	224

6.3	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KOQK) <i>F. Hofstädter, C. v. Braunmühl, M. Klinkhammer-Schalke</i> . . . . .	224
<b>7</b>	<b>Implementierung</b>	
	<i>U.-S. Albert, M. Koller, K.-D. Schulz, I. Naß-Griegoleit, W. Lorenz, A. Reiter, I. Kopp</i> . . . . .	226
7.1	Veränderungsstrategie: Methoden und Effektivität – Erfahrungen aus der Implementierung der Erstfassung der Stufe-3-Leitlinie . . . . .	227
7.2	Veränderungsstrategie und Implementierungsplan . . . . .	228
7.3	Elemente des Implementierungsplanes . . . . .	229
	7.3.1 Disseminierung und Schulung . . . . .	229
	7.3.2 Öffentlichkeitskampagne . . . . .	230
	7.3.3 Qualitätssicherung, Qualitätsentwicklung (Feedback-Methoden und Benchmarking) . . . . .	231
7.4	Abgeschlossene, laufende und geplante Projekte zur Implementierung (exemplarische Darstellung) . . . . .	233
	7.4.1 Modellvorhaben „QuaMaDi – Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik“ (abgeschlossenes Projekt) . . . . .	233
	7.4.2 Verbindung zweier Versorgungskonzepte in der Anwendung (laufendes Projekt) . . . . .	233
	7.4.3 Erweiterte Versorgungsaspekte: Fraueninformation in Vorbereitung auf eine Nationale VersorgungsLeitlinie „Mammakarzinom“ (geplantes Projekt) <i>U.-S. Albert, H. Schulte, I. Naß-Griegoleit, V. Beck, S. Sänger</i> . . . . .	234
<b>8</b>	<b>Strategie zur Versorgungscoordination</b> . . . . .	237
8.1	Spezielle Strategie – familiäre Belastung <i>R. Schmutzler, B. Schlegelberger, A. Meindl, I. Schreer, S. Heywang-Köbrunner, C. Engel, H. Kreipe, U.-S. Albert</i> . . . . .	237
8.2	Versorgungscoordination: Mammographie-Screening – zertifizierte Brustzentren <i>U.-S. Albert, U. Wagner</i> . . . . .	237
	8.2.1 Ökonomische Aspekte: Kosten-Nutzen-Analyse . . . . .	239
8.3	Organisatorische Barrieren zur Umsetzung der Leitlinie <i>U.-S. Albert, I. Naß-Griegoleit</i> . . . . .	240
<b>9</b>	<b>Evaluation und Forschung</b> . . . . .	243
9.1	Begutachtung <i>U.-S. Albert, I. Kopp, M. Geraedts, A. Reiter</i> . . . . .	243
9.2	Evaluation . . . . .	243
	<i>U.-S. Albert, I. Kopp, M. Geraedts, A. Reiter, M. Klinkhammer-Schalke</i>	
9.3	Forschungsfragen im Implementierungsprozess <i>U.-S. Albert, I. Kopp, V. Duda, J. Engel, S. Heywang-Köbrunner, D. Hölzel, A. Katalinic, M. Koller, A. Lebeau, R. Schmutzler, I. Schreer, R. Schulz-Wendtland, U. Wagner</i> . . . . .	247

<b>10</b>	<b>Anleitung Mammopathologie</b>	
	<i>A. Lebeau, H. Kreipe, W. Schlake</i>	251
10.1	Allgemeine Grundsätze	251
10.1.1	Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben	252
10.1.2	Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung	252
10.1.3	Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung	253
10.1.4	Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk	254
10.1.5	Schnellschnittuntersuchung	254
10.2	Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik	255
10.2.1	Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	255
10.2.2	Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie	257
10.2.3	ABBI-System	257
10.3	Exzisionsbiopsien	257
10.3.1	Makroskopische Bearbeitung	257
10.3.2	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	260
10.4	Mastektomiepräparate	260
10.4.1	Makroskopische Bearbeitung	261
10.4.2	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	262
10.5	Lymphknoten	262
10.5.1	Makroskopische Bearbeitung	262
10.5.2	Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung	263
10.6	Addendum	264
10.6.1	Histologische Klassifikation	264
10.6.2	Spezielle Zusatzuntersuchungen	281
10.6.3	Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie	285
10.7	Formblätter Mammopathologie (exemplarisch)	288
10.7.1	Formblatt 1	288
10.7.2	Formblatt 2A	289
10.7.3	Formblatt 2B	290
<b>11</b>	<b>Anhang</b>	297
11.1	TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung	297
11.2	Frauen- und Patienteninformation: „Was muss ich wissen?“ – Fragenversion <i>U.-S. Albert, I. Naß-Griegoleit, P. Schmidt, H. Schulte, J. Doherty, S. Heywang-Köbrunner</i>	300
11.3	Spezialisierte Zentren für familiäre Brust- und Eierstockkrebs- erkrankungen	306
11.4	Basisdatensatz Krebserkrankungen	308
<b>12</b>	<b>Literatur</b> (im Text in runden Klammern angegeben)	319

## Vorwort

Die diagnostischen und therapeutischen Optionen für Brustkrebs haben sich im letzten Jahrzehnt grundlegend gebessert. Dennoch werden das verfügbare Wissen und die vorhandenen Ressourcen in der Gesundheits- und Krankenversorgung nur unzureichend genutzt. Eine Flut nicht mehr überschaubarer Informationen macht es dem einzelnen Arzt schwer, deren Brauchbarkeit oder Notwendigkeit für den alltäglichen Einsatz mit der erforderlichen Kritik zu hinterfragen. Es geht nicht mehr darum, medizinisches Wissen verfügbar zu haben, sondern dieses unter Beachtung der individuellen Situation betroffener Personen der Bevölkerung zugänglich zu machen. Voraussetzung hierfür ist die Entwicklung von Versorgungskonzepten, für die Medizin, Politik und Kostenträger gleichermaßen verantwortlich sind.

Entwicklung, Implementierung und Evaluation derartiger Konzepte bedürfen der wissenschaftlichen Begleitung – eine Domäne der Versorgungsforschung. Sie bildet die vierte Säule der onkologischen Forschung, die von *H. Pfaff* [1] als „letzte Meile“ bezeichnet wird. Sie thematisiert den Innovationstransfer aus der grundlagenorientierten Forschung – über die krankheitsorientierte (Tierversuche) und die patientenorientierte (klinische Studien am Menschen) Forschung – „in die Praxis der Gesundheitsversorgung hinsichtlich ihrer Wirkung auf Qualität und Effizienz in individueller und sozioökonomischer Perspektive“ [2]. Vor jeder Definition eines Versorgungskonzeptes ist eine Basis aus bestverfügbarem Wissen medizinischer Inhalte, wie sie durch Leitlinien gegeben ist, zu sichern.

Die Leitlinienkultur in Deutschland ist maßgeblich durch die Arbeiten von *W. Lorenz* und seinen Arbeitsgruppen geprägt, die Inhalt, Methodik, Entwicklung und Beschreibung von Umsetzungsstrategien durch die Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) in eine fachübergreifende Ausbreitung voranbrachten. Das Stufensystem der AWMF fordert für hochqualifizierte Leitlinien der Stufe 3 die systematische Erstellung des aktuellen evidenz- und konsensbasierten Wissensstandes, die Logik der Problemlösung (Algorithmus), die Entscheidungs- und Outcomeanalyse [3]. Mit der Erstfassung der „Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ 2003 wurde das Leitlinienkonzept um ein bis dahin neues Feld für Leitlinien erweitert. Die Leitlinie bezog sich nicht nur auf ein medizinisches Einzelproblem, sondern auf eine komplexe, fach-, professions- und sektorübergreifende Diagnosekette mit einer Reihe qualitätsanfälliger Schnittstellen. Unter der Koordination von *K.-D. Schulz* gelang es, zwei neue Aspekte zu integrieren: Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement (Outcomeorientierung), Garantie einer informierten Selbstbestimmung gesunder Frauen bzw. Patientinnen, die nicht über eine spezielle medizinische Sachkenntnis verfügen (Leitlinie zur Fraueninformation) [4].

Leitlinien bedürfen einer Überprüfung innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren. Empfohlen wird, diese zeitnah zu beginnen. Als erste Stufe-3-Leitlinie wurde das

Überarbeitungsverfahren bereits 2005 bei der AWMF angemeldet. Dank gilt der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) und ganz besonders der Deutschen Krebshilfe (DKH), die 2006 die Finanzierung zur Realisierung des Projektes **„Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland – Modellprojekt zur Aktualisierung von Stufe-3-Leitlinien“** übernahmen. Da auch international nur wenig Erfahrung mit der Aktualisierung von Leitlinien besteht war es notwendig, ein methodisches Gesamtkonzept zu erarbeiten, das Stufe-3-Leitlinien in Deutschland aktualisiert und den Prozess ihrer Fortschreibung darlegt. Es galt jedoch, nicht nur ein theoretisch-methodologisches Konzept vorzulegen, sondern dieses unmittelbar in die Praxis der Leitlinienaktualisierung zu überführen. Die Bündelung von Kräften, die schwierigen Abstimmungsprozesse und der vielschichtige Aufwand, der sich aus dem Thema „Brustkrebs-Früherkennung“ ergibt, konnten realisiert werden. *K.-D. Schulz* hat die Arbeit der Planungskommission hier maßgeblich geprägt. Seine Tat- und Überzeugungskraft, sein stetes unermüdliches Ringen um eine verbesserte Diagnosekette zur Früherkennung von Brustkrebs war ansteckend. Die Vielschichtigkeit des Themas und das Fehlen von höhergradiger Evidenz an vielen Fragestellungen hinterließ „Probleme ohne Lösungen“, die durch systematische Konsensverfahren einer „Problemlösung“ zugeführt werden konnten. Gerade dort erwiesen sich das von *K.-D. Schulz* federführend 2003 eingebrachte Postulat nach einer definierten Qualitätssicherung und der Einsatz von Qualitätsindikatoren als ein Lösungsweg, der implementiert in Versorgungskonzepten (zertifizierte Brustzentren, externe Qualitätssicherung/ BQS, QuaMaDi, DMP) nachweislich zu einer Anhebung der Versorgungsqualität führt.

*K.-D. Schulz* verstarb plötzlich und unerwartet am 26.9.2007. Die Publikationsphase des Leitlinien-Methodenreports war soeben eingeleitet [5], die Qualitätssicherung noch nicht abgeschlossen, die Finalisierung stand aus. Das Commitment der Mitglieder der Planungskommission der Konzierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland und der Leiter der Arbeitsgruppen sein Werk fortzuführen, liegt mit dieser Langfassung vor.

Wir widmen dieses abgeschlossene Werk mit hohem Respekt und in Gedenken an sein wissenschaftliches Lebenswerk seinem Einsatz für eine verbesserte Versorgung von Frauen mit Brusterkrankungen – *Klaus-Dieter Schulz*.

Es ist an dieser Stelle den Mitgliedern der „Konzierten Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ sowie den Mitgliedern der Planungskommission und den themenzentrierten Arbeitsgruppen (mehr als 80 aktive Teilnehmer) für ihr außerordentliches Engagement bei der Realisierung dieses für das deutsche Gesundheitswesen wichtigen Projektes zu danken. Dieser Dank geht auch an die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der sehr arbeitsintensiven Konsensustreffen. Es ist ein Verdienst aller Beteiligten, dass die sachlichen Inhalte des zu lösenden Versorgungsproblems in den schwierigen Abstimmungsverfahren im Vordergrund standen, berufs-, fach-, und gruppenpolitische Interessen in den Hintergrund traten und ein Abschluss der Leitlinienaktualisierung mit 92 % Konsens erzielt werden

konnte. Dank geht an die mehr als 30 Organisationen und ihre Mitglieder, die das Gesamtwerk in die Disseminierung und Implementierung tragen werden. Ganz besonders sei der Deutschen Krebshilfe für die maßgebliche Finanzierung der methodischen Konzeptentwicklung und Realisierung der „*Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008*“ gedankt.

*PD Dr. med. Ute-Susann Albert*

Koordinatorin

Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

## Literatur

- [1] Pfaff H. Versorgungsforschung – Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach K, Engelmann U, Halber M (Hrsg.). Gesundheitsversorgung und Disease Management. Grundlagen und Anwendung der Versorgungsforschung. Hans Huber, Bern, 2003, pp 13-23.
- [2] Schrappe M, Glaeske G, Gottwik M, Kilian R, Papadimitriou K, Scheidt-Nave C, Schulz KD, Ziegenhagen D, Pfaff H, für die Ständige Kongresskommission Versorgungsforschung. Konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen der Versorgungsforschung. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 2918-2922.
- [3] Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gangjour A, Helou A, Kirchner H, Koller M, Lauterbach W, Reinauer H, Sitter H, Thomeczek C. Das Leitlinien Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. ZaeFQ 2001;95: 1-84.
- [4] Albert US, Koller M, Lorenz W, Schulz KD. Report über die Entwicklung der Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen. Gesundh ökon Qual manag 8 (2003) 39-51.
- [5] Albert US, Schulz KD, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007. <http://www.awmf-leitlinien.de>, Marburg 2007.



# 1 Verantwortliche der Leitlinienentwicklung

## 1.1 Träger und Federführung

Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.

Deutsche Krebshilfe e.V.

## 1.2 Mitherausgebende Organisationen

1. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
2. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
4. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
5. Berufsverband der Deutschen Radiologen e.V.
6. Berufsverband der Frauenärzte e.V.
7. Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.
8. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung gGmbH
9. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V.
10. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
12. Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.
13. Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V.
14. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.
15. Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.
16. Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e.V.
17. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
18. Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin e.V.
19. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
20. Deutsche Krebshilfe e.V.
21. Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.
22. Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V.
23. Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
24. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
25. Gesellschaft für Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung e.V.
26. Österreichische Gesellschaft für Senologie e.V.
27. SOPHIA e.V.

### **Nichtärztliche Organisationen**

1. Aktion Bewusstsein für Brustkrebs e.V.
2. Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
3. Komen Deutschland e.V.
4. Women's Health Coalition e.V.

### **1.3 Verantwortliche Koordinatoren**

- K.-D. Schulz, † am 26.9.2007
- U.-S. Albert

### **Sekretariat**

- A. Rost
- I. Striesow

### **1.4 Planungskommission und Leiter der Arbeitsgruppen**

- H. Altland, Berufsverband der Deutschen Radiologen e. V.
- V. F. Duda, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
- J. Engel, Tumorregister München, Klinikum Großhadern, München
- M. Geraedts, Public Health, Klinikum der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
- S. Heywang-Köbrunner, Referenzzentrum Mammographie München
- D. Hölzel, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Klinikum Großhadern, München
- E. Kalbheim, Deutsche Krebshilfe e.V.
- M. Koller, Zentrum für Klinische Studien, Klinikum der Universität Regensburg
- K. König, Berufsverband der Frauenärzte e. V.
- R. Kreienberg, Universitätsfrauenklinik Ulm
- T. Kühn, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen
- A. Lebeau, Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- I. Naß-Griegoleit, Women's Health Coalition e. V.
- W. Schlake, Berufsverband der Pathologen e. V.
- R. Schmutzler, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Molekulare Gynäko-Onkologie, Universitätsklinikum Köln
- I. Schreer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Mammazentrum
- H. Schulte, Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
- R. Schulz-Wendtland, Institut für Diagnostische Radiologie, Gynäkologische Radiologie, Universität Erlangen
- U. Wagner, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

**Moderatoren der Konsensuskonferenzen**

- I. Kopp, Ständige Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften e.V.
- K.P. Hellriegel, Berlin

**1.5 Beteiligte Personen an der Leitlinienerstellung**

PD Dr. med. U.-S. Albert, Marburg  
Dr. rer. nat. D. Alt, Schriesheim  
Dr. med. H. Altland, St. Agustin  
Dr. med. U. Altmann, Gießen  
Dr. med. U. Bankamp, Bad Homburg  
Dr. med. E. Bauer, Strausberg  
Dr. rer. med. V. Beck, Frankfurt  
Prof. Dr. med. N. Becker, Heidelberg  
Prof. Dr. med. W. Beckmann, Erlangen  
Prof. em. Dr. med. D. Berg, Amberg  
I. Berndt, München  
Prof. Dr. med. U. Bick, Berlin  
Dr. med. K. Bock, Marburg  
Dr. med. G. Bonatz, Bochum  
Dr. med. C. von Braumnühl, Potsdam  
Prof. Dr. med. F. Degenhardt, Bielefeld  
PD Dr. med. J.-F. Delaloye, Lausanne  
J. Doherty, MHSA, Washington  
Dr. med. V. F. Duda, Marburg  
Dr. med. C. Engel, Leipzig  
Dr. med. J. Engel, MPH, München  
Prof. Dr. med. U. Fischer, Göttingen  
Dr. med. von U. Fritschen, Berlin  
Prof. Dr. med. M. Geraedts, Düsseldorf  
Dr. med. K. Giersiepen, MPH, Bremen  
Dr. med. K. Goerke, Schwetzingen  
Prof. Dr. med. M. Gottwik, Nürnberg  
Prof. Dr. med. J. Haerting, Halle  
Dr. med. M. Hahn, Bonn  
J. von Hassel, Regensburg  
Prof. Dr. med. K. P. Hellriegel, Berlin  
Prof. Dr. med. S. Heywang-Köbrunner, München  
Prof. Dr. rer. bio. hum. D. Hölzel, München  
Prof. Dr. med. F. Höfstädter, Regensburg  
Dr. med. E. Kalbheim, Bonn  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Kaufmann, Frankfurt  
PD Dr. med. A. Katalinic, Lübeck

Dr. med., Dipl. theol. M. Klinkhammer-Schalke, Regensburg  
Dr. med. K. König, Steinbach  
Prof. Dr. phil. M. Koller, Regensburg  
PD Dr. med. I. Kopp, Marburg  
Prof. Dr. med. R. Kreienberg, Ulm  
Prof. Dr. med. H. Kreipe, Hannover  
Prof. Dr. med. T. Kühn, Esslingen  
Prof. Dr. med. C. K. Kuhl, Bonn  
PD Dr. med. A. Lebeau, Hamburg  
PD Dr. med. S. Leinung, Leipzig  
M. Lelgemann, MSc, Bremen  
Dr. med. U. Liebeskind, Berlin  
Prof. em. Dr. med. W. Lorenz, Regensburg  
Prof. Dr. med. H. Madjar, Wiesbaden  
PD Dr. med. J. Marienhagen, Regensburg  
Dr. med. M. Marx, Görlitz  
Prof. Dr. rer. nat. A. Meindl, München  
Prof. Dr. med. V. Möbus, Frankfurt  
Prof. Dr. med. M. Müller-Schimpfle, Frankfurt  
I. Naß-Griegoleit, Darmstadt  
Prof. Dr. med. A. Neubauer, Marburg  
K. Noack, Dipl.-Pfleger, Dresden  
Dr. med. M. Nothacker, MPH, Berlin  
Prof. Dr. med. O. Ortman, Regensburg  
B. Overbeck-Schulte, Kerpen  
Prof. Dr. med. H. Pfaff, Köln  
Prof. Dr. med. K. Possinger, Berlin  
Dr. med. A. Reiter, Düsseldorf  
Dr. med. S. Sängler, PH, Berlin  
S. Scheider, Bonn  
Prof. Dr. med. W. Schlake, Bonn  
Prof. Dr. med. B. Schlegelberger, Hannover  
Prof. Dr. med. P. Schmidt-Rhode, Hamburg  
Prof. Dr. med. R. Schmutzler, Köln  
Dr. med. G. Schrappe, Duisburg  
Prof. Dr. med. I. Schreer, Kiel  
H. Schulte, Bonn  
Prof. em. Dr. med. K.-D. Schulz, Marburg  
Prof. Dr. med. R. Schulz-Wendtland, Erlangen  
PD Dr. med. H. Sitter, Marburg  
Prof. Dr. med. A. Stang, MPH, Halle  
C. Stegmaier, Saarbrücken  
Dr. med. P. Stute, Münster  
Dr. med. P. Viehweg, Dresden  
Prof. Dr. med. T. Wagner, Wien

Prof. Dr. med. U. Wagner, Marburg  
Dr. med. M. Warm, Köln  
Dr. med. S. Weinbrenner, MPH, Berlin  
Prof. Dr. med. H. Zeeb, Mainz

## 1.6 Finanzierung

Die Finanzierung des Projektes: *Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland – Modellprojekt zur Aktualisierung von Stufe-3-Leitlinien, F.-Kz.: 107374* erfolgte ausschließlich durch die dankenswerte Unterstützung der Deutschen Krebshilfe e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V., unabhängig von Wirtschaft, Politik und Industrie.

Die Koordinatoren, die Mitglieder der Planungskommission und die Mitglieder der Arbeitsgruppen arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar.

## 1.7 Unabhängigkeit und Mandat

Die individuelle Beteiligung an der Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle TeilnehmerInnen an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten abgegeben. Ein Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da durch die Transparenz eventuell bestehender Interessensverbindungen und die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme durch Einzelpersonen vermieden werden konnte. Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch-wissenschaftlichen Organisationen und nicht-wissenschaftlichen Organisationen wurde schriftlich eingeholt.

## 1.8 Zeitdauer

Der zeitliche Aufwand der Leitlinienaktualisierung umfasste 18 Monate (Januar 2006–April 2006 und Oktober 2006–Januar 2008). Die formale Anmeldung des Aktualisierungsverfahrens bei der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) und die Gültigstellung der 2003 publizierten Erstfassung (Registernummer: 077/001, <http://awmf-leitlinien.de>) bis zur Fertigstellung der Überarbeitung erfolgte zeitgerecht.

## 2 Einführung

*U.-S. Albert*

### 2.1 Gründe für die Leitlinienentwicklung

#### 2.1.1 Internationale Aktivitäten

Die verschiedenen Brustkrebs-Formen stellen weltweit die häufigste Tumorerkrankung der Frau dar. Für das Jahr 2002 ergab sich eine Schätzung von 1,15 Millionen Brustkrebsneuerkrankungen [1]. Mehr als die Hälfte aller Neuerkrankungen traten in Europa 361 000 (27,3 %) und 230 000 (31,3 %) in Nordamerika auf. Die Prognose der Erkrankung ist, verglichen mit anderen Krebserkrankungen, als gut zu bezeichnen. Brustkrebs belegt den 5. Rang der Krebstodesstatistik, er stellt dennoch die häufigste Krebstodesursache von Frauen dar (411 000 der jährlichen Krebstodesfälle weltweit, 14 % der weiblichen Krebstodesfälle). Die Kombination aus hoher Inzidenz und relativ guter Prognose macht Brustkrebs zur Krebserkrankung mit der höchsten weltweiten Prävalenz mit 4,4 Millionen lebenden betroffenen Frauen mit Diagnosestellung in den letzten fünf Jahren [1, 2]. Die Erkrankung stellt nicht nur eine ärztlich-wissenschaftliche Herausforderung dar, sondern bedarf auch der Berücksichtigung ökonomischer Gesichtspunkte sowie der Unterstützung sozial- und gesundheitspolitischer Entscheidungsträger.

Das weltweit zunehmende Frauengesundheitsproblem Brustkrebs wurde im Mai 2005 auch in die Resolution zur Krebsprävention und Kontrolle der 58<sup>th</sup> World Health Assembly der WHO aufgenommen [3]. Die Mitgliedsstaaten werden darin dringend ersucht „to develop and reinforce comprehensive cancer control programs to reduce cancer mortality and improve quality of life for patients and their families“. Eine Studie berechnete die Kosten und Gesundheitseffekte zu Brustkrebsinterventionen in drei epidemiologisch differenten Regionen – Afrika, Nordamerika, Asien – und zeigte, dass die Behandlung von UICC-Stadium-I-Erkrankungen und die Einführung eines umfassenden Früherkennungsprogramms die kosteneffektivste Strategie darstellt [4]. International besteht Konsens, dass die Basis jedes nationalen Krebskontrollprogramms die funktionale Verfügbarkeit von epidemiologischen Krebsregistern sein muss, um die jeweils national relevanten Versorgungsanliegen zu erheben, zu bewerten und weiterzuentwickeln [5–7]. Es besteht weiterhin Konsens, dass nationale Leitlinien als Instrumente zur Anhebung der Versorgungsqualität in Krebskontrollprogrammen einzusetzen sind [3, 5]. Um weltweit die Leitlinienentwicklung auf dem Sektor des Mammakarzinoms nicht nur in einzelnen Industrienationen voranzubringen, sondern auch in Ländern mit limitierten Ressourcen, sind diese Aktivitäten derzeit gebündelt in der Breast Health Global Initiative (BHGI; <http://www.fhcr.org/science/phs/bhgi/>) [8–10]. Als Plattform wissenschaftlichen Austausches wurde 2004 Guideline International Networks (G-I-N, <http://www.g-i-n.org>) etabliert [11].

## 2.1.2 Leitlinienentwicklung in Deutschland

### Epidemiologie

In Deutschland wurden für das Jahr 2002 55 150 Brustkrebs-Neuerkrankungen geschätzt [12]. Brustkrebs tritt bei Männern selten auf (ca. 1 %). Bei Frauen ist es das häufigste aller Malignome, mit 26,8 % aller Krebserkrankungen der Frau. Im Jahr 2002 wurden 17 780 Brustkrebs-Todesfälle registriert. Seit 1995 zeichnet sich eine, wenn auch im Vergleich geringere, doch durchaus relevante Senkung der Mortalität ab, wie sie auch für Italien, Holland, Australien, UK und USA beschrieben ist [2]. Während in der Zeit von 1988 bis 1992 die 5-Jahres-Überlebensrate über alle Tumorstadien hinweg 72 % betrug, stieg sie in den Jahren 1998 bis 2002 auf 79 % an [13]. Anhand der Verlaufsdaten der letzten 20 Jahre kann belegt werden, dass ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung keine Lebensverlängerung erzielt wird [14]. Dies betrifft Frauen mit primär diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom ebenso wie Patientinnen mit Eintritt einer Metastasierung zu einem späteren Zeitpunkt. Die in Deutschland erhobenen Daten sind identisch mit den Daten der SEER-Cancer Statistics aus den USA [14].

Nach unserem heutigen Kenntnisstand sind für die verbesserten Überlebensraten vor allem neue Therapiekonzepte, die in der Adjuvanz zur Anwendung kommen, also in den Stadien einer lokalen und regional begrenzten Erkrankung, für diesen Trend verantwortlich. Die bestehende Differenz der beobachteten Mortalitätsratensenkung zwischen USA und Deutschland erklärt sich eindrucksvoll unter Betrachtung der Stadienverteilung bei Erstdiagnose (134). Die Häufigkeit gut heilbarer Frühformen des Mammakarzinoms zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ist in Deutschland im Vergleich zu den USA deutlich geringer. Die prognostisch günstigsten Stadien der Erkrankung (UICC-Stadium 0: nichtinvasiver Brustkrebs, und Stadium I: Brustkrebs überwiegend auf die Brustdrüse beschränkt bei einer Tumorgroße  $\leq 2$  cm Durchmesser) wurden durchschnittlich in 40,8 % (35,5–44,9 %) der Fälle diagnostiziert (134). Die Diagnose liegt damit weit unter den mit 57 % angegebenen Vergleichszahlen der Vereinigten Staaten aus dem Jahr 1997. Es werden nicht einmal die Zahlen, wie sie für die sozial schlechter gestellten Bevölkerungsgruppen lateinamerikanischer und afrikanischer Herkunft mit 46,5 % beschrieben wurden, erreicht (213, 288, 338). Eine weitergehende differenzierte Darstellung zu den Kenngrößen (Inzidenz und Mortalität) ist Kap. 4.7 „Epidemiologie: Fakten und Meinungen“ zu entnehmen.

### Ätiologie

Brustkrebs ist keine einheitliche Erkrankung. Es handelt sich vielmehr um eine Gruppe von Malignomen mit unterschiedlicher Morphologie sowie unterschiedlicher Aggressivität und variierendem Ausbreitungsmuster. Mischformen erschweren die klinische Einschätzbarkeit zusätzlich. Diese heterogene Tumorbilogie hat einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose, d.h. die Heilungsmöglichkeit der Erkrankung. Es ist derzeit unmöglich, eine mehr oder weniger alleinverantwortliche Ursache für die Tumorentstehung zu benennen. Wir kennen jedoch eine Reihe von Risiken, die an der Kanzerogenese, zumindest als Promotoren, beteiligt sind.

Das individuelle Risikoprofil wird geprägt durch endogene und exogene endokrine Faktoren, Zeitabläufe der Familienplanung, Lebensstil (Übergewicht, Bewegungsmangel, Ernährung reich an tierischen Fetten, Alkoholkonsum u.a.). Stärkster individueller Risikofaktor ist die erbliche Belastung [15], die in etwa 5 % aller manifesten Mammakarzinome für deren Auslösung verantwortlich zu machen ist. Herausragender populationsbezogener Risikofaktor ist jedoch das fortgeschrittene Lebensalter [6, 16]. Die Ergebnisse der populationsbezogenen Feldstudien in fünf Regionen in Deutschland zeigten, dass im Durchschnitt 79 % (74,8–82,9 %) der Erkrankungen nach dem 50. Lebensjahr auftreten (134). Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 62 Jahren [12]. Gerade dieser Risikofaktor gewinnt durch die aktuelle demographische Entwicklung zunehmend an Bedeutung. Die kontinuierliche Zunahme der Lebenserwartung ist an der ansteigenden Inzidenz der Brustkrebserkrankung beteiligt.

Unabhängig davon, dass das Mammakarzinom die häufigste Krebstodesursache der Frau darstellt, beeinträchtigt die manifeste Brustkrebserkrankung die Lebensqualität betroffener Frauen in nahezu allen Bereichen. Hierzu gehören Sexualität und Familienplanung, Beruf und Freizeitgestaltung, aber auch die Gestaltung der wirtschaftlichen Lebensgrundlage. Prävention, Früherkennung, Diagnose, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge bei Brustkrebs erfordern eine multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit. In die Betreuung sind in alphabetischer Reihenfolge Chirurgie, diagnostische Radiologie, Frauenheilkunde, Humangenetik, internistische Onkologie, medizinische Informatik, Pathologie, Psycho-Onkologie, Rehabilitationsmedizin, Sozialmedizin und Strahlentherapie involviert.

### **Gründe für die Entwicklung von Stufe-3-Leitlinien**

Nicht jedes Gesundheitsproblem rechtfertigt den extrem hohen methodischen, finanziellen, personellen und zeitlichen Aufwand für die Erstellung einer hochqualifizierten Stufe-3-Leitlinie. Ein leitlinienbedürftiges Versorgungsproblem ist dann gegeben, wenn eine hohe Krankheitsinzidenz und Prävalenz, eine Unausgewogenheit der Gesundheitsversorgung in der Fläche sowie starke Schwankungen der Versorgungsqualität gegeben sind. Weiterhin gehören zu den Priorisierungskriterien für eine Leitlinienerstellung die unzureichende Verfügbarkeit neuer Technologien und Verfahren, aber auch strukturelle Defizite im Versorgungssystem.

Sämtliche Kriterien treffen für Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms zu.

Häufigkeit der Erkrankung und Brustkrebssterblichkeit signalisieren eindeutig, dass hier ärztlich-medizinischer Handlungsbedarf besteht, die Situation zu verbessern. Dieser Appell richtet sich aber auch an gesundheitspolitische Entscheidungsträger, die ärztliche Selbstverwaltung sowie die gesetzlichen und privaten Krankenkassen, ohne die eine angestrebte medizinische Versorgungsverbesserung illusorisch bleibt.

Grundsätzlich bieten sich drei Wege der Problemlösung an:

- Primäre Prävention, d.h. Verhinderung der Erkrankung.
- Entwicklung und Einführung neuer Therapieverfahren.

- Sekundäre Prävention, d.h. Früherkennung von Tumoren und damit Primär-diagnose in einem Stadium dominierender Heilbarkeit.

Ansätze zur primären Prävention sollten sich derzeit vor allem an sachkompetenten und allgemein verständlichen Informationen orientieren, die auf mögliche Erkrankungsursachen und -risiken hinweisen sowie Handlungsempfehlungen für deren Vermeidung geben. Bei dem häufig zu den Lifestyle-Erkrankungen gezählten „Brustkrebs“ haben allgemeine, eher unspezifische Maßnahmen eine Umstellung der Lebensgestaltung und Lebensgewohnheiten zum Ziel. Hierzu gehören, stichwortartig aufgelistet, Reduktion des Körpergewichtes, Einschränkung der Ernährung mit tierischen Fetten, Verminderung des Alkoholkonsums sowie insbesondere eine Verstärkung körperlicher Betätigung [17]. Lediglich bei einer kleineren Gruppe von Frauen ist ein hohes Erkrankungsrisiko so eindeutig definiert, dass hier inzwischen besondere Versorgungskonzepte in die Routine übernommen werden können [18]. Dies betrifft das erbliche bzw. hereditäre Mammakarzinom. Hier existiert ein im Konsens erstelltes Betreuungsprogramm unter methodischer Nutzung der primären und sekundären Prävention, einschließlich der initial vorzunehmenden standardisierten Diagnostik [15]. Das Konzept ist allerdings ausschließlich an speziell qualifizierte Zentren gebunden. In dieser Risikogruppe ergibt sich hinsichtlich der Versorgung ein Link von den die Lebensqualität sehr belastenden, primär präventiven chirurgischen und medikamentösen Maßnahmen zur Sekundärprävention, d.h. zu einer qualitätsgesicherten und risikoadaptierten Brustkrebs-Früherkennung. Der inzwischen nachgewiesenen Bedeutung des Problems entsprechend wurde dieser Sachverhalt neu als Handlungsempfehlung in die aktualisierte Stufe-3-Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ aufgenommen.

Eine Reihe neuer therapeutischer Ansätze findet sich derzeit in wissenschaftlicher Erprobung, lässt aber in einem überschaubaren Zeitraum keine grundlegende Lösung des Problems erwarten. So ist die sekundäre Prävention die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebs-Erkrankungen zu optimieren und in der Folge die Mortalität zeitnah zu senken. Hierzu bedarf es eines flächendeckenden und qualitätsgesicherten Angebotes. Das Ziel ist die Entdeckung von Mammakarzinomen als präinvasive Form oder als frühes auf die Brustdrüse begrenztes invasives Stadium, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate bei adäquater Therapie über 90 % liegt (90, 211, 346) [19–22]. Der zunehmende Nachweis nichtinvasiver Befunde im Rahmen der Früherkennung gibt außerdem zu der Hoffnung Anlass, einen präventiven Beitrag zur Senkung der Inzidenz zu liefern. Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich.

Unter diesem Aspekt ist die Etablierung eines qualitätsgesicherten und flächendeckenden Brustkrebs-Früherkennungsprogramms ein ganz vorrangiges ärztliches Handlungsmandat. Allerdings sollte unbedingt beachtet werden, dass Früherkennungsuntersuchungen an primär gesunden, symptomlosen Frauen vorgenommen werden, bei denen glücklicherweise nur in wenigen Fällen ein nichtinvasives Karzinom oder die Frühform eines manifesten Tumors entdeckt wird. Körperliche und psychische Belastung, insbesondere durch falsch positive und falsch negative Befun-

de sowie mögliche Auswirkungen einer Strahlenbelastung sind Faktoren, die für Frauen, die an einer Früherkennung interessiert sind, eine besondere Rolle spielen. Für eine informierte Entscheidung sind die Präferenzen der Frau hinsichtlich der individuellen Risikobetrachtung und des aktuellen Gesundheitsstatus einzubeziehen. Bei zunehmender Lebenserwartung wird die informierte Entscheidungsfindung von Frauen, präventive Gesundheitsangebote wahrzunehmen, durch die Bewertung bestehender Komorbiditäten hinsichtlich des Gesundheitsstatus und der zu erwartenden Lebenszeit beeinflusst [23]. Es besteht daher die ärztliche Verpflichtung, Konzepte zu entwickeln, die eine maximal qualifizierte, hocheffiziente und minimal belastende Früherkennung garantieren und in diesem Zusammenhang der informierten Selbstbestimmung der Frau einen besonderen Stellenwert einräumen. Die zur Zeit im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms erstellten und disseminierten Informationen werden diesen Ansprüchen bis heute in keiner Weise gerecht. Insbesondere fehlt die notwendige Transparenz und die sachkompetente Information [24]. Das Prinzip der „informierten Selbstbestimmung“ ist nicht realisiert – und das bei einer Gruppe von Frauen, die primär gesund sind. Zweifel und Kritik an der jetzigen Situation sind somit durchaus berechtigt [25–27]. Da unmittelbare ärztliche Gespräche und Untersuchungen kein Bestandteil der laufenden Screeningprogramme sind, muss offen bleiben, ob das für die Mammographien zuständige technische Personal dem außergewöhnlich schwierigen Aufklärungsbedarf zu genügen vermag. Medizinrechtliche Bedenken zu diesem Umgang mit den Patientenrechten sind immer häufiger Gegenstand intensiver Diskussionen [28]. Unter diesem Hintergrund hat kürzlich der Gemeinsame Bundesausschuss eine ärztliche Beratungspflicht zu Früherkennungsuntersuchungen festgelegt, die zum Ziel hat, dass Versicherte umfassend über Vor- und Nachteile von Früherkennungsuntersuchungen aufgeklärt werden und auf dieser Grundlage eine informierte und ausgewogene Entscheidung treffen können [29].

Grundlage für die Entwicklung eines effektiven und effizienten Brustkrebs-Früherkennungsprogramms kann nur eine hochqualifizierte **Leitlinie** sein, die nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualitätssicherung (ÄZQ) der höchsten Qualitätsstufe, d.h. der **Stufe 3**, entspricht. Sie muss den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand in evidenz- und konsensbasierter Form vermitteln, und zwar fachübergreifend für alle Teile der Diagnosekette, bestehend aus Anamnese und Risikoberatung sowie klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathomorphologischer Befundung. Die Funktionsfähigkeit dieser Kette wird bestimmt durch das schwächste Glied. Es ist absolut unzureichend, sich im Rahmen der Früherkennung auf eine Methode („Screening-Mammographie“) zu konzentrieren und danach die Qualitätssicherung schwerpunktmäßig auszurichten. Die bisherigen Studienerfahrungen belegen, dass die klassische Screening-Mammographie bei konsequenter und qualifizierter Anwendung in der Lage ist, die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Strittig dagegen ist das quantitative Ausmaß dieser Wirkung. So wurde das bisher angenommene Potenzial der Mortalitätsenkung von etwa 30 % in Reanalysen nicht mehr bestätigt, sondern deutlich reduziert mit ca. 15 % angegeben

(175, 401) [30]. Dennoch muss hinterfragt werden, ob die Screening-Mammographie tatsächlich als ultimative Problemlösung anzusehen ist. Gerade in den letzten Jahren wurden weitere Stimmen laut, dass nicht die Mammographie allein, sondern, wie von der WHO (420) vorgeschlagen, deren Einbindung in eine qualifizierte, fachübergreifende und flächendeckende Diagnosekette eine noch größere Effizienz und geringere Belastungen der an dem Programm teilnehmenden Frauen erwarten lässt (87, 305). Einladungssysteme und Röntgen-Reihenuntersuchung können nur eine Starterfunktion haben (368). Insbesondere ist das mit der Diagnose- und Versorgungskette einhergehende onkologische Umfeld qualitätsgesichert zu gestalten (143, 172, 231, 266, 305, 351). Allein die operative Abklärung und Therapie nicht tastbarer Läsionen durch untrainierte Operateure erhöht die Brustkrebssterblichkeit bis zu 9 % (169, 351). Ebenso ist eine nicht-leitlinienkonforme adjuvante Behandlung mit einem deutlich schlechterem Überleben der Patientinnen belegt [31].

Eine zusätzliche Neueinschätzung zur Verbesserung moderner Brustkrebs-Früherkennungsprogramme erwuchs aus der Forderung, die Wirksamkeit nicht mehr ausschließlich nach einer möglichen Senkung der Brustkrebssterblichkeit auszurichten (294) [32]. Moderne Konzepte der Gesundheitsversorgung werden nicht mehr nur nach Struktur- (Unit-Cost-Management) oder Prozessqualität (Utilization-Management) bewertet, sondern überwiegend nach der Ergebnisqualität, d.h. dem Outcome. Der diesbezüglich eingetretene Paradigmenwechsel erfordert neben der Berücksichtigung objektiver klinischer Parameter auch die Hinzuziehung von subjektiven Einschätzungen und Präferenzen (psychischen, physischen und sozialen), wie sie von den Frauen selbst berichtet werden. Erst hieraus ergibt sich eine Aussage zur Bewertung der klinischen Relevanz und damit des integrierten Outcome-Konzeptes (224, 253, 254). Zufriedenheit der Frau mit der ärztlichen Information und mit der Beteiligung am ärztlichen Entscheidungsprozess sind wichtige Komponenten (414, 415). Unverzichtbar ist die Chance, die Lebensqualitätseinschränkungen betroffener Frauen und die Morbidität zu senken, indem bei frühen Brustkrebsformen weniger belastende Behandlungsverfahren eingesetzt werden können (362) [33–35].

Prinzipien einer modernen Brustkrebs-Früherkennung sind:

- Häufigere Entdeckung von Brustkrebsvorstufen und damit Verhinderung einer manifesten Tumorerkrankung.
- Häufigere Entdeckung von Brustkrebsfrühformen und damit Erhöhung der Heilungschancen und Senkung der Brustkrebssterblichkeit.
- Häufigere Heilung durch weniger belastende Therapieverfahren und damit Minimierung der Lebensqualitätseinschränkung betroffener Frauen.

Die dargestellten Prinzipien der Brustkrebs-Früherkennung waren Grundlage der Erstfassung der Stufe-3-Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ 2003 (16). Die Leitlinienentwicklung erfolgte nach den Kriterien für Stufe-3-Leitlinien gemäß den Vorgaben der AWMF/ÄZQ mit allen Elementen der systematischen Erstellung [36]. Als neue Elemente wurden 2003 aufgenommen [37]:

- Qualitätssicherung
- Qualitätskriterien zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität
- Formulierung von Qualitätsindikatoren mit Ziel- bzw. Referenzbereichen

Die Leitlinie wurde als deutschsprachige Kurz- und Langfassung (17,18) sowie als englischsprachige Kurzfassung publiziert (19). Die Implementierungsstrategie wurde in einer gesonderten Publikation beschrieben (20). Über die Internetportale <http://www.awmf-leitlinien.de> (Reg.Nr. 077/001), <http://www.senologie.org> und über <http://www.g-i-n.net> waren die Publikationen frei zugänglich.

Das in der Leitlinie beschriebene Qualitätsmanagement einschließlich der als Messgrößen dienenden Qualitätsindikatoren haben das aktuelle medizinische Wissen in evidenz- und konsensbasierter Form zur Grundlage. Die Leitlinie und die aus ihr entwickelten Qualitätsindikatoren sind inzwischen essenzieller Bestandteil verschiedener Versorgungskonzepte geworden. Diese Verbindung erlaubt die wissenschaftliche Begleitung sowie die Effektivitäts- und Effizienzüberprüfung derzeit praktizierter Versorgungsansätze. Ein Verfahren, das bisher im deutschen Gesundheitswesen nicht gerade häufig Anwendung fand und findet.

Derzeit wird die S3-Leitlinie in folgenden Versorgungsbereichen eingesetzt:

Zertifizierung und Audit von Brustzentren, Qualitätsanforderungen an die Screening-Mammographie, externe stationäre Qualitätssicherung durch die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS), Disease-Management-Programm (DMP) „Brustkrebs“, Modellprojekt Schleswig-Holstein „Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik (QuaMaDi)“.

Die Entwicklung und Steuerung medizinischer Versorgungskonzepte folgt demnach folgender Logik:

**S3-Leitlinie → medizinische Inhalte → Qualitätsanforderungen → Qualitätsindikatoren → Versorgungskonzept → Qualitätsmessung → Versorgungsverbesserung**

Bei der Überarbeitung der Leitlinie waren Rationale und Ziele der Leitlinie im Hinblick auf ihre aktuelle Gültigkeit zu prüfen. Die Ergebnisse der Qualitätsmessung und die daraus resultierenden Erkenntnisse leisten über den Rückkopplungsmechanismus wesentliche Beiträge. Sie sind im Rahmen einer Bestandsanalyse erhoben und weisen eine zielorientierte Verbreitung und Anwendung der Leitlinie auf [38]. Dennoch besteht hier weiterer Implementierungsbedarf vor dem Hintergrund einer steigenden Krankheitsinzidenz [12, 39], bei moderat sinkender Mortalität [13]. Hohe Prävalenz, Morbidität und Lebensqualitätseinschränkungen betroffener Frauen sind weitere Gründe, Verbesserungspotenziale zu nutzen und weiterzuentwickeln. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die Änderungen der Leitlinienempfehlung erforderlich machen könnten, sind zu prüfen u.a. zu den Themen Risikofaktoren und ihre Bewertung, technologische Weiterentwicklungen in Diagnostik und Befundung. Es besteht weiterhin eine Unausgewogenheit in der Gesundheits- und Krankenversorgung, auch wenn neue Versorgungskonzepte in der Umsetzung bereits zu einer Qualitätsentwicklung beigetragen haben (u.a. Zertifizierung von Brustzentren, DMP-Brustkrebs, Mammographie-Screening, gesetzliche Änderungen von Qualitätsanforderungen). Der Bedarf und die Anforderungen an leitlinienkonforme Qualifizierung über Fort-, Aus- und Weiterbildung ist steigend. Es bestehen darüber hinaus weiterhin strukturelle Defizite im Versorgungssystem (Flächendeckung, sektorübergreifende Versorgungskoordination, Krebsregister) und, wie bereits dargelegt, sind im

Informationsbereich Zugang und Verfügbarkeit von Information und Aufklärung stark verbesserungswürdig.

## 2.2 Vorbereitung der Leitlinienaktualisierung

Die aufgelisteten Prämissen waren Ausgangspunkt für die Arbeit der Planungskommission der „Konzertierten Aktion zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Zielsetzung war die Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie von 2003, die jetzt als Basis für eine „*Nationale onkologische VersorgungsLeitlinie – Brustkrebs*“ zur Anwendung kommen kann.

Grundlage ist die Erstellung der Leitlinie gemäß den methodischen Kriterien für Stufe-3-Leitlinien der AWMF und ÄZQ (255). Die aktualisierte Leitlinie soll die Anforderungen der Europäischen Union unter Einbeziehung des AGRE.E-Instrumentes bzw. des Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrumentes (DELBI) erfüllen, und die Forderungen der WHO zur Etablierung nationaler Krebsprogramme in vollem Umfang berücksichtigen (3, 5, 140, 420) [40, 41]. Die Ausrichtung erfolgte gemäß den aktualisierten Gesundheitszielen der sekundären Prävention von Brustkrebs im deutschen Gesundheitswesen (siehe Kapitel 2.3) und nimmt damit Bezug auf das Rahmenkonzept „Gesundheit für alle“ für die Europäische Region der WHO[42].

Bei der Planung der hier vorliegenden aktualisierten Leitlinie ergaben sich zusätzliche Anforderungen, die bisher noch keine Berücksichtigung gefunden hatten bzw. nicht finden konnten. Es galt hier, eine methodologische Grundlage für die Fortschreibung von Stufe-3-Leitlinien zu erarbeiten und umzusetzen. Es galt, die Beschreibung medizinischer Entscheidungsprozesse und begleitender Qualitätssicherung für eine fachübergreifende Versorgungskette zu aktualisieren.

Hierzu bedurfte es der Erhebung des Implementierungs- und Wirkungsgrades der Erstfassung und der Begutachtung der Leitlinie selbst, um als *Bestandsanalyse* eine Standortbestimmung durchzuführen. Im zweiten Schritt wurde der Bedarf zur Aktualisierung erhoben. Hierzu wurden die aktiven internationalen Leitlinien von unabhängigen Gutachtern bewertet und relevante Leitlinien im Rahmen einer Leitliniensynopse bezüglich ihrer Inhalte dargestellt. Im systematischen Konsensusprozess mit allen bereits an der Erstfassung der Leitlinie beteiligten Organisationen, wurden unter Hinzuziehung von Fachexperten der *Aktualisierungsbedarf* und das methodische Vorgehen festgelegt. Es galt anschließend, unter Kenntnis der Bestands- und der Bedarfsanalyse, den Konsensbeschlüssen entsprechend offene Fragestellungen und Themen durch eine systematische Literaturrecherche nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin zu beantworten und zu bewerten und vorhandenes medizinisches Wissen zu bündeln, um daraus Handlungsempfehlungen abzuleiten, die eine kontinuierliche Versorgungsverbesserung ermöglichen.

Ein besonderes Problem war in diesem Zusammenhang die Definition der Qualitätssicherung und der Qualitätsindikatoren im Bereich der multidisziplinären Schnittstellen. Es waren außerdem Outcomedefinitionen gefragt, die sich nicht nur auf Teilbereiche der Diagnosekette beschränken, sondern eine Ergebnisbewertung der

kompletten Diagnosekette zulassen und die Versorgungsqualität abbilden. Dementsprechend mussten besonders schwierige multidisziplinäre Abstimmungsprozesse vorbereitet werden. Es galt, Überlegungen zur strukturellen Umsetzbarkeit zu formulieren und die sektorübergreifende Kooperation zwischen Praxis und Klinik, d.h. Formen der integrierten Versorgung, in die Überlegungen einzubeziehen. Die Summe der vorausgegangenen Begründungen, Hintergründe und Anforderungen führten zur Erstellung der nachfolgend beschriebenen aktualisierten Stufe-3-Leitlinie. Weitere methodische Einzelheiten sind dem Kapitel 3 Methodik und vor allem dem Leitlinien-Methodenreport zu entnehmen, der über das Internet kostenfrei zugänglich ist (<http://www.awmf-leitlinie.de>, <http://www.senologie.org>) [38].

### 2.3 Ausrichtung der sekundären Prävention von Brustkrebs im deutschen Gesundheitswesen

Eine Aktualisierung von Gesundheitszielen zur Verbesserung der Sekundärprävention von Brustkrebs wurde von den Planungskommissionsmitgliedern der „Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ ausgearbeitet und im Rahmen der Essener Erklärung: Nationales onkologisches Präventions Programm<sup>®</sup> am 16.6.2007 vorgestellt [43]. Hiermit wird der Empfehlung der Gesundheitsministerkonferenz nachgekommen, **gesundheitsziele.de** in der Weiterentwicklung des nationalen Gesundheitszieleprozesses zu unterstützen und dazu beizutragen, neue Tendenzen und Entwicklungen in die Gesundheitszieleplanung auf dem Sektor der Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland einzubringen [44].

Die acht Ziele sind ergebnisorientiert als erreichte Ziele und Teilziele formuliert [43].

#### Präambel

Die Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland ist leitlinienkonform in eine evidenzbasierte, medizinisch-inhaltliche, qualitätsgesicherte, outcomeorientierte und patientenbezogene Diagnosekette bzw. Versorgungskette eingebettet, die eine umfassende fach- und sektorübergreifende Versorgung erlaubt.

**Ziel 1:** Brustkrebs wird in einem frühen und damit prognostisch günstigeren Stadium erkannt (Früherkennung/Sekundärprävention).

- Eine gesetzeskonforme Komplettierung eines definitiv flächendeckenden Mammographie-Screenings liegt vor.
- Die Weiterentwicklung des Mammographie-Screenings zu einem effizienteren, die gesamte Diagnosekette leitlinienkonform abbildenden nationalen Brustkrebs-Früherkennungsprogramm gemäß den Anforderungen der WHO [3] ist eingeführt. Die Voraussetzungen sind erfüllt.
- Die Sekundärprävention von Brustkrebs erfolgt leitlinienkonform und ist durch ein Konzept der ethischen Führung („ethical governance“) flankiert, das Autonomie und Selbstbestimmung der Frau als Partnerin in medizinischen Entscheidungsprozessen auf höchstem Niveau gewährleistet.

- Einer Stigmatisierung und Benachteiligung im Falle der Brustkrebserkrankung wird auf allen Ebenen entgegengewirkt.

**Ziel 2:** Für Gesunde und Betroffene ist eine qualitativ hochwertige und leitlinienkonforme Versorgung flächendeckend und strukturiert gewährleistet (Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation, Nachsorge).

- Die Versorgung erfolgt leitlinienkonform. Dabei werden insbesondere anerkannte Behandlungskonzepte und Erkenntnisse der evidenzbasierten Medizin berücksichtigt. Dies betrifft auch die Qualitätssicherung.
- Die Behandlung von Brustkrebspatientinnen erfolgt nur in Einrichtungen, die besondere Qualitätsanforderungen erfüllen, z.B. zertifizierte Brustzentren nach den Qualitätsanforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) in Kombination mit einem anerkannten Qualitätsmanagementsystem.
- Die Versorgung erfolgt unter Einbeziehung der individuellen Bedürfnisse der Betroffenen.
- Zugang zu Selbsthilfegruppen und deren Aktivitäten als wichtige Möglichkeit der Auseinandersetzung und des Copings mit der Erkrankung werden von den Behandlern aktiv unterstützt. Dies zieht sich durch den gesamten Verlauf der Erkrankung parallel und zusätzlich zu allen medizinischen und psychosozial notwendigen Maßnahmen.
- Neue Versorgungskonzepte im Rahmen des Gesundheits-Modernisierungsgesetzes (GMG) sind geschaffen, die eine leitlinienkonforme, qualifizierte und sektorübergreifende Versorgung ermöglichen.

**Ziel 3:** Das Wissen über die Erkrankung ist bei Gesunden und Erkrankten verbessert. Verständliche, unabhängige, leitlinienkonforme und umfassende Informationen sind für potenzielle und tatsächliche Betroffene sowie auch für deren Angehörige vorhanden.

- Verständliche Informationen sind für die verschiedenen Zielgruppen verfügbar. Die soziale Schicht, die Ethnizität, kognitive Fähigkeiten wie auch die entsprechenden sprachlichen und kulturellen Anforderungen sind dabei berücksichtigt.
- Die Informationen sind umfassend eingebunden und den Bedürfnissen Gesunder und Erkrankter angemessen.
- Öffentlich zugängliche Informationen zur Qualitätsbewertung der speziellen Versorgungseinrichtungen stehen Interessierten zur Verfügung.
- Alle betroffenen Frauen sind über die Möglichkeiten von Information und Beratung durch Selbsthilfegruppen zusätzlich zu den Informationen des medizinischen Systems informiert und haben Zugang zu einer Selbsthilfegruppe.

**Ziel 4:** Gesunde und Erkrankte sind über vorhandene präventive, diagnostische und therapeutische Optionen informiert und Partnerinnen im medizinischen Entscheidungsprozess (shared decision making). Frauen und Patientinnen sind aktiv in Gesundheits- und Behandlungsentscheidungen unter Wahrung der Patientenrechte eingebunden.

- Gesunde und erkrankte Frauen sind ermutigt und befähigt, ihre Mitwirkungsrechte in allen Teilschritten der Versorgungskette aktiv wahrzunehmen.
- Für alle Teilschritte der Versorgungskette sind Strategien entwickelt und umgesetzt, die Frauen und Patientinnen die Partizipation erleichtern.
- Die Aus- und Fortbildung der Ärzte und Pflegekräfte im Bereich der Kommunikation mit den Frauen und Patientinnen und ihrer Einbeziehung in Behandlungsentscheidungen ist verbessert.

**Ziel 5:** Klinische Krebsregister werden in ausreichender Zahl und voll funktionsfähig geführt und genutzt. In den Bundesländern werden flächendeckend bevölkerungsbezogene und vollzählige Krebsregister geführt.

- Alle Bundesländer haben eine flächendeckende bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung gesetzlich eingeführt.
- Die Vollzähligkeit der Erfassung der Brustkrebsfälle in den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern ist erreicht und die Erfassung erfolgt nach den internationalen Qualitätsanforderungen der IACR (International Agency for Cancer Research). Die Daten werden für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung genutzt.
- Das Meldeverhalten aller Behandler an das jeweilige klinische Krebsregister ist so verbessert, dass eine vollständige Dokumentation jeder Brustkrebserkrankung einschließlich ihres Verlaufs erfolgt. Die erfassten Daten werden zur Qualitätssicherung verwendet.
- Die bundesweite Verzahnung von Melderegistern, klinischen und epidemiologischen Krebsregistern ist abgeschlossen.

**Ziel 6:** Es bestehen verbesserte Erkenntnisse über die verursachenden Faktoren für Brustkrebs und ihre Zusammenhänge.

**Ziel 7:** Klinische Studien werden in allen Bereichen der Versorgungskette durchgeführt, finanziert und den Betroffenen angeboten.

**Ziel 8:** Die Versorgungsforschung ist als wissenschaftlich kontinuierliche Begleitung etabliert und die Erkenntnisse werden zur Weiterentwicklung von Strategien zur Verbesserung der Brustgesundheit und Brustkrebserkrankung genutzt.

## 2.4 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

*U.-S. Albert, H. Altland, V.F. Duda, J. Engel, M. Geraedts, S. Heywang-Köbrunner, D. Hölzel, E. Kalbheim, M. Koller, K. König, R. Kreienberg, T. Kühn, A. Lebeau, I. Naß-Griegoleit, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, R. Schulz-Wendland, U. Wagner, I. Kopp*

<sup>1</sup> Da nur 1 % der Brustkrebserkrankten Männer sind, erfolgte die Leitlinienbeschreibung gender-spezifisch und ist adressiert an Frauen.

Ziel der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung ist es, Ärztinnen und Ärzten sowie Frauen<sup>1</sup> mit einem relevanten Brustkrebs-Erkrankungsrisiko bei der Entscheidung für die Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen behilflich zu sein.

Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung auf dem Früherkennungssektor zu garantieren, bei abklärungsbedürftigen Befunden einen qualitätsgesicherten Ablauf der weitergehenden Diagnostik zu ermöglichen und bei einem positiven Tumornachweis den Übergang in ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Die Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008“ stellt, Bezug nehmend auf aktuelle Leitliniendefinitionen, einen Empfehlungskorridor dar (255). Wenn es die individuelle Situation erfordert, ist ein Abweichen von den Empfehlungen nicht nur möglich, sondern notwendig (315). Die Leitlinie entbindet somit nicht von der ärztlichen Pflicht, im Rahmen des medizinischen Entscheidungsprozesses die jeweilige klinische Situation und die individuellen psychischen, physischen und sozialen Begleitumstände gesondert zu berücksichtigen. Ebenso wenig kann und darf die Leitlinie das Recht auf eine informierte Selbstbestimmung der Frau einschränken. Es ergibt sich vielmehr die zusätzliche Aufgabe, durch eine verbesserte Transparenz des Entscheidungsprozesses die partnerschaftliche Beteiligung der Frauen an der informierten individuellen Entscheidung zu fördern. Bei Nutzung der Leitlinie im klinischen Alltag muss klar sein, dass diese niemals sämtliche medizinischen Möglichkeiten komplett enthalten kann. Sie schließt auch keine ärztlichen Maßnahmen aus, die individuell zu einem gleich guten klinischen Resultat führen können. Die Leitlinie gibt den evidenzbasierten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisse zum Zeitpunkt der Drucklegung wieder. Sie unterliegt einer festgelegten Fortschreibung und Überarbeitung. Diese ist zum Februar 2011 vorgesehen. Neue Erkenntnisse, die zwischenzeitlich eine Aufnahme in die Leitlinie erforderlich machen, werden in Form von themenspezifischen Modulen als Addendum publiziert.

Die Leitlinie ist für die Anwendung im ärztlichen Alltag gedacht. Die Entscheidung über die Anwendung obliegt den betreuenden Ärztinnen und Ärzten. Sie entbindet nicht von der Verpflichtung, Frauen bzw. Patientinnen über klinische Studien zu informieren und eine Teilnahme anzubieten. Hierbei sollte es sich jedoch nur um extern begutachtete Studien handeln, die die Prinzipien der „good clinical practice“ (GCP) berücksichtigen und die Ursachenerforschung der Erkrankung, die Einführung innovativer Methoden zur Diagnose, Therapie und Nachsorge sowie die Analyse von deren Wirkungen und Nebenwirkungen zum Ziel haben. Dies gilt auch für Methoden zur Weiterentwicklung der primären und sekundären Prävention von Brustkrebs. Die psychischen und sozialen Auswirkungen neuer Entwicklungen sind im Rahmen derartiger Studien in die Betrachtung einzubeziehen.

Die Leitlinie soll helfen, Methoden der Qualitätssicherung zu etablieren und diese über den Einsatz von Qualitätsindikatoren messbar zu machen. Sie ist die Voraussetzung für die Entwicklung und Umsetzung neuer Konzepte in der Gesundheitsversorgung (z.B. Brustzentren, strukturierte Versorgungskonzepte (DMP), Nationale onkologische Versorgungsleitlinie etc.).

Die Übersicht (Kap. 2.4.1) enthält die Leitlinien-Statements und stellt die wichtigsten Handlungsempfehlungen im Algorithmus der Diagnosekette dar (Kapitel 3: Abbildung 3.2). Die zugrunde liegenden Evidenzlevel (LOE) und Empfehlungsgrade (A, B, 0) der Leitlinien-Statements sind markiert. Die Kriterien der Klassifizierung von Evidenzlevel und Grad der Empfehlungen sind ebenfalls in Kapitel 3 dargelegt. Erfolgte eine Leitlinienadaptation, sind die Quellen ohne Angabe der LOE angegeben, da unterschiedliche methodische Verfahren und Klassifizierungen zugrunde liegen, die eine direkte Übertragbarkeit in LOE nach Oxford nicht erlauben. Die als Messinstrumente zur Qualitätssicherung priorisierten und bewerteten Qualitätsindikatoren und ihre *vorläufigen* Referenzbereiche sind ausgewiesen.

#### 2.4.1 Übersicht: Leitlinienstatements, Qualitätsindikatoren und Kapitelhinweise

##### **Brustkrebs-Früherkennungsprogramm, Versorgungskoordination sowie Qualitätssicherung**

Die Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es soll ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung bestehen.

##### **Leitlinienadaptation [5, 45, 46], GCP, Empfehlungsgrad A**

Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.

##### **Leitlinienadaptation [5, 45, 46], GCP, Empfehlungsgrad A**

Krebsregister sind ein ebenso wichtiges, wie notwendiges Element für die Evaluation und Qualitätssicherung der Brustkrebs-Früherkennung. Alle Patientinnen, bei denen eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurde, sollen daher mit den relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein Krebsregister gemeldet werden. Die Krebsregister tragen mit bevölkerungsbezogenen und regional aufgegliederten Analysen der Tumorstadien und des Langzeit-Follow-ups (Rezidive und Überleben) zur Evaluation und Qualitätssicherung bei. Beim Start eines Programms zur Früherkennung sollten Baseline-daten für die Zeit vorher zur Verfügung stehen.

##### **Leitlinienadaptation [45, 46], GEP [88], Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4,7,5,6,  
8,9

##### **Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen**

- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Karzinom der Brust, mit Meldung an ein epidemiologisches Krebsregister ( $\geq 95\%$ )

- Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit einer postinterventionellen/prätherapeutischen interdisziplinären Konferenzvorstellung (> 70 %)
- Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit einer postoperativen interdisziplinären Konferenzvorstellung (> 95 %)
- Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit zwei interdisziplinären Konferenzvorstellungen im Rahmen der senologischen Diagnose- und Versorgungskette (postinterventionelle/prätherapeutische und postoperative Therapieplanung) (Referenzbereich nicht benannt)
- Anteil der Patientinnen mit invasivem Karzinom, die eine fallbezogene Dokumentationsvollständigkeit der Diagnosekette hinsichtlich aller im Folgenden benannten Parameter aufweisen: bildgebungsgesteuerte histologische Diagnosesicherung (Stanz- oder Vakuumbiopsie), postinterventionelle/prätherapeutische interdisziplinäre Planung, Tumortyp nach WHO, pTNM-Klassifikation, Resektionsrandabstand in metrischen Maßen, Grading, Hormonrezeptor- und HER-2-Status, postoperative interdisziplinäre Therapieplanung und Meldung an ein Tumorregister (≥ 75 %)

### Psychische Belastung

Früherkennungsuntersuchungen können zu einer psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist durch eine sorgfältige Aufklärung dringend Rechnung zu tragen.

**Leitlinienadaptation [47, 48], GCP, Patientenrechte, Empfehlungsgrad A**

Falsch-positive Befunde verursachen Stress und Angstreaktionen, denen durch eine effektive Kommunikationsstrategie begegnet werden kann.

**LOE 2a [89], GCP, Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4.3

### Fraueninformation

Die Erstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsanforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Frauen durch eine verständliche Risikokommunikation (u. a. Angaben zu Häufigkeiten statt Relativprozent) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.

**Leitlinienadaptation [49, 50], GCP, Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4.14, 5.7

## Partizipative Entscheidungsfindung

Information und Aufklärung dürfen sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nicht nur auf vorformulierte Texte beschränken, sondern bedürfen eines ärztlichen Informationsgesprächs, das die Präferenzen, die Bedürfnisse, die Sorgen und die Ängste der Frau berücksichtigt und eine partizipative Entscheidungsfindung für die informative Einwilligung erlaubt.

Im Mammographie-Screening sollen Information und Aufklärung der Frau primär schriftlich zur Verfügung gestellt werden, mit dem ergänzenden Hinweis auf die Möglichkeit eines Arztgesprächs im Einladungsschreiben.

**Leitlinienadaptation [46, 49], Patientenrechte, Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4.3, 4.14,  
5.7

## Anamnese- und Risikogespräch

Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.

**Leitlinienadaptation [45], GCP, Empfehlungsgrad A**

Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das fortgeschrittene Alter.

**LOE 2a, Leitlinienadaptation [47, 48, 51–53], Empfehlungsgrad A**

Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren soll die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden.

**Leitlinienadaptation [48, 52], Empfehlungsgrad A**

Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder mit einem hohen Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$ , sollen in den spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.

**Leitlinienadaptation [54], GCP, Empfehlungsgrad A**

Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen sind für alle Frauen nützlich, deren individuelles Risikoprofil durch Alter und/oder weitere Risikofaktoren (endogene und exogene hormonelle Faktoren, Brustdrüsendichte, reproduktives Verhalten, Lebensstil, erbliche Faktoren) beschrieben ist.

**LOE 2a, Leitlinienadaptation [8, 54, 55], Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4.1, 4.1.1,  
4.2, 8.1

## Gesundheitsverhalten

Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.

**LOE 1a, Leitlinienadaptation [45, 54, 55], Empfehlungsgrad A**

Durch qualifizierte Informationen sollen Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen.

**Leitlinienadaptation [47, 55–57], Empfehlungsgrad A**

Die Motivation zur Erhaltung der eigenen Brustgesundheit soll Bestandteil der Information eines Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes sein.

**Leitlinienadaptation [48, 52, 53, 55, 56, 58], Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4.4, 4.14,  
5.7

## Klinische Brustuntersuchung

Die klinische Brustuntersuchung, das heißt: Palpation, Inspektion der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, soll im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich angeboten werden.

**Leitlinienadaptation [46, 48, 52], Empfehlungsgrad A**

Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. histologischen Nachweis komplettiert werden.

**Leitlinienadaptation [47, 52, 53, 55, 57, 59], Empfehlungsgrad A**

Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen.

**LOE 2b, Leitlinienadaptation [45, 53, 57, 60], Empfehlungsgrad B**

Kapitel:  
4.5, 4.6,  
5.8

## Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen

- Anteil der Frauen mit auffälliger klinischer Brustuntersuchung, die eine durch bildgebende Verfahren – und bei Bedarf histologischen Nachweis – komplettierte Diagnostik erhalten ( $\geq 95\%$ )

## Mammographie

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.

**LOE 1a, Leitlinienadaptation [51–53, 55, 59], Empfehlungsgrad A**

Der individuelle Nutzen der Screening-Mammographie überwiegt ab dem Alter von 40 Jahren die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Das Optimum des Verhältnisses aus Nutzen und Risiko liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.

**LOE 5-4, Evidenzbericht 2007 [61], Leitlinienadaptation [48, 52, 55, 58], Empfehlungsgrad A**

Prospektiv randomisierte Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammographie als Röntgen-Reihenuntersuchung eine altersabhängige Brustkrebssterblichkeits-Reduktion möglich ist.

**LOE 1b-1a, Leitlinienadaptation [30, 46, 48, 53, 58], Empfehlungsgrad A**

Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit ist auch für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren belegt. Sie ist jedoch geringer als in der Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Daher sollte die Entscheidung auf der Basis einer individuellen Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen.

**LOE 1b, Evidenzbericht 2007 [61], Leitlinienadaptation [48, 52], Empfehlungsgrad B**

Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.

**LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [61], Empfehlungsgrad B**

Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9–13,7 % (Median 7,8 %). Die Spezifität kann – abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung – erniedrigt (bis zu 2,1 %) oder erhöht (bis 2,8 %) sein. Unilateraler Recall senkt die Spezifität, während Konsensus-Recall oder Arbitration die Spezifität eher erhöhen.

**LOE 2b, Evidenzbericht 2007 [61], Empfehlungsgrad B**

Ob der Einsatz von CAD-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht eindeutig beantwortet werden.

**LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [61], Empfehlungsgrad 0**

Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sind für die Mammographie im Rahmen des Mammographie-Screenings für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren geregelt.

**Leitlinienadaptation [46], Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4.8, 5.1,  
5.8, 8

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sollen in entsprechendem Ausmaß auch für die so genannte kurative Mammographie angewandt werden.

**LOE 2b, [62, 63], Empfehlungsgrad A**

#### **Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen**

- Anteil der altersspezifischen Inzidenz und Sterblichkeit an Brustkrebs in Kohorten von Frauen, die das Angebot einer Screening-Mammographie wahrnehmen, im Vergleich zu Kohorten von Frauen, die dieses Angebot nicht wahrnehmen (Referenzbereich nicht benannt)
- Anteil aller Mammographie-Screeningeinheiten mit Angaben zur Sensitivität und Spezifität bei mammographischer Doppelbefundung (Referenzbereich nicht benannt)
- Anteil aller Frauen mit Mammographie, die eine – nach den Qualitätskriterien zur mammographischen Bildqualität regelrechte – Mammographie erhalten ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der mammographisch als BI-RADS 5 diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positiv) ( $< 10\%$ ) (EuG)

#### **Wartezeit/Psychische Belastung**

Nach Erhebung eines mammographischen Befundes BI-RADS 0, III, IV und V sollte die weitere Abklärung innerhalb von 5 Arbeitstagen erfolgen, um die psychischen Belastungen der Frau möglichst gering zu halten.

**Leitlinienadaptation [46, 52, 55, 56, 59], Empfehlungsgrad B**

Kapitel:  
4.3, 8

#### **Sonographie**

Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde.

**Leitlinienadaptation [45, 52, 53, 55, 57, 59], Empfehlungsgrad A**

Die Sonographie sollte zur Abklärung klinisch nicht tastbarer mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden.

**LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [61], Empfehlungsgrad B**

Kapitel:  
4.9, 5.2,  
5.8

Als alleinige Methode zur Früherkennung ist die Sonographie nicht geeignet.

**LOE 5 (keine Studiendaten), Empfehlungsgrad 0**

Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axillae.

**Leitlinienadaptation [45, 52, 64], GCP, Empfehlungsgrad B**

Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen jünger als 40 Jahre die Sonographie als bildgebende Methode der 1. Wahl durchgeführt werden.

**LOE 3b, Evidenzreport 2007 [61], Leitlinienadaptation [52, 60], Empfehlungsgrad A**

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sind für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachzuweisen.

**GCP, Empfehlungsgrad A**

**Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen**

- Anteil der Frauen mit einem klinisch nicht tastbaren mammographischen Befund BI-RADS 0, III, IV und V, die eine nach den Qualitätsvorgaben durchgeführte Ultraschalluntersuchung beider Mammae und Axillae erhalten ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Frauen mit mammographisch röntgendichter Brustdrüse (ACR 3 oder 4), die eine ergänzende Sonographie erhalten ( $\geq 95\%$ )
- Anzahl der Einrichtungen, die Mammasonographien durchführen, die für die Anwendung der Mammasonographie geltenden Voraussetzungen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität nachweisen (Referenzbereich nicht benannt)

**Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie (KM-MRT)**

KM-MRT sollte als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA 2 oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozyotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$ ) empfohlen werden.

**LOE 2a, Leitlinienadaptation [54, 65], Empfehlungsgrad B**

KM-MRT sollte präoperativ empfohlen werden für das lokale Staging bei lobulärem Mammakarzinom sowie relevant erhöhtem Risiko.

**LOE 3b, [66], GCP, Empfehlungsgrad B**

Außerhalb der beiden oben genannten Indikationen (Fragestellungen) kann für die KM-MRT in der Früherkennung keine Empfehlung ausgesprochen werden.

**LOE 5 (keine Studiendaten), Empfehlungsgrad 0**

Kapitel:  
4.10, 5.3,  
5.8, 8

Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein.

**GCP, Empfehlungsgrad A**

### Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen

- Anzahl der Frauen mit familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 und BRCA2 oder mit einem hohen Risiko, definiert als Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$ ), denen eine KM-MRT-Untersuchung angeboten wird (Referenzbereich nicht benannt)
- Anteil der Frauen, die in spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten werden, mit Mutationen der Gene BRCA1, BRCA2, mit einem hohen Risiko, definiert als ein Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder ein bleibendes lebenslanges Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$  ( $\geq 95\%$ )

### Intervention

Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Perkutane Interventionen sollen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.

**LOE 3a, Leitlinienadaptation [45, 46, 52, 67], GCP, Empfehlungsgrad A**

Die FNB kann nicht als Standardmethode empfohlen werden.

**Leitlinienadaptation [45, 52, 67], Empfehlungsgrad B**

Die interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll erfolgen bei: mammographischen Befunden BI-RADS IV und V und/oder sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V.

**LOE 3a, Leitlinienadaptation [45, 52], Empfehlungsgrad A**

Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten  $\geq 4$  Proben bei  $\leq 14$  G entnommen werden.

**LOE 3b [68, 69], Empfehlungsgrad B**

Bei Vorliegen von Mikrokalk sollte vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.

**LOE 3a, Evidenzreport 2007 [61], Empfehlungsgrad B**

Die Vakuumbiopsie sollte auch bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung eingesetzt werden.

**GCP, Empfehlungsgrad B**

Kapitel:  
4.11, 5.4,  
5.8, 8

Die stereotaktische Vakuumbiopsie soll standardisiert erfolgen. Der Zugangsweg und die Nadelpositionierung („stroke margin“) sind zu dokumentieren. Zur Dokumentation der korrekten Nadelpositionierung sind erforderlich: Drei Projektionen nativ, zwei Projektionen vor Nadeleinschuss sowie zwei Projektionen nach Biopsie. Es sollten  $\geq 12$  Proben bei Verwendung einer 10-G-Nadel gewonnen werden. Bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erbringen.

Eine Präparat-Radiographie, die zur Dokumentation des Biopsieerfolges notwendig ist, soll in Vergrößerungstechnik durchgeführt werden. Ein technischer Erfolg liegt bei Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile vor. In Abstimmung mit dem jeweiligen Pathologen kann die Identifizierung der Mikrokalk enthaltenden Zylinder sinnvoll sein. Nach der Gewebeentnahme durch Vakuumbiopsie (spätestens am folgenden Arbeitstag) soll eine Mammographie der biopsierten Brust in 2 Ebenen erfolgen.

**Leitlinienadaptation [45, 52], Empfehlungsgrad A**

Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerter Gewebentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.

**Leitlinienadaptation [45, 46, 52, 59, 70], Empfehlungsgrad A**

Bei histopathologisch benignem Befund sollte eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Modalität nach 6 Monaten erfolgen.

**Leitlinienadaptation [52, 70], Empfehlungsgrad B**

**Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen**

- Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V mit sonographischem Korrelat des Befundes, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie erhalten ( $\geq 70$  %)
- Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V mit Mikrokalk, ohne sonographisches Korrelat, die eine, nach den Qualitätsanforderungen interventionell stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ( $\geq 70$  %)
- Anteil der Fälle mit ausschließlich magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ( $\geq 95$  %)
- Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V, sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V, die durch entsprechende interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung histopathologisch abgeklärt werden ( $\geq 70$  %)
- Anteil der nicht tastbaren Befunde, die präoperativ durch mammographisch, sonographisch oder magnetresonanztomographisch kontrollierte interventio-

- nelle Methoden (Stanz- oder Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden ( $\geq 70\%$  bzw.  $\geq 90\%$  inkl. tastbare Befunde)
- Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V mit Mikrokalk, die intra-interventionell den Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile in der Präparat-Radiographie nachweisen ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle nach bildgebungsgesteuerter Gewebsentnahme mit benignem Befund (B-Klassifikation 1-2/WHO: ICD-0-3), die nach offener Exzisionsbiopsie einen malignen Befund (WHO: ICD-0-3) aufweisen (falsch negativ) ( $< 10\%$ ) (EuG)

### Exzisionsbiopsie

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammographisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Das Operationsziel (diagnostisch, therapeutisch) sollte eindeutig definiert werden.

#### **Leitlinienadaptation [45, 71], Empfehlungsgrad A**

Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand  $\leq 1$  cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.

#### **LOE 3b, Leitlinienadaptation [45, 71], Empfehlungsgrad A**

Die präoperative Markierung und der bildgebende Nachweis einer adäquaten Resektion sollen bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen.

#### **LOE 3b, Leitlinienadaptation [45, 47, 71], Empfehlungsgrad A**

Die Exzision ausschließlich sonographisch detektierter Befunde soll durch eine intraoperative Präparat-Sonographie kontrolliert werden.

#### **LOE 3b, Leitlinienadaptation [45, 46, 52], Empfehlungsgrad A**

Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.

#### **Leitlinienadaptation [45, 46, 72], Empfehlungsgrad A**

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- Die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel.
- Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen  $> 10$  mm).

#### **Leitlinienadaptation [45, 71, 73], Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
4.12, 5.5,  
5.8, 8

**Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen**

- Anteil der Fälle von Brustoperationen mit Drahtmarkierung, bei denen der Draht im Abstand von  $\leq 1$  cm zur Läsion platziert ist ( $\geq 95$  %)
- Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparat-Radiographie nach präoperativer radiographischer Markierung ( $\geq 95$  %)
- Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparat-Sonographie nach präoperativer sonographischer Markierung ( $\geq 95$  %)
- Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparat-Radiographie oder Präparat-Sonographie nach präoperativer mammographischer oder sonographischer Markierung ( $\geq 95$  %)
- Anteil der Präparate bei offener Exzisionsbiopsie, die topographisch eindeutig markiert sind ( $\geq 95$  %)

**Mammapathologie**

Bei der histopathologischen Begutachtung minimalinvasiver Biopsien ist die Hauptdiagnose einer der 5 Kategorien der B-Klassifikation zuzuordnen.

**Leitlinienadaptation [74, 75], Empfehlungsgrad A**

Bei der Dokumentation der pathomorphologischen Begutachtung eines DCIS sind anzugeben:

**Leitlinienadaptation [51, 72, 73, 76], Empfehlungsgrad A**

- a) Grading unter Berücksichtigung von Kerngrad und Komedonekrosen mit Angabe des Graduierungsschemas gemäß WHO [76] oder Van Nuys-Klassifikation [77]
- b) Tumorgröße in metrischen Maßen (mm/cm)
- c) Resektionsrandstatus: Angabe des Abstandes zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)
- d) Hormonrezeptorstatus (ER/PR, im Fall der therapeutischen Konsequenz)

Kapitel:  
4.13, 5.6,  
5.8, 10

Bei der Dokumentation der pathomorphologischen Begutachtung eines invasiven Karzinoms sind anzugeben:

**LOE 3b-2a, Leitlinienadaptation [47, 72, 73, 78–81], Empfehlungsgrad A**

- a) Histologischer Tumortyp (nach WHO 2003 [76])
- b) Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings; Elston und Ellis 1991 [82])
- c) Tumorgröße in metrischen Maßen (mm/cm)
- d) Vorliegen weiterer Tumorherde
- e) Resektionsrandstatus: Angabe des Abstandes zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)
- f) Vorliegen einer peritumorale Gefäßinvasion
- g) pTNM-Klassifikation
- h) Hormonrezeptorstatus (ER/PR)
- i) HER-2-Status

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits am Gewebe der Stanz- oder Vakuumbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben, wobei Summationsscores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score [83], immunreaktiver Score nach *Remmele* und *Stegner* [84]) gebildet werden können.

**GCP, Empfehlungsgrad A**

Der Nachweis der HER-2-Positivität ist definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Proteinüberexpression mit einem Score 3+ oder einer mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesenen Genamplifikation.

**LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [61], Empfehlungsgrad A**

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und des HER-2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Das beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige, erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.

**Leitlinienadaptation [72, 81], GCP, Empfehlungsgrad A**

**Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen**

- Anteil der Fälle mit interventionell gesteuerter Gewebeprobenentnahme (Stanz- oder Vakuumbiopsien), die nach der B-Klassifikation histopathologisch beurteilt werden ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum Grading ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zur Tumorgröße in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )

- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum nächst gelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zu Grading, Tumorgröße und nächst gelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm)
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zur Tumorgröße in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben nach der pTNM-Klassifikation ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Vorliegen weiterer Tumorherde ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Grading ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum nächst gelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zur Gefäßinvasion ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Hormonrezeptorstatus (ER/PR-Immunhistochemie) ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum HER-2/neu-Status ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zu histologischem Tumortyp (WHO), Tumorgröße in metrischen Maßen (mm/cm), pTNM-Klassifikation, Grading nach WHO, Vorliegen weiterer Tumorherde, nächst gelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm), Gefäßinvasion, Hormonrezeptorstatus (ER/PR Immunhistochemie), HER-2/neu-Status ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Nachweis der HER-2-Positivität (immunhistochemische Proteinüberexpression mit SCORE 3+ oder Genamplifikation in Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) (Referenzbereich nicht bekannt))
- Anzahl der pathologischen Einrichtungen mit mammathologischen Befundungen, die ihre Teilnahme an Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuch) nachweisen (Referenzbereich nicht bekannt)

## Implementierung und Evaluation

Zur Aktualisierung und Implementierung werden wissenschaftlich fundierte Veränderungsstrategien empfohlen.

### **Leitlinienadaptation [45], GCP, Empfehlungsgrad B**

Gesundheitsergebnis und Lebensqualität sollen erfasst und bewertet werden.

### **Leitlinienadaptation [5, 85], GCP/GEP, Empfehlungsgrad A**

Lebensqualitätsaspekte umfassen vor allem physische und psychische Früh- und Spätfolgen diagnostischer Maßnahmen unter besonderer Berücksichtigung von erhobenen falsch positiven und falsch negativen Befunden im Rahmen der Diagnosekette.

### **Leitlinienadaptation [50, 53, 55, 86, 87], GCP, Empfehlungsgrad A**

Kapitel:  
5.8, 6, 7, 9

## Qualitätsindikatoren mit vorläufigen Referenzbereichen

- Anteil der Fälle mit Mammographie BI-RADS I-III, bei denen ein nichtinvasives duktales Karzinom (DCIS) oder invasives Karzinom innerhalb von 24 Monaten auftritt (Intervallkarzinomrate/falsch negativ) ( $< 50\%$ ) (EuG)
- Anteil der Fälle von Intervallkarzinomen, die einer interdisziplinären Detailanalyse zugeführt werden ( $\geq 95\%$ )
- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) an allen Karzinomen ( $> 10\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom  $\leq 5$  mm an allen Karzinomen ( $\geq 10\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom  $\leq 10$  mm an allen Karzinomen ( $\geq 20\%$ )
- Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom  $\leq 20$  mm an allen Karzinomen ( $\geq 65\%$ )
- Anteil der Fälle mit lymphknotennegativem invasivem Karzinom (pN0sn), mit Sentinellymphknoten-Biopsie nach Farbstoff- und radioaktiver Tracerapplikation an allen Karzinomen ( $\geq 75\%$ )

## Literatur

- [1] Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
- [2] Parkin D, Fernandez L. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. the breast journal 2006;12:70-80.
- [3] World Health Organisation (WHO). Cancer prevention and control. 58th World Health Assembly. 25-5-2005;WHA 58.22, Agenda item 13.12:1-5.
- [4] Groot M, Baltussen R, Uyl-de-Groot C, Anderson B, Hortobágyi G. Costs and health effects of breast cancer interventions in epidemiologically different regions of Africa, North America and Asia. the breast journal 2006;12:81-90.
- [5] World Health Organisation (WHO). National Cancer Control Programms: Policies and managerial Guidelines, ed 2nd. Geneva, Italy, Health and Development Networks (HDN), 2002.
- [6] Engel J, Ludwig S, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D. Cancer prevention and the contribution of cancer registries. J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:331-339.

- [7] Hölzel D, Engel J, Kunath H. Früherkennung – Definition und Anforderungen für die Gratwanderung zwischen Nutzen und Schaden. *Onkologe* 2002;8:1030-1039.
- [8] Smith R, Caleffi M, Albert US, Chen T, Duffy S, Franceschi D, Nyström L. Breast cancer in limited-resource countries: Early detection and access to care. *The Breast J* 2006;12:S16-S26.
- [9] Anderson B, Shyyan R, Eniu A, Smith R, Yip C, Bese N. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the breast health global initiative 2005 guidelines. *the breast journal* 2006;12:3-15.
- [10] Anderson B, Yip C, Ramsey S, Bengoa R, Braun S, Fitch M, Groot M, Sancho-Garnier H, Tsu V. Breast cancer in limited resource countries: health care systems and public policy. *the breast journal* 2006;12:54-69.
- [11] Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Mäkelä M, Slutsky J. Improving the quality of health care; using international collaboration to inform guideline programs by founding the guidelines international network. *Qual Saf Health Care* 2004;13:455-460.
- [12] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends, ed 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Saarbrücken, RoBo Print, Riegelsberg, 2006.
- [13] Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie. *Dtsch Arztebl* 2005;102:2628-2633.
- [14] Raab-Schlesinger A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhns U, Molls M, Hölzel D. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Aerzteblatt* 2005;102: B2280-B2288.
- [15] Schmutzler R, Meindl A. Familiäres Mammakarzinom: Beratung, Gendiagnostik und Betreuung betroffener Familien.; in Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D (eds): Mammakarzinom. München, Springer Medizin Verlag, 2006, pp 97-110.
- [16] Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. (2001);411:390-395. *Nature* 2001;411:390-395.
- [17] Monninkhof E, Elias S, Vleens F, van der Tweel I, Schuit A, Voskuil D, van Leeuwen F, Pac T. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007;18:137-157.
- [18] Schmutzler R, Rhiem K, Breuer P, et al. Outcome of a structured surveillance programme in women with a familial predisposition for breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:483-489.
- [19] Michaelson J, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans D, Hughes K. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713-723.
- [20] Michaelson J, Silverstein M, Sgroi D, Cheongsiatmy J, Taghian A, Powell S, Hughes K, Comegno A, Tanabe K, Smith B. The effect of tumor size and lymph node status on breast cancer lethality. *Cancer* 2003;98:2133-2143.
- [21] Michaelson J, Satija S, Kopan D, Moore R, Silverstein M, Comegno A, Hughes K, Taghian A, Powell S, Smith B. Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer* 2003;96:2114-2124.
- [22] Verschraegen C, Vinh-Hung V, Cserni G, Gordon R, Royce M, Vlastos G, Tai P, Storme G. Modeling the effect of tumor size and early breast cancer. *Annals of Surgery* 2005;241:309-318.
- [23] Schulz KD, Albert US, Duda V, Wagner U. Brustkrebsfrüherkennung im fortgeschrittenen Lebensalter – ein ungelöstes medizinisches und gesundheitspolitisches Problem. *Journal für Menopause* 2004;11:4-8.
- [24] Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Nass-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. Eine Leitlinie für Leitlinien: die methodische Entwicklung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:484-493, (AWMF Reg. Nr.: 077-002; www.awmf-leitlinien.de).

- [25] Mühlhäuser I, Höldke B. Mammographic-Screening: Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz als Grundlage der Kommunikation mit der Frau. *ZaeFQ* 2000;94:721-731.
- [26] Mühlhäuser I. Mühlhäuser Kritik: Mammographiescreening. *Deutsches Ärzteblatt* 2001;98:88-89.
- [27] Mühlhäuser I. Ist vorbeugen besser als heilen? *Aerzteblatt* 2007;104:1804-1807.
- [28] Katzenmeier C. Mammographiescreening – Rechtsfragen weitgehend ungeklärt. *Dtsch Ärztebl* 2006;103:A1054-A1058.
- [29] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungspflicht statt verpflichtende Früherkennungsuntersuchungen. [www.g-ba.de/2007/information/aktuell/Pressemitteilungen](http://www.g-ba.de/2007/information/aktuell/Pressemitteilungen).
- [30] Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 18-10-2006. Art.No:CD001877.DOI:101002/14651858.CD001877.pub2.
- [31] Herbert-Croteau N, Brisson J, Latreille M, Rivard M, Abdelaziz N, Martin G. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2-8-2004;22.
- [32] Schachter H, Mamaladze V, Lewin G, Paszad L, Verma S, DeGrasse C, Graham I, Brouwers M, Sampson M, Morrison A, Zhang L, O'Brien P, Garrity G. Measuring the quality of breast cancer care in women – evidence report. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), <http://www.ahrq.gov>, 2004.
- [33] Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Axillary surgery severely affects quality of life: results of a 5 year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res and Treat* 2003;79:47-57.
- [34] Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *The Breast J* 2004;10:223-231.
- [35] Albert US, Koller M, Wagner U, Schulz KD. Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm res* 2004;53:136-141.
- [36] Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gangjour A, Helou A, Kirchner H, Koller M, Lauterbach W, Reinauer H, Sitter H, Thomeczek C. Das Leitlinien Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *ZaeFQ* 2001;95:1-84.
- [37] Albert US, Koller M, Lorenz W, Schulz KD. Report über die Entwicklung der Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen. *Gesundh ökon Qual manag* 2003;8:39-51.
- [38] Albert US, Schulz KD, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, ed konsultierte Fassung Version 1.1. Marburg, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [39] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 18-12-2006; DOI:10.1093/annonc/imd498.
- [40] Kopp I, Thole H, Selbmann H, Ollenschläger G. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006. 1-44. 2006. AWMF; ÄZQ. Ref Type: Generic
- [41] Kopp I, Thole H, Selbmann H, Ollenschläger G. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Kurzfassung 2005/2006. Kopp, I, Thole, H, Selbmann, HK, and Ollenschläger, G. 1. 2006. AWMF; ÄZQ.
- [42] WHO ESGfaNr7. Das Rahmenkonzept „Gesundheit für alle“ für die Europäische Region der WHO. Aktualisierung 2005. Kopenhagen, Denmark, Referat Veröffentlichungen; (<http://www.euro.who.int/pubrequest>), 2005.
- [43] Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Kalbheim E, Kaufmann M, Kreienberg R, Kreipe H, Lebeau A, Loibl S, Nss-Griegoleit I, Nestle-Krämling C, Possinger K, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz

- KD, Schulz-Wendtland R, Wallwiener D, Bender H. Onkologie. Aktuelle Gesundheitsziele zur Sekundärprävention von Brustkrebs in Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67:1026-1029.
- [44] 79. Gesundheitsministerkonferenz der Länder. Top 11.2. <http://www.gmkonline.de/30-6-2006>.
- [45] Schulz KD, Albert US und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion“. *Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe 3 Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- [46] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [47] NBCC National Breast Cancer Center. *Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer*, ed i Soruce. Australia, NBCC National Breast Cancer Center (<http://www.nbcc.org.au>), 2001.
- [48] Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Costanza M, Evans W, Foster R, Jr, Hendrick E, Eyre H, Sener S. *American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. Update 2003*. *CA Cancer Journal of Clinicians* 2003;53:141-169 (<http://www.caonline.amcancer-soc.org/cgi/content/full/53/3/141>).
- [49] Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Nass-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. *Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation*. *Zentralbl Gynaekol* 2003;125:484-493.
- [50] NHS Centre for Reviews and Dissemination. *Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer*. Plymouth, Latimer Trend & Company Ltd, 2000.
- [51] NCCN National Comprehensive Cancer Network. *Breast Cancer. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, [www.nccn.org](http://www.nccn.org), 2006.
- [52] NCCN National Comprehensive Cancer Network. *Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [53] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. *NICE: Improving outcomes in breast cancer*. London, NICE, 2002.
- [54] NICE NCCfPC. *Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006*. NICE, [www.nice.org.uk/CG041](http://www.nice.org.uk/CG041), 2006.
- [55] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. *SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women*. Edinburgh, SIGN, ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), 2005.
- [56] NICE. *NICE clinical guideline no 27: Referral guidelines for suspected cancer*. NICE, [www.nice.org.uk/CG027](http://www.nice.org.uk/CG027), 2005.
- [57] NBCC. *The investigation of a new breast symptom – a guide for GP*. Australia, NBCC, <http://www.nbcc.org.au>, 2006.
- [58] NBCC. *Position Statement early detection of breast cancer; in NBCC (ed): Canberra, National Health and Medical Research Council*, (<http://www.nbcc.org.au>), 2004.
- [59] NBCC National Breast Cancer Centre. *Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms*, ed 2nd. Camperdown, Australia, National Breast Cancer Centre, ([www.nbcc.org.au](http://www.nbcc.org.au)), 2006.
- [60] NBCC. *Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer*, ed 1st. Camperdown, NSW, National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<http://www.nbcc.org.au>), 2004.
- [61] Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. *Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland*, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.

- [62] Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2007;96:157-161.
- [63] Schreer I, Katalinic A. Is high quality breast imaging and diagnosis possible in a decentralized system? *Breast Care* 2007; 2:20-24.
- [64] Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz J, Bader W, Schulz-Wendlandt R, Degenhardt F. BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2006;27:374-379.
- [65] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, ed Clinical Practice Guidelines in Oncology. USA, Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [66] Schwartz G, Veronesi U, Clough K, Dixon J, Fentima I, Heywang-Köbrunner S, Hughes K, Mansel A, Mangolese R, Mendelson E, Olivotte J, Palazzo J, Solin L. Consensus Conference on Breast Conservation. Milan, Italy, April 28- May 1, 2005. *Cancer* 2006;107:242-250.
- [67] NICE. Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. UK, NICE, (<http://www.nice.org.uk>), 2006.
- [68] Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Result of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2004;33:47-51.
- [69] Fishman J, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez M, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: How many specimens are necessary? *Radiology* 2003;226:779-782.
- [70] NICE. Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions. UK, NICE, <http://www.nice.org.uk/IPG156>, 2006.
- [71] O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wol C, Rochard F, Rutgers E, Roberts P, Mattheim W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions.; in Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for official publication of the European Communities, 2006, pp 315-320.
- [72] Carlson R, Anderson B, Burstein H. NCCN Breast Cancer Clinical practice guidelines in Oncology. USA, National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>), 2005.
- [73] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq J, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly C, Cserni G, Decker K, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston C, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miquel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafari B, Tanous A, Thorstenson S, Zozoya E, Wells C. Quality assurance guidelines for pathology: open biopsy and resection specimens; in Wells C (ed): European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006, pp 257-311.
- [74] NHSBP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (vol NHSBP Publication No. 50). Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes 2001.
- [75] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq J, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly C, Cserni G, Decker K, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston C, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miquel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafari B, Tanous A, Thorstenson S, Zozoya E, Wells C. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures.; in Wells C (ed):

- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006, pp 221-256.
- [76] WHO. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.; in Tavassoli F, Devilee P (eds): WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, IACR Press, 2003, pp 9-112.
- [77] Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345:1154-1157.
- [78] ICSI. Diagnosis of breast disease – guideline ICSI, update 2005. ICSI, (<http://www.icsi.org>), 2005.
- [79] The Association of Breast Surgery at BASO, RCoSoE. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:S1-S21.
- [80] Sobin L, Wittekind C. UICC.TNM Classification of malignant tumours, ed 6th ed. New York, A. John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2002.
- [81] Wolff A, Hammond M, Schwartz J, Hagerty K, Allred D, Cote R, Dowsett M, Fitzgibbons P, Hanna W, Langer A, McShane L, Paik S, Pegram M, Perez E, Press M, Rhodes A, Sturgeon C, Taube S, Tubbs R, Vance G, vanD V, Wheeler T, Hayes D. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:145.
- [82] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
- [83] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-1481.
- [84] Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score. (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987;8:138-140.
- [85] Schulz KD, Kreienberg R, Fischer R, Albert US. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland – Kurzfassung für Ärzte. *Onkologie* 2003;9:394-403.
- [86] National Quality Management Committee of BreastScreen Australia. BreastScreen Australia – National Accreditation Standards. 2004. 2007.
- [87] NHMRC. Psychosocial clinical practice guideline. Australia, NHMRC, (<http://www.nhmrc.health.gov.au>), 1999.
- [88] Hoffmann W, Latza U, Terschüren C, Berger K, Bergmann M, Dahl A, Fendrich K, Gierer S, Holle R, Jahn I, Schümann M, Steindorf K, Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) – Langversion, Arbeitsgruppe Epidemiologischer Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE); Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS); Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSPM); Deutsche Regionen der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DR-IBS); 1. ed: Kurth BM, Hense HW, Hoffmann W, Ahrens W, Babitsch B, Becher H, Blettner M, Brasche S, Brenner H, Enderlein G, Greiser KH, Jahn I, Jöckel KH, Kirschner W, Kohlmann T, Liese A, Möhner M, Mueller U, Reintjes R, Stang A, Wüst M: <http://www.medweb.uni-muenster.de/institute/epi/dae/vorstand.html>, Münster 2004, 1-25.
- [89] Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psycho-Oncology* 2005;14:917-938.

## 3 Methodik

*U.-S. Albert, K.-D. Schulz, I. Kopp*

### 3.1 Leitlinienentwicklung: Mehrschrittprozess der Aktualisierung

Der Prozess der Leitlinienaktualisierung wurde zeitgerecht und formal entsprechend den Anforderungen der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) eingeleitet. Da keine Vorerfahrungen zur Aktualisierung von Stufe-3-Leitlinien vorlagen, wurde ein methodologisches Konzept entwickelt, das die Leitlinienüberarbeitung nach den Kriterien gemäß den Vorgaben der AWMF und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) mit allen Elementen der systematischen Erstellung [1] in einen Qualitätsmanagementzyklus einbindet [2] (Abb. 3.1).

Ziel der Überarbeitung war es, Rationale und Ziele der Leitlinie im Hinblick auf ihre aktuelle Gültigkeit zu prüfen, die erfolgreichen Interventionen im Umgang mit der Leitlinie weiterzuverfolgen, obsoletere Interventionen zu beschreiben und zu eliminieren und für eine Anwendung verfügbare neue, relevante wissenschaftliche Erkenntnisse zu integrieren.

Kernelemente des Konzeptes sind:

- Bewertung der Erstfassung der Leitlinie mit dem Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrument DELBI [3, 4], um Verbesserungspotenziale zu identifizieren, die bei der aktuellen Leitlinienerstellung berücksichtigt werden können.
- Evaluation der bisher gültigen Leitlinie unter Darlegung einer Bestandsanalyse der Leitlinienimplementierung: Erfassung des Bekanntheits- und Anwendungsgrades der Leitlinienumsetzung in der Gesundheits- und Krankenversorgung.
- Darlegung einer Bedarfsanalyse unter Priorisierung der zu aktualisierenden Themen und des einzusetzenden methodischen Verfahrens:
  - De-novo-Wissensgenerierung mit Erstellung von Evidenzberichten zu speziellen Fragestellungen,
  - Nutzung von bereits aufbereitetem medizinischen Wissen durch internationale Leitlinienadaptation unter Erstellung einer aktuellen Leitliniensynopse oder
  - Darlegung des Kenntnisanstandes und Bewertung der Studienlage nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin durch Experten der Arbeitsgruppen.
- Ausarbeitung der Qualitätssicherung einschließlich der als Messgrößen dienenden Qualitätsindikatoren auf der Basis des aktuellen medizinischen Wissen in evidenz- und konsensbasierter Form.

Konzeptrealisierung und Hintergrundinformation sind im Leitlinien-Methodenreport 2007 dargelegt [2]. Der Evidenzbericht 2007 zur Leitlinie ist ebenfalls hinterlegt [5]. (<http://www.awmf-leitlinien.de>, <http://www.senologie.org>).

Die Leitlinie entspricht den Anforderungen der Europäischen Union (5), den Empfehlungen des Europarates (103) und den Anforderungen der WHO für die Erstellung von nationalen Krebskontrollprogrammen (420).

## 3.2 Arbeitsgruppen der Leitlinienentwicklung

Die Arbeitsgruppen formierten sich gemäß der Schwerpunkte der multidisziplinären Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung (Tab. 3.1). Die Auswahlkriterien des Expertenkreises, die Aufgaben der Arbeitsgruppen und die Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen sind im Leitlinien-Methodenreport dargelegt [2].

Table 3.1. Arbeitsgruppen themenspezifischer Module.

Arbeitsgruppe – Module	Arbeitsgruppenleitung
1. Epidemiologie, Krebsregister	<i>Hölzel, Engel</i>
2. Risikofaktoren + hereditäres MCA	<i>Schmutzler</i>
3. Mammaphathologie	<i>Lebeau</i>
4. Klinische Untersuchung/Selbstuntersuchung	<i>Albert, König</i>
5. Mammographie	<i>Schreer</i>
6. MRT	<i>Heywang-Köbrunner</i>
7. Sonographie	<i>Duda</i>
8. Bildgebungsgesteuerte minimalinvasive Intervention	<i>Schulz-Wendland</i>
9. Exzisionsbiopsie	<i>Kühn</i>
10. Fraueninformation	<i>Albert, Naß-Griegoleit</i>
11. Lebensqualität, Ethik und Recht	<i>Koller</i>
12. Versorgungskoordination	<i>Wagner, Schulz</i>
13. Qualitätssicherung	<i>Albert, Schulz</i>
14. Qualitätsindikatoren	<i>Geraedts</i>
15. Anwendungsbarrieren	<i>Hölzel</i>
16. Methodik	<i>Albert, Kopp</i>

### Beteiligung von Frauen- und Selbsthilfeorganisationen

Das Angebot von Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen richtet sich primär an gesunde Frauen. Demnach haben hier die Prinzipien der informierten Selbstbestimmung und der Beteiligung an medizinischen Entscheidungsprozessen einen ganz besonders hohen Stellenwert. Zusätzlich können Früherkennungsuntersuchungen hinsichtlich ihrer vorhandenen psychischen und organischen Nebenwirkungen die Lebensqualität der an einer sekundären Prävention interessierten Frauen mindern. Wie bereits im Methodenreport 2003 [6] dargelegt, muss das Selbstbestimmungsrecht ein gelebtes und erlebtes Recht sein. Somit erschien es unverzichtbar, Vertreterinnen von Fraueninitiativen in den Leitlinien-Aktualisierungsprozess von Beginn an zu integrieren, um die bisherigen Erfahrungen im Umgang mit der Leitlinie berücksichtigen zu können, und vermeidbare Belastungen aus dem Konzept zu eliminieren.

Die Einbeziehung von Selbsthilfeorganisationen hatte zum Ziel, durch Betroffene die Probleme der Tumorerkrankung stärker zu kontrastieren und damit die Disseminierung und Implementierung der aktualisierten Leitlinie zu unterstützen. Die Teilnahme der hier erwähnten Interessensgruppen war aktiv, einschließlich der Zuerkennung des Stimmrechtes.

Die Leitlinie Fraueninformation (AWMF Reg.-Nr 077/002, <http://www.awmf-leitlinien.de>) <http://www.senologie.org> (365) ist Bestandteil der aktualisierten Leitlinie. Die unterstützenden Organisationen sind der Tabelle 3.2 zu entnehmen.

*Tabelle 3.2. Unterstützende Organisationen der Leitlinie Fraueninformation (nach (365)).*

---

Aktion Bewusstsein für Brustkrebs e.V.  
 Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V.  
 Brustkrebsinitiative (BKI) e.V.  
 Bundesverband der Lymphselbsthilfe e.V.  
 Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.  
 Dachverband der Frauengesundheitszentren in Deutschland e.V.  
 Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.  
 Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten (DGVP)  
 Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
 Deutsche Krebshilfe e.V.  
 Deutscher Ärztinnenbund e.V.  
 EUROPA DONNA (Nationales Forum Deutschland) e.V.  
 Forum Frauengesundheit e.V.  
 Frauen- und Mädchengesundheitszentrum (MEDEA) e.V.  
 Frauen und Männer im Kampf gegen Brustkrebs e.V. (MUT) e.V.  
 Frauenbibliothek & Dokumentationszentrum Frauenforschung e.V.  
 Frauen-Gesundheitszentrum e.V.  
 Gesellschaft für Gesundheitsförderung mbH (medusana Stiftung)  
 Hessische Krebsgesellschaft e.V.  
 Informationsnetz für Krebspatienten und Angehörige (INKA) e.V.  
 Institut für Epidemiologie, GSF, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit  
 Institut für innovative Gesundheitskonzepte  
 Institut für Mammadiagnostik (Prof. Dr. Barth u. Dr. Herrmann)  
 Median – Klinikum für Rehabilitation  
 Patienteninitiative „Onko-Gyn“ e.V.  
 Pro Sina e.V.  
 Komen Deutschland Breast Cancer Foundation e.V.  
 Verbraucherzentrale Baden-Württemberg  
 Women's Health Coalition (WHC) e.V.  
 World Society for Breast Health e.V.

---

### **3.3 Methodische Exaktheit (Leitlinienadaptation, Evidenz, Konsens, Qualitätsindikatoren)**

Die Methodik der Aktualisierung ist ausführlich, einschl. relevanter Hintergrundmaterialien und Ergebnisse, im Leitlinien-Methodenreport dargestellt [7]. Vor Finalisierung stand dieser im Rahmen einer öffentlichen Konsultation drei Monate zur Kommentierung zur Verfügung. Im Folgenden wird auf die methodischen Schwerpunkte eingegangen, für Details siehe Leitlinien-Methodenreport [2].

### **Leitlinienadaptation**

Die Leitliniensynopse wurde systematisch nach dem folgenden Verfahren erstellt:

1. Definition der Einschlusskriterien
2. Systematische Recherche nach relevanten Leitlinien
3. Leitlinienauswahl
4. Bewertung der Leitlinien durch drei unabhängige Gutachter nach DELBI [8]
5. Auswahl der Leitlinien nach dem Kriterienmodell zur methodischen Entwicklung von Nationalen VersorgungsLeitlinien [9]
6. Ergebnisdarstellung in Form einer Leitliniensynopse [2]

Die Leitliniensynopse enthält die Bewertung der methodischen Validität der Leitlinien sowie die inhaltlichen Stellungnahmen in tabellarischer Form. Für die Bearbeitung in Vorbereitung des Konsensus durch die Arbeitsgruppen wurden die relevanten Subdokumente mit herangezogen.

### **Evidenz**

Zu sechs Themenbereichen der Diagnosekette erfolgte mit 16 spezifizierten Schlüsselfragen die umfassende Erstellung eines systematischen Evidenzberichts [5]:

- a) Mammographie-Screening (< 50 Lebensjahre und > 70 Lebensjahre)
- b) Doppelbefundung von Screening-Mammographien (Entscheidungsverfahren und CAD)
- c) Bedeutung der Mamma-Sonographie im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung (Zusatzuntersuchung im Rahmen des Mammographie-Screenings und der kurativen Mammadiagnostik, Beurteilung des Lymphknotenstatus, Abklärungsdiagnostik bei jüngeren Frauen)
- d) Indikationsstellung für die stereotaktische Vakuumbiopsie im Vergleich zur stereotaktischen Stanzbiopsie (Diagnostische Sicherheit und Komplikationen)
- e) Nutzen der Exzision des Stichkanals nach minimalinvasiver Biopsie zur Vermeidung von Tumorzellverschleppung
- f) Bewertung der HER-2/neu Bestimmungsmethoden (Reliabilität und Konkordanz der Verfahren, Abhängigkeit der diagnostischen Wertigkeit vom Gewebsvolumen)

Die Vorgehensweise schloss die folgenden Punkte ein: Definition der methodisch und inhaltlichen Einschlusskriterien und Endpunkte, systematische Literaturrecherche, Literaturauswahl und methodische Bewertung (Oxford 2001, siehe Tab. 3.3), Ergebnisdarstellung und Bewertung der Validität durch die Methodiker als Diskussionsgrundlage für die Konsensfindung.

Zusätzlich erfolgten systematische Literaturrecherchen durch die Arbeitsgruppenmitglieder zu relevanten Fragestellungen zu den Themen: hormonelle Risikofaktoren, hereditäres Mammakarzinom, Magnetresonanztomographie.

Die Evidenzstärke, synonym werden auch die Begriffe „Level of Evidence (LOE), Evidenzgrad“ verwendet, bezieht sich auf die Bewertung der Literatur unter Anwendung einer definierten Klassifikation und ist kennzeichnend für die methodische Validität der beurteilten Studien. Herangezogen wurde die Klassifikation

nach Oxford (Tab. 3.3). Dies ist zu beachten, da 2003 die Klassifikation der American Society for Clinical Oncology in Evidenzlevel I–V und ihre Bewertung in Graden A bis D (19) angewandt wurde.

Zur Bewertung der systematisch recherchierten Literatur wurden Bewertungsbögen in Anlehnung an folgende Instrumente eingesetzt: Beschreibung und Bewertung von randomisierten Studien im Parallel-Design: CONSORT-Statement [10, 11], Beschreibung und Bewertung von diagnostischen Studien: STARD-Statement [12], QUADAS [13], Beschreibung und Bewertung von Metaanalysen von Beobachtungsstudien: MOOSE-Proposal [14].

### Konsens

Der Mehrschrittprozess der Aktualisierung wurde flankiert von zwei Konsensuskonferenzen im Format nach *Vang* [15]. Am Ende der Leitlinienerstellung stand die finale Formulierung, Graduierung und Abstimmung der neuen, aktualisierten und überarbeiteten Leitlinienempfehlungen und der daraus abgeleiteten Anforderungen an die Qualitätssicherung. Die finale Konferenz schloss mit 92 % Konsens.

Zur Abstimmung wurde die Evidenzlage, die bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt wurde, dargelegt (Leitlinien-Methodenreport: Kapitel 10 [2]). Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen folgte der im Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) dargelegten Methodik [9, 16]. Die Graduierung der Empfehlung stellt die Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenz im Sinne der klinischen Beurteilung „considered judgement“ dar. Die Gründe für die Auf- oder Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber der dargelegten Evidenzstärke wurde angegeben.

Hierzu zählten: ethische Aspekte, Präferenzen von Frauen und Patientinnen, klinische Relevanz der Studiengrößen, Konsistenz und Effektstärke der Studien, Abwägungen von Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen, Anwendbarkeit auf erweiterte Zielgruppen und Anwendbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen hinsichtlich Verfügbarkeit von Ressourcen. Abschließend wurden die Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Evidenzstärke und dem Grad der Empfehlung ausgewiesen. Leitlinienempfehlungen, die sich auf eine Leitlinienadaptation, Good-Clinical-Practice oder Good-Epidemiology-Practice als Quelle berufen, wurden in gleicher Weise dargestellt.

Der Empfehlungsgrad, synonym werden die Begriffe „Grade of Recommendation, Grad der Handlungsoption“ verwendet, bezieht sich auf das im Konsensusverfahren formulierte und abgestimmte Leitlinienstatement und gibt die wertende Stärke dieser Empfehlung an.

*Tabelle 3.3.* Level der Evidenz und Grad der Empfehlung.

LOE	Studien zur Diagnose nach [17]
1a	Systematische Übersicht über Level-1-diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b-Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren
1b	Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostischer Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum

Tabelle 3.3. Fortsetzung

LOE	Studien zur Diagnose nach [17]
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
2a	Systematische Übersicht über Level-2-diagnostische Studien
2b	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard
3a	Systematische Übersicht über Level-3-diagnostische Studien
3b	Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
4	Fall-Kontroll-Studien, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne exakte Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung.
LOE	Studien zur Prävention/Ätiologie/Therapie nach [17]
1a	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
1b	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip
2a	Systematische Übersicht über gut geplante Kohortenstudien
2b	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c	Outcomestudien, ökonomische Studien
3a	Systematische Übersicht über Fall-Kontroll-Studien
3b	Eine Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserien oder Kohorten-/ Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung
<i>Konsensuskriterien für den Empfehlungsgrad:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Konsistenz der Studienergebnisse</i></li> <li>– <i>Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken</i></li> <li>– <i>Nutzen-Risiko-Verhältnis</i></li> <li>– <i>Ethische Verpflichtung</i></li> <li>– <i>Patientenpräferenzen</i></li> <li>– <i>Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit</i></li> </ul>	
Grad	Empfehlungsgrad für die Handlungsoption nach [18]
A	Starke Empfehlung: „SOLL“
B	Empfehlung: „SOLLTE“
0	Empfehlung offen: „KANN“ (Handlungsoption)
Negativ-Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt: „NICHT“ bei gleichen Symbolen.	
Leitlinienadaptation	Guideline-Adaptation
GCP	Good-Clinical-Practice
GEP	Good-Epidemiology-Practice

### Qualitätsindikatoren

Wichtiger Bestandteil der Leitlinie ist die Qualitätssicherung der Teilbereiche und ihrer Schnittstellen. Evidenzbasierte Qualitätsindikatoren dienen hier als Messinstrumente. Die *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland* war die erste Stufe-3-Leitlinie, die Elemente zur Qualitätssicherung, insbesondere Qualitätsindikatoren zu Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität beinhaltete [6]. Die beschriebenen Qualitätsindikatoren und ihre Referenzwerte wurden 2003 zunächst als mögliche Zielgrößen definiert, die nach Evaluierung als Messgrößen der Versorgungsqualität verwendet wurden. Qualitätsindikatoren müssen den Qualitätsanforderungen genügen, wie sie in der Checkliste „Qualität klinischer Messgrößen“ niedergelegt sind [19]. Die Funktion der Qualitätsindikatoren ist:

- Überprüfung der Anwendung der Leitlinie im Versorgungsalltag: Leitlinienkonformität der Versorgung
- Überprüfung der Auswirkungen einer leitlinienkonformen Versorgung auf die Versorgungsergebnisse, d.h. das Outcome [20–22].

Die Aktualisierung und Überarbeitung der Qualitätsindikatoren umfasste:

1. Die **Entwicklung** von Qualitätsindikatoren zu allen im zweiten Konsensusverfahren verabschiedeten Leitlinienstatements (vorhandene Qualitätsindikatoren wurden einbezogen, neue Qualitätsindikatoren abgeleitet).
2. Die **Priorisierung** von Qualitätsindikatoren.
3. Die **Konsentierung unter Gütebewertung** zu den Aspekten Validität und Machbarkeit (Quality-Assessment-(QA-)Tool RAND/UCLA-Methode [23]) zur Erstellung eines Qualitätsindikatorensatzes der Stufe-3-Leitlinien als Empfehlung zur weiteren Begutachtung und Anwendung.

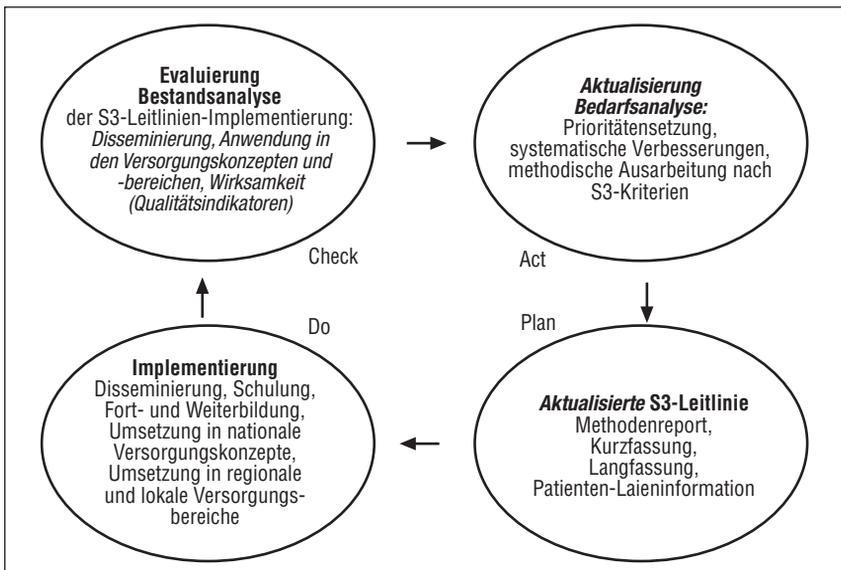
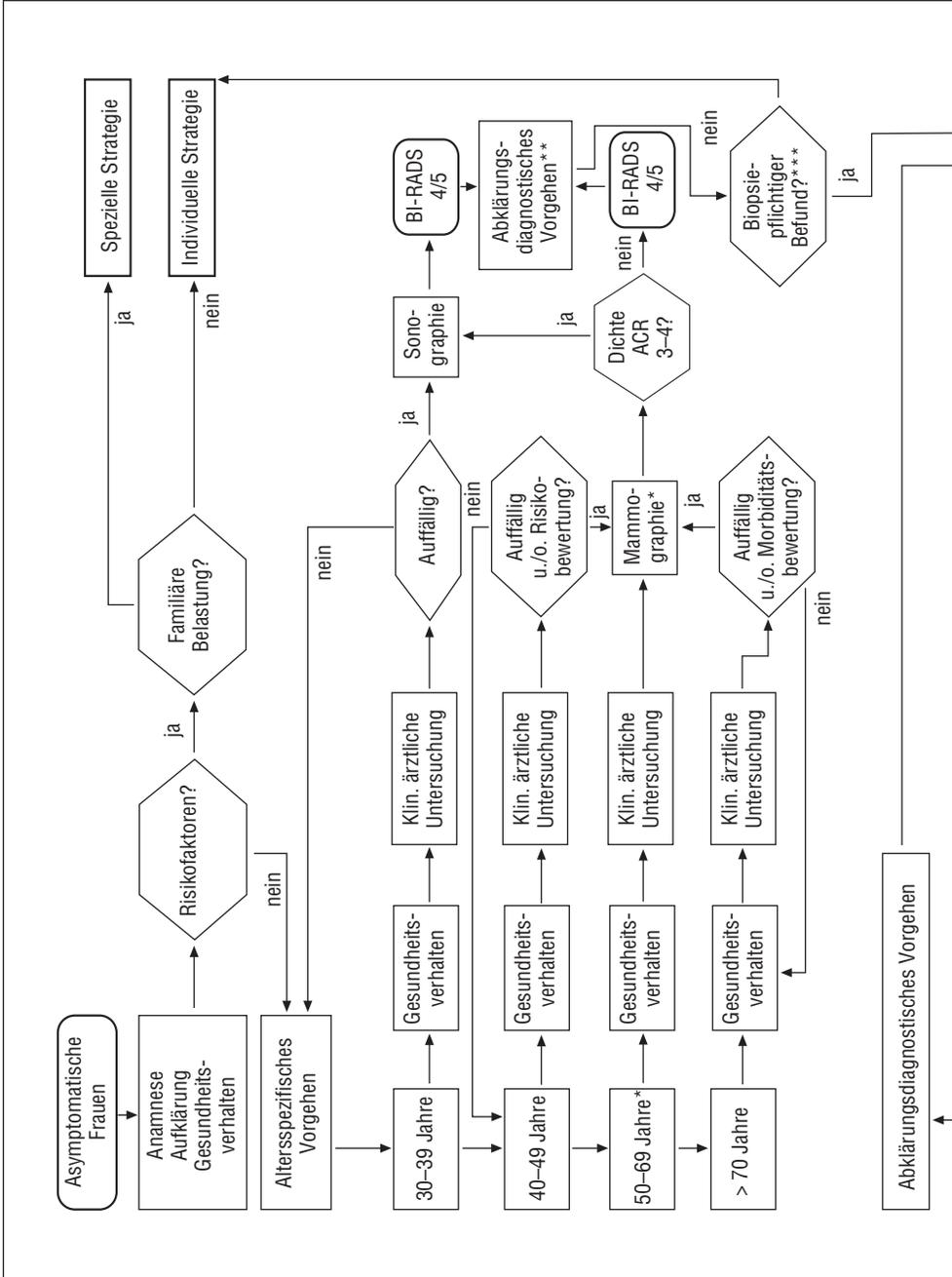
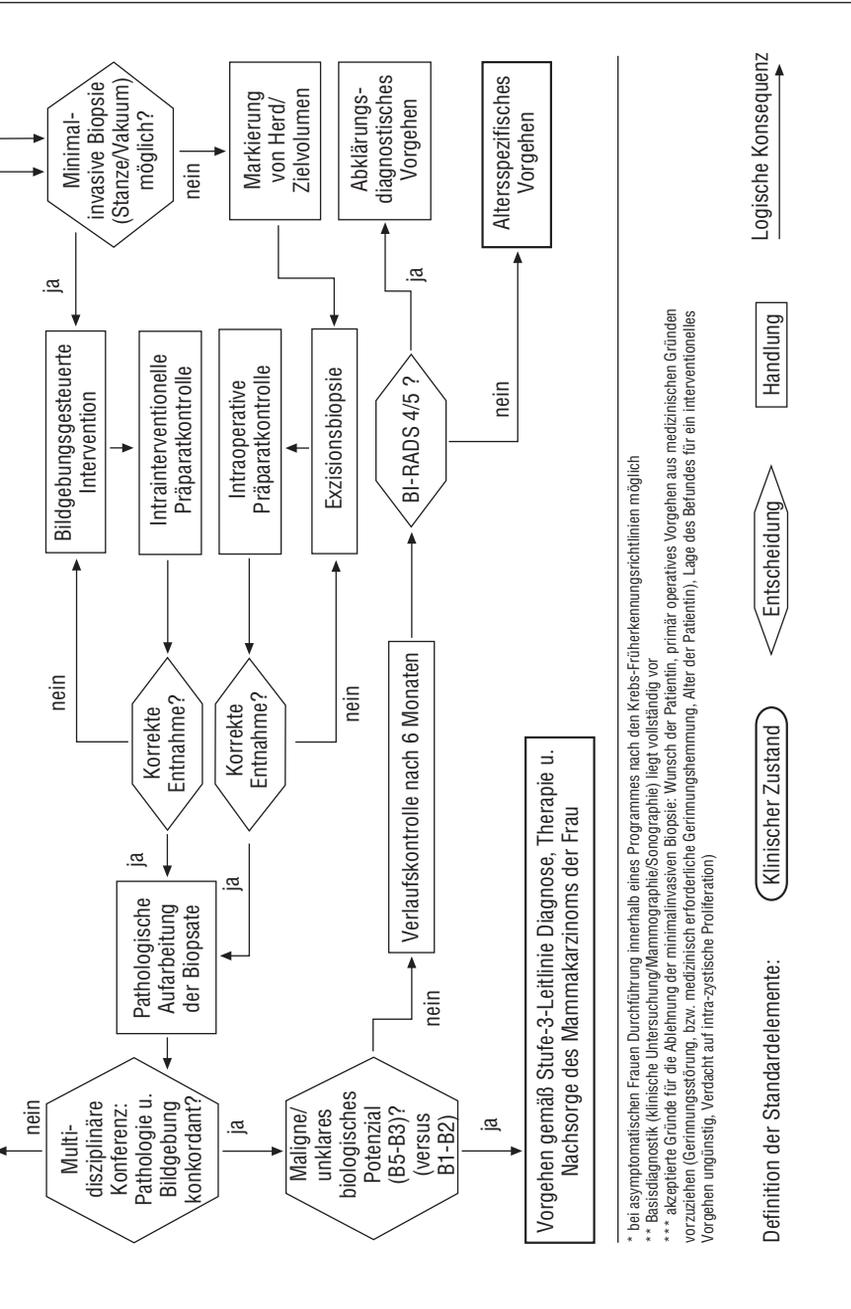


Abbildung 3.1. Lebenszyklus von Stufe-3-Leitlinien (nach [2]).





\* bei asymptomatischen Frauen Durchführung innerhalb eines Programmes nach den Krebs-Früherkennungsrichtlinien möglich  
 \*\* Basisdiagnostik (klinische Untersuchung/Mammographie/Sonographie) liegt vollständig vor  
 \*\*\* akzeptierte Gründe für die Ablehnung der minimalinvasiven Biopsie: Wunsch der Patientin, primär operatives Vorgehen aus medizinischen Gründen vorzuziehen (Gerinnungsstörung, bzw. medizinisch erforderliche Gerinnungshemmung, Alter der Patientin), Lage des Befundes für ein interventionelles Vorgehen ungünstig, Verdacht auf intra-zystische Proliferation)

Abbildung 3.2. Algorithmus der Diagnosekette Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 1. Aktualisierung 2008 (Autoren: Albert US, Sitter H, Koller M).

### 3.4 Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung

Der klinische Algorithmus beschreibt die altersspezifischen Entscheidungs- und Handlungsschritte der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung für asymptomatische Frauen, bezogen auf das Lebensalter, als Risikofaktor (s. Abb. 3.2). Das Ergebnis der Teilnahme an der Brustkrebs-Früherkennung führt zu vier Handlungsoptionen:

1. **Spezielle Strategie:** Vorgehen gemäß Algorithmus zur Versorgungskoordination bei familiärer Belastung mit Beratung und Betreuung in spezialisierten Zentren für familiäre Brust- und Eierstockkrebskrankung und Teilnahme am strukturierten Früherkennungsprogramm.
2. **Individuelle Strategie:** Vorgehen bei speziellem Risikoprofil, z. B. modifizierte Maßnahmen und Methoden zur Früherkennung, modifizierte Zeitintervalle, Indikationen für bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Brustkrankungen, Studienteilnahme.
3. **Altersspezifisches Vorgehen:** Vorgehen bei Vorliegen eines unauffälligen Normalbefundes entsprechend dem Algorithmus mit Empfehlung zur Weiterführung der Früherkennung entsprechend der Leitlinie.
4. **Vorgehen bei Brustkrebs oder Befunden mit unklarem biologischem Potenzial:** Vorgehen gemäß der *Stufe-3-Leitlinie Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau*.

### 3.5 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die Stufe-3-Leitlinie ist mit einem Gültigkeitsvermerk versehen. Hierzu zählen das Datum der Veröffentlichung sowie das Datum der nächsten geplanten Überarbeitung. Diese sind im öffentlich zugänglichen Verzeichnis der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) ausgewiesen und sind entsprechend der dortigen Dokumentenstruktur und -verwaltung abgelegt und archiviert. Die nächste Überarbeitung und Aktualisierung erfolgt 3 Jahre nach Erstellung (Februar 2011). Diese ist formal bei der AWMF anzumelden, einschließlich der Gültigkeitsstellung der Leitlinie nach dem Prozess der Überarbeitung. Neue Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Module vorzeitig erforderlich machen, sind als Update-Modul entsprechend zu kennzeichnen und als Druck oder elektronisch zu publizieren. Gültig ist nur die jeweils neueste Version im AWMF-Register (<http://www.awmf-leitlinien.de>).

## Literatur

- [1] Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gangjour A, Helou A, Kirchner H, Koller M, Lauterbach W, Reinauer H, Sitter H, Thomeczek C. Das Leitlinien Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. ZaeFQ 2001;95:1-84.
- [2] Albert US, Schulz KD, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, ed konsultierte Fassung Version 1.1. Marburg, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [3] Encke A, Kopp I, Selbmann H, Hoppe J, Köhler A, Ollenschläger G, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), (Hrsg). Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI. Dt Ärztebl 2006;102:A1912-A1913.
- [4] Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2002;45:223-233.
- [5] Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [6] Albert US, Koller M, Lorenz W, Schulz KD. Report über die Entwicklung der Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen. Gesundh ökon Qual manag 2003;8:39-51.
- [7] Albert US, und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzentrierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. Muenchen, Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- [8] Kopp I, Thole H, Selbmann H, Ollenschläger G. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Kurzfassung 2005/2006. Kopp, I, Thole, H, Selbmann, HK, and Ollenschläger, G. 1. 2006. AWMF; ÄZQ.
- [9] Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report, ed 3rd. Berlin, Internet: [www.versorgungsleitlinie.de](http://www.versorgungsleitlinie.de), 2007.
- [10] Moher D, Schulz K, Altman D, for the CONSORT-Group. The CONSORT-statement: Revised recommendation for the improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Ann Intern Med 2001;134:657-662.
- [11] Moher D, Schulz K, Altman D, for the CONSORT-Group. Das CONSORT-Statement. Überarbeitete Empfehlung zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. Dtsch Med Wochenschr 2004;129:T16-T20.
- [12] Bossuyt P, Reitsma J, Bruns D, Gatsonis C, Glasziou P, Irwig L, Lijmer J, Moher D, Rennie D, De Vet C, for the STARD Group. Towards Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative. Clinical Chemistry 2003;49:1-6.
- [13] Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy include in systematic reviews. BMC Health Serv Res 2003;3:1-13.
- [14] Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkins I, Williamson G, Rennie D, Moher D, Becker B, Sipe T, Thacker S, for the MOOSE Group. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE). JAMA 2000;283:2008-2012.
- [15] Vang J. The consensus development conference and the European experience. Int J Technol Assess 1986;2:65-76.
- [16] Weinbrenner S, Lelgemann M, Ollenschläger G, Kleudgen S, Niederstadt C, Thole H, Sänger S, Zorn U, Selbmann H, Kopp I. Der Methodenreport 2007 des Nationalen Programms

- für Nationalen Programms für VersorgungsLeitlinien – Hintergrund und Inhalt. ZaeFO 2007;101:269-281.
- [17] Philipps B, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B, Dawes M. Centre of Evidence, Based Medicine Oxford, 2001 [Dt. Autorisierte Übersetzung: Schlömer, G. FR Gesundheit, Universität Hamburg [www.gesundheit.uni-hamburg.de/upload/EVIBAG\\_methodik\\_GS\\_1702.doc](http://www.gesundheit.uni-hamburg.de/upload/EVIBAG_methodik_GS_1702.doc)]
- [18] Bundesärztekammer, AWMF, Kassenärztliche Vereinigung (Hrsg). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien – Methodenreport. Berlin, ÄZQ [www.methodik.n-v-l.de](http://www.methodik.n-v-l.de)
- [19] Geraedts M, Selbmann H, Ollenschläger G. Beurteilung der methodischen Qualität klinischer Messgrößen. ZaeFO 2002;96:91-96.
- [20] Lorenz W. Outcome: Definition and methods of evaluation. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS et al (eds) Surgical research Basic principles and clinical practice, 3rd ed Springer, New York 1998;513.
- [21] Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, Nies C. Second step: Testing – Outcome measurements. World J Surg 1999;23:768.
- [22] Kopp I, Albert US, Lorenz W. Gesamtergebnis diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Medizin (Outcome). Gynäkologe 2002;35:1073-1077.
- [23] Kerr E, Asch S, Hamilton E, McGlynn E. Quality of Care for Cardiopulmonary Conditions: A Review of the literature and quality indicators, ed MR-1282-AHRQ. Santa Monica, Calif, 2000.

## 4 Medizinische Inhalte

### 4.1 Anamnese

*U.-S. Albert, K.-D. Schulz*

Die Anamnese ist ein erster und wesentlicher Schritt im partnerschaftlichen Dialog zwischen Arzt und Frauen, die an einer Früherkennung interessiert sind.

Sie ist Grundvoraussetzung für die ärztliche Einschätzung, die nachfolgenden Empfehlungen und die individuelle Beratung. Zum Abbau häufig zu beobachtender Angstreaktionen sollte das Gespräch mit offenen Fragen eröffnet werden. Die Anamnese über nicht-formale Fragen erlaubt es der Frau, ihre individuelle Situation darzustellen, Probleme anzusprechen und ihre emotionalen und sozialen Befindlichkeiten zu äußern (LOE 3b) (268). Nachfolgend soll sich die Erinnerung auf Symptome, physische Problembereiche und das individuelle psychische und soziale Umfeld konzentrieren (LOE 4) (147, 283, 369).

Mit typisierten, vorgegebenen Fragen werden insbesondere die für eine Risikoeinschätzung wichtigen persönlichen Grunddaten erhoben: Menstruationszyklus, Schwangerschaften, familiäre Tumorerkrankungen und Belastungen (väterlicher- und mütterlicherseits), Medikamente einschließlich Hormonpräparate sowie operative Eingriffe.

Mit zunehmendem Lebensalter ist die Risikoerhebung durch eine Morbiditätserhebung zu flankieren. Eigene vorangegangene und bestehende Erkrankungen nehmen einen zunehmenden Raum in der Lebensgestaltung ein und haben einen wesentlichen Einfluss auf die Entscheidung von Frauen, sich für oder gegen Früherkennungsmaßnahmen zu entscheiden [1–3]. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt der steigenden Lebenserwartung von Frauen, mit einer derzeit bestehenden durchschnittlichen Lebenserwartung in Deutschland von 84 Jahren, besteht eine besondere ärztliche Verantwortung gegenüber älteren Frauen auch nach dem 70. Lebensjahr [4, 5].

Die ärztliche Risikokommunikation ist individuell, klar und verständlich zu gestalten. Angaben von Häufigkeiten statt Prozentangaben und insbesondere mögliche falsch negative und falsch positive Befunderhebungen, Nebenwirkungen von Maßnahmen sowie die Belastung durch weitere zusätzliche Folgeuntersuchungen sind einzubeziehen. Für die Bewertung der Morbidität kann der Charlson-Index herangezogen werden [6, 7]. Die Leitlinie der Amerikanischen Cancer Society sieht für die Empfehlung von Präventionsmaßnahmen eine weitere Mindest-Lebenserwartung von fünf Jahren an [8].

Im Rahmen der Qualitätssicherung zur Früherkennung von Krebserkrankungen sind die schriftliche Einverständniserklärung und Zustimmung der Frau zur Weiterleitung von relevanten personenbezogenen Daten im Rahmen der ärztlichen Kon-

sultation einzuholen. Dem Bedürfnis nach Erinnerung an vorzunehmende regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen kann auf Wunsch der Frau durch ein Anschreiben entsprochen werden (140, 296).

### Statement

Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden.

**Leitlinienadaptation [9], GCP, Empfehlungsgrad A**

Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren soll die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden.

**Leitlinienadaptation [8, 28], Empfehlungsgrad A**

#### 4.1.1 Risikofaktoren

*O. Ortmann, U.-S. Albert, K.-D. Schulz*

Geschlecht, Alter und familiäre Belastung mit Brustkrebs stellen die drei wesentlichen Risikofaktoren für Brustkrebs dar. Die wichtigsten populationsbezogenen Risikofaktoren sind Geschlecht und Alter (LOE 2a) (46, 220, 313, 346) (s. Tab. 4.1). Exogene und endogene Hormone sind Risikofaktoren. Sie sind von besonderem Interesse, da Hormonanwendungen zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören.

##### **Endogene Hormone**

Das Risiko für die Entstehung einer Brustkrebserkrankung wird durch eine Reihe von endogenen Faktoren beeinflusst. Zu den wichtigsten gehören reproduktive Faktoren wie ein niedriges Menarchealter, ein hohes Alter bei Erstparität, fehlende Laktation, Nulliparität und ein hohes Menopausenalter. Diese Faktoren können das relative Risiko (RR) für die Entstehung einer Brustkrebserkrankung auf 1,5–3 steigern. Ein hoher Body Mass Index (BMI) führt zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos postmenopausaler Frauen. Dies wird auf die gesteigerte Östrogenproduktion durch die Aromatisierung von androgenen Vorläufern in peripheren Geweben, insbesondere im Fettgewebe zurückgeführt. Erhöhte Konzentrationen von Östrogenen im Serum postmenopausaler Frauen erhöhen das RR für Brustkrebs auf 2 bis 2,58. Über die Norm erhöhte Werte von Androstendion und Testosteron sind ebenfalls mit einem gesteigerten Brustkrebsrisiko verbunden. Dies ist möglicherweise auf deren Aromatisierung zu Östron und Östradiol zu erklären. Auch erhöhte urinaire Konzentrationen von Östrogenen und Androgenen sind mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen assoziiert. Es kann somit gefolgert werden, dass die kumulative Exposition einer Frau gegenüber endogenen Östrogenen zu einem gesteigerten Brustkrebsrisiko führt [10].

Von besonderem Interesse ist die Wirkung exogen zugeführter Sexualsteroidoide auf das Brustkrebsrisiko. In relevanter Konzentration und Dauer findet dies bei der Anwendung oraler Kontrazeptiva und der Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause statt. Östrogene und Gestagene, die in Präparaten enthalten sind, die für diese Indikation eingesetzt werden, können grundsätzlich in dem Prozess der Karzinogenese, der Initiierung, Promotion und Progression beinhaltet, eine Rolle spielen.

### **Orale Kontrazeptiva**

Von 15 Studien, die vor 1980 publiziert wurden, zeigte nur eine eine positive Assoziation zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und dem Brustkrebsrisiko [11]. Demgegenüber haben jüngere Studien und Metaanalysen eine Risikosteigerung bei Anwenderinnen von Kontrazeptiva gefunden [11–15]. Dieser Effekt war insbesondere bei jungen Frauen erkennbar, die Kontrazeptiva vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft einnahmen. Diese Beobachtung erklärt möglicherweise auch die Daten aus älteren Studien, in denen überwiegend Frauen untersucht wurden, die orale Kontrazeptiva nach der ersten ausgetragenen Schwangerschaft anwendeten. Der Grund für die Steigerung des Risikos in der oben angegebenen Gruppe von Frauen ist möglicherweise die Exposition gegenüber Östrogenen in einer Phase, in der das Drüsengewebe noch nicht die Differenzierungsprozesse durchlaufen hat, die in einer Schwangerschaft stattfinden. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von *Kahlenborn et al.* (2006) [16] wurden 34 Fall-Kontroll-Studien untersucht. Die Anwendung oraler Kontrazeptiva war mit einem erhöhten Risiko für ein prämenopausales Mammakarzinom assoziiert (odds ratio (OR) 1,19; 95 % CI, 1,09–1,29). Wurden Studien in die Analyse miteinbezogen, die Parae und Nulliparae verglichen, ergaben sich die OR von 1,29; 95 % CI, 1,20–1,40 bzw. OR 1,24; 95 % CI, 0,92–0,67. Unter den Parae war die Assoziation ausgeprägter, wenn die oralen Kontrazeptiva vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft (OR 1,44; 95 % CI, 1,28–1,62) als nach einer ausgetragenen Schwangerschaft (OR 1,15; 95 % CI, 1,06–1,26) angewendet wurden. Wurden die Kontrazeptiva über vier oder mehr Jahre von Parae vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft eingenommen, war das Risiko am deutlichsten erhöht (OR 1,52; 95 % CI, 1,26–1,82).

Die Resultate dieser jüngsten Metaanalyse bestätigen diejenigen der WHO International Agency for Research on Cancer (IARC) [17], die ebenfalls eine Steigerung des Brustkrebsrisikos nach Anwendung oraler Kontrazeptiva fand [18–21]. Signifikant war die Risikoerhöhung bei Behandlungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr. Die aktuelle Einschätzung der IARC zum Brustkrebsrisiko unter oralen Kontrazeptiva begründet sich auf 60 Studien mit 60 000 Fällen. Die ab 2000 publizierten prospektiven Studien zeigen alle eine Steigerung des relativen Risikos für die Anwendung oraler Kontrazeptiva auf einen Faktor von 1,25–3,3.

### **Zusammenfassung**

Die Anwendung oraler Kontrazeptiva erhöht das Risiko für ein prämenopausales Mammakarzinom. Der Effekt ist am deutlichsten bei jungen Frauen, insbesondere wenn die Anwendung vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft stattfindet.

Die quantitative Darstellung des Risikos erfolgt häufig als „relatives Risiko“. Diese Angaben können jedoch zu einer Überbewertung führen. Um Frauen individuell zu beraten, sind relative Risiken zusammen mit den absoluten altersbedingten Risiken zu erläutern. Ein Beispiel zeigt Tabelle 4.2.

In ca. 30 % aller Brustkrebsfälle konnten einer oder mehrere der in Tabelle 4.3 angegebenen Risikofaktoren nachgewiesen werden.

Tabelle 4.1. Absolutes Risiko nach Lebensalter; nach (348).

	Altersgruppe			
	25–44	45–54	55–79	> 80
Absolutes 5-Jahres-Risiko	< 0,5 %	0,5–1 %	1–1,5 %	1,5–2 %
Bezogen auf 1000 Frauen	< 5	5–10	10–15	15–20

Tabelle 4.2. Berechnungsbeispiel absolutes Risiko.

54 Jahre, absolutes altersbedingtes Risiko für die nächsten 5 Jahre	1 %
Relatives Risiko: Menarche vor dem 11. Lebensjahr	3fach
Absolutes Risiko dieser Frau für die nächsten 5 Jahre	$1 \times 3 = 3 \%$ 30/1000

Tabelle 4.3. Risikofaktoren, bewertet nach Evidenzlevel.

Risikofaktoren	Relatives Risiko	Evidenzlevel	Literatur
Menarche < 11. Lebensjahr	3	3a	Talamini 1996 (402)
Menopause > 54. Lebensjahr	2	3a	Peer 1993 (313)
Erste Entbindung > 40 Lebensalter	3	2b	{ McCredie/Weiss 1998 (273) Layde 2002 (234) Ewertz 1990 (142)
Familiäre Belastung:		2a	{ Colditz 1993 (99) Lancaster 1997 (230) Metaanalysis 2001 (25)
Verwandte ersten Grades	2		
Hochrisiko	4–10		
Vorangegangene benigne Brustkrankung ohne Atypien	1,5–2	3a	{ London 1992 (251) Dupont 1993 (124) Yarbo 1999 (430)
atypisch duktales Hyperplasie (ADH)	2–4	2b	{ Dupont 1993 (124) Yarbo 1999 (430) Degnim (2007) [22]

Tabelle 4.3. Fortsetzung

Risikofaktoren	Relatives Risiko	Evidenzlevel	Literatur
DCIS prämenopausal (sinkend nach 10 Jahren)	5	2b	{ London 1992 (251) Yarbo 1999 (430)
Brustkrebs kontralateral < 45. Lebensjahr	2,8–5,9	3a	Adami 1985 (1)
45.–59. Lebensjahr	5–9		
> 60. Lebensjahr	3,7–4,1		
	1,8–3		
Gewebisdichte postmenopausal (Wolfe-Typ DY) BI-RADS™ Typ 4	3,8–5,2	2b	{ Byrne 1995 (85) Warner 1992 (413) Speroff 2002 (392) Tamimi (2007) [23]
Körpergewicht > 30 BMI prämenopausal	0,7–2,9	3b–2b	{ Favero 1998 (152) Cleveland 2007 [24]
Körpergewicht > 30 BMI postmenopausal	1,9–2	3b	{ Franceschi 1996 (152) Cleveland 2007 [24]
Alkohol (regelmäßig täglich > 1 Glas Bier, oder 1/8 l Wein)	1,3	2b	{ Smith-Warner 1998 (387) Longnecker 1994 (252) Willett 1997 (421) Morch 2007 [25]
Bestrahlung im 10.–16. Lebensjahr, Bestrahlung bei Morbus Hodgkin unabhängig vom Lebensalter	10	3b	{ Bhatia 1996 (51) O'Brien 1995 (91) Hancock 1993 (180)
Krebserkrankung als Kind	20	2b	{ Kaste 1998 (216)
Hormonelle Kontrazeption (sinkend nach Absetzen)	1,25–3,3	2a–3a	{ Paul 1990 (310) Collaborative Group 1996 (100) Kahlenborn 2006 [16]
Hormontherapie in der Postmenopause (Kombinationstherapie)		2a	{ Collaborative Group 1997 (101) Chen CL 2002 (93)
Unter Therapie > 5 Jahre (Kombinationstherapie)	1,36		
	1,63		

Für die Bewertung der individuell vorliegenden Risikokonstellation in der täglichen Praxis kann die Einteilung der neuseeländischen Leitlinie herangezogen werden (348). Liegt das relative Risiko über 5, besteht eine hohe Risikokonstellation. Eine individuelle Risikoberatung, insbesondere zur weiteren Diagnostik für eine genetisch bedingte Konstellation, ist der Frau anzubieten (s. Kapitel 4.2).

Für Frauen mit einem niedrigen relativen Risiko bis 2 und einem mittleren relativen Risiko von 2 bis 4 ist eine individuelle Risikostrategie im Rahmen der Früherkennung zu besprechen. Die Risikokommunikation sollte dabei die Vermittlung des absoluten Risikos für die Frau beinhalten und die Möglichkeiten aufzeigen, die innerhalb des altersentsprechenden, regelmäßig durchgeführten Früherkennungsprogramms angeboten werden können (197, 295). Darüber hinaus ist bei allen Frauen zu prüfen, ob eine familiäre Belastung besteht, die eine Vorstellung zur genetischen Beratung für hereditäre Mammakarzinome indiziert (52) (siehe Kapitel 4.2, Algorithmus: Familiäre Belastung – spezielle Strategie).

### Statement

Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das fortgeschrittene Alter.

**LOE 2a, Leitlinienadaptation [8, 26–29], Empfehlungsgrad A**

Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen sind für alle Frauen nützlich, deren individuelles Risikoprofil durch Alter und/oder weitere Risikofaktoren (endogene und exogene hormonelle Faktoren, Brustdrüsendichte, reproduktives Verhalten, Lebensstil, erbliche Faktoren) beschrieben ist.

**LOE 2a, Leitlinienadaptation [30–32], Empfehlungsgrad A**

### Literatur

- [1] Chouliara Z, Kearney N, Stott D, Molassiotis A, Miller M. Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature. *Annals of Oncology* 2004;15:1596-1602.
- [2] Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2776-2778.
- [3] Weinstein JN. The Missing Piece: Embracing Shared Decision Making to Reform Health Care. *Spine* 2000;25:1-4.
- [4] Schönberg M, McCarthy E, Davis R, Phillips R, Hamel M. Breast cancer screening in women aged 80 and older: results from a national survey. *J AM Geriatr Soc* 2004;52:1688-1695.
- [5] Schulz KD, Albert US, Duda V, Wagner U. Brustkrebsfrüherkennung im fortgeschrittenen Lebensalter – ein ungelöstes medizinisches und gesundheitspolitisches Problem. *Journal für Menopause* 2004;11:4-8.
- [6] Charlson M, Pompei P, Ales K, McKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and classification. *J Chron Dis* 1987;40:373-383.
- [7] Gonzalez EC, Ferrante JM, Van Durme DJ, Pal N, Roetzheim RG. Comorbid illness and the early detection of cancer. *South Med J* 2001;94:913-920.
- [8] Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Costanza M, Evans W, Foster R, Jr, Hendrick E, Eyre H, Sener S. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. Update 2003. *CA Cancer Journal of Clinicians* 2003;53:141-169 (<http://www.caonline.amcancer-soc.org/cgi/content/full/53/3/141>).
- [9] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe 3 Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.

- [10] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer, *N Engl J Med*, 2006;354:270-282
- [11] Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer: review and meta-analysis. *Cancer*, 1990;66:2253-2263.
- [12] Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception*, 1991;43:597-642.
- [13] Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Rodriguez-Contreras R, Lopez Gigosos R, Galvez Vargas R. Oral contraceptives and breast cancer: a meta-analysis. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1991;39:165-181
- [14] Rushton L, Jones DR. Oral contraceptive use and breast cancer risk: a meta-analysis of variations with age at diagnosis, parity and total duration of oral contraceptive use. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992;99:239-246.
- [15] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 1996;347:1713-1727.
- [16] Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2006;81(10):1290-1302
- [17] IARC monographs programs finds combined estrogen-progesteron contraceptives and menopausal therapy are carcinogenic to humans. IARC, [http://www.iarc.fr/ENG/Press\\_Releases/pr167a.html](http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/pr167a.html)
- [18] Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*, 2000;284:1791-1798.
- [19] Kay CR, Hannaford PC. Breast cancer and the pill: a further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br J Cancer*, 1988;58:675-680.
- [20] Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002;11:1375-1381.
- [21] Trapido EJ. A prospective cohort study of oral contraceptives and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1981;67:1011-1015
- [22] Degnim A, Visscher W, Berman H, Frost M, Sellrs T, Vierkant R, Maloney S, Pankratz V, de Groen P, Lingle W, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton III L, Reynolds C, Hartman L. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: A Mayo Cohort Study. *JCO* 2007;25:2671-2677.
- [23] Tamimi R, Byrne C, Colditz G, Hankinson S. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1178-1187.
- [24] Cleveland R, Eng S, Abrahamson P, Brotton J, Teitelbaum S, Neugut A, Gammon M. Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2007;16:1803-1811.
- [25] Morch L, Johansen D, Thygesen L, Tjonneland A, Lokkegaard E, Stahlberg C, Gronbaek M. Alcohol drinking, consumption patterns and breast cancer among Danish nurses: a cohort study. *Eur J Pub Health* 2007;DOI:10.1093/eurpub/ckm036:1-6.
- [26] NBCC National Breast Cancer Center. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer., ed i Soruce. Australia, NBCC National Breast Cancer Center (<http://www.nbcc.org.au>), 2001.
- [27] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, [www.nccn.org](http://www.nccn.org), 2006.
- [28] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [29] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE: Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.

- [30] NICE NCCfPC. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006. NICE, [www.nice.org.uk/CG041](http://www.nice.org.uk/CG041), 2006.
- [31] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh, SIGN, ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), 2005.
- [32] Smith R, Caleffi M, Albert US, Chen T, Duffy S, Franceschi D, Nyström L. Breast cancer in limited-resource countries: Early detection and access to care. *The Breast J* 2006;12:S16-S26.

## 4.2 Hereditäre Brustkrebserkrankung

*R. Schmutzler, B. Schlegelberger, A. Meindl, I. Schreer, S. Heywang-Köbrunner, C. Engel, H. Kreipe*

Bei etwa 5 % der an Brustkrebs erkrankten Frauen liegt eine Mutation in den Risikogenen BRCA1 und BRCA2 vor. Bei weiteren 5 % liegen Hinweise auf Mutationen in noch unbekanntenen Genen vor. Die Prädisposition für erblichen Brust- und Eierstockkrebs wird autosomal dominant mit inkompletter Penetranz an statistisch gesehen 50 % der Nachkommen vererbt. Das lebenslange Erkrankungsrisiko ist für Trägerinnen einer BRCA-Mutation deutlich erhöht und liegt für Brustkrebs zwischen 50 und 80 % und für Eierstockkrebs zwischen 10 und 40 % [1–4]. Auch das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom ist signifikant erhöht und abhängig vom Ersterkrankungsalter [5, 6]. Bei Ersterkrankung vor dem 50. Lebensjahr entwickeln rund 40 % der Patientinnen nach 10 Jahren ein kontralaterales Mammakarzinom, bei Ersterkrankung nach dem 50. Lebensjahr nur rund 12 %. Zusätzlich besteht für Personen mit einer BRCA1-Mutation ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs, Leukämien, Nieren-, Pankreas- und Gebärmutterkrebs. Bei Personen mit einer BRCA2-Mutation werden als assoziierte Tumoren Darm-, Magen-, Pankreas-, Prostatakrebs und Melanome beschrieben [7, 8]. Die absoluten Risiken sind noch nicht abschließend bewertet und Gegenstand aktueller Untersuchungen.

### 4.2.1 Genetische Beratung und Risikokalkulation

Der prädiktiven genetischen Testung sollte immer eine interdisziplinäre und nicht direktive Beratung unter Beteiligung von Gynäkologie und Humangenetik mit umfassender Stammbaumanalyse über drei Generationen vorausgehen [2, 9–12]. Zur Beurteilung des Risikos für das Vorliegen einer BRCA-Mutation stehen verschiedene Risikokalkulationsmodelle zur Verfügung, deren Zuverlässigkeit und Treffsicherheit aber bisher nicht ausreichend evaluiert sind [2, 13, 14]. Anhand definierter Kriterien aus der Familienanamnese können Familien identifiziert werden, denen eine molekulargenetische Diagnostik angeboten werden sollte [12]. Im Rahmen der Regelversorgung wird in Deutschland die Indikation für eine genetische Testung der Familie gestellt, wenn mit über 10%iger Wahrscheinlichkeit eine Muta-

tion in den Hochrisikogenen vorliegen könnte. Im Durchschnitt wird bei 25 % der Familien, die diese Einschlusskriterien erfüllen, eine kausale Mutation gefunden (Daten des Dt. Konsortiums an über 4400 Familien).

Bei folgenden familiären Risikokonstellationen wird in mindestens 10 % eine pathogene Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen, wenn

- mindestens 3 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Brustkrebs erkrankt sind, unabhängig vom Alter,
- mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Brustkrebs erkrankt sind, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr,
- mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie an Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs oder 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt sind,
- mindestens 1 Frau vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt ist,
- mindestens 1 Frau an bilateralem Brustkrebs erkrankt ist, wobei der erste Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr aufgetreten ist,
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt ist.

Bei Verdacht auf familiäre Belastung, d. h.: mindestens eines der Kriterien der oben genannten Liste trifft zu, wird empfohlen, nach dem Algorithmus (Kapitel 8.1 Abb.: 8.1) vorzugehen.

#### 4.2.2 Genetische Testung

Bei der Auswahl der geeigneten Methode ist das Mutationsspektrum zu berücksichtigen. Da sich die Mutationen in den BRCA1/2-Genen in der deutschen Population über die gesamte Sequenz verteilen, ist eine komplette Analyse beider Gene erforderlich [12, 15]. Die Bewertung der verschiedenen Analyseverfahren ergab, dass Analysestandards und die Überprüfung der eingesetzten Methodik durch regelmäßige Ringversuche notwendig sind [12]. Außerdem muss die Methodik des BRCA-Mutationsnachweises laufend an neue wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst werden, wie z.B. den Nachweis größerer Deletionen [16]. Labore, in denen die BRCA1/2-Diagnostik angeboten wird, sollten auch in der Lage sein, weiterführende Untersuchungen zur Klärung der klinischen Bedeutung unklarer Sequenzvarianten durchzuführen. Das Ergebnis der BRCA1/2-Diagnostik sollte von dafür qualifizierten Fachärzten in einem schriftlichen Gutachten mit klinischer Interpretation dokumentiert werden.

### 4.2.3 Prävention bei gesunden Mutationsträgerinnen

#### Früherkennung

Für Frauen mit einer erblichen Belastung für Brustkrebs liegen Untersuchungen vor, die den Nutzen einer intensiven Früherkennung bereits vor dem 50. Lebensjahr belegen [17–22].

Im Konsortium wurde daher ein strukturiertes Früherkennungsprogramm etabliert und evaluiert, welches neben der klinischen Untersuchung die Sonographie, Mammographie und Kernspintomographie umfasst. Alle Untersuchungen belegen eine niedrige Sensitivität der Mammographie. Die Kernspintomographie führt zu einer verbesserten Detektionsrate früher Mammakarzinome [23–25]. Da in der Arbeit von *Kriege et al.* [24] jedoch rund 18 % der im Screening detektierten Karzinome nur in der Mammographie auffällig waren, darunter > 50 % präinvasive Läsionen, ist die Mammographie auch weiterhin Bestandteil des Screening-Programms. Der mögliche Nutzen der Mammasonographie als Intervalluntersuchung muss noch belegt werden. Ungeklärt sind bisher auch das optimale Screening-Intervall und die Kombination der bildgebenden Verfahren. Es wird nachdrücklich darauf hingewiesen, dass bisher keine Daten zum rezidivfreien und Gesamtüberleben vorliegen und daher noch keine Aussagen über einen mortalitätsreduzierenden Effekt gemacht werden können. Diese Daten werden in einer prospektiven Kohortenstudie des Deutschen Konsortiums gegenwärtig erhoben.

Das Früherkennungsprogramm wird derzeit Frauen mit nachgewiesener Mutation und Frauen aus BRCA1/2-negativ getesteten Familien mit einem Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von  $\geq 30\%$  angeboten. Diese Empfehlung ist an die englische Leitlinie angelehnt [4]. Eine Ausweitung auf Frauen mit niedrigerem Risiko wird entgegen der aktuellen Empfehlung der „American Cancer Society“ auf Grund des niedrigen positiven prädiktiven Wertes in dieser Risikogruppe nicht empfohlen [26].

#### Strukturiertes Früherkennungsprogramm

Zielgruppen:

- Frauen mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2
- Frauen mit einem Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem lebenslangen Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$  bei nicht informativen Gentest<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Eine nicht informative molekulargenetische Diagnostik liegt vor, wenn bei dem Indexfall der Familie keine Mutation oder eine nicht eindeutig krankheitsrelevante Mutation (unklassifizierte Variante, UV) in den Genen BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen wurde.

Untersuchungen:

- Regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlicher Einweisung<sup>1</sup>
- Tastuntersuchung der Brust alle 6 Monate<sup>1</sup>
- Ultraschalluntersuchung der Brust (mind. 7,5 MHz) alle 6 Monate<sup>1</sup>

- Mammographie der Brust alle 12 Monate<sup>2</sup>
- Kernspintomographie der Brust (MRT) alle 12 Monate<sup>1,3</sup>

Zeitraum:

<sup>1</sup> Ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie lebenslang.

<sup>2</sup> Ab dem 30. Lebensjahr lebenslang.

<sup>3</sup> Die Kernspintomographie endet in der Regel mit dem 55. Lebensjahr oder bei Involution des Drüsenparenchyms (ACR1 oder 2).

#### **4.2.4 Spezialisierte Zentren: Das Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs**

Von 1997 bis Ende 2004 förderte die Deutsche Krebshilfe im Rahmen eines überregionalen Projektes 12 Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, die 2005 in die Regelversorgung überführt wurden. Diese sind an den Universitäten Berlin, Dresden, Düsseldorf, Frankfurt, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Ulm, Würzburg lokalisiert (s. Kapitel 10.4 Adressen: Spezialisierten Zentren). In diesen Zentren wurde eine standardisierte interdisziplinäre Beratung, eine qualitätsgesicherte molekulargenetische Analyse der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 und ein strukturiertes Präventionsprogramm etabliert.

Da die klinischen Präventionsoptionen bisher nicht abschließend auf ihren mortalitätsreduzierenden Effekt hin untersucht sind, soll eine Betreuung der betroffenen Familien ausschließlich in diesen spezialisierten Zentren stattfinden (s. Kapitel 8.1). In den Zentren erfolgt die Betreuung nach strukturierten und standardisierten Verfahrensanweisungen (SOPs) mit obligater Dokumentation und Nachbeobachtung sowie begleitenden Qualitätsmaßnahmen. Die verschiedenen präventiven Optionen (prophylaktische Operationen, medikamentöse Prävention) müssen in einem ausführlichen und nicht direktiven Beratungsgespräch gegeneinander abgewogen werden. Bei Entscheidungsschwierigkeiten sollte psycho-onkologische Unterstützung angeboten werden. Ggf. kommt eine Kombination verschiedener präventiver Maßnahmen nach standardisierten Behandlungspfaden in Betracht, die im Konsortium nach der besten Evidenz erstellt wurden. Das Gewebe, das bei prophylaktischen Operationen gewonnen wird, sollte von einem Referenzpathologen auf das Vorliegen von Vorstufen oder frühen Tumorstadien durch umfassende Serienschnitte untersucht werden. Die Früherkennungsuntersuchungen erfordern eine begleitende Qualitäts-, Prozess- und Ergebniskontrolle wie sie in den Kapiteln zur Mammographie, Sonographie und MRT dargelegt sind.

## Statement

Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder mit einem hohen Risiko definiert als ein Heterozyotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$ , sollen in den spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden.

**Leitlinienadaptation [4], GCP, Empfehlungsgrad A**

## Literatur

- [1] Antoniou et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
- [2] Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2005; 143: 362-379.
- [3] NICE guideline: Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care, 2004 (<http://www.nice.org.uk/CG041>).
- [4] NICE NCCfPC. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006. NICE 2006.
- [5] Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C et al. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 384-386.
- [6] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2328-2335.
- [7] Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 700-710.
- [8] Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1358-1365.
- [9] American Society of Clinical Oncol (ASCO). Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996;14: 1730-1736.
- [10] Bundesärztekammer Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dt Ärztebl* 1998; 95: A1396-1403.
- [11] Eisinger F, Alby N, Bremond A et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: The French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998; 9: 939-950.
- [12] Gerhardus A, Schlegelberger H, Schlegelberger B et al. BRCA-Erblicher Brust- und Eierstockkrebs, Beratung, Testverfahren, Kosten. Springer Verlag, Heidelberg 2005.
- [13] James PA, Doherty R, Harris M et al. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. *J Clin Oncol* 2006; 24: 707-715.
- [14] Barcnas CH, Hosain M, Arun B et al. Assessing BRCA carrier probabilities in extended families *J Clin Oncol* 2006; 3: 354-360.

- [15] German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer* 2002;97: 472-480.
- [16] Hogervorst FB et al. (2003) Large Genomic Deletions and Duplications in the BRCA1 Gene Identified by a Novel Quantitative Method: *Cancer Res* 63: 1449-1453.
- [17] Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 924-30.
- [18] Gui GPH, Hogben RKF, Walsh G, Hern RA, Eeles R. The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: does annual clinical examination add to mammography? *Eur J Cancer* 2001; 37: 1668-1673.
- [19] Kollias J, Sibbering DM, Blamey RW. Screening women aged less than 50 years with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 878-883.
- [20] Laloo F, Boggis CR, Evans DG et al. Screening by mammography, women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 937-940.
- [21] Scheuer L, Kauff N, Robson M et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-1268.
- [22] Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Obdeijn AI, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer* 2000; 36: 514-519.
- [23] Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 215: 267-279.
- [24] Warner E, Plewes DB, Shumak RS et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3524-3531.
- [25] Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition: *N Engl J Med* 2004; 351: 427-437.
- [26] Saslow D et al. American Cancer Society guideline for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Ca Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.

### 4.3 Lebensqualität, Recht, Ethik

*M. Koller, J. von Hassel, J. Marienhagen*

#### **Einleitung**

Untersuchungen zur Brustkrebs-Früherkennung können erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen haben. Unter diesem Gesichtspunkt stellen sich auch ganz besondere Herausforderungen an die Beurteilung rechtlicher und ethischer Gesichtspunkte. Daher wird der Themenkomplex Lebensqualität, Recht und Ethik in einem Kapitel behandelt.

#### **Lebensqualität**

Die Krankheit „Krebs“ ist verständlicherweise mit vielfältigen negativen Emotionen besetzt. Dies gilt nicht nur für die Diagnose, Behandlung und Nachsorge, sondern auch für Früherkennungsmaßnahmen. Die psychischen Reaktionen umfassen Angst, Depression, Ärger und Verdrängung [1].

Im Zusammenhang mit der Mammographie steht die Angst vor der Entdeckung einer Krebserkrankung im Vordergrund, was zum Versäumen von regelmäßigen Terminen und dem Verzögern der Diagnose führen kann. Im schlimmsten Fall wird eine beginnende Krankheit verschleppt und die Patientin kommt erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium zur Therapie. In vier Studien zeigte sich, dass 20–60 % der Frauen auffällige Angstwerte vor der Mammographie aufwiesen; als Risikofaktoren erwiesen sich dabei geringer Bildungsstand, Familiengeschichte mit Brustkrebs und mangelnde Information und Vorbereitung auf die Untersuchung [2] (LOE 2b).

Ein besonderes Problem bei Mammographien stellen falsch positive Befunde dar. Nach Umfragen bei amerikanischen Radiologen muss von weit über einer Million falsch positiver Befunde pro Jahr ausgegangen werden. In einem neueren Übersichtsartikel sind die psychologischen Reaktionen auf falsch positive Befunde zusammengefasst [2] (LOE 2a). Diese Zusammenstellung bezieht sich auf 9 Studien. Die meisten Studien zeigen kurzzeitige Erhöhungen von Angst, Stress und Grübeleien. Eine Studie konnte solche Effekte noch drei Monate nach einer abnormen Mammographie nachweisen, eine weitere Studie sogar noch nach 18 Monaten. Relativ selten wurden Verhaltensaspekte berücksichtigt: in einer Studie wurde vermehrtes Durchführen von Selbstuntersuchungen erhoben, in einer weiteren Studie die Inanspruchnahme der Mammographie nach einem vorher erfolgten falsch positiven Befund.

In neuerer Zeit ist eine Reihe weitere Untersuchungen zu psychologischen Konsequenzen vom Mammographie-Screening publiziert worden. Die umfassendste Übersichtsarbeit zu diesem Thema stammt von *Brett et al.* [3]. Ziel dieser Arbeit ist es, die psychologischen und verhaltensbezogenen Effekte des Mammographie-Screenings auf die allgemeine Bevölkerung zu evaluieren. Insbesondere war dabei von Interesse, wie lange eventuelle negative Erfahrungen und Bewertungen andauern und durch welche Faktoren sie beeinflusst sind. Die Literatursuche umfasste die Jahre 1982 bis 2003 in allen einschlägigen medizinischen und psychologischen Datenbanken und kombinierte die Suchbegriffe „breast screening“ oder „mammography“ mit „psychological“ impact und „psychological consequences“. Diese Suchstrategie erbrachte 239 Arbeiten, von denen 92 als potenziell relevant betrachtet wurden.

Eingeschlossen wurden Originalarbeiten, die negative psychologische Folgen des Screenings von der Einladung bis zur Wiedervorstellung untersuchten.

Ausgeschlossen wurden Studien, deren Fokus auf dem Zusammenhang mit der tatsächlichen Entdeckung von Brustkrebs und Angst oder auf Interventionsstudien zur Angstreduktion lag. Unter Berücksichtigung dieser Ein- und Ausschlusskriterien wurden schließlich 54 Originalarbeiten aus 13 verschiedenen Ländern in die Analyse aufgenommen. Methodisch handelt es sich dabei um ein systematisches, qualitatives Review; eine formale, quantitative Metaanalyse konnte aufgrund der Heterogenität der Studien nicht durchgeführt werden (LOE 2a). Die meisten Studien untersuchten den zeitlichen Verlauf der Angstentwicklung in einem Kohorten-Design. 24 Studien verwendeten standardisierte Instrumente zur Angstmessung, 11 Studien nicht-validierte Bögen und 19 Studien andere Indikatoren, wie beispielsweise Erfahrungsberichte oder Gesundheitsverhalten (Wiedervorstellung zur Mammographie).

Die Resultate der 54 Studien fassen die Autoren so zusammen:

Die Studien stimmen darin überein, dass nach klaren Befunden nur minimale Stressreaktionen auftreten. Möglicher anfänglicher Stress, der durch die Einladung hervorgerufen werden kann, verschwindet mit dem Erhalt eines negativen Befundes.

Allerdings tritt Stress auf, wenn das Screening Anlass zu Folgeuntersuchungen gibt. Die Angstreaktionen bestehen in der Phase bis zur Wiedereinbestellung, beim Besuch selbst und auch kurz danach (auch wenn der abschließende Befund negativ war).

Unklar ist die Befundlage hinsichtlich längerfristig andauernder Stressreaktionen und auch bezüglich der Teilnahme an weiteren Screening-Maßnahmen.

Klinisch-demographische Faktoren, die die Stressreaktion beeinflussen, sind folgende: junges Alter, geringe Schulbildung, manuelle berufliche Tätigkeit, Kinderlosigkeit, mangelnde Aufklärung, lange Wartezeit zwischen Screening und Folgeuntersuchung, Schmerzen beim Screening.

Eine begleitende Arbeit [4] befasst sich ganz spezifisch mit Frauen, in deren Familiengeschichte Brustkrebs eine Rolle spielt. Hier handelt es sich also um Risikokandidatinnen, für die Screening einen ganz besonderen Stellenwert hat und dies oftmals ab einem frühen Lebensalter angeboten bekommen.

Eine umfangreiche Literatursuche (Stichwörter siehe oben plus „family history“) erbrachte 7 Originalarbeiten aus 4 Ländern. In der Zusammenschau der Studien sind die Stressreaktionen vor dem Screening nicht deutlicher ausgeprägt als in der Normalbevölkerung. Bei suspektem Befund steigt die Angst bis zur Folgeuntersuchung. Insgesamt beurteilen die Autoren die Datenlage als nicht sehr aussagefähig, da die Studien in ihrer Qualität, dem Design und den verwendeten Methoden/Messinstrumenten stark variieren. Darüber hinaus sind die Fallzahlen klein.

Ein großes Problem bei allen Studien zur Angst vor dem Mammographie-Screening stellen die verwendeten Messinstrumente dar. *Brodersen et al.* [5] setzten sich methodenkritisch mit diesem Thema auseinander. Die Autoren kritisieren, dass die meisten einschlägigen Studien etablierte Fragebogen zu Angst und Stress verwendet haben, wie beispielsweise den STAI oder den HADS. Diese Fragebögen, deren Itempool oft bis in die 50er Jahre zurückreicht, wurden ursprünglich für ganz andere Fragestellungen verwendet (allgemeine Schul- und Leistungsangst, psychiatrische Beschwerdebilder) und bilden die spezifischen Ängste, die in Zusammenhang mit dem Mammographie-Screening auftreten können, gar nicht ab. Daher, so die Schlussfolgerung der Autoren, sind viele Befunde in diesem Bereich mit großer Vorsicht zu beurteilen.

## **Recht**

Die Patient-Arzt-Interaktion bewegt sich immer im Spannungsfeld zwischen der Selbstbestimmung der Patientin (Patientenautonomie) und der ärztlichen Fürsorge (Paternalismus). Auch die gesunde Frau, die sich einer Vorsorgemaßnahme (ohne späteren Befund) unterzieht, ist in diesem Sinne als „Patientin“ anzusehen, da ihr Status als Gesunde oder Kranke keinen Einfluss auf Art und Umfang ihrer Selbstbestimmungsrechte hat. Insoweit gilt auch hier der Grundsatz der Gleichheit und der Nichtqualifizierbarkeit höchstpersönlicher Rechte und Grundrechte verschiedener Individuen. Der kranke wie gesunde Mensch hat einen Anspruch auf Selbstverwirklichung und Nichttäuschung [6]. Es trifft den Arzt aus sozialetischen Gesichtspunk-

ten die Pflicht, die Disposition der Patientin in deren existenzieller Situation zu ergründen, nämlich ob diese voll, beschränkt oder überhaupt nicht aufgeklärt werden will [6]. Der Begriff des Patientenwillens ist aber auch hier maßgeblich, auch eine Nichtinformation über Gesundheitszustand, voraussichtliche Verläufe und Risiken muss in jedem Falle vom Patientenwillen getragen werden, den der Arzt zur Rechtfertigung seines Handelns zu erforschen und diesem Handeln zugrunde zu legen hat. Hierbei ist zu beachten, dass gerade im Bereich von Vorsorgeuntersuchungen unnötige, weil tatsächlich unverhältnismäßige, mit Belastungen – wie etwa Strahlenexposition – verbundene Maßnahmen genauso als Körperverletzungen strafbar sind, wenn der Untersuchten nicht ein wahrheitsgemäßes und vor allem für sie in ihrer Vorstellungskraft aussagekräftiges Bild von Nutzen und Risiken gegeben wurde, wie auf der anderen Seite der psychische Stress bei falsch positiven Befunden eine Körperverletzung im Sinne eines hervorgerufenen psychischen Leidens sein kann. Es ist daher auch über die besonderen psychischen Gefahren und die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens falsch positiver Befunde aufzuklären.

Wie auch immer die Aufklärung gestaltet wird, nur wenn sie im Ergebnis bei der Patientin ein Lagebild erzeugt, das per saldo der Realität entspricht, ist sie wirksam. Das heißt insbesondere hinsichtlich der Aussagekraft von Statistiken und Wahrscheinlichkeiten ist der Patientin in ihrer Laiensphäre verstandesmäßig entgegenzukommen.

Beratung kann tendenziell sein, das ist ureigenster Ausfluss des ärztlichen Standesbildes. Information jedoch **muss immer** neutral sein. Diese Differenzierung ist von eminenter Wichtigkeit. Wenn der Arzt oder Untersucher seiner ärztlichen Beratungspflicht nachkommt, muss er neutrale Lageinformation von persönlich-fachlicher Einschätzung deutlich und erkennbar trennen, zum Beispiel darauf hinweisen, dass und warum er Statistiken anders interpretiert oder besondere Risiken hervorhebt oder zurückstellt. Diese Unterscheidung sollte mindestens so deutlich vorgenommen werden wie die Trennung von Nachrichten und Kommentar in seriösen Medien. Das Verfälschen einer darzustellenden Sachlage macht die Einwilligung des Patienten in jedem Falle unwirksam und ärztliches Handeln damit strafbar. Wann und wie der Arzt den ihm anvertrauten Menschen mit einer belastenden Wahrheit konfrontiert, liegt in seinem Ermessen, notfalls muss er eine Art Einwilligung in die Aufklärung vorschalten, indem er den Patienten im Angesicht belastender Wahrheiten vorher befragt, ob er „die Wahrheit wissen möchte“, verbunden natürlich mit dem Hinweis, dass davon die weitere Therapie aus medizinischer Sicht sowie deren Rechtmäßigkeit abhängt. Es gehört auch und unverzichtbar zur Patientenautonomie, im extremsten Falle „in Frieden zu sterben“ und eine bestehende Krankheit oder ein Gesundheitsrisiko bewusst (!) zu ignorieren.

Die Patientin kann ihre Rolle im Entscheidungsprozess nur kompetent wahrnehmen, wenn sie dies im Sinne einer „einsichtigen Einwilligung“ (informed consent) entscheiden kann. Voraussetzungen sind hierfür die Kompetenz zu verstehen und zu entscheiden und die Freiwilligkeit der Entscheidung. Der Arzt muss die Aufklärung über die Diagnoseverfahren und/oder die Therapie leisten. Diese besteht darin, über Art und Zweck der Therapie (des Diagnoseverfahrens) zu informieren, Risiken und Konsequenzen darzustellen, die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfol-

ges (des Diagnoseverfahrens) abzuschätzen, mögliche Alternativen aufzuzeigen und über die Prognose zu informieren, wenn die Therapie (das Diagnoseverfahren) nicht durchgeführt wird.

### **Ethik**

Das Spannungsfeld zwischen den genannten positiven und den insbesondere potenziell negativen Folgen eines Programms zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland für die Lebensqualität der betroffenen Frauen erfordert es, auch medizinethische Aspekte im Kontext einer solchen Früherkennungsmaßnahme zu diskutieren [7].

Die Medizinethik fordert, dass therapeutische und diagnostische ärztliche Entscheidungen rational begründet und kommuniziert werden. Über die wichtigsten ethischen Prinzipien [8, 9] bei der medizinischen Entscheidungsfindung besteht weitgehend Konsens:

- das Prinzip der Autonomie,
- das Prinzip des Nichtschadens (*nil nocere*),
- das Prinzip der Fürsorge (*bonum facere*) und
- das Prinzip der Gerechtigkeit.

Diese vier Prinzipien sind jedoch nicht immer und unter allen Umständen gleichrangig, sondern können kontextabhängig in unterschiedlichem Ausmaß gewichtet werden. Gelegentlich werden diese vier Prinzipien noch durch das Prinzip der Verantwortung und deren Realisierung in einzelnen ärztlichen Tugenden ergänzt [10].

#### *Prinzip der Autonomie*

Das Arzt-Patienten-Verhältnis wird immer, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß, durch das Verhältnis von freier Selbstbestimmung der Patientin (Patientenautonomie) und ärztlicher Fürsorge und Verantwortung (Paternalismus) geprägt. Im Zusammenhang mit individualmedizinischen Früherkennungsmaßnahmen wird dieses Spannungsfeld dadurch akzentuiert, dass diejenige, die diese Früherkennungsmaßnahmen für sich in Anspruch nimmt, dieses nicht als Patientin, sondern als Gesunde aufgrund freier Selbstbestimmung tut. Dem Prinzip der Autonomie kommt somit im Zusammenhang mit Früherkennungsmaßnahmen ein besonderes Gewicht zu. Jede autonome Entscheidung setzt neben einer vorausgesetzten Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit eine möglichst vollständige Kenntnis der potenziellen positiven und negativen Konsequenzen dieser Entscheidung voraus. Nur auf der Basis dieser „Aufklärung“ ist ethisch betrachtet eine informierte Einwilligung („informed consent“) überhaupt möglich. Im Kontext von Früherkennungsmaßnahmen ist zu fordern, dass sich die Aufklärung auf folgende Aspekte bezieht (11):

- Qualität und Quantität des intendierten Nutzens
- Wahrscheinlichkeit des Eintretens des intendierten Nutzens
- Qualität und Quantität der nichtintendierten Nebenwirkungen
- Wahrscheinlichkeit des Eintretens der nichtintendierten Nebenwirkungen

Die Aufklärung über diese probabilistischen Nutzen-Risiko-Aspekte gerade im Kontext von Früherkennungsmaßnahmen verweist auf die Notwendigkeit einer für

die Patientin verständlichen Kommunikation von Risiken und Wahrscheinlichkeiten [12]. Die Verantwortung für diese Aufklärung liegt grundsätzlich beim Arzt.

#### *Prinzip des Nichtschadens (nil nocere)*

Im Zusammenhang mit Früherkennungsmaßnahmen sind aus Sicht der medizinischen Ethik maximale Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität aller einzelnen Teilmaßnahmen zu fordern. Auch wenn sich der Anteil der falsch positiven und falsch negativen Befunde der Mammographie selbst durch höchste Untersuchungsqualität nicht auf Null senken lässt, ist für die Optimierung gerade dieser Validitätsparameter Sorge zu tragen. Auch hierfür liegt die Verantwortung beim Arzt.

#### *Prinzip der Fürsorge (bonum facere)*

Diesem Prinzip der Fürsorge fühlt sich das Brustkrebs-Früherkennungsprogramm besonders verpflichtet. Es wird die Abkehr von der Praxis der isolierten, konventionellen Reihenuntersuchung gefordert. Den Patientinnen muss ein Gesamtpaket, bestehend aus Mammographie, Histopathologie, Therapie (operativ, systemisch) und Nachsorge, angeboten werden. Entscheidend ist, dass für alle Elemente der Versorgungskette hohe Anforderungen an die Qualitätssicherung gestellt werden.

#### *Prinzip der Gerechtigkeit*

Leistungsfähige medizinische Diagnostik und Therapie wird auch unter der Frage der Bezahlbarkeit diskutiert werden müssen. Die volkswirtschaftlichen Kosten/Einsparungen bei erfolgreicher Umsetzung des Programms sind abzuwägen.

Gerechtigkeit für die einzelne Patientin bedeutet, dass jede Patientin (ab einem bestimmten Alter oder mit einem bestimmten Risikoprofil) das Recht auf die Früherkennungsmaßnahme hat und dass der Anteil einer möglichen Eigenbeteiligung keinen demotivierenden/abschreckenden Charakter haben darf.

Besonderer Wert ist daher aus ethischer Sicht darauf zu legen, dass der Zugang zur Früherkennung und der entsprechenden Nachsorge unabhängig von der Zugehörigkeit zu bestimmten sozialen Schichten möglich ist. Aggressive Werbung für die Teilnahme an der Früherkennungsmaßnahme, die den Anschein einer Pflichtuntersuchung erweckt, wie gelegentlich bereits in Annoncen geschäftstüchtiger Radiologen zu beobachten, läuft jedoch allen genannten ethischen Prinzipien zuwider.

### **Konsequenzen für die medizinische Praxis**

Auf der Basis der Datenlage zum Thema Lebensqualität/Mammographie-Screening und der Einbeziehung rechtlicher und ethischer Aspekte sind folgende Konsequenzen für die medizinische Praxis zu fordern:

Es ist ein für die eine Früherkennung anstrebenden Frauen möglichst vorteilhaftes Cost-Benefit-Verhältnis anzustreben. Unter „Cost“ sind die unangenehmen psychischen Erlebnisse, die mit der Mammographie und einem möglichen falsch positiven Befund einhergehen, zu verstehen. Unter „Benefit“ können folgende Aspekte subsummiert werden: mögliche Früherkennung der Krebserkrankung mit einem weniger invasiven Eingriff und einer erhöhten Überlebenschance; im Falle eines negativen Befundes das Gefühl der Sicherheit, nicht an Krebs erkrankt zu sein.

Eine Möglichkeit, die psychischen „Kosten“ möglichst gering zu halten, eröffnet sich über effektive Kommunikationsstrategien [13–15] (LOE 4). Der Arzt soll signalisieren, dass er über mögliche psychische Nöte der Patientinnen Bescheid weiß. Im Falle eines verdächtigen Befundes ist effektive Logistik gefordert [16, 17]. Weiterführende Untersuchungen sind schnell und sicher abzuschließen, um der Patientin die qualvolle Zeit der Unsicherheit abzukürzen.

### Statement

Früherkennungsuntersuchungen können zu einer psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist durch eine sorgfältige Aufklärung dringend Rechnung zu tragen.

#### **Leitlinienadaptation [18, 19], GCP, Patientenrechte, Empfehlungsgrad A**

Falsch positive Befunde verursachen Stress und Angstreaktionen, denen durch eine effektive Kommunikationsstrategie begegnet werden kann.

#### **LOE 2a [3], GCP, Empfehlungsgrad A**

Information und Aufklärung dürfen sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nicht nur auf vorformulierte Texte beschränken, sondern bedürfen eines ärztlichen Informationsgesprächs, das die Präferenzen, die Bedürfnisse, die Sorgen und die Ängste der Frau berücksichtigt und eine partizipative Entscheidungsfindung für die informative Einwilligung erlaubt.

Im Mammographie-Screening sollen Information und Aufklärung der Frau primär schriftlich zur Verfügung gestellt werden, mit dem ergänzenden Hinweis auf die Möglichkeit eines Arztgesprächs im Einladungsschreiben.

#### **Leitlinienadaptation [20, 21], Patientenrechte, Empfehlungsgrad A**

### Literatur

- [1] Oktay JS. Psychosocial aspects of breast cancer. *Lippincott's Prim Care Pract* 1998;2:149-159.
- [2] Rimer B, Bluman LG. The psychosocial consequences of mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2002;22:131-138.
- [3] Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psycho-Oncology* 2005;14:917-938.
- [4] Watson EK, Henderson BJ, Brett J, Bankhead C, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening on women with a family history of breast cancer – a systematic review. *Psycho-Oncology* 2005;14:939-948.
- [5] Brodersen J, Ghorson H, Cockburn J. The adequacy of measurement of short and long-term consequences of false-positive screening mammography. *J Med Screen* 2004;11:39-44.
- [6] Deutsch E, Spickhoff A. *Medizinrecht*, 5. Aufl., Berlin: Springer 2003
- [7] Caplan LS. Disparities in breast cancer screening: is it ethical? *Public Health Rev* 1997;25:31-41.
- [8] Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 5th ed., New York: Oxford University Press 2001.
- [9] Horster D. „Der Apfel fällt nicht weit vom Stamm“. *Moral und Recht in der postchristlichen Moderne*. Frankfurt: Suhrkamp-Verlag 1995.

- [10] Pellegrino E. Der tugendhafte Arzt und die Ethik in der Medizin. In: Sass HM (Hrsg.) Medizin und Ethik. Stuttgart: Reclam 1999.
- [11] Strech D. Der Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und das Vertrauen in die Medizin. Ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte einer Evidenz- basierten Medizin am Beispiel der Krebsfrüherkennung. Ethik Med 2005; 17: 103-113.
- [12] Elmore JG, Gigerenzer G. Benign Breast Disease- The Risks of Communicating Risk. N Engl J Med 2005; 353; 3: 297-299.
- [13] Hoffrage U, Kurzenhäuser S et al. Wie kann man die Bedeutung medizinischer Testbefunde besser verstehen und kommunizieren? ZaeFQ 2003;94:713-719.
- [14] Holland JC (ed) Psycho-oncology. New York: Oxford University Press 1998.
- [15] Mühlhäuser I et al. Mammographie-Screening: Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz als Grundlage der Kommunikation mit der Frau. ZaeFQ 2000;94:721-731.
- [16] Fazenzy B, Muhm M, Berzlanovich A, Zielinski C, Marosi C. Informed consent and responsibility for patient education in oncology. Review of Austrian and German jurisprudence. Wien Klin Wochenschr 2000;112:92-99.
- [17] General Medical Council. Protecting patients, guiding doctors. Seeking patients' consent: the ethical considerations. 2002.
- [18] NBCC National Breast Cancer Center. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer., ed i Soruce. Australia, NBCC National Breast Cancer Center (<http://www.nbcc.org.au>), 2001.
- [19] Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Costanza M, Evans W, Foster R, Jr, Hendrick E, Eyre H, Sener S. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. Update 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:141-169 (<http://www.caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/53/3/141>).
- [20] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [21] Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Nass-Griegolet I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. Zentralbl Gynaekol 2003;125:484-493.

#### 4.4 Gesundheitsverhalten: Stellenwert der Brust-Selbstuntersuchung

*U.-S. Albert, I. Naß-Griegolet*

Die Selbstuntersuchung der Brust wird mit variierender Intensität seit mehr als 60 Jahren empfohlen und der Öffentlichkeit in unterschiedlichen Aufklärungskampagnen auch in dieser Weise nahe gebracht. Inzwischen existiert eine große Zahl gebildeter Laieninformationen unterschiedlicher Herkunft, die Frauen mit einer möglichst effektiven Technik vertraut machen wollen. Darüber hinaus gibt es Angebote, die Untersuchungstechniken der Inspektion und Palpation vermitteln.

Sicher ist, dass in Ländern ohne Mammographie-Screening die überwiegende Anzahl von Brustkrebsfällen auf Veranlassung von Untersuchungen bei Brustveränderungen, die Frauen selbst festgestellt haben, diagnostiziert werden.

Ein aufgeschlossener Umgang in der Wahrnehmung von körperlichen Veränderungen, d.h. ein Bewusstsein „awareness“ ist für das Gesundheitsverhalten von Bedeutung, jedoch von einer Brustkrebs-Früherkennungsmethode, die als syste-

matische Untersuchungstechnik geschult und regelmäßig angewendet werden soll, abzugrenzen.

#### 4.4.1 Brust-Selbstuntersuchung: Studienlage

Bis Ende der 90er Jahre wurden eine Reihe *retrospektiver Studien* publiziert (LOE 4) (44, 195, 199, 298), die mit erheblichen methodischen Problemen belastet waren und der Vollständigkeit wegen erwähnt werden.

Zwei prospektive Fall-Kontroll-Studien aus Kanada und Finnland (LOE 3b) (36, 163) berichten über eine Senkung der Mortalität, aber nur, wenn regelmäßige Selbstuntersuchungen, verbunden mit ständigen Trainingsprogrammen zur Untersuchungsmethodik, umgesetzt werden. Eine *kontrollierte Studie* in Großbritannien, die 63 000 Frauen im Alter zwischen 45 und 64 Jahren einschloss, konnte keine Mortalitätsreduktion nach 16 Jahren Nachbeobachtung nachweisen (LOE 3b) (409).

Daten aus *prospektiv randomisierten Studien* liegen aus Russland und China vor (370, 371, 405) (LOE 1b). In beiden Studien konnte bezüglich der Brustkrebssterblichkeit nach 5 und 9 Jahren Nachbeobachtung kein signifikanter Unterschied zwischen der Selbstuntersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe gefunden werden. Auch bezüglich des Brustkrebsstadiums zum Zeitpunkt der Diagnose fand sich in keiner der Studien ein Effekt.

Die chinesische Studie wurde nach 11 Jahren Nachbeobachtung abgeschlossen und ausgewertet (404, 405) (LOE 1b). 266 064 Frauen nahmen an der Studie teil. Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen bezüglich einer Gruppe mit einem intensiven Selbstuntersuchungsprogramm (bestehend aus Gruppen- und Einzelschulungen zu Beginn der Studie, nach 1 und nach 3 Jahren sowie einem Erinnerungssystem an die monatliche Selbstuntersuchung) und einer Kontrollgruppe ohne diese Intervention. Die kumulierte Brustkrebs-Sterblichkeitsrate war nach 10 und 11 Jahren Nachbeobachtung gleich (RR = 1,04, CI 95 %: 0,82–1,33,  $p = 0,72$ ). Screening-Mammographien wurden nicht durchgeführt. In der Selbstuntersuchungsgruppe wurde häufiger eine Gewebentnahme durchgeführt und es wurden konsekutiv mehr benigne Brusterkrankungen diagnostiziert.

Die Autoren schließen daraus, dass Programme, die Frauen zur Selbstuntersuchung schulen, nicht in der Lage sind, die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Frauen, die sich für die Selbstuntersuchung entscheiden, sollten informiert werden, dass die Wirksamkeit der alleinigen Selbstuntersuchung nicht belegt ist und die Wahrscheinlichkeit einer Gewebeprobeentnahme mit gutartigem Resultat erhöht ist.

Eine *systematische Metaanalyse* der in den vergangenen 34 Jahren (1966–2000) publizierten Studien liegt seit Juni 2001 von der Canadian Task Force on Preventive Health Care vor (39) (LOE 1a). Die Analyse basiert auf den 2 randomisierten Studien aus Russland und China, der nicht-randomisierten Studie aus Großbritannien, 3 Fall-Kontroll-Studien und 2 Kohortenstudien und untersucht die Effektivität der Brust-Selbstuntersuchung zur Mortalitätsreduktion bei Brustkrebs. Die Autoren

kommen zu dem Schluss, dass für Frauen im Alter von 40 bis 69 Jahren keine Evidenz für einen Vorteil durch die Brust-Selbstuntersuchung vorliegt und Evidenz für das Überwiegen der Nachteile gegeben ist. Hierunter werden psychische Belastungen, vermehrte Konsultation von Ärzten und eine erhöhte Rate an Biopsien angeführt. Die *Cochrane-Analyse* von *Kosters* und *Gøtzsche* [1] kommt bezüglich ihrer Auswertung zum gleichen Ergebnis (LOE 1a).

#### 4.4.2 Brust-Selbstuntersuchung: Leitliniensynopse

Die Amerikanische Krebsgesellschaft (ACS 2003) empfiehlt, dass ab dem Alter von 20 Jahren Frauen über die Vor- und Nachteile der Brust-Selbstuntersuchung informiert werden. Sie betont die Wichtigkeit, dass bei neu aufgetreten Brustsymptomen eine Konsultation erfolgen muss. Frauen, die sich für die Durchführung der Brust-Selbstuntersuchung entscheiden, sollten eine Anleitung und Unterweisung ihrer Technik im Rahmen periodischer Gesundheitsuntersuchungen erhalten. Die Empfehlung schließt mit dem Hinweis für Frauen, dass es akzeptabel ist, wenn Frauen sich für oder gegen die Brust-Selbstuntersuchung entscheiden oder diese unregelmäßig durchführen.

Die NICE-Leitlinie von 2004 verweist in ihren Empfehlungen direkt auf die Aussage der *Cochrane-Analyse* [1], dass Frauen die die Brust-Selbstuntersuchung praktizieren oder über die Technik geschult werden wollen, über die Studienlage informiert werden, um eine informierte Entscheidung zu finden. Darüber hinaus wird betont, dass davon unberührt die Empfehlungen zum Brustbewusstsein („awareness“) gültig sind, die Frauen motivieren sollen, bei Brustveränderungen medizinischen Rat einzuholen.

Die australische Leitlinie des National Breast Cancer Center (NBCC) 2004 empfiehlt Frauen jedes Alters, unabhängig davon, ob sie am Mammographie-Screening teilnehmen, dass sie sich bewusst werden über das normale Aussehen und Gefühl der Brust und bei jeder neuen oder ungewöhnlichen Veränderung Rat suchen. Keine spezielle Methode, die Frauen dafür anwenden, ist besonders empfohlen. Veränderungen, die beachtet werden sollten, sind gelistet (Knotigkeit, Knoten, Mamillensekretion, Größen- und Formveränderungen, Handveränderungen und Schmerzen). Die Leitlinie der NBCC 2006 nimmt zum Management bei Brustsymptomen ausführlich Stellung. Die SIGN-Leitlinie 2005 betont die Förderung des Gesundheitsverhaltens von Frauen. Zitat: „There is evidence that breast-self-examination does not reduce morbidity or mortality from breast cancer. However, since the majority of breast cancers are found by women themselves, self-examination optimises the chances of a woman finding a change from normal. Women should be encouraged to become aware of the feel and shape of their breasts, so that they are familiar with what is normal for them. Women should be encouraged to report any change from normal to their general practitioner.“

Das Breast Disease Committee der Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada 2006 empfiehlt, dass die Brust-Selbstuntersuchung nicht routinemäßig

geschult werden sollte. Eine umfassende Diskussion der Brust-Selbstuntersuchung, einschließlich Risiken sollten Frauen erhalten, die diese nachfragen. Wenn eine Frau sich für eine Brust-Selbstuntersuchung entscheidet, sollten die sie Beratenden sicherstellen, dass sie die Techniken erlernt und die Durchführung der Selbstuntersuchung beherrscht.

In den European Guidelines for Mammographic Screening and Diagnosis 2006 wird die Brust-Selbstuntersuchung als wertvolles Instrument zur Förderung der Brustgesundheit angesehen, das jedoch keine Alternative zur Früherkennung durch Screening darstellt, und es wird ebenso wie von WHO darauf verwiesen, dass die Evidenz unzuverlässig ist und dass weder die klinische Brustuntersuchung noch die Brust-Selbstuntersuchung die Sterblichkeit an Brustkrebs senkt.

Die im Januar 2007 erschiene Leitlinie der NCCN beruft sich ebenfalls auf die Aussagen der Studie aus China, dass eine Schulung von Frauen in Brust-Selbstuntersuchungen keinen Effekt hatte, die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Zitat: „However, BSE may detect interval cancers between routine screenings and, therefore, should be encouraged. Periodic consistent BSE may facilitate breast self-awareness. Premenopausal women may find BSE most informative when performed at the end of menses. For women between ages 20 and 39 years, a clinical breast examination every 1–3 years is recommended, with periodic BSE encouraged“.

#### 4.4.3 Gesundheitsverhalten: Brustbewusstsein („awareness“)

Das Gesundheitsverhalten von Frauen, bei Symptomen und Veränderungen der Brust ärztlichen Rat einzuholen, ist gängige Praxis und leitet die Suche nach einer zugrunde liegenden Brusterkrankung ein (GCP). Differenzialdiagnostisch kommt neben Brustkrebs eine Vielzahl von gutartigen Erkrankungen in Betracht. Zur Förderung der Brustgesundheit von Frauen besteht international Konsens über normale und physiologische Veränderungen des Brustdrüsengewebes sowie über Veränderungen und Symptome, die einer ärztlichen Konsultation bedürfen, zu informieren. Diese umfassen: Hautveränderungen (Peau d'orange, Erythem, Ekzem), Mamillensekretion (einseitig, wässrig-blutig, ohne umschriebene tastbare Veränderung), asymmetrische Verdichtungen (Knotigkeit) und umschriebene tastbare Veränderungen (Knoten) mit und ohne Schmerzen (Evidence Report NBCC 2006).

Es ist auf individuell bestehende hormonbedingte Einflüsse hinzuweisen, sei es durch die normale Eierstockfunktion, Pilleneinnahme oder die Hormonbehandlung in den Wechseljahren. Insbesondere sind die Dichteveränderungen der Brust zu erläutern, die eine Diagnostik erschweren und somit ergänzende und/oder zusätzliche Maßnahmen notwendig machen können. Bei vorangegangenen Infektionen, Voroperationen und Implantaten können Veränderungen am Brustgewebe (insbesondere Narben) entstanden sein, die eine Beurteilung in der Früherkennung erschweren.

Alle Frauen sollten über die allgemeinen, unspezifischen Maßnahmen zur Risikoreduktion durch eine gesunde Lebensführung informiert werden. Hierzu zählen: konsequente Änderungen der Ernährung durch Verminderung des Anteils an tieri-

schen Fetten (330, 429), eine vegetarisch betonte Ernährung („5-A-Day“) (4, 63, 382, 388), eine Gewichtseinstellung unter einen BMI von 30 (152, 201), moderater Alkoholkonsum (61) sowie regelmäßige Bewegung und Freizeitsport (210, 406) [2]. Nach der vorliegenden Datenlage zu den genannten Maßnahmen ist eine erhebliche Risikoreduktion zu erzielen (331, 428) [2]. Die Grenzen der wissenschaftlichen Evidenz sind durch die praktisch nicht durchführbaren kontrollierten, randomisierten Studien im Bereich Ernährung, Lifestyle und den gegebenen Lebensbedingungen gesetzt. Die ärztliche Risikoberatung sollte diese wichtigen Informationen einschließen und Frauen motivieren, ihre Eigenverantwortung über Änderungen von Lebensgewohnheiten wahrzunehmen.

Information und Aufklärung nehmen einen zentralen Platz zur Förderung des Gesundheitsverhaltens in der Bevölkerung ein. Der genderspezifische Aspekt bedarf der besonderen Berücksichtigung. Hier wird auf das Kapitel Fraueninformation verwiesen.

### Statement

Die Brust-Selbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken.

#### **LOE 1a, Leitlinienadaptation [3–5], Empfehlungsgrad A**

Durch qualifizierte Informationen sollen Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen.

#### **Leitlinienadaptation [5–8], Empfehlungsgrad A**

Die Motivation zur Erhaltung der eigenen Brustgesundheit soll Bestandteil der Information eines Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes sein.

#### **Leitlinienadaptation [5, 7, 9–12], Empfehlungsgrad A**

### Literatur

- [1] Kusters J, Gøtzsche P. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;1.
- [2] Monnikhof E, Elias S, Vlenns F, van der Tweel I, Schuit A, Voskuil D, van Leeuwen F, Pac T. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007;18:137-157.
- [3] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- [4] NICE NCCfPC. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006. NICE, [www.nice.org.uk/CG041](http://www.nice.org.uk/CG041), 2006.
- [5] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh, SIGN, ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), 2005.

- [6] NBCC National Breast Cancer Center. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer., ed i Soruce. Australia, NBCC National Breast Cancer Center (<http://www.nbcc.org.au>), 2001.
- [7] NICE. NICE clinical guideline no 27: Referral guidelines for suspected cancer. NICE, [www.nice.org.uk/CG027](http://www.nice.org.uk/CG027), 2005.
- [8] NBCC. The investigation of a new breast symptom – a guide for GP. Australia, NBCC, <http://www.nbcc.org.au>, 2006.
- [9] Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Costanza M, Evans W, Foster R, Jr, Hendrick E, Eyre H, Sener S. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. Update 2003. *CA Cancer Journal of Clinicians* 2003;53:141-169 (<http://www.caonline.amcancer-soc.org/cgi/content/full/53/3/141>).
- [10] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [11] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE: Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.
- [12] NBCC. Position Statement early detection of breast cancer; in NBCC (ed): Canberra, National Health and Medical Research Council, (<http://www.nbcc.org.au>), 2004.

## 4.5 Klinische Brustuntersuchung

*U.-S. Albert, K. König, U. Wagner, R. Kreienberg*

### 4.5.1 Einleitung

Brustkrebs-Früherkennungsmaßnahmen haben sich seit jeher auf die klinische Untersuchung der Brustdrüse gestützt. Während für den Wert der Mammographie als Früherkennungsmaßnahme und die Selbstuntersuchung randomisierte klinische Studien vorliegen, ist dies für die traditionelle klinische Untersuchung der Brust nicht der Fall. Trotzdem ist unseres Erachtens die klinische Untersuchung der Brustdrüse und der Lymphabflussgebiete unverzichtbarer integraler Bestandteil jedes Brustkrebs-Früherkennungsprogramms. Wichtig ist, dass der durchführende Untersucher über die möglichen Erkrankungen der Brustdrüse und damit korrespondierende Befunde informiert ist.

### 4.5.2 Die Technik der klinischen Brustuntersuchung

Welche Faktoren spielen für den Erfolg der klinischen Brustuntersuchung eine Rolle?

Die Technik der klinischen Brustuntersuchung ist Bestandteil der ärztlichen Ausbildung. Durch Schulungen kann die Anwendung der Technik verbessert werden [1]. Studiendaten, die den Trainingseffekt unter Nutzung von Silikonbrustmodellen untersuchten, zeigen, dass hierdurch eine Steigerung der Sensitivität möglich ist [2–4]. Ein nachhaltiger Effekt wurde im Training für Medizinstudenten demonstriert [5].

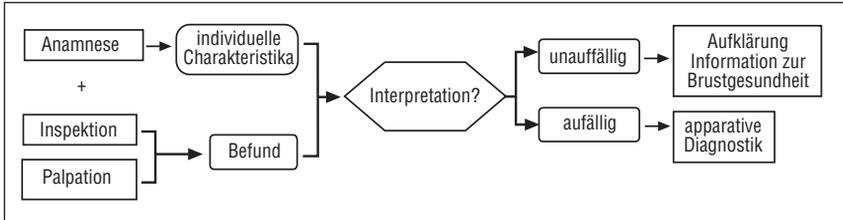


Abbildung 4.1. Algorithmus der klinischen Brustuntersuchung.

Wie wird die klinische Brustuntersuchung in der Praxis angewandt?

Die Prinzipien der Methode sind Teil fast jedes medizinischen Textlehrbuches zur ärztlichen klinisch-körperlichen Untersuchung, dennoch variiert die Technik und es gibt keine uniforme Nomenklatur und kein definiertes Vokabular, das die Befunde beschreibt. Als Grundlage für die nachfolgende Empfehlung zu Untersuchungsablauf und Dokumentation wurden die Empfehlungen von *D. Saslow* et al. [6] basierend auf einem Review aktueller Literatur berücksichtigt. Die klinische Brustuntersuchung umfasst die Inspektion, die Palpation, die Beschreibung und Dokumentation erhobener Befunde, die Interpretation in Zusammenschau der Anamnese und die Ergebnisdokumentation und Mitteilung an die Frau<sup>1</sup> (s. Abb. 4.1).

Die klinische Brustuntersuchung mit Inspektion und Palpation schließt die gesamte Brustdrüse im Areal zwischen Klavikula, medialem Sternalrand und mittlerer Axillarlinie ein. Zusätzlich müssen die Lymphabflussgebiete der Axilla, der Infra- und Supraklavikular-Region abgetastet werden. Die Brustuntersuchung sollte bei prämenopausalen Frauen und bei postmenopausalen Frauen unter sequenzieller HRT-Einnahme nach der Abbruchblutung erfolgen. Bei auffälligen Befunden in der 2. Zyklushälfte sollte eine Befundkontrolle in der 1. Zyklushälfte nach Abschluss der Regelblutung wiederholt werden.

Der Untersuchungsablauf im Einzelnen:

1. Inspektion der Brust, der Brusthaut, des Mamillen-Areola-Komplexes und der Lymphabflussgebiete in sitzender oder stehender Position der Frau, mit in die Hüfte gestemten Armen sowie mit über den Kopf erhobenen Armen. Neben Brustform, Größe, Mamillenstand werden Haut- und Mamillenveränderungen beschrieben. Besondere Aufmerksamkeit sollte jeder Größendifferenz oder Konturunregelmäßigkeit, Schwellungen, Rötungen und Ulzerationen der Haut gewidmet werden. Retraktionen und Inversionen der Brustwarze sollte ebenfalls eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.
2. Die Palpation erfolgt mit der Dreifingermethode und der Drei-Druckstärken-Palpationstechnik, die systematisch durchgeführt wird. Empfohlen wird eine

<sup>1</sup> Die Darstellung des Untersuchungsablaufs der klinischen Brustuntersuchung der Frau, ist in entsprechender Form beim Mann mit Brustsymptomen anzuwenden.

- vertikale oder horizontale überlappende Technik. Der Brustwarzenbereich sollte zart ausgepresst werden, um Absonderungen aus den Milchgängen auszuschließen oder zu diagnostizieren. Die Untersuchung der Brust sollte in aufrechter Position der Frau und ggf. in liegender Position durchgeführt werden.
3. Die Beschreibung und Dokumentation der erhobenen Befunde wird für jede Brustseite getrennt, entsprechend der Einteilung der Brust in vier Quadranten, in die Mamillenregion sowie in die Lymphabflussgebiete vorgenommen. Zur exakten Befundlokalisation hat sich die Angabe der Uhrzeit aus Sicht des Untersuchers mit Angabe des Abstandes vom Zentrum der Mamille in Zentimetern bewährt. Neben Knotigkeit und Festigkeit des Drüsengewebes müssen Größe, Konsistenz eines Knotens, umgebendes Gewebe, Tiefenausdehnung, Fixierung zur Haut und zur Unterlage dokumentiert werden. Besonderheiten: Orangenhaut, Jackson-Phänomen sind anzugeben.
  4. Interpretation unter Nutzung der klinischen Anamnese zur Erhebung individueller Charakteristika: Die klinische Anamnese zum Zeitpunkt der Untersuchung spielt eine wichtige Rolle, um die klinische Untersuchung endgültig zu beurteilen. Die Anamnese ist dabei umfassend zu erheben und schließt gynäkologische, chirurgische und internistische Vorerkrankungen, bestehende Erkrankungen und ihre Behandlung einschließlich Medikation, familiäre Erkrankungen sowie die gynäkologische und orientierende psychosoziale Anamnese ein. Aufgrund einer umfassenden Anamnese können einerseits unnötige apparative weitergehende Untersuchungen und Zuweisungen unterlassen oder zu einem optimalen Zeitpunkt veranlasst werden. Der psychologische Stress von Frauen kann durch eine entsprechende individuelle Aufklärung und Information gesenkt werden. Die Bewertung der klinischen Untersuchung erfolgt insbesondere unter dem Aspekt der physiologischen Veränderungen des Drüsengewebes während des aktuellen Lebenszyklus der Frau, der Berücksichtigung der aktuellen Medikamenteneinnahme und der Beachtung von weiteren anamnestischen Risikofaktoren.
  5. Das Ergebnis der klinischen Brustuntersuchung erfolgt in 2 Kategorien: unauffällig und auffällig.
  6. Handlungsempfehlungen nach dem Resultat der klinischen Brustuntersuchung: Das Ergebnis der Untersuchung ist der Frau verständlich und umfassend mitzuteilen. Ist das Resultat „unauffällig“, so soll die Frau durch Information in ihrem Brustgesundheitsbewusstsein gestärkt werden. Die Befundmitteilung bei unauffälligem Befund erlaubt eine individuelle Brustkrebsrisiko-Einschätzung und eine entsprechende Information und Aufklärung der Frau zur Förderung der Brustgesundheit. Hierzu zählt, dass Frauen bestärkt werden in ihrem Bewusstsein für normale physiologische Brust- und Körperveränderungen und sich bei Beschwerden und Symptomen nicht scheuen, ärztlichen Rat unmittelbar in Anspruch nehmen. Frauen sind insbesondere über folgende Veränderungen und Symptome zu informieren: Hautveränderungen (Peau d'orange, Erythem, Ekzem), Mamillensekretion (einseitig, wässrig-blutig, ohne umschriebene tastbare Veränderung), asymmetrische Verdichtungen (Knotigkeit) und umschriebene tastbare Veränderungen (Knoten) mit und ohne Schmerzen.

Obsolet ist die Empfehlung und Anleitung zur regelmäßige monatlichen Selbstuntersuchung. Frauen, die dennoch für sich die Selbstuntersuchung in Anspruch nehmen wollen, sind insbesondere über die Nachteile der Maßnahme aufzuklären (s. Kapitel Selbstuntersuchung der Brust).

- Ist das Resultat der klinischen Untersuchung „auffällig“, besteht die Indikation zur zeitnahen Einleitung apparativ-diagnostischer Maßnahmen zur Diagnosenfindung. Die Information und Aufklärung hat die mit dem Verdacht auf eine Brusterkrankung einhergehenden Ängste der Frau zu berücksichtigen, und es sind entsprechende Maßnahmen zur Unterstützung und Hilfe zu geben und einzuleiten. Bei auffälligem Befund ist die Basisdiagnostik, bestehend aus bildgebender Diagnostik und ggf. histologischer Verifizierung, zu komplettieren (EuGQS-MSD, NBCC, NCCN, SIGN, LOE IIb).

### 4.5.3 Daten aus der Literatur

#### Detektion von Brustkrebs

In drei *prospektiven Studien* die im Rahmen nationaler Brustkrebs-Screening-Programme zwischen 100000 und über 750000 Frauen untersuchten fand sich eine primäre Detektionsrate für die klinische Brustuntersuchung von 4,6–5,7 % [7–9].

Eine wesentlich geringere Detektionsrate von 2,4 % fand sich in der populationsbezogenen Kohortenstudie bei 27825 Frauen von *Kolb et al.* [10].

Die Detektionsrate im Rahmen des National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP) [8], das seit 1995–1998 Frauen ab dem Alter von 40 Jahren eine jährliche Mammographie in Kombination mit einer klinische Untersuchung regional anbietet, wurde eine durch die klinische Untersuchung erzielte zusätzliche Brustkrebs-Detektionsrate von 5,1 % angegeben. In der Studie von *Bancej et al.* [7], die im Rahmen des Kanadischen Breast Cancer Screening Programms 1996–1998 den Wert der klinischen Untersuchung bei 300000 Frauen im Alter 50–69 Jahren untersuchte, lag bei Folgeuntersuchung die Detektionsrate bei 5,9 %. Die Autoren berechneten 3 zusätzliche erkannte Brustkrebsfälle auf 10000 mammographische Screeninguntersuchungen. Die Studie von *Mandelson et al.* 2000 berechnet eine Intervallkarzinom-Entdeckungsrate durch die klinische Brustuntersuchung mit 5,1 % [11].

Eine retrospektive Kohortenstudie von *Diratzouian et al.* beschreibt eine 15 % Detektionsrate für die alleinige klinische Brustuntersuchung in einem Kollektiv von Stadium-I/II-Brustkrebspatientinnen 1970–1998. Bei Frauen unter dem 40. Lebensjahr lag die Detektionsrate bei 40 % [12].

#### Sensitivität und Spezifität

Die von *Barton et al.* [1] vorgestellte gepoolte Datenanalyse aus 6 Studien weist für die klinische Brustuntersuchung eine Sensitivität von 54 % und eine Spezifität von 94 % aus. Die Sensitivität lag bei 4 populationsbezogenen Kohortenstudien deutlich niedriger: zwischen 36,1 % und 13,4 % (s. Tab. 4.4) [8–10, 13, 14].

Die Tumorgößen wurden in 2 Studien angegeben und wiesen im Median eine Größe von 21 mm [9, 10]. Die Studie von *Oestreicher et al.* [9] ergab zusätzliche Hinweise auf Einflussfaktoren auf die Sensitivität. Im Einzelnen von Bedeutung sind:

Lebensalter: 40–49 (26 %), 50–59 (48 %), 60–69 (36 %), 70–79 (33 %), > 80 (18 %)

BMI: < 22,5 (43 %), 22,5–29 (38 %), > 29 (25 %)

Menopausenstatus: Kein Unterschied ( $p = 0,590$ )

Hormoneinnahme: Die Detektionsrate der klinischen Brustuntersuchung ist höher unter aktueller Hormoneinnahme: nur Östrogene (41 %) oder Kombinationspräparate mit Östrogen und Progesteron (52 %). Kein Unterschied fand sich zwischen Frauen, die früher (31 %) oder noch nie (32 %) Hormonpräparate einnahmen.

In der von *Oestreicher et al.* 2005 [13] publizierten prospektiven Datenanalyse zur klinischen Brustuntersuchung in Kombination mit Mammographie zeigten sich deutliche Unterschiede in der Sensitivität der klinischen Brustuntersuchung bei mammographisch klassifiziertem dichten Brustdrüsenkörper: 40–49 Jahre (22,8 %), 50–59 Jahre (19,4 %), 60–69 Jahre (24,7 %), 70–79 Jahre (19 %), < 80 Jahre (43,3 %). Die Autoren fanden bei Frauen mit dichtem Brustdrüsenkörper eine signifikant höhere Falsch-positiv-Rate ( $p = 0,001$ ) für die klinische Brustuntersuchung mit einer Odds Ratio von 1,85 (95 % CI 1,40–2,46).

Table 4.4. Klinische Brustuntersuchung.

Autor	n Gesamt (n Brustkrebsfälle)	Untersuchungs- zeitraum	Sensitivität %	Spezifität %
<i>Barton</i> [1]	435 669	1963–1988	54,1 (95 % CI 48,3–59,8)	94,0 (95 % CI 90,2–96,9)
<i>Bobo</i> [8]	589 048	1995–1998	36,1	96,2
<i>Oestreicher</i> [9]	468	1988–1994	35,2	nicht untersucht
<i>Kolb</i> [10]	27 825	1995–2000	27,6	99,4
<i>Banceij</i> [7]	299 094	1996–1998	31,9	(PPV: 0,9–1,1)
<i>Oestreicher</i> [13]	61 688	1996–2000	21,1	97,8
<i>Park</i> [14]	489	1997–1998	13,4	nicht untersucht

## Überleben

In den von *Miller et al.* 2000 [15] und 2002 [16] berichteten Follow-up-Datenanalysen nach 11 bis zu 16 Jahren der Canadian National Breast Cancer Screening Trial (NBSS1 und NBSS2, 1980–1988) fand sich kein Einfluss auf die Brustkrebsmortalität im jeweils untersuchtem Studiendesign. Die NBSS1-Studie untersuchte randomisiert die zwei Gruppen: Jährliches Mammographie-Screening + klinische Untersuchung versus keine spezifische Untersuchung in der Altersgruppe 40–49 Jahre (RR = 0,97). Die NBSS2-Studie untersuchte randomisiert die zwei Gruppen: Jährliches Mammographie-Screening + klinische Untersuchung versus klinische Untersuchung allein in der Altersgruppe 50–59 Jahre (RR = 1,02).

In der retrospektiven Kohortenstudie von *Diratzouian* et al. [12] wiesen Patientinnen, deren Tumor allein primär durch die klinische Untersuchung detektiert wurden, ein äquivalentes 10-Jahres-Overall-Survival auf wie mit Patientinnen, deren Tumor mammographisch detektiert wurde. In der Multivariatanalyse war die klinische Untersuchung kein unabhängiger Prädiktor für das Outcome

In der von *Engel* et al. 2000 [17] vorgelegten populationsbezogenen Datenanalyse in Deutschland fand sich für die klinische Untersuchung allein ein positiver Effekt hinsichtlich einer prognostisch entscheidenden Stadienverteilung (RR = 0,6 CI: 0,35–1,09), die mit einer geschätzten Verminderung der Mortalität in der Altersgruppe ab dem 50. Lebensjahr mit 25 % angegeben wird. Grundlage der Auswertung bildete die zu erwartende 10-Jahres-Mortalität, entsprechend den im Tumorerregister ermittelten 10-Jahres-relativen-Überlebensraten.

Die Analyse von *Duffy* et al. 2006 [18] zum Effekt der klinischen Untersuchung als alleinige Screeningmethode aus den Daten des Swedish Two-County Trial mit einem Follow-up von 21 Jahren zeigt, dass durch die klinische Untersuchung allein eine Stadienverschiebung erzielt werden würde, die über eine 11 % Reduktion der nodal-positiven Mammakarzinome zu einer 11 % Reduktion der Todesfälle (42 verhinderte Todesfälle von 993 Brustkrebsfällen) führen würde.

#### 4.5.4 Internationale Leitlinienaussagen zur klinischen Brustuntersuchung

##### **In welchem Lebensalter und Lebensphasen wird der Einsatz der klinischen Brustuntersuchung unter speziellen Umständen empfohlen?**

Die Frage kann aus den international derzeit gültigen Leitlinien nicht einheitlich beantwortet werden.

- Die Leitlinie der Amerikanischen Cancer Society (ACS Update 2003) [19] empfehlen die klinische Brustuntersuchung im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, bevorzugt alle 3 Jahre im Rahmen periodischer Gesundheitsuntersuchungen und ab dem Alter von 40 Jahren und älter jährlich im zeitlichen Abstand kurz vor oder nach der jährlichen Mammographie. Die ACS weist daraufhin das gerade bei älteren Frauen die Empfehlungen zur Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitsstatus und der damit verbundenen Lebenserwartung erfolgen soll.
- Die Leitlinie der National Comprehensive Cancer Networks (NCCN 2007) [20] empfehlen Frauen im Alter zwischen 20 und 39 Jahren die klinische Brustuntersuchung alle 1–3 Jahre und ermutigen zur periodischen Brust-Selbstuntersuchung. Für Frauen über 35 Jahre und älter mit einem Risiko ab 1,7 % (modifiziertes GAIL-Modell <http://www.nci.nih.gov>) wird die klinische Brustuntersuchung alle 6–12 Monate und jährliche Mammographie empfohlen sowie die periodische Brust-Selbstuntersuchung angeregt. Frauen ab 40 Jahren wird die jährliche klinische Brustuntersuchung und jährliche Mammographie empfohlen sowie zur periodischen Brust-Selbstuntersuchung angeregt. Die Leitlinie nimmt explizit

Stellung zur auffälligen klinischen Untersuchung bei umschriebener palpatorischer Läsion und differenziert das weitere Management bezüglich zweier Altersgruppen: Frauen älter als 30 Jahre und jüngere Frauen. Für Frauen unter 30 Jahren (auch in Schwangerschaft und Stillzeit) ist die Ultraschalluntersuchung das primär einzusetzende Verfahren. Die schottische Leitlinie (SIGN 2005) [21] macht keine Altersangaben und empfiehlt die klinische Brustuntersuchung bei allen symptomatischen Frauen. Sie gibt Handlungsempfehlungen für die Zuweisung zur weiteren Diagnostik.

- Die Leitlinie aus Australien (NBCC 2006) [22] kann zu dieser Fragestellung nicht herangezogen werden, da sie sich auf die Abklärung von Brustsymptomen konzentriert. Zur Früherkennung von Brustkrebs wird im Positionspapier des National Breast Cancer Centre 2004 [23] Stellung genommen: Es erfolgt keine Empfehlung zur klinischen Brustuntersuchung bei asymptomatischen Frauen, da weder für noch gegen diese Maßnahme Evidenz vorliegt. Einschränkend wird angemerkt, dass Frauen, die nicht am Mammographie-Screening teilnehmen, möglicherweise einen Benefit durch die klinische Untersuchung haben.
- Die European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (EuGQS-MSD 2006) [24] empfehlen die klinische Brustuntersuchung im Intervall zwischen zwei Screeningvorstellungen und für Frauen, die aufgrund ihres Lebensalters keinen Anspruch auf Teilnahme an einem organisierten Screeningprogramm haben. Zusätzlich wird geraten, die klinische Brustuntersuchung vorzugsweise vor jeder bildgebungsgesteuerten Biopsie durchzuführen, um klinische Zeichen nicht durch Hämatome zu stören.

### **Gibt es einen zusätzlichen Wert der klinischen Brustuntersuchung?**

Es besteht internationaler Konsens, dass die Durchführung der klinischen Brustuntersuchung einen direkten Beitrag zur Förderung der individuellen Aufmerksamkeit und Bewusstseinsentwicklung für körperliche Veränderungen leistet und eine Schulung zur Brustgesundheit erlaubt.

- Das internationale Summit on Guidelines for Countries with Limited Resources der Breast Health Global Initiative (BHGI) [25, 26] empfiehlt, die klinische Brustuntersuchung als Detektionsmethode z.B. im Rahmen periodischer Gesundheitsuntersuchungen oder zu Zeitpunkten, an denen eine klinisch-körperliche Untersuchung ansteht, durchzuführen. Die klinische Brustuntersuchung soll dabei eingebettet sein in die Aufklärung über Brustkrebsymptome und Informationen zur Zugänglichkeit bei Einleitung weiterer Untersuchungs- oder Behandlungsmaßnahmen. Besonders zu beachten sind dabei kulturelle, ethnische und psychosoziale Faktoren, die als Barrieren überwunden werden müssen.
- Die SIGN-Leitlinie hat das Thema „angemessene Zuweisung“ („appropriateness of referral“) aufgegriffen und den Schwerpunkt gemäß der Primärversorgung durch Hausärzte im englischen Gesundheitssystem mit Empfehlungen eines Zuweisungsprogramms flankiert. Klinische Symptomaten, unter denen Brustkrebs auftreten kann, werden bewertet, und Handlungsempfehlungen sollen die Entscheidungen im Einzelfall erleichtern und bei Verdacht auf Brustkrebs Frauen einer gezielten weiteren Diagnostik zuführen (triple assessment).

- Die aktualisierten Leitlinien der USA (ACS, NCCN), die australische Leitlinie (NBCC) und auch die europäischen Leitlinien (EuGQS-MSD) nehmen ebenfalls Stellung zu diesem Thema, u.a. auch unter dem Gesichtspunkt einer verzögerten Diagnosestellung („delay of diagnosis“). Zu den auffälligen sicht- und tastbaren Befunden der klinischen Brustuntersuchung zählen: Haut- und Mamillenveränderungen, Knoten und umschriebene Verdichtungen in Brust und Axilla. Jede umschriebene tastbare Veränderung, die während der klinischen Untersuchung erhoben wird, unabhängig vom Alter der Frau, erfordert eine weitergehende apparative Diagnostik. Eine Beobachtung stellt keine Option dar (ACS, NCCN). Empfohlen wird ein kombiniertes Vorgehen unter Einsatz von Mammographie und Ultraschall sowie ggf. interventioneller minimalinvasiver Diagnostik. Für Frauen unter 30 Lebensjahren und in der Schwangerschaft wird der Ultraschall als primär durchzuführendes Verfahren empfohlen (ACS, NCCN).

#### 4.5.5 Anwendung der klinischen Brustuntersuchung in Deutschland

##### **In welchen Bereichen wird die klinische Brustuntersuchung in der Gesundheits- und Krankenversorgung angeboten und durchgeführt?**

Die primäre Durchführung der klinischen Brustuntersuchung erfolgt in der ambulanten niedergelassenen fachärztlichen gynäkologischen Versorgung von Frauen bei:

- a) Konsultationen mit Brustbeschwerden und Symptomen
- b) Konsultationen ohne Brustbeschwerden, als Bestandteil der gynäkologischen körperlichen Untersuchung im Primärkontakt bei speziellen Fragestellungen von Frauen in unterschiedlichen Lebensphasen: u.a. im fertilen Alter zur Kontrazeptionskontrolle, bei Einnahme von Hormonpräparaten (auch im Follow-up), Schwangerschaft, Wochenbett und Stillzeit, peri- und postmenopausale Störungen und familiärer Krebsbelastung
- c) Konsultationen ohne Brustbeschwerden im Rahmen der gesetzlichen Krebs-Früherkennungsrichtlinie

Die klinische Brustuntersuchung von Frauen, die sich in der ambulanten hausärztlichen Versorgung vorstellen, erfolgt selten, wie die Evaluation zur Brustgesundheit in Hessen 2002 zeigte: 10 % der Ärzte führen immer, 54 % der Ärzte gelegentlich eine klinische Brustuntersuchung durch [27].

#### 4.5.6 Zusammenfassung

Bis heute ist die Wirksamkeit der klinischen Brustuntersuchung allein im Rahmen randomisierter Studien nicht untersucht. Die Aussagen zur Effektivität der klinischen Brustuntersuchung beziehen sich auf die Evidenzsynthese, basierend auf randomisierten Studien, in denen die klinische Brustuntersuchung in Kombination mit der Mammographie (vor oder nach der Mammographie und im Intervall), in kon-

trollierten experimentellen Studien oder gut geplanten Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien durchgeführt wurde (höchste LOE 2a). Der besondere Wert der klinischen Untersuchung liegt in der Detektion mammographisch nicht erfassbarer Befunde. Daten aus Versorgungsstudien zeigen dabei eine geringere Effektivität für die klinische Untersuchung als Daten aus randomisierten Studien. Gründe für die beobachteten Unterschiede können sein: technische Möglichkeiten der Bildqualität der überwiegend in den 80er und 90er Jahren erfolgten randomisierten Studien sowie ein ideal-typisches Setting zur Durchführung der klinischen Brustuntersuchung unter formalisierten und geschulten Bedingungen. In den Versorgungsstudien fand sich eine geringere Sensitivität für die klinische Brustuntersuchung. Dabei scheint die Brustdrüsenkörper-Dichte zum Zeitpunkt der Untersuchung eine relevante Einflussgröße zu sein, die auch in den unterschiedlichen Altersgruppen zum Tragen kommt. Die Datenlage gibt Hinweise, dass Frauen mit dichtem Brustdrüsenkörper im Rahmen von Screening-Programmen von einer klinischen Brustuntersuchung profitieren, jedoch aufgrund falsch positiver Befunde mit einer erhöhten Biopsierate rechnen müssen. Ein besonderer Stellenwert kommt daher der Information und Aufklärung von primär gesunden Frauen zu, die Vor- und Nachteile der Methode darzustellen und die Entscheidungsfindung von Frauen zu unterstützen.

Darüber hinaus kann ausgehend von den Studien und Leitlinien angefügt werden, dass die Erfahrung des Untersuchers, die Zuweisungspraxis zur weiterführenden Diagnostik und die Akzeptanz von Frauen, die Untersuchungen wahrzunehmen, von Bedeutung sind.

Die Datenlage ist für Frauen in der Altersgruppe unter 40 Jahren sehr eingeschränkt und bezieht sich auf überwiegend retrospektive Studien und einzelne prospektive Datenanalysen (LOE 3b). Ebenso limitiert ist die Datenlage bei Frauen über 70 Jahren, wobei die Neuerkrankungsrate deutlich höher ist.

Der zusätzliche Wert der klinischen Brustuntersuchung zur Steigerung des Bewusstseins für Brustgesundheit und Brusterkrankungen ist Bestandteil diverser internationaler Leitlinien.

### Statement

Die klinische Brustuntersuchung, das heißt: Palpation, Inspektion der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, soll im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich angeboten werden.

#### **Leitlinienadaptation [19, 20, 24], Empfehlungsgrad A**

Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. histologischen Nachweis komplettiert werden.

#### **Leitlinienadaptation [20–22, 28–30], Empfehlungsgrad A**

## Literatur

- [1] Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does This Patient have Breast Cancer? The Screening Clinical Breast Examination; Should it be done? How? JAMA 1999;282:1270-1280.
- [2] Pennypacker H, Naylor L, Sander A, Goldstein M. Why can't we do better breast examinations? Nurse Pract Forum 1999;10:122-128.
- [3] Vetto J, Petty J, Dunn N, Prouser N, Austin D. Structured clinical breast examination (CBE): training results in objective improvement in CBE skills. J Cancer Educ 2002;17:124-127.
- [4] Iannotti R, Finney L, Sander A, De Leon J. Effect of clinical breast examination training on practitioner's perceived competence. Cancer Detect Prev 2002;26:146-148.
- [5] Alibadi-Whale S, Ebersole M, Choe E, Beech D. Training in CBE as part of a general surgery core curriculum. J Cancer Educ 2000;15:10-13.
- [6] Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati M, Baines C, Barton M, Bobo J, Coleman C, Dolan M, Gaumer G, Kopans D, Kutner S, Lane D, Lawson H, Meissner H, Moorman C, Pennypacker H, Pierce P, Sciandra E, Smith R, Coates R. Clinical Breast examination: Practical recommendations for optimizing performance and reporting. CA Cancer J Clin 2004;54:327-344.
- [7] Bancej C, Decker K, Chiarelli A et al. Contributions of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. J Med Screen 2003;10:16-21.
- [8] Bobo J, Lee N, Thames S. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995-1998. J Natl Cancer Inst 2000;92:976.
- [9] Oestreicher N, White E, Lehman C et al. Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). Breast Cancer Res Treat 2002;76:73-81.
- [10] Kolb T, Lichy J, Newhouse J. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225:165-175.
- [11] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:1081-1087.
- [12] Diratzouian H, Freedman G, Hanlon A, Eisenberg D, Anderson P. Importance of physical examination in the absence of a mammographic abnormality for the detection of early-stage breast cancer. Clin Breast Cancer 2005;6:330-333.
- [13] Oestreicher N, Lehmann C, Seger D, Buist D, White W. The incremental Contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. AJR 2005;184:428-432.
- [14] Park B, Kim S, Kim M, Park S, Lee K. Clinical breast examination for screening of asymptomatic women: The importance of clinical breast examination for breast cancer detection. Yonsei Med J 2000;41:312-318.
- [15] Miller A, To T, Baines C et al. Canadian National Breast Screening Study 2: 13 years results of a randomised trial in women age 50-59 years. J Nat Cancer Inst 2000;92:1490-1499.
- [16] Miller A, TO T, Baines C et al. The Canadian National Screening Study 1: Breast Cancer Mortality after 11 and 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40-49 years. Ann Intern Med 2002;137:305-312.
- [17] Engel J, Baumert J, Dirschedl P, Sauer H, Hölzel D. Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München. Geburtsh Frauenheilk 2000;60:155-164.
- [18] Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Warwick J. Tumorsize and Breast cancer Detection: What might be the effect of a less sensitive screening tool than mammography? Breast J 2006;12:S91-S95.

- [19] Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Costanza M, Evans W, Foster R, Jr., Hendrick E, Eyre H, Sener S. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. Update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:141-169 (<http://www.caonline.amcancersoc.org/cgi-content/full/53/3/141>).
- [20] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [21] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh, SIGN, ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), 2005.
- [22] NBCC National Breast Cancer Centre. Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms., ed 2nd. Camperdown, Australia, National Breast Cancer Centre, ([www.nbcc.org.au](http://www.nbcc.org.au)), 2006.
- [23] Baker S. Position statement: Early detection of breast cancer. Camperdown NSW, Australian Government Department of Health & Ageing, [www.nbcc.org.au](http://www.nbcc.org.au), 2004.
- [24] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [25] Anderson B, Shyyan R, Enui E, Smith R, Yip C, Masood S, Ramsey S, Carlson R. Breast Cancer in Limited-Resource Countries: An Overview of the Breast Health Global Initiative 2005 Guidelines. *Breast J* 2006;12:S3-S15.
- [26] Smith R, Caleffi M, Albert US, Chen T, Duffy S, Franceschi D, Nyström L. Breast cancer in limited-resource countries: Early detection and access to care. *Breast J* 2006;12:S16-S26.
- [27] Albert US, Nass-Griegolet I, Davis E, Doherty J. Der Hausarzt in der Pflicht – Früherkennung von Brustkrebs. Modellprojekt Brustgesundheit Hessen. *Hausarzt* 2002;12: 38-42.
- [28] NBCC National Breast Cancer Center. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer., ed i Soruce. Australia, NBCC National Breast Cancer Center (<http://www.nbcc.org.au>), 2001.
- [29] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE: Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.
- [30] NBCC. The investigation of a new breast symptom – a guide for GP. Australia, NBCC, <http://www.nbcc.org.au>, 2006.

## 4.6 Hormone und Brustdrüsengewebsdichte

*K. Bock, U.-S. Albert, I. Schreer, K.-D. Schulz*

Die weibliche Brustdrüse gehört zu den Organen des menschlichen Körpers, deren Wachstum und Funktion einem besonders komplexen hormonalen Regulationsmuster unterliegen. In dieses regulative Netzwerk eingebettet sind Steroidhormone, Proteohormone, autokrine und parakrine Wachstumsfaktoren. Einen besonders hohen Stellenwert hat die Wechselbeziehung zwischen Östrogenen und Gestagenen. Intern und extern verursachte Änderungen dieser Interaktionen führen zu nachhaltigen Gewebsalterationen in der weiblichen Brust, die sich auch als Dichteveränderung bei der mammographischen Untersuchung manifestieren. Die mammographische Gewebsdichte stellt die Summation sehr unterschiedlicher Gewebsreaktionen dar. Epitheliale Komponenten sind ebenso bestimmend wie bindegewe-

bige Strukturen, interstitielle Flüssigkeitsansammlung und Änderungen der Vaskularisation. Östrogene führen durchaus zu einer Zunahme der mammographischen Gewebisdichte, aber nur in geringem Umfang. Gestagene sind hier sehr viel stärker wirksam. Tibolon, ein zur Behandlung des Postmenopausen-Syndroms eingesetztes synthetisches Pharmakon mit vielschichtiger, teilweise ungeklärter endokriner Wirksamkeit, ist hinsichtlich der Wirkung auf das Drüsenparenchym eher als Östrogen-antagonisierend einzustufen.

In der bildgebenden Mammadiagnostik wird die mammographische Dichte in Klassen eingeteilt, wie sie von *Wolfe* (424) oder nach dem BI-RADS® (16) vorgeschlagen wurden. Die unzureichende Berücksichtigung von Hormoneffekten bei der Interpretation mammographischer Bilder führt häufig zu vermeidbaren falsch negativen und falsch positiven Befunden. Dies betrifft insbesondere die Gruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen und die Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen. Bei ersteren spielt die hormonale Änderung während des normalen menstruellen Zyklus oder durch eine hormonale Kontrazeption eine wesentliche Rolle. Bei der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen sind die verschiedenen Formen der hormonalen Substitutionsbehandlung zu berücksichtigen. Weitere Faktoren, die zu Dichteveränderungen im mammographischen Bild beitragen, sind die individuelle Konstitution, die Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften, benigne Brusterkrankungen, Lebensalter und in Einzelfällen eine vorausgegangene Strahlentherapie (66). Neben den zuvor erwähnten Einflussfaktoren sind ergänzend ethnische Differenzen hinsichtlich der mammographischen Dichte zu erwähnen (271).

#### 4.6.1 Prämenopause

Mammographische Untersuchungen in einzelnen Zyklusphasen (bei normalem Zyklus) zeigen, dass in der Gestagen-betonten zweiten Zyklushälfte, d.h. der Corpus-luteum-Phase, eine ganz besonders hohe Gewebisdichte vorliegt. Unter diesem Aspekt muss eine mammographische Untersuchung bei Frauen mit noch intaktem Zyklus grundsätzlich in der ersten Zyklushälfte, d.h. der Follikelphase durchgeführt werden.

Diese Empfehlung gilt übrigens auch für die Durchführung der Kernspintomographie der Brust (285). Bei unklaren Befunden unter hormonalen Kontrazeptiva besteht die Möglichkeit, von einem höher auf ein niedriger dosiertes Präparat umzusteigen, wobei besonders auf den Gestagenanteil zu achten ist. Ggf. auch Absetzen der hormonalen Kontrazeption für zwei Zyklen unter Anwendung eines anderen nicht hormonellen kontrazeptiven Verfahrens.

#### 4.6.2 Postmenopause

Nach der Menopause nimmt die mammographische Dichte des Brustgewebes infolge des Hormonmangels ab. Diese Rückbildungsvorgänge verlaufen unter einer

Substitutionsbehandlung quantitativ reduziert und zeitlich verzögert. Unter alleiniger Östrogen-Substitution findet sich entweder keine oder nur in wenigen Fällen ( $< 5\%$ ) eine nennenswerte Zunahme der mammographischen Gewebisdichte im Vergleich zu unbehandelten Frauen. Unter zyklischer Östrogen-/Gestagen-Substitution sind ähnliche Veränderungen bei 15 % der Fälle nachweisbar. Unter einer kontinuierlichen kombinierten Hormonbehandlung dagegen findet sich bei bis zu 30 % der mammographierten Frauen eine intensivere Gewebisdichte (372). In der gleichen retrospektiven Studie von *Sendag* et al. (372) wird auch der Einfluss der Hormonbehandlung mit Tibolon untersucht, das als synthetisches Steroid ein breites Spektrum sehr unterschiedlicher, bis heute nicht definitiv gekläarter biologischer, d.h. vorzugsweise endokriner Wirkungen besitzt, die in keiner Weise mit den üblichen Hormonpräparaten vergleichbar sind. Tibolon hatte keine nachweisbare Gewebsdichtezunahme zur Folge.

2001 wurde eine prospektive Studie publiziert (257), der eine ähnliche Gruppenbildung nach der durchgeführten Hormonbehandlung zugrunde lag. Wiederum ergab sich das Phänomen, dass die kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Kombination in fast jedem 2. bis 3. Fall zu einer mammographischen Dichtezunahme in der Postmenopause führte, während die alleinige orale oder transdermale Östrogentherapie nur in Einzelfällen eine geringfügige Dichtezunahme erbrachte. Aus der gleichen Arbeitsgruppe stammt die methodisch wohl beste Studie (258), die prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert die Wirkung einer kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Kombination mit dem bereits erwähnten synthetischen Steroid Tibolon und einem Plazebopräparat vergleicht. Diese Arbeit bestätigt das Phänomen, dass die Östrogen-Gestagen-Kombination die mammographische Gewebisdichte erheblich vermehrt, während dies in der Tibolon-Gruppe nur in einem Fall und in der Plazebogruppe in keinem Fall beobachtet wurde.

Da hormoninduzierte Gewebedichteveränderungen, insbesondere bei kontrollbedürftigen Risikosituationen, die Aussagemöglichkeiten einer mammographischen Überprüfung negativ beeinflussen können, war es natürlich von Interesse, ob und wann sich derart nachteilig auswirkende Zunahmen der mammographischen Gewebisdichte rückbildungsfähig sind. Eine prospektive Studie (98) ergab, dass die durch eine Hormonbehandlung induzierten Veränderungen nach Beendigung der Therapie weitgehend rückbildungsfähig sind. Bereits 3–4 Wochen nach Therapieende wurde eine restitutio ad integrum festgestellt. Im Hinblick auf hormonabhängige Gewebsdichtezunahmen sind Untersuchungen zum zeitlichen Ablauf der Dichteveränderungen bei laufender kombinierter Hormonbehandlung von Bedeutung (257). Die Gewebsdichtezunahme steigt kontinuierlich innerhalb der ersten 12 Monate und erreicht anschließend für die Dauer der durchgeführten Behandlung ein Plateau.

### 4.6.3 Zusammenfassung

Es besteht kein Zweifel daran, dass hormonale Faktoren, insbesondere der reguläre Menstruationszyklus, die hormonale Kontrazeption und die hormonale Substitu-

tion, Sensitivität und Spezifität der mammographischen Untersuchung beeinflussen. Dies ist besonders problematisch für die klassische Screening-Mammographie, die als Röntgen-Reihenuntersuchung ohne begleitendes ärztliches Gespräch und ohne klinische Untersuchung verstanden wird (siehe hierzu auch Kapitel 4.6.3.3). Neue Erkenntnisse aus einer Metaanalyse von 42 Studien [1] verweisen auf einen Zusammenhang zwischen einer hormoninduzierten Dichtezunahme in der Mammographie und einem erhöhten Mammakarzinom-Erkrankungsrisiko (LOE 2a). Eine genetische Determination erscheint höchst wahrscheinlich [2–4]. Mammakarzinome werden häufiger bei einem mammographisch gewebsdichten Hintergrund (Wolfe-Typ DY bzw. BI-RADS™ Typ 4) bei postmenopausalen Frauen diagnostiziert (relatives Risiko 5,2; CI 95 %: 3,6–7,5) (85, 392, 413) (LOE 2b) (s. auch Kapitel 4.8.4.2).

Die Beurteilbarkeit der Mammographie ist hinsichtlich der Sensitivität um 7–12 % und der Spezifität um 15–50 % durch die hormonbedingte Dichtezunahme vermindert (141). Die damit verbundene Zunahme falsch negativer und falsch positiver Befunde führt zu einer vermeidbaren Zusatzbelastung von Frauen durch eine übersehene Tumorerkrankung, aber auch durch unnötige interventionelle Maßnahmen und offene Biopsien. Ein weiteres diagnostisches Problem ergibt sich dadurch, dass gerade Frauen mit hormonbedingter Transparenzverminderung des Drüsenkörpers als Folge einer mehr als 5-jährigen Hormonbehandlung ein erhöhtes Brustkrebs-Erkrankungsrisiko aufweisen (93, 101) (LOE 2b) (s. hierzu auch Kapitel 4.1.1). Zum diagnostischen Stellenwert der digitalen Mammographie und der Parenchymdichte sind weitere Studien durchzuführen (s. Kapitel 9.3).

Frauen unter einer Hormonbehandlung sollten, wie andere Frauen auch, regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen wahrnehmen. Ist die Beurteilbarkeit der Mammographie infolge einer Hormoneinnahme nur eingeschränkt möglich, muss für das weitere Vorgehen eine individuelle Entscheidung getroffen werden (392).

Folgende Maßnahmen sind hierbei in Betracht zu ziehen:

- Zusätzlicher Einsatz anderer bildgebender Verfahren
- Unterbrechung der Hormoneinnahme für 3–4 Wochen
- Kurzfristig alleinige Östrogen-Behandlung
- Modifikation der Hormontherapie durch Dosissenkung oder Veränderung der Behandlungszyklen (längere Östrogen-Phase, Verkürzung der Gestagen-Medikation)

### Statement

Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen.

**LOE 2b, Leitlinienadaptation [5–8], Empfehlungsgrad B**

## Literatur

- [1] McCormack V, dos Santos Silva I. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1159-1169.
- [2] Tamimi R, Byrne C, Colditz G, Hankinson S. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2007;99:1178-1187.
- [3] Tamimi R, Cox D, Kraft P, Pollak M, Haiman C, Cheng I, Freedman M, Hankinson S, Hunter D, Colditz G. Common genetic variation in IGF1, IGF1R, and IGF1BP3 in relation to mammographic density: a cross-sectional study. Breast Cancer Res 2007;9 (DOI: 10.1186/bcr1655):R1-R8.
- [4] Vachon C, Sellers T, Carlson E, Cunningham J, Hilker C, Smalley R, Schais D, Kelemen L, Couch F, Pankratz V. Strong evidence of a genetic determinant for mammographic density, a major risk factor of breast cancer. Cancer Res 2007;67:8412-8418.
- [5] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- [6] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE: Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.
- [7] NBCC. The investigation of a new breast symptom – a guide for GP. Australia, NBCC, <http://www.nbcc.org.au>, 2006.
- [8] NBCC. Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer, ed 1st. Camperdown, NSW, National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<http://www.nbcc.org.au>), 2004.

## 4.7 Epidemiologie: Fakten und Meinungen

*J. Engel, A. Katalinic, C. Stegmaier, D. Hölzel*

Epidemiologische Daten zum Mammakarzinom sind Grundlage für die Planung und Bewertung einer erfolgreichen bevölkerungsbezogenen Früherkennungsmaßnahme. Speziell zum Brustkrebs sind Inzidenz, Mortalität, das Krankheitsbild mit der Stadienverteilung sowie den Behandlungen und den stadien- und behandlungsspezifischen Prognosen wichtige Kenngrößen. Diese Kenngrößen sind in ihrer regionalen Verteilung und im Trend über die Zeit vor Beginn des Screenings, in der Anlaufphase mit der Prävalenzrunde und für die nachfolgenden Screeningrunden auszuweisen.

Besonders in Deutschland ist dies wichtig, weil sich erstens vor Beginn des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings über Jahrzehnte ein sogenanntes graues Screening etabliert hatte. Das war nicht wirkungslos und wird den zu erwartenden Effekt reduzieren. Zweitens fällt die aktualisierte Kritik der Cochrane Collaboration [1] in Deutschland auf besonders fruchtbaren Boden. Es wird diesmal zwar eine Risikoreduktion durch das Mammographie-Screening von relativ 15 % eingeräumt, aber weiterhin werden die Frauen mit Schlagwörtern wie „Überdiagnostik“ und „Übertherapie“ verunsichert. Mit fairen differenzierten Daten sind deshalb Nutzen und Risiken zu belegen. Drittens werden jetzt in Deutschland zwei Strukturen angeboten, für das qualitätsgesicherte Screening und für die bishe-

rige Früherkennung. Dies erschwert eine Evaluation des Nutzens. Solche Rahmenbedingungen legen es nahe, einfürend zu den Kenngrößen Inzidenz und Mortalität, zu dem heutigen Krankheitsbild und den Evaluationsaufgaben Stellung zu nehmen.

#### 4.7.1 Inzidenz und amtliche Mortalität

Die altersspezifischen Inzidenzraten für invasive und nichtinvasive Mammakarzinome sind der erste Aspekt, der jährlich fortzuschreiben ist und die Umsetzung einer qualitätsgesicherten Früherkennung zu begleiten haben. Da das Mammographie-Screening zunächst zu einem Anstieg der Neuerkrankungen führt, ist dessen Quantifizierung erforderlich. Die sich ergebende Zeitreihe sollte in der Zeit vor dem Screening beginnen und dann mit der Zeitreihe der Inanspruchnahme des Screenings fortgeschrieben werden.

Tabelle 4.5. Altersspezifische Inzidenz des invasiven Mammakarzinoms nach ausgewählten Regionen.

Altersklassen (Jahre)	USA (SEER) „white females“ 2000–2003	Saarland <sup>a</sup> 2000–2004 (n = 4 146)	Schleswig- Holstein <sup>a</sup> 1999–2004 (n = 15 994)	München <sup>a</sup> 1998–2004 (n = 16 534)
15–20	0	0,0	0,0	0,2
20–24	1,3	2,1	0,9	1,3
25–29	7,5	2,2	8,0	8,2
30–34	24,6	26,7	30,6	25,6
35–39	58,1	50,3	63,4	58,5
40–44	118,2	109,5	135,5	115,5
45–49	190,4	171,6	208,9	192,2
50–54	247,7	227,6	276,0	236,3
55–59	328,0	291,0	396,1	304,6
60–64	388,0	328,5	412,8	349,3
65–69	442,7	301,5	394,0	339,5
70–74	462,0	308,7	354,1	339,2
75–79	494,0	334,6	414,8	366,5
80–84	454,7	346,2	430,2	355,2
≥ 85	372,8	301,0	487,0	416,3

<sup>a</sup> mit DCO-Fällen (Death Certificate Only, Krebserkrankung wurde erst über die Todesbescheinigung bekannt)

Tabelle 4.5 zeigt zum invasiven Mammakarzinom Vergleiche aus verschiedenen Regionen Deutschlands und den USA [2]. Zuerst ist anzumerken, dass vergleichbare Daten für Deutschland in wesentlich mehr Regionen vorliegen. Von der Gesell-

schaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GeKiD) und dem Robert Koch Institut (RKI) [3] wird angegeben, dass Brustkrebs bereits in fast allen Krebsregistern vollzählig erfasst wird. Auffällig an den Zahlen aus Tabelle 4.5 ist, dass die deutschen Inzidenzdaten im Vergleich zu den USA in den jüngeren Altersklassen sehr ähnlich sind, bei den älteren Frauen, insbesondere im hohen Seniorenalter nach dem 70. Lebensjahr, in den USA fast um den Faktor 1,5 höher liegen. Da der Anstieg der Inzidenz in den USA im Vergleich zur Zeit vor dem in den USA weit verbreiteten grauen Mammographie-Screening etwa 30 % beträgt, muss bei den hohen Inzidenzraten vor allem ab dem 70. Lebensjahr von bevölkerungsspezifischen Unterschieden und Verhalten ausgegangen werden. Die altersspezifischen Zeitreihen sind für Deutschland vorzulegen und eigenständig zu interpretieren.

*Tabelle 4.6.* Altersspezifische Inzidenz des nichtinvasiven Mammakarzinoms nach ausgewählten Regionen.

Altersklassen (Jahre)	USA (SEER) „white females“ 2000–2003	Saarland 1999–2004 n = 331	Schleswig- Holstein 1999–2004 n = 713	München 1998–2004 n = 1157
15–20	0,0	0,0	0,0	0,0
20–24	0,0	0,0	0,5	0,0
25–29	0,7	0,0	0,7	0,1
30–34	2,3	0,4	1,3	1,0
35–39	10,3	6,0	2,5	3,2
40–44	34,7	7,3	8,8	9,3
45–49	55,0	21,0	18,5	21,4
50–54	68,0	23,2	19,5	24,6
55–59	82,7	22,9	22,3	29,5
60–64	89,6	26,0	22,4	27,2
65–69	100,1	18,3	14,5	25,4
70–74	95,0	12,5	10,5	19,7
75–79	87,4	12,1	10,2	13,5
80–84	66,1	7,1	4,7	8,4
≥ 85	33,0	11,4	1,9	4,6

Besonders deutlich wird der Effekt des Mammographie-Screenings beim nichtinvasiven Karzinom (Tabelle 4.6). Eine Erhöhung um den Faktor 4 ist nach den bereits vorliegenden Daten auch für Deutschland zu erwarten. Besonders aufmerksam ist die Inzidenz des In-situ-Karzinoms nach dem 70. Lebensjahr, also außerhalb des Anspruchsintervalls für das Mammographie-Screening, zu beobachten. Denn der Effekt einer Früherkennung von In-situ-Karzinomen tritt eigentlich erst nach der mittleren Lebenserwartung ein. Eine Inzidenz von über 65 auf 100 000 bei den 80–84-jährigen Frauen, wie es in den USA beobachtet wird, wäre für Deutschland kritisch zu hinterfragen.

Zur Beurteilung der Brustkrebsmortalität sind amtliche Ziffern zu nutzen [4]. Auch wenn die amtliche monokausale Todesursachenstatistik Unschärfen enthält, so ist sie eine weltweite verlässliche Vergleichsgrundlage. Der Vergleich der altersspezifischen Mortalitätsraten aus Deutschland und den USA zeigt nur geringe Unterschiede in der Brustkrebssterblichkeit vor dem 50. Lebensjahr (Tab. 4.7). Dies ist wieder ein Hinweis, dass aufgrund einer „guten Ausgangsbasis“ zusätzliche Effekte durch das qualitätsgesicherte Screening geringer als in den randomisierten Studien sein werden.

Die Vergleiche von Inzidenz und Mortalität nach dem 50. Lebensjahr unterstreichen die Problematik. Die in Tabelle 4.7 ausgewiesenen Unterschiede z.B. im Alter von 60–64 Jahre von 13,6 Sterbefällen je 100 000 Frauen bedeuten bei der Besetzung dieser Altersklasse in Deutschland mit 2,7 Mio. Frauen eine im Vergleich zu den USA erhöhte Anzahl von 367,2 Sterbefällen.

*Tabelle 4.7.* Altersspezifische Brustkrebs-Mortalität: Daten der amtlichen Todesursachenstatistik für 2005.

Altersklassen (Jahre)	USA (SEER) „white females“ 2000–2003	Altersklassen (Jahre)	Deutschland Statistisches Bundesamt 2005
15–20	0,0	15–20	0,0
20–24	0,1	20–24	0,1
25–29	0,6	25–29	0,5
30–34	3,1	30–34	2,5
35–39	7,6	35–39	7,0
40–44	14,4	40–44	14,4
45–49	23,7	45–49	25,3
50–54	36,8	50–54	38,5
55–59	50,0	55–59	57,1
60–64	63,5	60–64	77,1
65–69	76,4	65–69	84,0
70–74	95,2	70–74	101,4
75–79	115,8	75–79	122,5
80–84	141,4	80–84	157,0
≥ 85	194,0	85–89	201,3
		≥ 90	273,6

Diese für jeden leicht zugänglichen Fakten belegen überzeugend, dass Aussagen über die „katastrophale Versorgungssituation“ beim Brustkrebs in Deutschland mit der Mortalität nicht zu begründen, unterschiedliche Früherkennungsaktivitäten in der Inzidenz und Mortalität aber zu erkennen sind.

### 4.7.2 Zielvariablen zur Beurteilung der Versorgung

Das Krankheitsbild und dessen Veränderung durch eine steigende Inanspruchnahme des Mammographie-Screenings liefert eine Vielzahl von Surrogatparametern von der Erkrankungshäufigkeit bis zur Stadienverteilung, die frühzeitig ansprechen. In Tabelle 4.8 ist die pT-Kategorie der Primärbefunde zusammengestellt. Es ist davon auszugehen, dass die mittlere Tumorgöße ohne Mammographie-Screening bei 22 mm liegt, mit Screening aber nach der Prävalenzrunde (erste Screeningrunde) an 12 mm heranreicht. Deshalb ist allein an diesem Parameter die Wirkung bei den Teilnehmerinnen und bei entsprechender Teilnehmerate in der Population sofort zu erkennen. Weiter gehören zum epidemiologischen Krankheitsbild die Patienten mit bereits befallenen Lymphknoten. Dieser Anteil korreliert mit der Größe des Tumors. Daraus resultieren wiederum Änderungen des operativen und adjuvanten Handelns. Der Anteil der brusterhaltenden Operationen und der mit Chemo- und Hormontherapie zusätzlich behandelten Patienten ist weiter über die Zeit auszuweisen. Durch das Screening wird ersteres ansteigen und letzteres zurückgehen, beides zum Nutzen der Patientinnen.

Dieser Nachweis ist deshalb von Bedeutung, weil sich die adjuvanten Therapien und das Mammographie-Screening beide auf die Überlebenschancen auswirken. Wie Abbildung 4.2 mit den Überlebenskurven nach der pT-Kategorie belegt, ist der Früherkennungseffekt auf die Abhängigkeit des Überlebens vom Tumordurchmesser zurückzuführen. Abbildung 4.2 verdeutlicht, dass mit einer nennenswerten Reduktion des Anteils von pT2–4-Tumoren die Mortalität gesenkt werden kann. Die Senkung des mittleren Tumordurchmessers von 22 auf 15 mm könnte die Mortalität für Screening-Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen sogar um 40 % senken.

Tabelle 4.8. pT-Verteilung des Primärbefundes.

pT-Verteilung	Saarland <sup>a</sup> 2000–2004		Schleswig-Holstein <sup>a</sup> 2002–2004		München <sup>a</sup> 2001–2003	
	alle Patientinnen n = 2520	Altersgruppe 50–69 Jahre n = 1307	alle Patientinnen n = 6541	Altersgruppe 50–69 Jahre n = 7818	alle Patientinnen n = 3793	Altersgruppe 50–69 Jahre
pTis	6,7	7,7	5,9	6,2	6,3	7,2
nur pT1	3,1	3,4	1,2	1,1	1,2	1,4
pT1a	2,0	2,3	3,8	4,8	2,8	3,0
pT1b	6,9	8,2	9,8	11,5	11,4	13,2
pT1c	26,9	31,3	32,1	34,1	37,0	38,4
pT2	31,8	30,1	34,4	32,4	32,3	30,4
pT3	3,8	3,7	4,9	4,5	3,9	3,5
pT4	8,7	7,3	7,9	5,2	5,1	2,9

<sup>a</sup> ohne ypT und ohne fehlende Werte

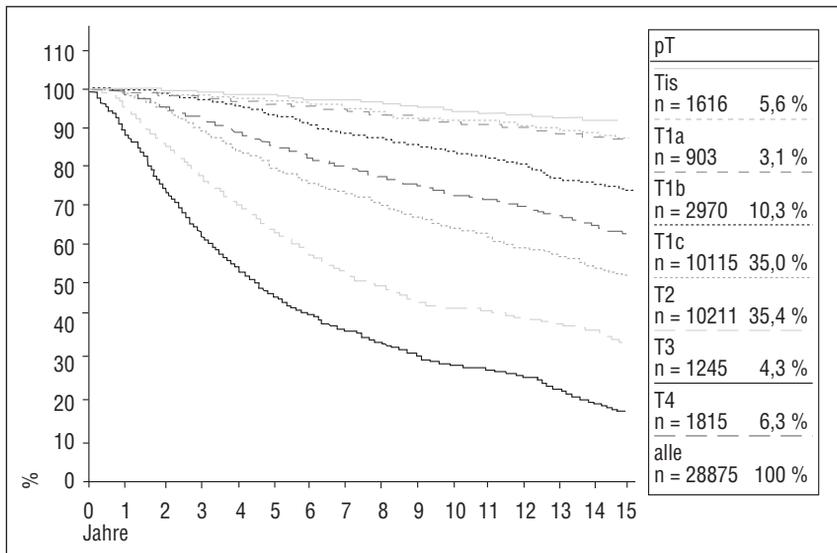


Abbildung 4.2. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n = 28875) [5].

### 4.7.3 Evaluation des Mammographie-Screenings durch Krebsregister

Zwei Ebenen der Evaluation des Mammographie-Screenings sind zu unterscheiden, die Evaluation der Prozessqualität durch die Dokumentation der Befundung und der Abklärungsprozesse und die Evaluation der Ergebnisqualität. Für letztere Aufgabe sind funktionierende Krebsregister prädestiniert. Die oben präsentierten drei Regionen stehen exemplarisch für die anderen Regionen in Deutschland, für die solche Daten ebenfalls vor dem Beginn des Screenings vorliegen.

Durch den Abgleich der Screening- und Krebsregisterdaten ergeben sich zwei Kohorten, die Kohorten zu Teilnehmerinnen und der Nichtteilnehmerinnen. Diese beiden Definitionen sind komplex. Eine Frau, die ab dem 50. Lebensjahr eingeladen wurde, aber mit 60 Jahren zum ersten Mal teilnimmt, war anfangs in der Kohorte der Nichtteilnehmerinnen, ist dann aber mit der ersten Teilnahme in der Prävalenzrunde der Teilnehmerinnen. Eine Frau, die ab dem 60. Lebensjahr nicht mehr teilnimmt, wechselt entgegengesetzt die Kohorten. Die Erwartungen an die Datenqualität sind also hoch.

Für diese Kohorten sind die Krankheitsbilder zu beschreiben, für die Kohorte der Teilnehmerinnen noch getrennt nach im Screening oder erst nach negativ befundeter Mammographie im Intervall entdeckter Erkrankung. Neben den bereits erwähnten Aspekten des Krankheitsbildes mit der operativen Behandlung des Pri-

märtumors und der Lymphabflussgebiete und den adjuvanten Maßnahmen sind längerfristig auch die Überlebenskurven vorzulegen. Letztlich ist eine nachvollziehbare Schätzung auszuweisen, mit wie vielen Mammographien ein durch Brustkrebs bedingter Sterbefall vermieden wurde. Differenzierte Daten zum Tumordurchmesser ermöglichen einen leichteren Zugang, weil mit jedem Millimeter Durchmesser die Mortalität um mehr als ein Prozent sinkt [6,7].

*Tabelle 4.9.* Verteilung der Tumordurchmesser für Patientinnen im Alter von 50–69 Jahren nach Daten des Tumorregisters München (Anteil pN+ bezogen auf pN+, pN0 und NX). Die Abweichungen zu Tabelle 4.8 (München) sind zum Teil TNM-bedingt, zum Teil durch unterschiedliche Zeitraumbefunde begründet.

Tumordurchmesser (TD) in mm	Anteil TD in der Altersgruppe 50–69 Jahre (n = 6568) %	Anteil pN+ in der jeweiligen TD-Gruppe %
≤ 5	3,2	12,7
> 5–≤ 10	15,0	15,3
> 10–≤ 15	27,0	26,7
> 15–≤ 20	16,7	36,9
> 20–≤ 25	18,0	48,2
> 25–≤ 30	7,5	55,5
> 30–≤ 35	4,1	55,2
> 35–≤ 40	2,3	63,6
> 40	6,2	73,4

#### 4.7.4 Fragen

Im Kontext der Evaluation sind auch wissenschaftliche Fragen anzusprechen, zu der ein reiches Land wie Deutschland, das sich ein Mammographie-Screening leisten kann, auch Antworten liefern müsste. Drei schon bekannte Fragen sind zu beantworten. Die ersten beiden Fragen lauten: Welche Erkrankungshäufigkeit und welche Eigenschaften von Tumoren werden wann in einer Teilnehmerkohorte nach der Wahrnehmung der letzten Screening-Mammographie beobachtet? Diese beiden Fragen sind nicht nur in Bezug auf den Nutzen einer weiteren Mammographie, z.B. ab dem 70. Lebensjahr, von Bedeutung [8, 9]. Die in den ersten beiden Jahren zu erwartende niedrigere Inzidenz und der nachfolgende Anstieg mit dem Auftreten größerer Tumoren ist in Frage gestellt worden und damit zugleich das bisherige Krankheitsbild. Wie variiert die Tumorumfangverdoppelungszeit? Wie hängt die Überdiagnostik von dem Alter ab?

Als dritte Frage ist die Problematik des In-situ-Karzinoms anzusprechen, die von den Kritikern des Screenings zu Recht angesprochen wird. In den USA wird seit

mehr als 20 Jahren eine sehr hohe Inzidenz von In-situ-Karzinomen beobachtet (Tab. 4.6), ohne dass die Inzidenz der invasiven Karzinome zunächst gesunken wäre. Erst seit dem Jahr 2000 beginnt die Inzidenz zu sinken [2]. Der weitere Verlauf dieses Rückganges der invasiven Karzinome in den USA wird zeigen, ob parallel eine Zunahme der In-situ-Karzinome zu beobachten ist. Zur Prognose dieser „Vorstufe“ sind umfangreiche Daten zu erheben, um entsprechend der Bezeichnung Vorstufe und der nahezu 100 % Überlebenschance für mindestens 10 Jahre eine vertretbare minimale Behandlung für die Frauen zu erhalten. Der Diagnostiker hat entsprechend seiner Aufklärung auch Verantwortung für die Therapie zu übernehmen.

Eine Richtlinie, die blind bezüglich des Status quo der Krebsregistrierung in Deutschland, teilweise an dieser vorbeigeht bzw. deren Möglichkeiten ignoriert, und nichts zum zusätzlichen Aufwand der Krebsregister für eine adäquate Evaluation formuliert, ist auch blind gegenüber den berechtigten Anforderungen der scientific community zur Minimierung des Risikos des Screenings.

#### 4.7.5 Ergänzende Kenngrößen zum Mammographie-Screening

Aus der Senkung der Brustkrebssterblichkeit sind weitere wichtige Aussagen abzuleiten. In Abbildung 4.2 liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 73 %. Eine Senkung um 30 % durch das Mammographie-Screening würde einem Anstieg auf ca. 80 % entsprechen. In Deutschland leben etwa 10 Mio. Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren. Nach Tabelle 4.5 sind jährlich ca. 30000 Brustkrebs-Neuerkrankungen in dieser Altersgruppe zu erwarten und nach Tabelle 4.7 etwa 8000 Sterbefälle. Durch eine Reduktion um 30 % würden etwa 2500 Sterbefälle vermieden. Damit wären 2000 Mammographien für die Vermeidung eines durch den Brustkrebs bedingten Sterbefalls erforderlich. Was bedeutet dies? Im Mittel sind die Erkrankten 60 Jahre alt, die krebsbedingt Versterbenden haben eine Überlebenszeit von 7 Jahren. Werden die letzten beiden Jahre mit Metastasen wegen der eingeschränkten Lebensqualität abgezogen, läge eine gute Lebensqualität im Mittel bis zum 60. Lebensjahr vor. Die Lebenserwartung einer 65-jährigen Frau bei Heilung liegt bei 20 Jahren. Werden für 2000 Mammographien 140000 Euro angesetzt, kostet ein gerettetes Frauenlebensjahr 7000 Euro. Des Weiteren können die 140000 Euro in Relation zu den Behandlungskosten einer metastasierten Patientin gesetzt werden. Mit einer Behandlung wird bisher im günstigen Fall eine Lebensverlängerung von einigen Monaten erreicht. In Untergruppen erreichen die Behandlungskosten fast die Größenordnung, die zur Vermeidung einer Metastasierung durch Screening nötig sind. Die pT-Verteilungen der Abbildung 4.2 sind prognostisch sehr günstig. Bei adäquater Transparenz und Analyse mit Kontrastierung nicht verwässerter Kohorten von Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen dürften mit der heutigen Technologie und Qualitätssicherung noch bessere Ergebnisse erreicht werden.

Diese Kenngrößen sind nicht zuletzt auch deshalb anzugeben, weil der Cochrane Review [1] zu Recht fordert, dass jede einzuladende Frau fair zu informieren ist. Aber er präsentiert nur eine Kenngröße, nämlich dass der Nutzen auf alle Screening-Teilnehmerinnen bezogen eine Lebensverlängerung von 2 Tagen ergibt. Nach obiger Schätzung nach der amtlichen Sterbetafel von 2003/2005 für Deutschland [4] ergibt sich eine Lebensverlängerung von 3,5 Tagen bezogen auf alle zu erwartenden Lebensjahre der Screening-Teilnehmerinnen. Und das ist äquivalent zu 140000 Euro je vermiedener Metastasierung bzw. je vermiedenem Todesfall und zu 7000 Euro für ein gewonnenes Frauenjahr. Auch solche Kenngrößen sollten im Rahmen der Evaluation des Screenings regelmäßig ermittelt werden.

### Statement

Krebsregister sind ein ebenso wichtiges, wie notwendiges Element für die Evaluation und Qualitätssicherung der Brustkrebs-Früherkennung. Alle Patientinnen, bei denen eine Brustkrebskrankung diagnostiziert wurde, sollen daher mit den relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein Krebsregister gemeldet werden. Die Krebsregister tragen mit bevölkerungsbezogenen und regional aufgliederten Analysen der Tumorstadien und des Langzeit-Follow-ups (Rezidive und Überleben) zur Evaluation und Qualitätssicherung bei. Beim Start eines Programms zur Früherkennung sollten Baseline-daten für die Zeit vorher zur Verfügung stehen.

**Leitlinienadaptation [10, 11], GEP [12], Empfehlungsgrad A**

### Literatur

- [1] Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006.
- [2] National Cancer Institute, Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlader N, Hayat M, Hankey BF, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review 1975–2003; based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006. URL:[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2003/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/), 2006.
- [3] Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2006.
- [4] Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland 2005 (Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4). <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab19.php>, 2006.
- [5] Tumorregister München. Daten – Tumorspezifische Auswertungen – C50: Mammakarzinom (Frauen) – Spezielle Auswertungen: Krankheitsbild. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.html](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.html), 2006.
- [6] Engel J, Kerr J, Hölzel D. Breast screening row overlooks basic medical facts. *Breast* 2002;11:460-461.
- [7] Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans DB, Hughes K. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713-723.

- [8] Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 2000;321:665-669.
- [9] Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:921-924.
- [10] Schulz KD, Albert US und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- [11] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [12] Hoffmann W, Latza U, Terschüren C, Berger K, Bergmann M, Dahl A, Fendrich K, Gierer S, Holle R, Jahn I, Schümann M, Steindorf K Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) – Langversion, Arbeitsgruppe Epidemiologischer Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE); Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS); Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSP); Deutsche Regionen der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DR-IBS); 1. ed: Kurth BM, Hense HW, Hoffmann W, Ahrens W, Babitsch B, Becher H, Blettner M, Brasche S, Brenner H, Enderlein G, Greiser KH, Jahn I, Jöckel KH, Kirschner W, Kohlmann T, Liese A, Möhner M, Mueller U, Reintjes R, Stang A, Wyst M: <http://www.medweb.uni-muenster.de/institute/epi/dae/vorstand.html>, Münster 2004, 1-25.

## 4.8 Mammographie

### 4.8.1 Ausgangsdatenlage zur Screening-Mammographie bei Erstellung der Erstfassung der Leitlinie 2003

*I. Schreer, J. Engel*

#### **Studienergebnisse**

Studien unterscheiden sich in Design und Durchführung, was sich auf die Ergebnisse auswirken muss (356). So lässt der Studienzeitraum Rückschlüsse auf die Mammographiequalität und damit auf die Sensitivität des Tests zu. Die Wahl der Altersgruppe wird Prävalenz und Inzidenz und damit die Effektivität beeinflussen. Die Untersuchungsmodalität (Mammographie als alleinige Untersuchungsmethode, Ein-Ebenen- versus Zwei-Ebenen-Technik, Kombination von Mammographie und klinischer Untersuchung) wirkt sich ebenso auf die Sensitivität aus wie die Wahl des Untersuchungsintervalls. Es kann ein Zeitrahmen von 12–33 Monaten wegen der vom Alter abhängigen Wachstumsgeschwindigkeit nicht für alle Altersdekaden gleich effektiv sein.

Die Höhe des Effektes zwischen Studien- und Kontrollgruppe wird entscheidend durch die Teilnehmerrate bestimmt, da in randomisierten Studien die Gruppe der Eingeladenen mit der Kontrollgruppe verglichen wird und nicht wie bei Fall-Kontroll-Studien die Teilnehmerinnen mit Nichtteilnehmerinnen. Auch die sogenannte Evidenz ist kein absolutes Maß, denn sie beruht auf dem zur Verfügung stehenden (gestellten) finanziellen Rahmen einer Screening-Strategie und der gewünschten

Effektivität. Je höher die Sensitivität des Tests, desto höher die Falsch-positiv-Rate und mit ihr ungewünschte Effekte wie hohe Kosten, Entdeckung möglicherweise klinisch unbedeutender Tumoren, physische und psychische Morbidität als Folge notwendiger Abklärungsstrategien. Hebt man andererseits die Schwelle zur Intervention an, steigt die Falsch-negativ-Rate, d.h. es werden mehr Karzinome nicht erkannt.

#### 4.8.1.1 Randomisierte Studien

Seit Anfang der 60er Jahre wurden insgesamt 9 randomisierte Studien durchgeführt. Der Effektivitätsnachweis wird, vor allem für jüngere Altersgruppen, mit zunehmender Beobachtungszeit größer, sodass heute statistisch signifikant erwiesen ist, dass bei regelmäßigem Einsatz der Mammographie die relative Mortalitätsreduktion für Frauen im Alter zwischen 40 und 50 Jahren nicht geringer ist als bei Beginn in höheren Lebensaltern.

#### HIP-Studie (Health Insurance Plan, New York) (374, 375) (LOE 2b)

Diese Studie ist die älteste randomisierte Studie überhaupt (s. Tab. 4.10). Von 1963–1970 wurde etwa 31 000 Frauen zwischen 40 und 64 Jahren 4 Jahre lang eine jährliche Mammographie in zwei Ebenen zusammen mit klinischer Untersuchung angeboten. Eine Population gleicher Größe diente als Kontrollgruppe. Nach 10 Jahren betrug die Mortalitätsreduktion 29 % verglichen mit der Kontrollgruppe. Während in den frühen Nachbeobachtungsjahren kein Effekt für die Gruppe der 40- bis 49-Jährigen nachweisbar war, ließ sich nach 18 Jahren ein geringer (23 %), nicht statistisch signifikanter Effekt errechnen. Die Analyse der kumulativen Mortalitätsrate in der HIP-Studie bezogen auf das Alter bei Studieneintritt zeigte jedoch, dass die Unterschiede in der Gruppe der jüngeren Frauen auf einer nur kleinen Anzahl von Todesfällen beruhten.

#### Schwedische Studien

Nachdem in den frühen 70er Jahren Pilotstudien von *Lundgren* durchgeführt worden waren, initiierte das schwedische Gesundheits-Ministerium (Swedish National Board of Health and Welfare) 1977 in zwei Regionen Schwedens, Koppa-berg (W) und Östergötland (E) eine große randomisiert-kontrollierte Studie, die sogenannte Two-County-Studie. Ein Jahr zuvor war eine weitere Studie in Malmö gestartet worden, gefolgt 1981 von einer Studie in Stockholm und 1983 in Göteborg. Alle diese Studien waren randomisiert-kontrollierte und populationsbezogene Studien, d.h., sie schlossen alle Frauen einer bestimmten Altersgruppe innerhalb einer bestimmten Region ein. Zum Screening eingeladene Frauen wurden als Studiengruppe registriert, die nicht eingeladenen als Kontrollgruppe. Sie unterschieden sich bezüglich Alter, Untersuchungsmodalität (Ein-Ebenen- vs. Zwei-Ebenen-Mammographie), Untersuchungsintervall (18–33 Monate) und Beteiligungsrate (74–89 %). Alle schwedischen Screening-Studien untersuchten ausschließlich die Effektivität der Mammographie, es fand keine klinische Untersuchung statt.

#### Malmö-Studie (23, 24) (LOE 2b)

Sie wurde 1976 gestartet, umfasste Frauen im Alter von 45–69 Jahren, die in 18- bis 24-monatigem Intervall eine Zwei-Ebenen-Mammographie erhielten. Die Studie lief über 5 Runden, es erfolgte konsequente Doppelbefundung. Das Pooling der Daten der ersten Kohorte (MMST1) mit einer zweiten Kohorte (MMST2) ergab den Nachweis einer statistisch signifikanten Mortalitätsreduktion von 36 % für die Interventionsgruppe der Frauen unter 50 Jahren. Die für die Gesamtgruppe mit 19 % relativ geringe Mortalitätsreduktion beruht auf einer Kontamination der Kontrollgruppe: 24 % der Nichteingeladenen hatten zumindest eine mammographische Untersuchung; außerdem war die Beteiligungsrate mit 74 % deutlich niedriger als in den übrigen schwedischen Studien. Dies trägt zur Verwässerung des Effektes zwischen Studien- und Kontrollgruppe bei.

#### Two-County-Studie (398, 399) (LOE 2b)

Es wurden 162 981 Frauen zwischen dem 40. und dem 74. Lebensjahr randomisiert. Die aktive Studienpopulation erhielt eine Ein-Ebenen-Mammographie, die passive Studienpopulation diente als Kontrollgruppe. Die Frauen unter 50 Jahren wurden in 24-monatigem Intervall, die Frauen über 50 in 33-monatigem Intervall in spezialisierten Screening-Zentren mammographiert. Die Beteiligung lag zwischen 83,3 und 89,2 %. Nach 12-jährigem Beobachtungszeitraum lag die Mortalitätsreduktion für Kopparberg bei 32 %, für Östergötland bei 18 %. Bereits 1987 nach Abschluss der dritten Runde und einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 7 Jahren empfahl *Tabár* jährliche Zwei-Ebenen-Mammographie für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren, weil er nachweisen konnte, dass die proportionale Inzidenz der Intervallkarzinome bei den jüngeren Frauen bereits im 2. Jahr bei 68 % lag, während die Intervallkarzinomrate, ausgedrückt in Prozent der Kontrollinzidenzrate, bei den 50- bis 74-Jährigen im ersten Jahr 13 % und im zweiten Jahr nur 29 % betrug. 1993, nach einer mittleren Beobachtungszeit von 13 Jahren, waren 2467 Karzinome diagnostiziert worden, 1426 in der aktiven Studienpopulation und 1041 in der passiven Studienpopulation. Die Analyse von Histologie und Grading in Korrelation zu Prognose und sogenannter „sojourn time“ (Zeit, während der sich ein Karzinom in der präklinisch detektierbaren Phase befindet) zeigte, dass für die Frauen zwischen 50 und 69 Jahren ein deutlicher Zusammenhang zwischen „sojourn time“ und histologischem Typ bestand (397). Die kürzeste „sojourn time“ beobachtete er für medulläre (1,2 Jahre) und lobuläre (2 Jahre) Karzinome, die längste für die invasiv duktales Grad-I- (7,7 Jahre) und tubuläre Karzinome (7,1 Jahre). Ein Hauptgrund für das schlechtere Abschneiden der jungen Frauen in der Two-County-Studie liegt nach *Tabár* im schnelleren Tumorstadium und schnelleren Inzidenzanstieg begründet, sodass kürzere Untersuchungsintervalle auch zur Entdeckung der schneller wachsenden Karzinome führen müssten, solange diese noch klein sind. Damit hätte ein Screeningprogramm abgesehen von der Reduktion fortgeschrittenerer Tumorstadien einen zweiten Nutzen dahingehend, Tumoren zu entdecken, bevor der aggressivere Anteil dominiert. Anhand der Two-County-Daten schätzte er, dass 91 % der invasiv duktales Karzinome bei Frauen im Alter von 40–54 Jahren das Potenzial zur Dedifferenzierung tragen, während dies bei Frauen zwischen 54 und 69 Jahren nur bei 38 % liegt.

**Stockholm-Studie (154, 155) (LOE 2b)**

1981 wurden etwa 43 000 Frauen im Alter von 40–64 Jahren in die Studie aufgenommen. Sie erhielten eine Ein-Ebenen-Mammographie in 28-monatigem Abstand. Die Teilnehmerate lag bei 81 % in den ersten beiden Runden. Während in der Gesamtgruppe eine Mortalitätsreduktion von 20 % nach 11,4 Jahren beobachtet werden konnte, war diese für Frauen unter 50 Jahren nicht nachweisbar.

**Göteborg-Studie (53) (LOE 2b)**

Sie ist die jüngste und sensitivste schwedische Studie, wurde 1982 begonnen und umfasste etwa 50 000 Frauen im Alter zwischen 40 und 59 Jahren. Es wurde eine Zwei-Ebenen-Mammographie mit höchstem Qualitätsstandard durchgeführt, das Untersuchungsintervall betrug 18 Monate, es erfolgte konsequente Doppelbefundung. Nach 7 Jahren betrug das relative Risiko für diese Gesamtgruppe 0,86. Mit zunehmend längerer Nachbeobachtung ließ sich eine Mortalitätsreduktion von 44 % (RR 0,56, 95 % CI 0,31–0,99) statistisch signifikant nachweisen.

**Uppsala-Studie (407) (LOE 2b)**

Die jüngste randomisierte populationsbezogene Screening-Studie läuft seit 1988 in Uppsala mit Zwei-Ebenen-Mammographie der 40- bis 59-jährigen Frauen. Es wird den 40- bis 54-jährigen Teilnehmerinnen in der ersten Runde eine Zwei-Ebenen-Mammographie angeboten, das Intervall beträgt 18 Monate, die Frauen zwischen 55 und 59 Jahren erhalten eine Ein-Ebenen-Mammographie in 2-jährlichem Untersuchungsabstand. Auch wenn noch keine Daten zur Mortalitätsreduktion vorliegen, ist bereits ein positiver Effekt an den Surrogat-Parametern abzulesen: Die mittlere Tumorgöße betrug in der ersten Runde 16 mm mit einem Anteil von 29 % G3-Tumoren, in der zweiten Runde 13 mm mit einem 35%igen Anteil G3-Tumoren. 80 % der im Screening entdeckten Karzinome waren nodal-negativ. Die Entdeckungsrate lag bei 0,26–0,46 %, die offene Biopsierate bei 0,49–0,79 %. Die Spezifität betrug 95 % und war nicht unterschiedlich bei Frauen unter bzw. über 50 Jahren.

**Edinburgh-Studie (12, 13, 341) (LOE 2b)**

Sie begann 1978. Es wurden 54 654 Frauen randomisiert, 28 628 zum Screening eingeladen, 26 026 kontrolliert. Erste unkorrigierte Daten kamen zu einer Mortalitätsreduktion von 13 %. Da diese Studie an einem erheblichen sozio-ökonomischen Bias leidet, wurde dieser in die Berechnungen mit einbezogen und nach Korrektur ergab sich eine Mortalitätsreduktion von 21 %. Auch hatten jüngere Teilnehmerinnen weder einen geringeren noch einen verzögerten Nutzen (relatives Risiko 0,7, 95 % CI 0,41–1,20). Berücksichtigt man die unbefriedigende Teilnehmerate von 61 %, ist der wirkliche Effekt für die Teilnehmerinnen als noch höher einzuschätzen. Kritisch ist weiterhin zu bemerken, dass die Mammographiequalität in den frühen Tagen der Studie unbefriedigend war. Die proportionale Inzidenz an Intervallkarzinomen lag nach 12 Monaten bei 28 %, nach 24 Monaten bei 36 % im Vergleich zu den Two-County-Daten (19 % und 23 %).

#### Kanadische Studien (NBSS 1, NBSS 2) (279) (LOE 2b–c)

Sie sollten verschiedene Fragen beantworten: NBSS 1 begann 1980 mit etwa 53 000 Frauen zwischen 40 und 49 Jahren, die entweder Mammographie plus klinische Untersuchung in jährlichen Abständen erhielten oder nur eine einmalige klinische Untersuchung bei Beginn und weitere Verlaufsbeobachtungen, um die Effektivität der kombinierten Untersuchungsmethode gerade in dieser jungen Altersgruppe zu testen.

NBSS 2 verfolgte das gleiche Untersuchungsschema, allerdings für 50- bis 59-jährige Frauen. 7 Jahre nach Studienstart lagen die Mortalitätsraten für die 40- bis 49-Jährigen bei 14,7/10 000 Personenjahre, wenn Mammographie und klinische Untersuchung stattfanden, gegenüber 10,4/10 000 Personenjahre bei ausschließlicher klinischer Untersuchung. Die Daten für 50- bis 59-Jährige lagen bei 18,5 vs. 19,0.

Die kanadischen Studien wiesen die schwerwiegendsten Kontaminationen auf, denn die Teilnehmerinnen waren Freiwillige, die erst anschließend randomisiert wurden. Die Kontrollgruppe enthielt 26 % Frauen mit Mammographie außerhalb der Studie, es wurden mehr symptomatische Frauen in die Studiengruppe aufgenommen und die Todesfälle in der Kontrollgruppe wurden nur unvollständig dokumentiert. Auch musste sich die Mammographie-Technik schwerer Kritik unterziehen. Dies alles erklärt die schlechten Ergebnisse einer erhöhten Mortalität der Studiengruppen-Teilnehmerinnen bei den 40- bis 49-Jährigen (RR 1,14, 95 % CI 0,83–1,56 nach einem mittleren Follow-up von 10,5 Jahren) bzw. den fehlenden Effekt von Mammographie vs. klinische Untersuchung bei den 50- bis 59-Jährigen. Die nicht-signifikante Erhöhung der Mortalität in der Interventionsgruppe wurde durch ein Mehr an Todesfällen aus anderen Gründen innerhalb der Gruppe, die normale Versorgung erhielt, balanciert.

#### 4.8.1.2 Fall-Kontroll- und Kohortenstudien

1970 wurde in Florenz ein populationsbasiertes Brustkrebs-Screeningprogramm initiiert. Frauen zwischen 40 und 70 Jahren wurde eine Mammographie in 2,5-jährlichem Abstand angeboten. Eine klinische Untersuchung erfolgte nur in besonderen Fällen. Die Teilnehmerate nach der ersten Einladung betrug 60 %. Die Berechnung der Effektivität erfolgte nach den Maßgaben einer Fall-Kontroll-Studie: Es wurden die Screeningdaten der Frauen, die zwischen 1977 und 1984 an Brustkrebs verstarben, mit denen einer gemischten Gruppe lebender Kontrollen verglichen. Es wurde eine Mortalitätsreduktion von 53 % publiziert (relatives Risiko 0,47, 95 % CI 0,35–0,92). Ein Nutzen für Frauen unter 50 Jahren konnte nicht nachgewiesen werden.

#### Das DOM-Projekt Utrecht (Diagnostisch Onderzoek Mamma-Carcinoom)

Die Studie startete 1974 und umfasste knapp 15 000 Frauen im Alter von 50–64 Jahren, die eine Mammographie und klinische Untersuchung im Intervall von 12, 18, 24 und 48 Monaten erhielten. Das relative Risiko in der gescreenten Gruppe betrug 0,30 (95 % CI 0,13–0,70) im Vergleich zu einer niemals getesteten Gruppe.

### Nijmegen-Studie (304) (LOE 3b)

1975 wurde in der Stadt Nijmegen (Holland) ein bevölkerungsbasiertes Mammographie-Screeningprogramm gestartet. Mit 2-jährlichem Intervall wurden bis 1986 6 Runden mit Ein-Ebenen-Mammographie ohne klinische Untersuchung bei Frauen ab dem 35. Lebensjahr durchgeführt. Ab Runde 3 betrug die Beteiligungsrate bei den Frauen unter 50 Jahren etwa 70 %, bei den Frauen zwischen 50 und 69 Jahren 62 % und bei den Frauen über 70 Jahren 22 %. Der positive Vorhersagewert vor weiterer Abklärung konnte bei den Frauen unter 50 Jahren von 20 % auf 62 % in der 9. Runde angehoben werden, in der Gruppe der 50- bis 69-Jährigen von 37 % auf 58 %. Der positive Vorhersagewert vor Biopsie stieg von 40 % auf 72 % in der 9. Runde. Die Intervallkarzinom-Rate betrug 2,2/1000 gescreenter Frauen und stieg auf 2,9/1000 gescreente Frauen in der Altersgruppe 70 Jahre und älter. Generell wurde nach der 4. Screeningrunde auf 2 im Screening entdeckte Karzinome 1 Intervallkarzinom diagnostiziert, bei den jungen Frauen lag die Rate sogar bei 1:1 (68, 312, 313).

#### 4.8.1.3 Weitere Screening-Studien

### United Kingdom Trial of Early Detection of Breast Cancer (TEDBC) (409) (LOE 3a)

In Großbritannien wurde 1979 eine nicht-randomisierte Studie aufgelegt, die zum Ziel hatte, den Effekt von Screening und Training der Selbstuntersuchung auf die Brustkrebssterblichkeit zu untersuchen. 8 Zentren wurden bestimmt: 2 Screening-Zentren (Guilford, Edinburgh), 2 Selbstuntersuchungs-Zentren (Huddersfield, Nottingham) und 4 Vergleichs-Zentren. Frauen im Alter von 45–64 Jahren wurden Mammographie und klinische Untersuchung alle 2 Jahre sowie eine klinische Untersuchung im Intervall angeboten. Die Mortalitätsraten wurden errechnet durch Vergleich der erwarteten mit der beobachteten Anzahl von Todesfällen. Nach einem 16-jährigen Beobachtungszeitraum wurde in der Kohorte 1 (Guilford, Edinburgh) eine 27%ige Mortalitätsreduktion (RR 0,73, 95 % CI 0,63–0,84) nachgewiesen. In den beiden Selbstuntersuchungs-Zentren konnte kein mortalitätsreduzierender Effekt beobachtet werden. Für die Gruppe von 45- bis 64-Jährigen bei Studienbeginn betrug die Mortalitätsreduktion 34 % (RR 0,64, 95 % CI 0,50–0,86), sodass das abschließende Statement lautete: „Es gab keine Evidenz für weniger Nutzen in der Altersgruppe 45–64 Jahre bei Studienbeginn; der Screening-Effekt in dieser Altersgruppe beginnt sichtbar zu werden nach 3–4 Jahren“.

### The Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) (385) (LOE 4)

1973 initiierte die Amerikanische Krebsgesellschaft zusammen mit dem Nationalen Krebsinstitut eine nicht-randomisierte Screening-Studie, in der innerhalb der Vereinigten Staaten mehr als 218 000 Frauen im Alter von 35–74 Jahren eine jährliche Zwei-Ebenen-Mammographie in Kombination mit klinischer Untersuchung angeboten wurde. Gut die Hälfte der Frauen war unter 50 Jahre alt. Nach einem 14-jährigen Verlaufszeitraum konnten bei 64 185 untersuchten Frauen 4275 Karzinome analysiert werden in drei Altersgruppen: 40–49 Jahre, 50–59 Jahre und 60–69 Jahre. Es

ergaben sich weder für die Stadienverteilung noch für das Überleben signifikante Differenzen für Frauen unter oder über 50 Jahre, die jüngere Altersgruppe zeigte sogar ein gering besseres Überleben (90,2 %, 40–49; 86,2 %, 50–59; 27,6 %, 60–69 Jahre). Hervorzuheben ist, dass in der BCDDP-Studie ein höherer Anteil an Frauen mit familiärem Risiko teilnahm, was zu einer höheren Gesamtinzidenz an Brustkrebs führte. Im Vergleich zu den Daten des Nationalen Krebsregisters (SEER) war die Mortalität der BCDDP-Studie ist auch der begünstigende Effekt einer besseren Mammographie-Technik im Vergleich zur älteren HIP-Studie abzulesen. Während noch in der HIP-Studie nur 40 % der Karzinome bei Frauen im Alter von 40–49 Jahren ausschließlich mammographisch entdeckt wurden und 60 % der Karzinome bei den 50- bis 59-Jährigen, waren diese Daten in der BCDDP-Studie nahezu identisch: 91 % der Karzinome in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen und 92 % bei den 50- bis 59-Jährigen wurden ausschließlich mammographisch entdeckt.

### Die Deutsche Mammographie-Studie

1989 wurde in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Senologie und dem Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, gefördert vom Bundesministerium für Forschung und Technologie, eine Pilotstudie initiiert, die zum Auftrag hatte, Qualitätssicherungsmaßnahmen unter den speziellen Bedingungen des dezentralisierten deutschen Gesundheitssystems zu erproben und Empfehlungen auszuarbeiten, die Basis eines bevölkerungsbezogenen Früherkennungsprogramms sein könnten. In zwei Regionen Norddeutschlands (Braunschweig, Aurich) wurde asymptomatischen Frauen ab dem 40. Lebensjahr eine Mammographie in zwei Ebenen im jährlichen Abstand zusammen mit klinischer Untersuchung angeboten. Voraussetzung war, dass im Jahr davor keine Mammographie durchgeführt worden war. Es wurden 170 Mammakarzinome entdeckt, 14 % waren duktale In-situ-Karzinome, 20 % waren kleiner als 10 mm und nur 10 % hatten einen axillären Lymphknotenbefall. Anhand der Prozess- und frühen Ergebnisindikatoren konnte gezeigt werden, dass die mammographische Qualität der ambulanten Versorgung deutlich verbessert werden konnte. Die Zahl der Zusatzuntersuchungen lag bei Studienende bei 4,1 %, die Zahl der Biopsieempfehlungen bei 1 %, der positive Vorhersagewert verbesserte sich von 0,16 in den ersten beiden Studienquartalen auf mehr als 0,5 in der Mitte und 0,37 am Ende der Studie und dies nicht auf Kosten der Sensitivität. Die Entdeckungsrate von In-situ-Karzinomen und Karzinomen kleiner als 10 mm betrug 1,3‰ und erreichte somit internationales Niveau.

Weitere internationale regionale Screeningprogramme (University of California, San Francisco (219,378) (LOE 4), New Mexico Screening-Program (248) (LOE 4), British Columbia Program, SMPBC) waren in der Lage, an sogenannten Surrogat-Parametern (Tumorgröße, Lymphknotenstatus, DCIS-Rate, Rate fortgeschrittener Tumoren, Sensitivität, Spezifität) den altersunabhängigen Nutzen einer Mammographie-Screening-Intervention zu zeigen und damit die alten BCDDP-Daten zu bestätigen.

## 4.8.2 Aktualisierte Datenlage zur Screening-Mammographie 2007

*I. Schreer, H. Altland, J. Engel, D. Hölzel, M. Müller-Schimpfle*

Jede Form der Anwendung von Röntgenstrahlen, ganz besonders jedoch die Anwendung als Röntgen-Reihenuntersuchung beim Einsatz des Mammographie-Screenings, bedarf der Darlegung einer Nutzen-Schaden-Bilanz für den einzubeziehenden Personenkreis [1]. Um diese durchführen zu können, sind Endpunkte zu berücksichtigen.

Positive Effekte, d.h. Endpunkte zur Bemessung des Nutzens durch Screening, sind Brustkrebsmortalität, Gesamtmortalität und Verbesserung der Lebensqualität.

Negative Effekte, d.h. Endpunkte zur Bemessung des Schadens, sind strahleninduzierte Karzinome, Überdiagnose/Übertherapie, Beeinträchtigung der Lebensqualität durch vorverlegte Diagnose, falsch positive und falsch negative Befunde. Auch Schmerz durch die Mammographie kann berücksichtigt werden.

### **Positive Effekte des Mammographie-Screenings**

#### *Brustkrebsmortalität*

Dies ist der übliche Endpunkt einer sekundär präventiven Maßnahme. Kritik wird geäußert hinsichtlich der Verlässlichkeit der Erhebung, insbesondere hinsichtlich des Übersehens einer therapiebedingten erhöhten Mortalität (z.B. kardiovaskuläre Toxizität). Zunehmende Bemühungen, bereits bei der Durchführung der Studien mit entsprechenden Maßnahmen vorzubeugen, finden statt (so sollen z.B. Personen, die die Todesursachen kodieren, bezüglich des Screeningstatus verblindet sein (Evidenzbericht 2007 [2])).

Auch bei der Auswertung wird versucht, mit entsprechenden Maßnahmen (Sensitivitätsanalysen) Effekte möglicher Verzerrungen zu ermitteln bzw. zu vermindern.

#### *Gesamtmortalität*

Wünschenswerter Endpunkt, der in einem Teil der zugrunde liegenden Originalstudien berichtet wird. Da die Intervention nur auf einen geringen Teil des Todesursachenspektrums Einfluss nimmt (2 % aller Frauen sterben an Brustkrebs, 98 % an anderen Todesursachen), ist ein statistisch signifikanter Effekt für diesen Endpunkt kaum zu erwarten. Außerdem müssen andere Todesursachen an die Stelle des verhinderten Brustkrebstodes treten (wenn auch in einem späteren Lebensalter), sodass die Verminderung eines Brustkrebssterbefalls immer einen zusätzlichen (späteren) Tod bei einer anderen Todesursache nach sich ziehen muss. Eine Untersuchung zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede mit ausreichend großen Studienkollektiven erscheint unrealistisch. Auf den Versuch des Berichtes zur Gesamtmortalität wird aufgrund der unzureichenden Datenlage verzichtet.

#### *Verbesserung der Lebensqualität*

Obwohl bedeutender Endpunkt, wurde die Lebensqualität in allen zugrunde liegenden randomisiert kontrollierten Studien nicht untersucht. Meist werden Surrogatparameter gemessen (z.B. Tumorstadien-Shift hin zu kleineren Tumoren, damit

weniger eingreifende Therapie, aber auch Besserung der Befindlichkeit nach Erhalt eines unauffälligen Screeningbefundes).

### **Negative Effekte des Mammographie-Screenings**

#### *Strahleninduzierte Karzinome*

In RCTs wurde dieses Problem nicht untersucht. Es liegt nur indirekte Evidenz aus anderen Studien vor.

Die Beurteilung ist insgesamt mit sehr großer Unsicherheit behaftet.

#### *Überdiagnose/Übertherapie*

Hierbei handelt es sich um die Diagnose eines vorliegenden invasiven Karzinoms oder eines In-situ-Karzinoms (insbes. DCIS) durch die Screening-Mammographie, welches ohne Screening nie symptomatisch geworden wäre und damit weder die Mortalität noch die Lebensqualität der betroffenen Frau beeinflusst hätte. Da diese Karzinome genau so therapiert werden wie außerhalb des Screenings entdeckte, führt Überdiagnose auch zur Übertherapie.

#### *Beeinträchtigung der Lebensqualität durch vorverlegte Diagnose*

In der Regel wird durch die Screening-Mammographie ein Brustkrebs 3–4 Jahre früher diagnostiziert als ohne Intervention. Das Wissen über eine bösartige Erkrankung kann als Minderung der Lebensqualität empfunden werden.

#### *Schmerz durch Mammographie*

Bisher wenig systematisch untersucht, große Unsicherheit bezüglich der Präzision der Angaben.

#### *Falsch positive Befunde*

Hier handelt es sich um mammographisch malignitätsverdächtige bzw. abklärungsbedürftige Befunde, die sich dann im Rahmen der Abklärung als benigne erweisen. Zu unterscheiden sind kumulative Raten und Raten bei jeder neuen Mammographie. Es bestehen große Unterschiede hinsichtlich der Daten aus Nordamerika und Europa, überwiegend als Folge des anderen soziokulturellen Hintergrundes, insbesondere bei Fragen zur ärztlichen Haftpflicht im Falle nicht entdeckter Tumoren.

#### *Falsch negative Befunde*

Hier handelt es sich um trotz Mammographie nicht erkennbare, nicht erkannte oder falsch negativ interpretierte Befunde, im Rahmen eines Screeningprogramms spricht man von Intervallkarzinomen. Zur Studiendatenlage sei auf das Kapitel 4.8.1 hingewiesen.

Da zwischenzeitlich neue Daten zum Mammographie-Screening der Frauen unter 50 vorliegen, wurde eine systematische Recherche zu dieser Thematik durchgeführt (siehe Methodenreport [2]), auf deren Ergebnissen der folgende Text beruht.

#### 4.8.2.1 Mammographie-Screening bei Frauen unter 50 Jahren

Unter Screening wird ein Programm verstanden, das durch Ansprache aller Personen einer definierten Zielgruppe (Bevölkerungsbezug) und Vorgaben zur Qualitätssicherung von der ersten Einladung bis zur Bewertung der Endpunkte gekennzeichnet ist. Screeningprogramme wenden sich ausschließlich an Personen, die hinsichtlich der Zielerkrankung asymptomatisch sind und sich subjektiv gesund fühlen. Nicht zur Zielgruppe gehören damit Frauen mit Symptomen, mit klinischer Manifestation einer Erkrankung sowie Frauen mit erhöhtem individuellem Brustkrebsrisiko. Die Initiative zur Untersuchung geht nicht von den Betroffenen oder deren betreuenden Ärzten aus.

Die Inanspruchnahme einer sekundär präventiven Maßnahme erfolgt auf der Basis einer freiwilligen Entscheidung unter Abwägung positiver und negativer Aspekte. Bei den positiven Aspekten ist an erster Stelle die Brustkrebsmortalitätsreduktion zu nennen, aber auch die Verbesserung der Lebensqualität. Als negative Effekte gelten strahleninduzierte Karzinome, die Überdiagnose/Übertherapie, Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Vorverlegung der Diagnose sowie falsch positive und falsch negative Befunde und der Schmerz durch die Mammographie.

In Tabelle 4.10 ist der aktuelle Wissensstand unter Berücksichtigung der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zusammengefasst, Tabelle 4.11 zeigt die randomisierten Studien mit den jeweiligen Subgruppen der Frauen unter 50 und vor allem den aktuell publizierten „Age Trial“ [14].

Die Effekte zur Mortalitätsreduktion werden erst nach mehr als 10 Jahren Beobachtungszeit sichtbar. Das relative Risiko liegt in den vorliegenden Metaanalysen je nach Studieneinschluss zwischen 0,77 und 0,85. Die aktuelle randomisiert kontrollierte Mammographie-Screening-Studie [14] wurde durchgeführt, um die spezifische Frage nach dem Nutzen eines Mammographie-Screenings ab dem 40. Lebensjahr zu beantworten. Die Studie startete 1991, es wurden Frauen zwischen dem 39. und 41. Lebensjahr eingeladen, im Interventionsarm 53 890, der Kontrollarm enthielt 106 971 Frauen. Nach 5 Runden und einer mittleren Beobachtungszeit von 10,7 Jahren wurde eine Mortalitätsreduktion von 17 % (RR 0,83, CI 0,66–1,04) erzielt, die nicht statistische Signifikanz erreichte. Unter Berücksichtigung der Nichtteilnehmerinnen lag die Mortalitätsreduktion bei den wirklich gescreenten Frauen bei 24 % (RR 0,76, CI 0,51–1,01). Damit liegen die Ergebnisse im bisher bekannten Größenbereich aus Metaanalysen randomisiert kontrollierter Studien (7–23 % Mortalitätsreduktion durch Mammographie-Screening bei Frauen zwischen 40 und 49 Jahren).

Zur Gesamtmortalität lässt sich aufgrund der spärlichen Datenlage keine Aussage machen (Tab 4.12).

Gleiches gilt für die Lebensqualität, die nicht systematisch untersucht wurde.

*Tabelle 4.10.* Ergebnisse SR/MA und UK Age Trial; Endpunkt Brustkrebsmortalität (40–49 Jahre): Mammographie-Screening bei Frauen zwischen 40 und 49 Jahren/nach [53]; modifiziert und ergänzt, abgeglichen mit [12].

Publikation/ systematische Übersichts- arbeit oder Metaanalyse	Qualitäts- bewertung der einge- schlossenen Studien	Einge- schlossene Studien	Statistisches Modell	Mittlere Nachbe- obachtung in Jahren	Brustkrebs- mortalität Relatives Risiko (95 % CI)	Number needed to screen (be- zogen auf eingeladene Frauen und Modi über 10 Jahre nach Studie, Angaben in Publikation)
<i>Larsson et al.</i> 1997 [22]	nein	Malmö; Two County Göteborg; Stockholm	Weighted relative risks	12,8	0,77 (0,59–1,01)	keine
<i>Nystrom et al.</i> [21]	ja IPD	Malmö; Oster- götland aus Two County; Göteborg; Stockholm	RR durch density Methode; 2 Modelle zu- grunde legend: Follow-up und Evaluation		Evaluation model 0,8 (0,63–1,01) Follow-up model 0,91 (0,76–1,09)	keine
<i>Coy 1997</i> [23]	nein	HIP; Malmö; Two County; Kanada-1; Edinburgh; Göteborg; Stockholm	Fixed effects	10	0,93 (0,77–1,1)	keine
<i>Glasziou and Irving 1997</i> [5, 8]	ja alle Studien wurden mit „gut“ be- wertet, Malmö und Kanada-1 am besten; Two County und Göteborg am schlechtesten	HIP; Malmö; Two County; Kanada-2; Edinburgh; Göteborg; Stockholm	Variance- weighted	13,13	0,85 (0,71–1,01)	keine
<i>Hendrick et al.</i> 1977 [9]; Aktualisierung von <i>Smart</i> et al. 1995 [3]	nein	HIP; Malmö; Two County; Kanada-1; Edinburgh; Stockholm	Fixed effects	2,7	0,82 (0,71–0,95)	keine

Tabelle 4.10. Fortsetzung

<i>Kerlikowske et al.</i> 1995 [7]	nein	HIP; Malmö; Two County; Kanada-1; Edinburgh; Göteborg; Stockholm	Fixed effects	10–12	0,83 (0,65–1,06)	keine
<i>Berry</i> 1998 [24]	nein	HIP; Malmö; Two County; Kanada-1; Edinburgh	Random effects	12–15	0,8 (0,49–1,17)	keine
<i>Olsen and Gøtzsche</i> 2001 [44]	ja, nur Malmö und CNBSS eingeschlossen, alle anderen Studien aus methodischen Gründen ausgeschlossen	Kanada-2; Malmö	Fixed effects	13	1,03 (0,77–1,38)	keine
USPSTF (53)	ja, Edinburgh ausgeschlossen, alle anderen Studien einbezogen	HIP; Malmö; Two County; Kanada-1; Göteborg; Stockholm	Random effects	ca. 14	0,85 (0,73–0,99)	1,698
<i>Gøtzsche and Nielsen</i> 2006 [11]	ja, Edinburgh ausgeschlossen	HIP; Malmö; Two County; Kanada-2; Göteborg; Stockholm	je 2 Auswertungen Sensitivitäts-Analyse in Abhängigkeit von Studienqualität; Ergebnis hier für alle Studien Fixed effects	für 7 J. und 13 J. 7 J. 13 J.	0,96 (0,78–1,18) 0,84 (0,72–0,99)	keine
<i>Moss et al.</i> 2006 [14] Metaanalyse	unklar	HIP; Malmö; Two County; Kanada-2; Edinburgh; Göteborg; Stockholm; Age Trial	keine Angaben	ca. 11	0,84 (0,74–0,95)	keine
<i>Moss et al.</i> 2006 [14] RCT	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	10,7 Jahre	0,83 (0,66–1,04)	2,512

CI = Konfidenzintervall

Tabelle 4.11. RCTs Mammographie-Screening.

	Publikation	Studien- beginn	Anzahl Frauen	Alter bei Einschluss	Screening- Intervall (Monate)	Anzahl „Runden“	Kommentar
1 [59] <sup>a</sup>	HIP/New York	1963	60495	40–64	12	4	Mammo- graphie + CBE <sup>b</sup>
2 [67]	Two County Trial/Koppar- berg und Otergötland	1977	133 065	40–74	24–33	3	Mammo- graphie einzige Studie, die Frauen > 70 Jahre untersucht
3 [69]	Malmö	1976–78	42283	45–70	18–24	9	Mammo- graphie
4 [60]	Kanada 1/ CNBSS-1	1980	50430	40–49	12	4–5	Mammo- graphie + CBE
5 [61, 62]	Kanada 2/ CNBSS-2	1980	39405	50–59	12	4–5	Mammo- graphie + CBE
6 [63]	Edinburgh	1978	54 643	45–64	24	4	Mammo- graphie + CBE
7 [64]	Göteborg	1982	49533	39–59	18	5	Mammo- graphie
8 [65] <sup>a</sup>	Stockholm	1981	60261	40–64	24–28	2	Mammo- graphie

<sup>a</sup> Orientiert an USPSTF [51] wurde immer nur eine Literaturstelle für die Studien angegeben und auf die vollständige Angabe aller Publikationen (20–50) pro RCT verzichtet.

<sup>b</sup> CBE = professionelle Palpation der Brust (clinical breast examination)

Tabelle 4.12. Nutzen-/Schaden-Bilanz – Frauen 40–49 Jahre [2].

	Endpunkte	Datenqualität	Effektgröße
Nutzen	Brustkebsmortalität	++++	RR ca. 0,84 (0,74–0,95) NNS ca. 2500 <sup>a</sup>
	Gesamtmortalität	keine ausreichenden Daten	
Schaden	Verbesserung der Lebensqualität strahleninduzierte Karzinome (Mortalität)	keine ausreichenden Daten +	NNH ca. 2500–4500 Die Zahlenangaben sind mit einer großen Unsicherheit nicht nur hinsichtlich der Validi- tät der Daten, sondern auch hinsichtlich des Effektes behaftet.
	Überdiagnose	+	2–50 % höhere Inzidenz (ohne In-situ-Karzinome) 5–80 % höhere Inzidenz (inklusive In-situ- Karzinome)
	falsch positive Befunde	++	20–49 % (kumulativ nach 10 Mammographien)
	Schmerz durch Mammographie	keine ausreichenden Daten	

RR = Relatives Risiko

NNS = Numbers Needed to Screen

NNH = Numbers Needed to Harm

<sup>a</sup> Anzahl der über 10 Jahre wiederholt einzuladenden Frauen, bis eine Frau bezüglich des Endpunktes profitiert.

- ++++ Eine **hohe Evidenzstufe** bedeutet: Es ist **unwahrscheinlich**, dass weitere Forschung in diesem Bereich unser Vertrauen in den geschätzten Effekt ändern wird.
- +++ Eine **mittlere Evidenzstufe** bedeutet: Es ist **wahrscheinlich**, dass unser Vertrauen in den geschätzten Effekt durch weitere Forschung erheblich beeinflusst wird und sich der geschätzte Effekt dadurch ändern kann.
- ++ Eine **niedrige Evidenzstufe** bedeutet: Es ist **sehr wahrscheinlich**, dass unser Vertrauen in den geschätzten Effekt durch weitere Forschung erheblich beeinflusst und sich der **geschätzte Effekt** dadurch wahrscheinlich **ändern wird**.
- + Eine **sehr niedrige Evidenzstufe** bedeutet: Jede Effektschätzung ist **sehr unsicher**.

#### 4.8.2.2 Mammographie-Screening bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren

Es sei auf die Darstellung in der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2003 hingewiesen (Kapitel 4.8.1). Sowohl Evidenzlage als auch Nutzen-Risiko-Abwägung waren ausschlaggebend für die Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinie“) und die Einführung des Mammographie-Screenings für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr, die in Abschnitt B (Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen) Nr. 4 „Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening“ geregelt ist mit entsprechender Regelung der Versorgung durch den Bundesmantelvertrag. Die aktuelle Cochrane-Analyse der vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studien [11] kommt nach Bewertung zweier Studien als adäquat und von 4 Studien als suboptimal randomisiert zu einer Mortalitätsreduktion für alle 6 Studien von 0,80 (0,73–0,88). In der Bewertung aller Daten wird eine 15%ige relative Risikoreduktion als vernünftig erachtet. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass von 2000 über 10 Jahre zum Screening eingeladenen Frauen eine Frau weniger an Brustkrebs verstirbt (NNS ca. 2000).

#### 4.8.2.3 Mammographie-Screening bei Frauen über 70 Jahren

Verwertbare Daten aus randomisiert kontrollierten Studien liegen für Frauen > 70 Jahre nur aus der sogenannten Ostergötland-Studie [68] vor, die Teil der „Two County Study“ ist. Hier wurden insgesamt etwa 10 000 Frauen über 70 Jahre einbezogen. Die einzige weitere randomisiert kontrollierte Studie, die Frauen über 70 Jahre untersuchte, ist die Malmö-1-Studie (69). Allerdings erlaubt die geringe Zahl der Frauen dieser Altersgruppe in der Studie (ca. 600) keine Aussage.

Die einzige Auswertung gepoolter Daten für Frauen dieser Altersgruppe liegt von Nyström et al. (54) vor.

Die Daten sind in Tabelle 4.13 dargestellt.

Tabelle 4.13. Auszug aus [54]; angegeben werden nur die Daten für Frauen > 70 Jahre.

Publikation/ Systematische Übersichtsarbeit oder Metaanalyse	Eingeschlossene Studien	Anzahl Frauen	Mittlere Nach- beobachtung in Jahren	Brustkrebs- mortalität Relatives Risiko (95 % CI)
Nyström et al. 2002 [54]	Malmö; Oster- götland; Teil des Two County Trials; Göteborg; Stockholm	11 478	17,4 bzw. 17,2 Jahre	Modell 1 1,18 (0,71–1,97) Modell 2 1,12 (0,73–1,72)

Im Gegensatz zu dem fehlenden Effekt erbringt die Betrachtung der Ergebnisse in der Altersgruppe der Frauen von 65–74 Jahren positive Ergebnisse: Hier liegt das relative Risiko bei 0,81 (0,61–1,07) bzw. 0,78 (0,62–0,99), wobei das Resultat allerdings wesentlich durch die große Anzahl eingeschlossener Frauen in der Altersgruppe von 65–70 Jahren bestimmt wird, für die ein positiver Effekt nachgewiesen ist. Die Ergebnisse der 10-Jahres-Altersgruppe können daher nicht herangezogen werden.

Die Aussagen für die Frauen über 70 Jahre sind mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die geringe Anzahl von Frauen der interessierenden Altersgruppe in den Studien bedingt ist. Als einzige Quelle liegt die Auswertung einer Subgruppe aus einer randomisiert kontrollierten Studie vor. Inhaltlich ist die Frage ungeklärt, was mit den Frauen geschieht, die im Alter von 50 Jahren in ein Screeningprogramm eingeschlossen werden und dann bis zum Alter von 70 Jahren bereits seit 20 Jahren an einem solchen Programm teilnehmen. Daten aus randomisiert kontrollierten Studien liegen für diese Frauen nicht vor. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die Frauen in der Ostergötland-Studie lag bei etwa 17 Jahren.

Den ungünstigen Ergebnissen aus den randomisiert kontrollierten Studien stehen Prozessdaten mit günstigen Ergebnissen aus dem niederländischen Screeningprogramm gegenüber, die allerdings ohne Vergleichsgruppe gewonnen wurden und daher von geringerer Aussagekraft sind [70].

### 4.8.3 Nutzen-/Risiko-Bewertung der Screening-Mammographie

*I. Schreer, H. Altland, J. Engel, M. Müller-Schimpfle*

#### 4.8.3.1 Mammographie-Screening bei Frauen unter 50 Jahren

##### **Mortalität durch strahleninduzierte Karzinome**

Es gibt nur indirekte Evidenz, da entsprechende Studien, die dieses bei Brustkrebs-Screening untersuchen, fehlen. Die Angaben zur Strahlenbelastung schwanken in der Literatur zwischen 4–5 mGy pro Zwei-Ebenen-Mammographie [3, 16, 25]. Es wird angenommen, dass die kumulative Dosis für Frauen mit 50 Jahren, die mit 40 Jahren in ein Mammographie-Screeningprogramm aufgenommen wurden und eine jährliche Mammographie erhielten, bei ca. 60 mGy liegt [6].

Basierend auf einer Modellbildung (Grundlage sind Daten aus dem Screeningprogramm des National Health Service Großbritannien – in das Modell gehen unvalidierte Annahmen ein) gibt es Angaben, die von einer Mortalitätsrate aufgrund strahleninduzierten Brustkrebses von 0,22–0,5/pro 1000 Frauen bei 10 Jahren Screening, Beginn mit 40 Jahren und jährlicher Mammographie, ausgehen. Es würde einer Zahl von NNH (Number Needed to Harm) von 2000–4545 in 10 Jahren entsprechen [38, 47].

Eine britische Arbeitsgruppe kommt auf der Basis mathematischer Modelle zu dem Ergebnis, dass bei Einschluss von Frauen unter 40 Jahren in ein Screeningprogramm ein Nettoschaden resultiert und erst ab dem Alter von 40 Jahren ein Nettonutzen zu erwarten ist [13]. Die aktuelle Leitlinie des American College of Physicians (16)

wertet das Risiko der Brustkrebsmortalität durch Strahlenexposition im Rahmen des Screenings als gering und den Nutzen der sich aus der Früherkennung ergebenden Mortalitätsreduktion größer.

Alle vorliegenden Angaben sind mit einer großen Unsicherheit behaftet, entsprechend valide Studien zum Thema fehlen. Eine Zusammenstellung der indirekten Evidenz findet sich in Tabelle 2 des Appendix der systematischen Übersichtsarbeit für das American College of Physicians [16].

### **Überdiagnostik**

Literaturangaben zur zusätzlichen Inzidenz (Überdiagnose, korrigiert für die zeitliche Vorverlagerung der Diagnose, lead time des invasiven Brustkrebses beim Mammographie-Screening (50–69 Jahre) schwanken zwischen erwarteten 2 % [48] und beobachteten 3 % in Italien [50] bis 45 % in Norwegen bzw. über 50 % in Schweden [35], diese Häufigkeiten allerdings nur als Inzidenzanstieg der invasiven Karzinome und ohne Adjustierung für die lead time berechnet [35]. Bezieht man auch In-situ-Karzinome mit in die zusätzliche Inzidenz ein, beträgt der Aufschlag insgesamt zwischen 5 % [50] und 80 % (ebenfalls ohne Korrektur für die lead time) [35]. Die anderen zitierten Literaturstellen weisen Prozentsätze zwischen den genannten Extremwerten aus [20, 28, 42, 49].

Für Frauen der Altersgruppen < 50 Jahre gibt es keine Aussagen zur Häufigkeit von Überdiagnosen, sodass nur eine Übertragung der Zahlen aus einer anderen Altersgruppe möglich ist.

Screening erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose DCIS; der Anteil der In-situ-Karzinome an allen inzidenten Mammakarzinomen steigt durch ein Screeningprogramm [42, 43]. Dabei ist die Frage, welcher Anteil von DCIS bei Nicht-Screening sich nicht zu einem invasiven Karzinom entwickelt hätte und damit auch weder Lebenserwartung noch Lebensqualität der Frauen beeinflusst hätte, ungeklärt. Aus älteren Fallserien lässt sich rückschließen, dass sich DCIS in einem Prozentsatz zwischen 14 % und 60 % zu einem invasiven Karzinom entwickeln. Allerdings ist die Datenqualität sehr schlecht. Es liegt eine größere Fallserie (n = 1063) vor. In 8,2 % aller Fälle entwickelte sich ein invasives Karzinom, allerdings wurden diese Frauen behandelt, sind also für diese Fragestellung ungeeignet.

### **Falsch positive Befunde**

Bei der Screening-Mammographie in der Altersgruppe 50–69 Jahre liegt die Rate an falsch positiven Befunden zwischen 2 % und 4 %. Die EU-Guidelines geben einen Korridor von 3–7 % vor für die Recall-Rate, die sich zusammensetzt aus der Detektionsrate und der Falsch-positiv-Rate. Die Häufigkeit schwankt in Abhängigkeit von der angestrebten Sensitivität und Spezifität der Untersuchung und ob es sich um die erste Untersuchung bei einer Frau handelt oder um eine Folgeuntersuchung. Deutliche Unterschiede bestehen zwischen Europa und den USA. In den USA wird kulturell bedingt größerer Wert auf eine möglichst hohe Sensitivität der Untersuchung gelegt, sodass hier die Rate an falsch positiven Befunden deutlich über der Rate in europäischen Ländern liegt. Besonders in den Niederlanden wollte man die Anzahl der falsch positiven Befunde gering halten, was zu einer relativ hohen Zahl von im Intervall zwischen zwei Screeningrunden diagnostizierten Kar-

zinomen führte [42]. Es sei auf die Zusammenstellung des Outcome nach unbehandeltem DCIS im Anhang [16], Tabelle 3, hingewiesen.

Für die USA können folgende Zahlen zugrunde gelegt werden: Bei Frauen im Alter von 40–49 Jahren beträgt die kumulative Rate falsch positiver Befunde 38 % nach 5 Mammographien und 49 % nach 10 Mammographien im Alter von 40–69 Jahren (32). Dieses würde bei einer Gruppe von 10000 Frauen, die mit 40 Jahren in ein Screeningprogramm mit jährlicher Untersuchung einbezogen werden, in einem Zeitraum von 10 Jahren 5000 zur Abklärung einbestellte Frauen und bei ca. 1900 Frauen eine Biopsie zur Folge haben [56]. In Norwegen wurde bei 10 Mammographien im Zeitverlauf bei 20 % der Frauen ein falsch positiver Befund erhoben [33]. Eine systematische Übersichtsarbeit [29] konnte für europäische Frauen keine negative Beeinflussung der Teilnehmerate an der nächsten Mammographierunde als Folge eines falsch positiven Befundes zeigen. Auch die psychische Belastung scheint nur kurzzeitig zu bestehen. Allerdings konnten nur 23 Studien für diese Übersicht herangezogen werden mit entsprechend unterschiedlicher Messmethodik und teilweise fehlender Validierung. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Europäische Daten geben eine kumulative Rate falsch positiver Befunde von ca. 20 % nach 5 Jahren und ca. 38 % nach 10 Jahren an – bei jährlicher Mammographie.

### **Falsch negative Befunde**

In einem ersten vorläufigen Ergebnisbericht [28] werden bis zum 31. Dezember 1999 aus dem „Age Trial“ 99 Intervallkarzinome dokumentiert bei einer Sensitivität für die ausschließlich invasiven Karzinome zwischen 46,8 und 73,6 %. Daten einer Kohortenstudie aus im Screening entdeckten und Intervallkarzinomen bei Frauen zwischen 40 und 49 Jahren bzw. über 50 Jahren zeigen eine Risikoerhöhung für Intervallkarzinome bei den Frauen unter 50 Jahren innerhalb von 12 Monaten von 5,36, innerhalb 24 Monaten von 6,37 und einen Zusammenhang der Intervallkarzinomrate zur Parenchymdichte ACR I versus IV, der für die jüngeren Frauen ausgeprägter war als die Frauen älter als 50 Jahre [74].

### **Schmerz durch Mammographie**

Der Prozentsatz von Frauen, die Schmerzen durch die Mammographie angeben, schwankt zwischen 28 % und 77 %. Allerdings besteht keine Korrelation zwischen erlebtem Schmerz und der Bereitschaft, sich an einer nächsten Screening-Untersuchung zu beteiligen [16]. Es sei auf die Tabelle 5 im Appendix [16] verwiesen.

Narbenbildung durch Biopsie:

Wenn zur diagnostischen Abklärung eine offene Biopsie gewählt wird, ist mit einer kosmetisch und radiologisch sichtbaren Narbenbildung zu rechnen, die ggf. die Befundung bei der folgenden Screening-Untersuchung beeinträchtigt. Werden statt offener Biopsie Stanzbiopsien oder Vakuumbiopsien vorgenommen, ist eine Beeinträchtigung der radiologischen Befundung bei Folge-Mammographien weitgehend auszuschließen (siehe Kapitel Interventionelle Techniken).

### **Nutzen-Schaden-Bilanz**

Die Darstellung beruht auf der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Nach dieser Ein-

teilung wird die einer Empfehlung zugrunde liegende Evidenz hinsichtlich ihrer methodischen Qualität einerseits und der resultierenden Effektstärke ausgewertet (Tabelle 4.12) [51, 52].

Die Datenlage für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 ist hinsichtlich der Anzahl der in methodisch validen Studien untersuchten Frauen (> 160000) überwältigend. Es kann als unwahrscheinlich bezeichnet werden, dass weitere Studienergebnisse die ermittelten Effekte wesentlich beeinflussen werden. Der relative Nutzen beträgt 15 %. Die niedrige Inzidenz in dieser Altersgruppe führt zu einer geringen absoluten Risikoreduktion dahingehend, dass 2500 Frauen über 10 Jahre zum Mammographie-Screening eingeladen werden müssten, damit bei einer Frau der Tod durch Brustkrebs verhindert werden kann.

Sehr viel unsicherer ist die Datenlage hinsichtlich negativer Effekte insbesondere strahleninduzierter Karzinome, weshalb die Bewertung des sogenannten Nettonutzens deutlich schwerer fällt, wenn man Überdiagnosen und falsch positive Befunde in der Bilanz ebenfalls berücksichtigt.

#### 4.8.3.2 *Mammographie-Screening bei Frauen über 70 Jahren*

Zur Mortalität durch strahleninduzierte Karzinome liegt für die Altersgruppe > 70 Jahre keine gesonderte Auswertung vor. Bei einem Screening, welches mit 50 Jahren beginnt und über das Alter von 70 Jahren hinaus fortgeführt wird, steigt die kumulative Strahlenbelastung. Zahlen, welche eine verlässliche Abschätzung des Risikos ermöglichen, liegen nicht vor. Wichtig ist allerdings anzumerken, dass die Strahlenempfindlichkeit des Gewebes grundsätzlich mit steigendem Alter abnimmt. Die mindestens 10-jährige Latenzzeit bis zur Entwicklung eines strahleninduzierten Karzinoms ist bei der Abschätzung der Mortalität durch induzierte Karzinome ebenfalls zu berücksichtigen: Mit zunehmendem Lebensalter fällt die Wahrscheinlichkeit, ein strahlendinduziertes Karzinom noch zu erleben.

Bezüglich der Überdiagnostik ist damit zu rechnen, dass wegen der Abnahme des DCIS mit steigendem Lebensalter von abnehmenden Häufigkeiten auszugehen ist. Dem steht entgegen, dass mit höherem Lebensalter die konkurrierende Mortalität (Todesursache nicht Brustkrebs) eine größere Bedeutung bekommt und die verbleibende Lebenszeit, in der ein noch nicht klinisch auffälliges Mammakarzinom symptomatisch werden kann, abnimmt. Dieses und das langsamere Tumorstadium können zur Erhöhung des Risikos einer Überdiagnostik beitragen.

Weder für die Rate falsch positiver noch die Rate falsch negativer Befunde liegen Zahlen aus systematischen Auswertungen der Screeningprogramme für Frauen > 70 Jahre vor.

Tabelle 4.14 stellt die Nutzen-Schaden-Bilanz wiederum auf der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe dar.

Die zusammenfassend dargestellten Resultate für Frauen > 70 Jahre machen deutlich, dass die Datenlage sowohl hinsichtlich eines potenziellen Nutzens als auch hin-

sichtlich eines potenziellen Schadens sehr unsicher ist. Aussagekräftige Daten aus Studien liegen nicht vor, sodass eine Nutzenbewertung nicht vorgenommen werden kann.

Table 4.14. Nutzen-Schaden-Bilanz – Frauen > 70 Jahre [2].

	Endpunkte	Datenqualität	Effektgröße
Nutzen	Brustkebsmortalität	++++	RR ca. 0,84 (0,74–0,95) NNS ca. 2500 <sup>a</sup>
	Gesamtmortalität	keine ausreichenden Daten	
Schaden	Verbesserung der Lebensqualität	keine ausreichenden Daten	
	strahleninduzierte Karzinome (Mortalität)	+	NNH ca. 2500–4500 Die Zahlenangaben sind mit einer großen Unsicherheit nicht nur hinsichtlich der Validität der Daten sondern auch hinsichtlich der Größe des Effektes behaftet.
	Überdiagnose	+	2–50 % höhere Inzidenz (ohne In-situ-Karzinome) 5–80 % höhere Inzidenz (inklusive In-situ-Karzinomen)
	Falsch positive Befunde	+	20–49 % (kumulativ nach 10 Mammographien)
	Schmerz durch Mammographie	keine ausreichenden Daten	

RR = Relatives Risiko

NNS = Numbers Needed to Screen

NNH = Numbers Needed to Harm

<sup>a</sup> Anzahl der über 10 Jahre wiederholt einzuladenden Frauen, bis eine Frau bezüglich des Endpunktes profitiert.

- ++++ Eine **hohe Evidenzstufe** bedeutet: Es ist **unwahrscheinlich**, dass weitere Forschung in diesem Bereich unser Vertrauen in den geschätzten Effekt ändern wird.
- +++ Eine **mittlere Evidenzstufe** bedeutet: Es ist **wahrscheinlich**, dass unser Vertrauen in den geschätzten Effekt durch weitere Forschung erheblich beeinflusst wird und sich der geschätzte Effekt dadurch ändern kann.
- ++ Eine **niedrige Evidenzstufe** bedeutet: Es ist **sehr wahrscheinlich**, dass unser Vertrauen in den geschätzten Effekt durch weitere Forschung erheblich beeinflusst und sich der **geschätzte Effekt** dadurch wahrscheinlich **ändern wird**.
- + Eine **sehr niedrige Evidenzstufe** bedeutet: Jede Effektschätzung ist **sehr unsicher**.

## Literatur

- [1] Röntgenverordnung (BGHI I v. 08.01.1987, 114). BGHI; I 2003; 604 ff
- [2] M. Nothacker, M. Lelgemann, K. Giersiepen, S. Weinbrenner. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31.
- [3] Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995;75:1619-26.
- [4] Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:149-54.
- [5] Glasziou PP, Woodward AJ, Mahon CM. Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis. *Med J Aust* 1995;162:625-9.
- [6] Breast-cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. *Int J Cancer* 1996;68:693-9.
- [7] Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;79-86.
- [8] Glasziou P, Irwig L. The quality and interpretation of mammographic screening trials for women ages 40-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;73-7.
- [9] Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, III, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;87-92. [187]
- [10] Götzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34. [174]
- [11] Götzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub2.
- [12] Ringash J. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ* 2001;164:469-76.
- [13] Berrington A d G, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005;93:590-6.
- [14] Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-60.
- [15] Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002;137:305-12.
- [16] Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:516-26.
- [17] Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:511-5.
- [18] Fletcher SW, Elmore JG. False-positive mammograms – can the USA learn from Europe? *Lancet* 2005;365:7-8.
- [19] de Koning HJ. Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials. *Ann Oncol* 2003;14:1185-9.
- [20] Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332:689-92.

- [21] Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341: 973-8. [293]
- [22] Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabar L et al. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;57-61.
- [23] Cox B. Variation in the effectiveness of breast screening by year of follow-up. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;69-72.
- [24] Berry DA. Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: a statistical appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1431-9.
- [25] Law J, Faulkner K. Cancers detected and induced, and associated risk and benefit, in a breast screening programme. *Br J Radiol* 2001;74:1121-7.
- [26] Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996;275:913-8.
- [27] Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-54.
- [28] Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005;7:230-4.
- [29] Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007;146:502-10.
- [30] Dixon JM. Screening for breast cancer. *BMJ* 2006;332:499-500.
- [31] Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Trial Steering Group. *J Med Screen* 1999;6:144-8.
- [32] Elmore J, Choe J. Breast cancer screening for women in their 40s: moving from controversy about data to helping individual women. *Ann Intern Med* 2007;146:529-31.
- [33] Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101:1501-7.
- [34] Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-10.
- [35] Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:921-4.
- [36] European Community (2006). European Guidelines for quality assurance in mammography screening and diagnosis, 4<sup>th</sup> edn. Europe Against Cancer Programme, Luxembourg ([http://ec.europa.eu/comm/health/ph\\_projects/2002/cancer/fp\\_cancer\\_2002\\_exit\\_guid\\_01.pdf](http://ec.europa.eu/comm/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_exit_guid_01.pdf))
- [37] Chen HH, Thurfjell E, Duffy SW, Tabar L. Evaluation by Markov chain models of a non-randomised breast cancer screening programme in women aged under 50 years in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:329-35.
- [38] Djulbegovic B, Lyman GH. Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret? *Lancet* 2006;368:2035-7.
- [39] Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, Hoerger T, Siu AL, Atkins D et al. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139:835-42.
- [40] Kerlikowske K, Salzmann P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999;282:2156-63. [221]
- [41] Croyle RT. Psychosocial effects of screening for disease prevention and detection. Oxford: 1995.
- [42] LETB (Landelijke evaluatie Team voor bevolkingssonderzoek naar Borstkanker). Landelijke evaluatie van bevolkingssonderzoek naar Borstkanker in Nederland. Rotterdam: 2002.

- [43] Paci E, Ponti A, Zappa M, Patriarca S, Falini P, Delmastro G et al. Early diagnosis, not differential treatment, explains better survival in service screening. *Eur J Cancer* 2005;41:2728-34.
- [44] Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001877.
- [45] Giersiepen K, Hense HW, Klug SJ, Antes G, Zeeb H. [Planning, implementation and evaluation of cancer screening programs]. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2007;101:43-9.
- [46] Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by x-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol* 2007; 20: 261-266
- [47] Law J, Faulkner K. Radiation benefit and risk at the assessment stage of the UK Breast Screening Programme. *Br J Radiol* 2006;79:479-82.
- [48] Boer R, Warmerdam P, de KH, van OG. Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet* 1994;343:979.
- [49] Jonsson H, Johansson R, Lenner P. Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int J Cancer* 2005; 117:842-7.
- [50] Paci E, Miccinesi G, Puliti D, Baldazzi P, De L, V, Falcini F et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006;8:R68.
- [51] Kunz R, Lelgemann M, Guyatt G, Antes G, Falck-Ytter Y, Schünemann H. Von der Evidenz zur Empfehlung. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N, (eds.) *Lehrbuch Evidenz-basierte Medizin*, pp 231-47. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2007.
- [52] Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, ddrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.
- [53] Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-60.
- [54] Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
- [55] Gonzalez EC, Ferrante JM, Van Durme DJ, Pal N, Roetzheim RG. Comorbid illness and the early detection of cancer. *South Med J* 2001;94:913-20.
- [56] Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;338:1089-96.
- [57] Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005;330:1179.
- [58] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- [59] Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan (HIP) of greater New York study. In: Day NE, Miller AB (eds) *Screening for Breast Cancer*, pp 3-15. Toronto: Hans Huber, 1988.
- [60] Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992;147:1459-76.
- [61] Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-9.
- [62] Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992;147:1477-88.

- [63] Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-8. [13]
- [64] Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Erikson O et al. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;53-5.
- [65] Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Followup after 11 years—update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:263-70.
- [66] Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;63-7. [24]
- [67] Tabár L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995;75:2507-17. [299]
- [68] Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1:829-32.
- [69] Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943-8. [23]
- [70] Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek AL et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2006;118:2020-5.

#### 4.8.4 Mammographie als Teil der Diagnosekette

*I. Schreer, H. Altland, J. Engel, D. Hölzel, M. Müller-Schimpfle*

Die Mammographie ist ein Untersuchungsverfahren mittels Röntgenstrahlen, bei dem die ganze Brustdrüse bildgebend dargestellt wird. Der Einsatz der Mammographie wird im Rahmen der Röntgenverordnung (in der Fassung der Bekanntmachung vom 30.04.2003, BGBl I, 604) [1] geregelt, wobei die rechtfertigende Indikation zum Einsatz von Röntgenstrahlen durch den Arzt gestellt wird und dann gerechtfertigt ist, wenn der gesundheitliche Nutzen der Anwendung gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt.

Die Röntgenverordnung (insbesondere § 23) macht deutlich, dass in jedem Einzelfall eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden der Strahlenanwendung am Menschen zu erfolgen hat. Sie ist dann zulässig, wenn es individuell gilt, einen konkreten Verdachtsmoment einer Erkrankung oder eines Körperschadens diagnostisch abzuklären oder zusätzliche Informationen über eine Erkrankung oder einen Körperschaden zu gewinnen. Die Durchführung von Reihenuntersuchungen (Mammographie-Screening) wurde mit Änderung des § 25 Absatz 1 Satz 2 der Röntgenverordnung 2003 zugelassen, wenn für den einzubeziehenden Personenkreis die Voraussetzungen vorliegen. Somit ist auch für das Mammographie-Screening eine rechtfertigende Indikation nach § 23 nötig [2].

#### 4.8.4.1 Indikationen/Kontraindikationen

Indikationen zur Mammographie:

- klinisch auffälliger ärztlicher Untersuchungsbefund (Tastbefund, Haut-/Areola-Veränderung, pathologische Sekretion, umschriebener einseitiger Schmerz)
- Z. n. invasivem/non-invasivem Mammakarzinom
- Z. n. ADH, radiärer Narbe, CLIS
- familiäres Brustkrebsrisiko (ein Mammatumor bei Verwandten 1. oder 2. Grades oder zwei Mammatumoren bei Verwandten 3. und 4. Grades oder Ovarialkarzinom bei Verwandten 1. Grades)
- Hochrisiko-Situation (Frauen mit nachgewiesener Mutation und Frauen aus BRCA1/2-negativ getesteten Familien mit einem Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von  $\geq 30\%$ )
- positiver Sonographie-Befund
- asymptomatische Frauen über 70 Jahre
- entzündliche Veränderungen, Mastitis/Abszess
- Mammographie-Screening im Programm der Krebs-Früherkennungsrichtlinie: Röntgen-Reihenuntersuchung von Frauen im Alter von 50–69 Jahren

Kontraindikationen:

Bestehende Schwangerschaft (Ausnahme: histologisch gesichertes Mammakarzinom, prä-therapeutisch).

Die Indikation zur Anwendung von Röntgenstrahlen ist, je jünger die Personen sind, umso zurückhaltender zustellen. Dies gilt auch für die Mammographie, insbesondere dann, wenn durch andere Verfahren eine primäre Abklärung möglich ist. (Siehe hierzu Algorithmus: Bei Frauen  $< 40$  mit auffälligem klinischem Untersuchungsbefund ist zur primären Diagnostik die Ultraschalluntersuchung einzusetzen.)

Sie schließt dennoch die Anwendung nicht aus, sondern eine Mammographie ist eben dann rechtfertigend indiziert, wenn die Verdachtsmomente auf eine Brusterkrankung sich weiter erhöhen.

#### 4.8.4.2 Risikoerhöhung durch hohe Parenchymdichte

Seit den Publikationen von Wolfe in den 70er Jahren ist der Zusammenhang zwischen Drüsengewebsdichte und Brustkrebsrisiko bekannt. Die Röntgendichte des Drüsenparenchyms beschreibt den Anteil fibroglandulärer Strukturen im Verhältnis zu Fettgewebe und kann sowohl qualitativ als auch quantitativ bemessen werden.

Neuere wissenschaftliche Untersuchungen führten zur Bestätigung und Vertiefung dieses Wissens. Die zunehmende Parenchymdichte führt zur Abnahme der Mammographie-Sensitivität. Daher wird innerhalb des BI-RADS-Systems empfohlen, jeden Mammographie-Befundbericht mit der Kategorisierung der Parenchymdichte zu beginnen, um dem Leser anzuzeigen, wie zuverlässig bzw. eingeschränkt die durchgeführte Untersuchung ist.

In Screening-Kollektiven [3–7] wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dichte und Intervallkarzinomrate nachgewiesen: Sie traten häufiger auf, häufig bei jüngeren Frauen und waren größer. Eine populationsbezogene prospektive Kohortenstudie von 61 844 Frauen mit einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 3,1 Jahren konnte beim Vergleich von Drüsenparenchym ACR I gegenüber ACR IV eine relative Risikoerhöhung von 4,6 für prämenopausale und 3,9 für postmenopausale Frauen zeigen [8]. Zwei Zwillingsstudien konnten zeigen, dass die prozentuale Parenchymdichte zu 63 % genetisch determiniert war [9].

Innerhalb einer prospektiven Studie postmenopausaler Frauen zur Analyse des Zusammenhangs zwischen mammographischer Dichte und hormoneller Substitution [10] konnte bei 400 Frauen, die keine Hormone einnahmen, ein Zusammenhang zwischen Serum-Prolaktinspiegeln und mammographischer Dichte gezeigt werden. In einem Review von 15 Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien [11], bei denen die mammographische Dichte planimetrisch bzw. Computer-assistiert bestimmt wurde, ließ sich beim Vergleich der Gruppe mit Drüsenkörperinvolution gegenüber einer mehr als 75%igen Dichte eine Risikosteigerung zwischen 2,82 und 5,99 zeigen.

Eine aktuelle Metaanalyse von 42 Studien [12] bestätigte die bisherigen Daten: Bei einem relativen Drüsenparenchymanteil von 5–24 %, 25–49 %, 50–74 % und mehr als 75 % beliefen sich die entsprechenden Risikowerte auf 1,79, 2,11, 2,92 und 4,64. Sie konnte damit die Vermutung widerlegen, dass es sich bei erhöhter Parenchymdichte und höherer Mammakarzinominzidenz ausschließlich um einen Bias durch Maskierung handelt ebenso wie die Annahme, dass erhöhte Parenchymdichte ausschließlich in bestimmten Altersgruppen zu finden sei (LOE 2b).

Die Analyse dreier populationsbezogener Screening-Studien, bestehend aus 1112 gematchten Fall-Kontroll-Paaren konnte außerdem zeigen, dass Frauen mit mehr als 75 % Drüsenparenchymdichte nicht nur ein erhöhtes Brustkrebsrisiko hatten (OR 4,7), sondern dass das Risiko eines inzidenten Mammakarzinoms im Screening mit einer OR von 3,5 verbunden war, während es auf 17,8 im Falle eines Intervallkarzinoms innerhalb von 12 Monaten anstieg [13].

Die Datenlage ist so überzeugend, dass die Parenchymdichte als Risikofaktor in allen Brustkrebs-Früherkennungsprogrammen Berücksichtigung finden sollte in Form eines individualisierten, intensivierten Früherkennungsangebotes.

#### 4.8.4.3 Stellenwert der Doppelbefundung

Es wurde eine Evidenzrecherche zur Doppelbefundung von Screening-Mammographien unter Berücksichtigung des Entscheidungsverfahrens bei diskrepanten Befunden und des Einsatzes von Computer-assistierten Detektionssystemen (CAD) durchgeführt (s. Evidenzbericht 2007) [14], auf dessen Ergebnissen folgender Text beruht.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen unabhängiger und nicht unabhängiger Doppelbefundung, bei letzterer ist dem Zweitbefunder das Ergebnis des Erstbefunders bekannt.

Hinsichtlich des weiteren Vorgehens bei diskrepanten Befunden unterscheidet man:

- a) Unilateral recall: Wiedereinbestellung bei jedem suspekten Befund, gleichgültig ob von Befunder 1 oder von Befunder 2 allein oder auch von beiden als suspekt bewertet.
- b) Consensus recall: Wiedereinbestellung zur weiteren Abklärung nur nach Einigung der beiden Befunder über diskrepante Befunde.
- c) Arbitration: Wiedereinbestellung der Frau nach Entscheidung diskrepanter Befunde durch einen dritten Befunder.

Die Entscheidungsverfahren haben sowohl Einfluss auf die Entdeckungsrate als auch auf die Wiedereinbestellungsrate und damit auf den PPV ebenso wie auf die Sensitivität und Spezifität, d.h. Doppelbefundung muss immer im Kontext des anschließenden Entscheidungsverfahrens bewertet werden.

Zur Doppelbefundung finden sich in vier von acht aktuellen Leitlinien zum Mammographie-Screening Empfehlungen, die in Tabelle 4.15 aufgeführt sind. Grundsätzlich wird die Doppelbefundung mehrheitlich empfohlen, wobei als Entscheidungsverfahren bei diskrepanten Befunden Konsensus und Arbitration überwiegend als gleichwertig eingestuft werden. Nur eine Leitlinie nimmt Bezug auf CAD-Systeme (NHS 2005). Keine der Leitlinien erreicht eine konsistente Evidenzbasierung der Empfehlungen.

Die Literaturrecherche zur Doppelbefundung im Vergleich zur Einzelbefundung ergab für Arbeiten bis 2001 einen sehr guten systematischen Review von *Dinnes et al.* [14], der zeigt, dass Doppelbefundung die Sensitivität des Mammographie-Screenings um 2,9–13,2 % erhöht (im Mittel um 7,8 %), bei Konsensus oder Arbitration ohne Einbuße der Spezifität, bei unilateralem Verfahren resultiert eher eine geringere Spezifität.

Die neu hinzugekommenen Studien bestätigen diese Befunde. Eine Studie aus den Niederlanden [15] bewertet den zusätzlichen Effekt von Arbitration bei einer Konsensus-Doppelbefundung negativ, weil dadurch Karzinome übersehen werden können. Auffallend ist dabei die insgesamt niedrige Sensitivität im niederländischen Screening bei einer sehr geringen Recall-Rate und einer geringen Rate an Zweiebenen-Mammographien. Der Einfluss der Doppelbefundung auf die Sensitivität zeigt hier seine Grenzen.

Langfristig kann der Benefit der Maßnahme im Sinne eines Schadens durch zusätzliche Überdiagnostik aufgrund der Studienlage nicht bewertet werden.

Die – länderspezifischen – Kosten-Nutzen-Analysen ergeben eine positive Bewertung.

Ein technologisch umsetzbares Doppelbefundungsprotokoll ist möglich durch den Einsatz Computer-assistierter Detektionssysteme (CAD).

Ob der Einsatz von CAD-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht positiv beantwortet werden.

Es konnten nur zwei direkte Vergleichsstudien gefunden werden, davon zeigt die prospektive Studie von *Ko et al.* [16] einen Vorteil der CAD-Befundung im Vergleich zur Doppelbefundung. Die zweite Studie von *Gilbert et al.* [17] zeigt einen Vorteil in der Zahl der entdeckten Karzinome bei deutlich erhöhter Recall-Rate, hier wurden allerdings retrospektive Bewertungen verwendet. Beiden Studien fehlt ein Follow-up, sodass keine Sensitivität und Spezifität berechnet werden konnte.

Bei dem Vergleich Einzelbefundung zu Einzelbefundung mit CAD zeigt sich eine Erhöhung der Karzinomentdeckung (absolut) um 0,04–0,07 %, das entspricht der Verbesserung der Karzinomentdeckung mit Doppelbefundung (0,02–0,1 %).

Ein Follow-up war bei 2 Studien, davon eine Erhebung aus 7 Zentren, gegeben, die bei einer jeweils signifikant erhöhten Recall-Rate in beiden Studien eine um nicht signifikante 4 % verbesserte Sensitivität ergab, die damit unter dem Durchschnitt der Sensitivitätsverbesserung bei Doppelbefundung liegt (7,8 %).

*Tabelle 4.15.* Internationale Leitlinienempfehlungen zum Double Reading (2).

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

## Statements

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.

### **LOE 1a, Leitlinienadaptation [16–20], Empfehlungsgrad A**

Prospektiv randomisierte Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammographie als Röntgen-Reihenuntersuchung eine altersabhängige Brustkrebssterblichkeitsreduktion möglich ist.

### **LOE 1b-1a, Leitlinienadaptation [18, 21–23,30], Empfehlungsgrad A**

Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit ist auch für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren belegt. Sie ist jedoch geringer als in der Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Daher sollte die Entscheidung auf der Basis einer individuellen Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen.

### **LOE 1b, Evidenzbericht 2007 [24], Leitlinienadaptation [17, 22], Empfehlungsgrad B**

Der individuelle Nutzen der Screening-Mammographie überwiegt ab dem Alter von 40 Jahren die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Das Optimum des Verhältnisses aus Nutzen und Risiko liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.

### **LOE 5–4, Evidenzbericht 2007 [24], Leitlinienadaptation [17, 19, 22, 23], Empfehlungsgrad A**

Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren soll die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden.

### **Leitlinienadaptation [17, 22], Empfehlungsgrad A**

Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.

### **LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [24], Empfehlungsgrad B**

Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen.

### **LOE 2b, Leitlinienadaptation [18, 25–27], Empfehlungsgrad B**

Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9 -13,7 % (Median 7,8 %). Die Spezifität kann – abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung – erniedrigt (bis zu 2,1 %) oder erhöht (bis 2,8 %) sein. Unilateraler Recall senkt die Spezifität, während Konsensus-Recall oder Arbitration die Spezifität eher erhöhen.

### **LOE 2b, Evidenzbericht 2007 [24], Empfehlungsgrad B**

Ob der Einsatz von CAD-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht eindeutig beantwortet werden.

### **LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [24], Empfehlungsgrad 0**

Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität ist für die Mammographie im Rahmen des Mammographie-Screenings für Frauen im Alter von 50–69 Jahren geregelt.

**Leitlinienadaptation [21], Empfehlungsgrad A**

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität soll in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammographie angewandt werden.

**LOE 2b [28, 29], Empfehlungsgrad A**

## Literatur

- [1] Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlung (Röntgenverordnung – RöV) vom 30. April 2003. Die Verordnung zur Änderung der Röntgenverordnung dient der Umsetzung der Richtlinie 96/29/EURATOM des Rates vom 13. Mai 1996 zur Festlegung der grundlegenden Sicherheitsnormen für den Schutz der Gesundheit der Arbeitskräfte und der Bevölkerung gegen die Gefahren durch ionisierende Strahlungen (ABI. EG Nr. L 159 S. 1) und der Richtlinie 97/43/EURATOM des Rates vom 30. Juni 1997 über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlung bei medizinischer Exposition und zur Aufhebung der Richtlinie 84/466/EURATOM (ABI. EG Nr. L 180 S. 22).
- [2] Katzemeier C. Mammographiescreening – Rechtsfragen weitgehend ungeklärt, Dtsch Ärz- tebl. 103 (2006) A1054-A1058.
- [3] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jul 5; 92 (13): 1081-7.
- [4] Porter GJ, Evans AJ, Cornford EJ, Burrell HC, James JJ, Lee AH, Chakrabarti J. Influence of mammographic parenchym pattern in screening-detected and interval invasive breast cancers on pathologic features, mammographic features, and patient survival. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188 (3): 676-83.
- [5] Carney PA, Migliorette DL, Cankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use of the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138: 168-175
- [6] Buist D, Porter P, Lehmann C, Taplin S, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1433-1440.
- [7] Roubidoux M, Bailey J, Wray L, Helvie M. Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density to tumor prognostic factors. *Radiology* 2004; 230: 42-48.
- [8] Vacek P, Geller B. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(5).
- [9] Stone J, Dite G, Gunasekara A, English D, McGredie M et al. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (4): 612–617.
- [10] Greendale G, Huang M, Ursin G, Ingles S et al. Serum prolactin levels are positively associated with mammographic density in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* DOI 10.1007/s10549-006-9454-y.
- [11] Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JI, Yaffe MJ, Paterson AD. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 798-808.

- [12] McCormack V, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1159-1169.
- [13] Boyd N, Guo H, Martin L, Sun L, Stone J, Fishell E et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-236.
- [14] Dinnes J, Moss S, Melia J, Blanks R, Song F, Kleijnen J. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast* 2001;10(6):455-63
- [15] Duijm LE, Groenewoud JH, Hendriks JH, de Koning HJ. Independent double reading of screening mammograms in The Netherlands: effect of arbitration following reader disagreements. *Radiology* 2004;231(2):564-70
- [16] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, [www.nccn.org](http://www.nccn.org), 2006.
- [17] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [18] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE: Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.
- [19] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh, SIGN, ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), 2005.
- [20] NBCC National Breast Cancer Centre. Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms., ed 2nd. Camperdown, Australia, National Breast Cancer Centre, ([www.nbcc.org.au](http://www.nbcc.org.au)), 2006.
- [21] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [22] Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Costanza M, Evans W, Foster R, Jr, Hendrick E, Eyre H, Sener S. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. Update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:141-169 (<http://www.caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/53/3/141>).
- [23] NBCC. Position Statement early detection of breast cancer; in NBCC (ed): Canberra, National Health and Medical Research Council, (<http://www.nbcc.org.au>), 2004.
- [24] Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31. <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [25] Schulz KD, Albert US, and die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- [26] NBCC. The investigation of a new breast symptom – a guide for GP. Australia, NBCC, <http://www.nbcc.org.au>, 2006.
- [27] NBCC. Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer, ed 1st. Camperdown, NSW, National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<http://www.nbcc.org.au>), 2004.
- [28] Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I: Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2007;96:157-161.
- [29] Schreer I, Katalinic A: Is high quality breast imaging and diagnosis possible in a decentralized system? *Breast Care* 2007; 2: 20-24
- [30] Gøtzsche PC, Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 18-10-2006; Art.No: CD001877.DOI:101002/14651858.CD001877.pub2.

## 4.9 Mammasonographie

*V.F. Duda, F. Degenhardt, M. Hahn, M. Warm*

Die Mammasonographie stellt mittlerweile einen festen Bestandteil in der weiteren Abklärung von klinischen und mammographischen Befunden und zur sicheren Diagnostik von Zysten dar. Beim Brustkrebs-Screening ist der Ultraschall der Mammographie nachgeordnet. Durch die ständige Weiterentwicklung der Leistungsfähigkeit der Ultraschallgeräte mit besserer Bildqualität, Kontrast- und räumlicher Auflösung ist der Ultraschall in der Lage, vorwiegend kleine invasive Mammarkarzinome zu finden, die im Median nicht größer sind als die durch die Mammographie entdeckten (Evidenzbericht 2007 [1]). Nicht zuletzt durch diese Leistungsfähigkeit empfiehlt sich der Ultraschall auch als die bevorzugte Methode zur Steuerung perkutaner Punktions- und Biopsiemethoden sowie zur präoperativen Lokalisation von Herdbefunden.

### 4.9.1 Indikationen

Folgende Indikationen wurden in großen klinischen Studien erarbeitet (96, 113, 206, 260–262, 264) (alle LOE 3b).

- Sichere Diagnose der einfachen Zyste
- Ergänzende Differenzialdiagnose mammographischer Herdbefunde, die teilweise oder auch vollständig durch mammographisch dichte Parenchymstrukturen überlagert werden
- Ergänzende Diagnostik bei mammographisch dichtem Drüsenkörper (ACR-Typ 3 & 4)
- Abklärung von Tastbefunden mit unklarem Mammographiebefund
- Erste bildgebende Untersuchungsmodalität zur Abklärung von Tastbefunden bei jungen Frauen < 40, in der Schwangerschaft und Laktationsperiode
- Komplementäre Mammadiagnostik: Mammographische Befunde BI-RADS 0, III, IV und V
- Sonographische Steuerung interventioneller Maßnahmen (Feinnadelpunktion, Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie; präoperative Lokalisation)

Die Umsetzung gesicherter Indikationen für die tägliche Routinediagnostik setzt die Anwendung allgemein gültiger Geräte- und Untersuchungsstandards voraus (siehe Kapitel 5 Qualitätssicherung Mammasonographie).

### 4.9.2 Zusammenfassung

Aktuelle Studien durch erfahrene Untersucher mit moderner Geräte- und standardisierter Untersuchungstechnik belegen die ergänzende Detektierbarkeit kleiner invasiver, mammographisch und klinisch okkulten Karzinome bei einer zusätzlichen Biopsierate von 2,5–7,5 % [1] (LOE 2b-3b). Da allerdings bislang keine Follow-up-

Daten verfügbar sind, ist derzeit keine Aussage zum Überlebensvorteil durch die so zusätzlich entdeckten Karzinome möglich. (Evidenzbericht 2007 [1]).

### Statements

Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde.

**Leitlinienadaptation [2–7], Empfehlungsgrad A**

Die Sonographie sollte zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden.

**LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [1], Empfehlungsgrad B**

Als alleinige Methode zur Früherkennung ist die Sonographie nicht geeignet.

**LOE 5 (keine Studiendaten), Empfehlungsgrad O**

Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte.

**LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [1], Empfehlungsgrad B**

Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammæ und der Axillæ.

**Leitlinienadaptation [2, 3, 8], GCP, Empfehlungsgrad B**

Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen jünger als 40 Jahre die Sonographie als bildgebende Methode der 1. Wahl durchgeführt werden.

**LOE 3b, Evidenzreport 2007 [1], Leitlinienadaptation [3, 9], Empfehlungsgrad A**

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sind für die Anwendung der Mammasonographie als Voraussetzung nachzuweisen.

**GCP, Empfehlungsgrad A**

### Literatur

- [1] Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [2] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- [3] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [4] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE: Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.
- [5] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh, SIGN, ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)), 2005.

- [6] NBCC. The investigation of a new breast symptom – a guide for GP. Australia, NBCC, <http://www.nbcc.org.au>, 2006.
- [7] NBCC National Breast Cancer Centre. Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms., ed 2nd. Camperdown, Australia, National Breast Cancer Centre, ([www.nbcc.org.au](http://www.nbcc.org.au)), 2006.
- [8] Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz J, Bader W, Schulz-Wendlandt R, Degenhardt F. BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2006;27:374-379.
- [9] NBCC. Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer, ed 1st. Camperdown, NSW, National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<http://www.nbcc.org.au>), 2004.

## 4.10 Magnetresonanztomographie

*S.H. Heywang-Köbrunner, P. Viehweg, R. Schmutzler, U. Fischer*

### Grundlagen

Die Kontrastmittel-MRT ist ein Verfahren, das darauf beruht, dass das Brustgewebe in dünnen Schichten vor und nach intravenöser Gabe eines MRT-Kontrastmittels abgebildet wird. Areale mit vermehrter KM-Anreicherung sind hochsensitiv nachzuweisen. KM-Anreicherung findet sich in Geweben mit vermehrter Vaskularisation, Gefäßpermeabilität und vergrößertem interstitiellem Raum. Da die meisten invasiven Malignome sowie ein Teil der präinvasiven Malignome solche pathophysiologischen Änderungen (Neoangiogenese) aufweisen, können sie sehr sensitiv durch KM-MRT dargestellt werden. Da vergleichbare pathophysiologische Veränderungen aber auch bei verschiedenen gutartigen Prozessen (gutartige Tumoren, proliferierende hyperplastische oder entzündliche Veränderungen) anzutreffen sind, ist der Nachweis von Anreicherungen im Allgemeinen nicht spezifisch und die Anwendung weiterer Kriterien (Anreicherungsdynamik, Morphologie, Informationen der Mammographie und Sonographie, Klinik, Anamnese) für eine gute Treffsicherheit notwendig.

### 4.10.1 Befundung und Qualitätssicherung

Für die Durchführung, Befundung und Qualitätssicherung der MRT der Brust liegen Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft und des American College of Radiology vor [1, 2]. Die vorliegenden Empfehlungen unterscheiden sich nicht wesentlich und erlauben die Durchführung qualitativ guter MRT-Untersuchungen der Brust.

MRT der Brust sollte an Geräten mit mindestens 1 Tesla Feldstärke (vorzugsweise 1,5 Tesla) mit dedizierter Oberflächenspule der Brust (vorzugsweise Phased-array-Technik) durchgeführt werden. Für Karzinomnachweis oder -ausschluss ist Kontrastmittelgabe und eine Erfassung und Auswertung des Anreicherungsverhaltens durch eine sog. dynamische Kontrastmittelstudie erforderlich. Die Kontrastmitteldosis ist auf

das Körpergewicht abzustimmen und soll bei 0,1–0,2 mmol Gd-DTPA/kg KG liegen. Ausreichende Auflösung in der Schicht (vorzugsweise  $\leq 1$  mm, keine Interpolation), dünne Schichtdicken  $\leq 3$  mm sind notwendig. Die Dynamikauflösung sollte  $\leq 2,5$  min betragen und mindestens 6 min nach KM-Gabe abdecken. Fettsignal kann a priori unterdrückt oder durch Subtraktionstechnik eliminiert werden. Besondere Beachtung ist einer korrekten Auswertung bei Vorhandensein von Bewegungsartefakten zu geben. In diesem Falle müssen alle Originalbilder und nicht ausschließlich Subtraktionsbilder zur Beurteilung verfügbar sein. Für die Auswertung der MRT sind die Informationen aus Höhe, Morphologie und Dynamik der KM-Anreicherung zu beachten. Die Auswertung der KM-MRT muss in Kenntnis und unter Bezugnahme auf die aktuelle konventionelle Bildgebung erfolgen, die entsprechend dem aktuellen Stand der Technik durchgeführt sein muss.

Befundungskriterien beruhen auf den Ergebnissen zahlreicher unizentrischer Studien sowie insbesondere zweier großer kontrollierter Multicenterstudien, deren umfangreiche Daten (558 bzw. 821 Läsionen) ausnahmslos histologisch gesichert sind [3, 4]. Des Weiteren werden diese Ergebnisse untermauert durch eine weitere Multicenterstudie mit prospektiver Datenakquisition und zentraler prospektiver Doppelbefundung mit retrospektiver histopathologischer Korrelation [5]. Insgesamt liegen Daten von weit mehr als 2000 histologisch gesicherten Läsionen vor, auf denen die o.g. Empfehlungen basieren.

Zwischen den größeren Studien ( $> 50$  Patienten) besteht ein guter Konsens bezüglich Technik, Auswertekriterien und Ergebnissen (Empfehlungslevel B). Im Detail gibt es Unterschiede in Technik und Beurteilungskriterien, die aber dennoch bei sorgfältigem Vorgehen zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Sie dürften wohl auf derselben ROC-Kurve liegen. Prinzipiell verhalten sich Sensitivität und Spezifität der Mamma-MRT wie bei fast jedem biologischen Test invers. Sehr hohe Sensitivität ist nur erreichbar bei Verlusten in der Spezifität und umgekehrt.

Die Sensitivität ist bei den vorliegenden Studien an selektierten Patientenkollektiven (unter anderem bei den hier behandelten Indikationen: MRT bei präoperativen Patientinnen und MRT bei Hochrisiko-Patientinnen) höher als mit konventioneller Mammadiagnostik. Da Mamma-MRT jedoch deutlich sensitiver ist als Mammographie und Ultraschall, liegt meist auch die absolute Rate an falsch positiven Befundungen etwas höher. Deshalb ist insbesondere bei der Bewertung von Läsionen, die nur mit MRT sichtbar sind, darauf zu achten, dass keine Befundungskriterien mit zu niedriger Spezifität angewandt werden [6, 7].

Da mit Mamma-MRT Befunde gesehen werden, die mit anderen Methoden nicht sichtbar sind, muss gesichert sein, dass diese gezielt abgeklärt werden können. Mamma-MRT sollte nur dort angewandt werden, wo MR-gestützte Vakuumbiopsien und MR-gestützte Markierungen durchgeführt werden oder eine belegbare Assoziation mit einem Zentrum, das diese Techniken anbietet, besteht.

Eine exakte prospektive untersucherbezogene Dokumentation der Befundung und der Treffsicherheit wird im Rahmen der notwendigen Qualitätssicherung empfohlen.

### 4.10.2 Indikationen

Im Rahmen der Mammakarzinom-Früherkennung sind folgende Einsatzgebiete für die dynamische KM-MRT der Brust evaluiert worden:

- Screening bei Hochrisiko-Patientinnen
- Staging vor geplanter Therapie bei Mammakarzinom

#### Screening bei Hochrisiko-Patientinnen

Im Folgenden seien lediglich größere Studien genannt (Screening von mehr als 100 Frauen oder histologische Sicherung bei mehr als 10 Frauen mit erhöhtem Risiko). Auf die Nennung von Studien, die Teilmengen anderer Studien sind oder vermutlich darstellen, wurde verzichtet.

Neben unizentrischen Studien [8–18] liegen inzwischen auch multizentrische [19–26] und eine bizenrische Studie [27] vor. Die Daten umfassen knapp 6000 Frauen, die an 1–6 Screeningrunden (durchschnittlich mehr als 2 Screeningrunden) teilnahmen. Dabei wurden mehr als 300 Karzinome entdeckt. Lediglich zwei der o.g. Studien betrafen ausschließlich Frauen mit nachgewiesenen BRCA1- oder BRCA2-Mutationen [18, 19]. Die anderen o.g. Studien haben Frauen mit stark erhöhtem und mäßig erhöhtem Risiko untersucht, meist mehr als 20 % Lebens-Erkrankungsrisiko. Hinzu kommt eine weitere Multicenterstudie [24], bei der MRT bei Patientinnen mit Mammakarzinom eingesetzt wurde (Ziel war die Untersuchung des Wertes der MRT zur Beurteilung der gegenseitigen Brust). Hier ist das durchschnittliche Lebenszeit-Erkrankungsrisiko i.d.R. niedriger anzusetzen.

Die Karzinomdetektionsrate lag bei den o.g. Studien bei 1 bis über 10 %, durchschnittlich 4 %. Pro Screeningrunde lag sie bei ungefähr 2 %, also dem 5-fachen der jährlichen Karzinominzidenz zwischen 50 und 60.

Die Sensitivität der MRT lag mit 71–100 % bei allen Studien ganz deutlich über der Karzinomdeckungsrate von Mammographie (13–78 %) und (soweit eingesetzt) Ultraschall (13–65 %). Insgesamt war die Sensitivität der konventionellen Methoden beim o.g. selektierten Patientengut (relativ junge Patientinnen mit erhöhtem familiärem Risiko) schlecht. 32–75 % der Karzinome wurden nur durch MRT entdeckt, was einem klaren diagnostischen Zugewinn entspricht.

In zwei Studien wurde untersucht, in wieviel Prozent der Patientinnen bezogen auf ein Vergleichskollektiv durch sog. MR-Screening (bestehend aus mindestens jährlichen MRT-Untersuchungen, Mammographien und halbjährlichen klinischen Untersuchungen) ein N0-Stadium gefunden werden konnte: *Kriege* berichtet 2004, bei dieser engmaschigen Überwachung ein N0-Stadium bei 67 % der Frauen und im Vergleichskollektiv nur bei 48 % gefunden zu haben [20]. *Schmutzler* berichtet 2007 bei 83 % der so überwachten Karzinompatientinnen ein N0-Stadium, während dies bei 2 Vergleichskollektiven lediglich bei 48 % bzw. 56 % der Karzinompatientinnen der Fall war [27]. Die Unterschiede waren bei beiden o.g. Studien statistisch signifikant. Sie legen nahe, dass eine intensiviertere bildgebende Überwachung unter Einbeziehung der MRT beim o.g. Patientinnenkollektiv einen prognostisch günstigen Effekt hat.

Die berichtete Spezifität der MRT lag zwischen 81 und 97 %, vorwiegend über 90 %. Das bedeutet aber, dass 3–19 % der untersuchten Frauen einer weiteren

Abklärung zugeführt wurden, was für ein Screeningkollektiv vergleichsweise hoch liegt. Wichtig zu erwähnen ist, dass MR-entdeckte Läsionen nur zum Teil mit anderen Methoden retrospektiv aufzufinden sind. Läsionen, die nur mit MRT sichtbar sind, müssen unter MR-Steuerung markiert oder nadelbiopsiert werden, wobei sich die MR-gestützte Vakuumbiopsie als Methode der Wahl für die Abklärung von nur mit MRT sichtbaren Läsionen etabliert hat [28–30]. Die berichteten Raten maligner Läsionen pro MR-biopsierter Läsionen liegen bei den nur mit MRT sichtbaren Läsionen bei ca. 20–40 % [8, 17, 20, 22–25, 28, 31, 32].

Basierend auf der vorhandenen Literatur hat die American Cancer Society veröffentlicht, dass ab einem erhöhtem Lebenszeit-Erkrankungsrisiko für Mammakarzinom über 20–25 % sowie bei Frauen nach Thoraxwandbestrahlung wegen M. Hodgkin die KM-MRT als ergänzende Screeningmethode jährlich empfohlen wird. Vergleichbare Empfehlungen mit jedoch engeren Einschlusskriterien wurden für Hochrisiko-Patientinnen vom NCCN [34] sowie von dem britischen National Collaborating Center for Primary Care [35] herausgegeben. In Anlehnung an die NICE-Guideline hat das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Richtlinien erstellt, die seit 2005 Basis für die Durchführung dieser Maßnahmen im Rahmen der Regelversorgung durch die Krankenkassen sind (siehe auch Kapitel „Hereditäre Brustkrebserkrankung“).

**Zusammenfassend** erweist sich KM-MRT als sehr sensitive Methode für die Entdeckung von Karzinomen bei erhöhtem Brustkrebs-Risiko. Die berichtete günstigere Stadienverteilung bei intensivierter bildgebender Überwachung mit Einbeziehung der MRT gegenüber Vergleichskollektiven lassen eine positive Auswirkung auf die Prognose erwarten. Deshalb wird MRT als ergänzende Screeningmethode bei hohem Risiko empfohlen. Dies sollte durch strenge Qualitätskontrolle, Online-Dokumentation und Monitoring angestrebt werden. Unbedingtes Ziel sollte sein, Recall-Raten deutlich unter 10 % zu erreichen.

Eine adäquate Patientinneninformation bezüglich der keineswegs 100%igen Treffsicherheit der MRT und möglicher falsch positiver Befunde sollte durchgeführt werden. Eine strenge Kopplung zwischen MR-Screening und der Möglichkeit für MR-gestützte Interventionen muss gewährleistet sein

### **Anwendung der KM-MRT beim präoperativen lokalen Staging**

Auch hier liegen zahlreiche Studien vor. Neben den o.g. drei Multicenterstudien [3–5] wird die hohe Sensitivität der KM-MRT durch zahlreiche unizentrische Studien belegt. Dabei zeigt die KM-MRT eine deutlich höhere Sensitivität sowohl für den Nachweis invasiver Herde wie auch von In-situ-Herden und -Komponenten als Mammographie und/oder Sonographie [5, 6, 36–85]. Bei geeigneten Befundungskriterien konnten in der Regel Spezifitäten von 70 % und mehr erreicht werden.

Daten mit konsequenter histopathologischer Korrelation zeigen, dass auch mit MRT keineswegs alle Karzinomherde auffindbar sind. Der Prozentsatz der mit MRT sichtbaren Herde liegt jedoch deutlich über dem der Herde, die mit konventioneller Diagnostik sichtbar sind. Dies betrifft vor allem kleine Tumorstadien. Herde, die nur mit MRT gesehen wurden, waren in einer großen Multicenterstudie durchschnittlich vergleichbar klein wie Herde, die nur mammographisch sichtbar

sind und zeigten vergleichbares Grading [82]. Eine andere Multicenterstudie, zeigt, dass die mit MRT entdeckten Herde durchschnittlich kleiner waren [5].

Wesentliche Zusatzinformationen im Vergleich zum Staging mit Mammographie und Ultraschall wurden in zahlreichen Studien an mehr als 1600 histologisch gesicherten Fällen belegt [6, 32, 36, 41–45, 49, 53, 62, 68, 83–85]. Dabei wurde eine korrekte Therapieänderung bei 12–32 % der Fälle berichtet. Sie betraf entweder eine deutlich andere Einschätzung der Ausdehnung mit anderer Wahl des operativen Zuganges, den Nachweis von Multizentrität mit Entscheidung zur Mastektomie statt Brusterhaltung oder die Entdeckung eines okkulten Karzinoms der Gegenseite.

Okkulte Karzinome der Gegenseite wurden bislang bei 2–4 % der Karzinompatientinnen berichtet [24, 44, 50, 86–88]; einzelne Veröffentlichungen enthalten höhere Raten an kontralateralen Karzinomen [84, 89].

Der bei weitem höchste Anteil korrekter Therapieänderungen durch MRT (korrekt in Bezug auf die angestrebte komplette Entfernung von Tumorgewebe) wurde für lobuläre Karzinome berichtet. Die korrekten Therapieänderungen liegen bei 24–55 % der präoperativen Patientinnen [36, 52, 53, 65, 76–81].

Falsch positive Befunde kamen in 3–30 % der präoperativ untersuchten Patientinnen bei den o.g. Studien vor. Auch hier gilt, dass positive Befunde, die nur mit MRT sichtbar sind, bevorzugt durch eine MR-gesteuerte perkutane Biopsie abzuklären sind.

Es ist unbekannt, ob durch präoperative MRT die Lokalrezidivrate signifikant gesenkt werden kann. Lediglich eine Studie [90] berichtet über niedrigere Lokalrezidivraten bei Patientinnen, die präoperativ mit MRT untersucht wurden. Wegen unterschiedlicher Zusammensetzung des Vergleichskollektives ist diese Studie an sich noch nicht beweisend.

Derzeit ist nicht sicher zu beantworten, welcher Anteil von kleinen Herden, die nur mit MRT entdeckt werden, durch Strahlentherapie nicht ausreichend eliminiert wird und somit bei Nichtentdeckung tatsächlich zu einem Rezidiv geführt hätte. Geht man jedoch davon aus, dass Grundlage jeglicher BET war und ist, das Tumorgewebe komplett zu entfernen, so kann MRT eine höhere Genauigkeit bieten als die konventionelle Diagnostik.

MRT zum präoperativen lokalen Staging wird empfohlen bei Patientinnen mit einem Befund der Kategorie BI-RADS V oder VI. Dies gilt in besonderem Maße bei histologisch nachgewiesenem lobulärem Mammakarzinom sowie für Frauen mit Mammakarzinom und familiärer Belastung.

Zur exakten Einschätzung eines prognostischen Wertes (quoad vitam sowie bezüglich der Beeinflussung der Lokalrezidivrate) wäre eine randomisierte Studie erforderlich, die beim derzeitigen Wissensstand in der Öffentlichkeit jedoch nicht mehr durchführbar erscheint.

**Zusammenfassend** ist beim präoperativen Staging die KM-MRT den anderen bildgebenden mammadiagnostischen Methoden bezüglich Sensitivität klar überlegen. Sie erlaubt eine genauere Einschätzung der Tumorausdehnung. Kritisch zu überprüfen ist die Rate falsch positiver Befunde (Qualitätssicherung, prospektive Dokumentation; Evaluation). Die Verfügbarkeit MR-gestützter perkutaner Biopsie und MR-gestützter Markierung ist für die Durchführung präoperativer MRT-Untersu-

chungen zu fordern. Zur Einschätzung des exakten prognostischen Wertes bezüglich Lokalrezidivrate sind weitere Studien notwendig. MRT wird präoperativ empfohlen bei Befunden der Kategorie BI-RADS V und VI für das präoperative Staging bei lobulärem Mammakarzinom und für das präoperative Staging bei relevant erhöhtem Risiko. Weitere Studien und vor allem ein exaktes Monitoring der in der Flächendeckung erzielten Ergebnisse bleiben wünschenswert.

### Statements

KM-MRT sollte als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2, oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko für Brustkrebs  $\geq 30\%$ ) empfohlen werden.

**LOE 2a, Leitlinienadaptation [34, 35], Empfehlungsgrad B**

KM-MRT sollte präoperativ empfohlen werden für das lokale Staging beim lobulären Mammakarzinom sowie bei relevant erhöhtem Risiko.

**LOE 3b [92] GCP, Empfehlungsgrad B**

Außerhalb der beiden oben genannten Indikationen (Fragestellungen) kann für die KM-MRT in der Früherkennung keine Empfehlung ausgesprochen werden.

**LOE 5 (keine Studiendaten), Empfehlungsgrad 0**

Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein.

**GCP, Empfehlungsgrad A**

## 4.10.3 Anhang MRT

### Methodik

#### *Screening bei Hochrisiko-Patientinnen*

Der o.g. Review beruht auf pubmed-Suchen mit folgenden Schlagwörtern:

Breast MRI and genetic (99 Titel), breast MRI and risk (318 Titel), breast MRI and family history (33 Titel). Ergänzt wurde mit Handsuche („related articles“).

Es wurden ausschließlich Originalveröffentlichungen zum o.g. Thema gewählt. Ausgeschlossen wurden Übersichtsartikel, Fallberichte, Veröffentlichungen, die keine Angaben zu Sensitivitäten und Spezifitäten, richtig/falsch positiven/negativen Diagnosen enthielten.

Ausgewertet wurden damit 19 Veröffentlichungen. Zu einer weiteren Multicenterstudie liegt bislang nur ein Abstract vor. Dieses konnte noch nicht in die Auswertung einbezogen werden.

#### *MRT zum präoperativen Staging*

Der o.g. Review beruht auf Pubmed-Suchen mit folgenden Schlagwörtern:

Breast MRI and preoperative (223 Titel), breast MRI and staging (276 Titel), breast MRI and contralateral (84 Titel), breast MRI and DCIS (173 Titel). Es ergaben sich

größtenteils überlappende Titel. Ergänzt wurde mit Handsuche („related articles“). Entsprechend der thematischen Vorgabe wurden ausgeschlossen Veröffentlichungen, die sich nicht mit der Treffsicherheit oder der Entscheidungsfindung „change of therapy“ bezüglich lokalem Staging bzw. MRT der Gegenseite befassten (also z.B. keine Angaben zu Sensitivitäten und Spezifitäten, richtig/falsch positiven/negativen Diagnosen enthielten. Fallbeschreibungen waren sowie Veröffentlichung bezüglich Mamma-MRT vor/während neoadjuvanter Therapie). Nicht berücksichtigt wurden Übersichtsartikel und Publikationen, die (soweit erkennbar) Teilmengen früherer Publikationen derselben Autorengruppe darstellten.

In die Auswertung einbezogen wurden wurden 5 Abstracts (die insgesamt bzw. in deutscher/englischer Sprache) nicht als Volltexte erhältlich waren sowie 47 Volltext-Publikationen.

## Literatur

- [1] ACR practice guideline for the performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the breast. ACR practice Guideline ([www.acr.com](http://www.acr.com)) 2004 (Res. 11) Effective 10.01.2004; 341-346.
- [2] AG-Mammadiagnostik der DRG. Empfehlungen zur MR-Mammographie. (Mitteilungen der DRG). *RoeFo* 2005; 177: 474-475.
- [3] Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG Jr. et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001; 11: 531-546.
- [4] Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Lehman C, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Smazal SF, Stelling CB, Weatherall PT, Schnall MD. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004; 292: 2735-42.
- [5] Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, Lattanzio V, Del Maschio A; Italian Trial for Breast MR in Multifocal/Multicentric Cancer. Sensitivity of MRI versus Mammography for detecting foci of Multifocal, Multicentric Breast Cancer in Fatty and Dense Breast using the Whole Breast Pathologic Examination as a Gold Standard. *AJR* 2004; 183: 1149-57.
- [6] Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-849.
- [7] Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769-1778.
- [8] Kuhl CK, Schrading S, Weigel S et al. The “EVA“ Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period *RoFo* 2005; 177(6): 818-27.
- [9] Liberman L, Morris EA, Benton CL et al. Probably benign lesions at breast magnetic resonance imaging: preliminary experience in high-risk women. *Cancer* 2003; 1598: 377-88.
- [10] Morris EA, Liberman L, Ballon DJ et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR* 2003; 181: 619-626.
- [11] Port ER, Park A, Borgen PI et al. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2007; Jan 7 [E pub ahead of print].

- [12] Rubinstein WS, Latimer JJ, Sumkin JH et al. Prospective screening study of 0.5 Tesla dedicated magnetic resonance imaging for the detection of breast cancer in young, high-risk women. *BMC Womens Health* 2006; 6: 10.
- [13] Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1095-1102.
- [14] Tilanus-Linthorst MMA, Obdeijn IMM, Bartels KCM et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 53-60.
- [15] Viehweg P, Bernerth T, Kiechle M, Buchmann J, Heinig A, Koelbl H, Laniado M, Heywang-Köbrunner SH. MR-guided intervention in women with a family history of breast cancer. *Eur J Radiol* 2006a; 57: 81-9.
- [16] Viehweg P, Bernerth T, Heinig A, Kiechle M, Buchmann J, Koelbl H, Laniado M, Heywang-Köbrunner S. MR-guided intervention in women at high hereditary risk of breast cancer due to both family and personal history of breast cancer. *Breast J* 2006; 12 (6): 549-58.
- [17] Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292:1317-1325.
- [18] Warner E, Causer PA. MRI surveillance for hereditary breast-cancer risk. *Lancet* 2005; 365:1747-1749
- [19] Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, Holmen MM, Aase H, Styr B, Vabø A, Apold J, Skaane P, Møller P. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast*. 2007 Feb 20; epub ahead of print.
- [20] Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C et al. Efficacy of MRI and Mammography for breast-cancer screening women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351:427-43.
- [21] Kriege M, Brekelmans CT, Peterse H et al. Tumor characteristics and detection method in the MRISC screening program for the early detection of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102(3):357-63.
- [22] Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8469-8476.
- [23] Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769-1778.
- [24] Lehman CD, Blume JD, Thickman D et al. Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. *J Surg Oncol* 2005; 92: 9-15.
- [25] Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, Trecate G, Manoukian S, Morassut S, de Giacomi C, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Cirillo S, Marra V; High Breast Cancer Risk Italian Trial; Cilotti A, Di Maggio C, Fausto A, Preda L, Zuiani C, Contegiacomo A, Orlacchio A, Calabrese M, Bonomo L, Di Cesare E, Tonutti M, Panizza P, Del Maschio A. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 2007; 242: 698-715.
- [26] Trecate G, Vergnaghi D, Manoukian S et al. MRI in the early detection of breast cancer in women with high genetic risk. *Tumori* 2006; 92/6: 517-23.
- [27] Schmutzler RK, Rhiem K, Breuer P et al. Outcome of a structured surveillance programme in women with a familial predisposition for breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15 6: 483-9.

- [28] Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. *AJR* 2006; 186: 426-3.
- [29] Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A et al. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer*. 2006; 106: 982-90.
- [30] Warren RM, Hayes C. Localization of breast lesions shown only on MRI—a review for the UK Study of MRI Screening for Breast Cancer. Advisory Group of MARIBS. *Br J Radiol* 2000;73: 123-32. Review.
- [31] Lampe D, Hefler L, Alberich T, Sittek H, Perlet C, Prat X, Amaya B, Koelbl H, Heywang-Koebrunner SH. The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging – a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 175-9.
- [32] Tan JE, Orel SG, Schnall MD et al. Role of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging-Guided Surgery in the Evaluation of Patients with Early-Stage Breast Cancer for Breast Conservation Treatment. *Am J Clin Oncol* 1999;22: 414-418
- [33] Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall MD, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA, for the American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75-89.
- [34] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). V.I.2007. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf)
- [35] National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Primary Care. Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Partial update. Draft for consultation. May 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=317667>
- [36] Bedrosian I, Mick R, Orel SG et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging *Cancer* 2003;98(3): 468-73.
- [37] Boné B, Pentek Z, Perbeck L, Veress B. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR-imaging in 238 histologically verified breast lesions. *Acta Radiol* 1997; 38: 489-496.
- [38] Boetes C, Mus RD, Holland R et al. Breast tumors: Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and ultrasound for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197/7: 743-747.
- [39] Boetes C, Strijk SP, Holland R et al. False negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997;7:1231-34.
- [40] Chung A, Saouaf R, Scharre K, Phillips E. The impact of MRI on the treatment of DCIS. *Am Surg* 2005;71:705-10.
- [41] Drew PJ, Chatterjee S, Turnbull LW et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 599-603.
- [42] Do KY, Moon WK, Cho N et al. MRI of the breast for the detection and assessment of the size of ductal carcinoma in situ. *Korean J Radiol* 2007; 8: 32-39.
- [43] Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):110-9.
- [44] Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;213:881-888.
- [45] Gatzemeier W, Liersch T et al. Präoperative MR-Mammographie beim Mammacarcinom. Einfluß auf die operative Behandlung aus chirurgischer Sicht. *Chirurg* 1999; 70: 1460-8.

- [46] Van Goethem M, Schelfout K et al. MR mammography is useful in the preoperative loco-regional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. *Eur J Radiol* 2007; 62: 273-82.
- [47] Van Goethem M, Schelfout et al. MR Mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004; 14: 809-816.
- [48] Harms SE, Flaming DP, Hesley KL et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: Clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993;187: 493.
- [49] Hata T, Takahashi H, Watanabe K et al. Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 2004;199: 173-4.
- [50] Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179: 1493-501.
- [51] Hwang ES, Kinkel K, Essermann LJ et al. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003;10(4):381-8.
- [52] Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aid: the surgical management of invasive lobular breast cancer. *Eur Surg Oncol* 2003;29(1):32-7.
- [53] Liberman L, Morris EA, Dershaw DD et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 901-10.
- [54] Menell JH, Morris EA, Dershaw DD et al. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005; 11: 382-90.
- [55] Mumtaz H, Hall-Craigs MA, Davidson T et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR* 1997; 169:417-24.
- [56] Neubauer H, Li M, Kuehne-Heid R et al. High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement. *Br J Radiol* 2003; 76: 3-12.
- [57] Oellinger H, Heins, S Sander B et al. Gd-DTPA enhanced MRI of the breast: the most sensitive method for detecting multicentric carcinomas in the female breast. *Eur Radiol* 1993; 3:223-6.
- [58] Orel SG, Schnall MD, Powell CM et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196: 115-22.
- [59] Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C et al. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1997;202:413-20.
- [60] Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K et al. (1998). Magnetic resonance imaging and its role in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 2163-64.
- [61] Oshida K, Nagashima T, Ueda T et al. Pharmacokinetic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast using dynamic MR mammography. *Eur Radiol* 2005;15: 1353-60
- [62] Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1209-16.
- [63] Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, Wobbes T. The Value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006;192: 172-8.
- [64] Tamaki Y, Akashi-Tanaka S, Ishida T et al. 3D imaging of intraductal spread of breast cancer and its clinical application for navigation surgery. *Breast Cancer* 2002;9: 289-95.
- [65] Trecate G, Tess JD, Vergnaghi D et al. Lobular breast cancer: how useful is breast magnetic resonance imaging? *Tumori* 2001; 87: 232-8.

- [66] Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Köbrunner SH. In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging. *MAGMA* 2000; 11: 129-137.
- [67] Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD et al. MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? *Radiology* 1998;207:675-81.
- [68] Winnekendonk G, Krug B, Warm M, Göhring U.-J, Mallmann P, Lackner K: Diagnostischer Stellenwert der präoperativen MR-Mammographie (MRM). *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176: 688-693.
- [69] Del Frate C, Borghese L, Cedolini C et al. Role of pre-surgical breast MRI in the management of breast carcinoma. *Breast* 2007 Apr 11 (epub ahead of print).
- [70] Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histologic correlation. *Radiology* 1995;196: 415-9.
- [71] Hollingsworth AB, Stough RG. Preoperative breast MRI for locoregional staging. *J Okla State Med Assoc* 2006;99:505-515.
- [72] Lee JM, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schnall MD: MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *AJR* 2004; 182: 473-480.
- [73] Rieber A, Merkle E, Bohm W et al. MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:773-777.
- [74] Shiraishi A, Kurosaki Y, Maehara T et al. Extension of ductal carcinoma in situ: histopathological association with MR imaging and mammography. *Magn Reson Med Sci* 2003;2: 159-63.
- [75] Sittek H, Kessler M, Heuck AF et al. Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktaalen in-situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1.0 T. *Fortschr Röntgenstr* 1997;167(3):247-51.
- [76] Caramella T, Chapellier C, Ettore F. Value of MRI in the surgical planning of invasive lobular breast carcinoma: a prospective and a retrospective study of 57 cases. Comparison with physical examination, conventional imaging, and histology. *Clin Imaging* 2007;31: 155-61.
- [77] Diekmann F, Diekmann S, Beljavskaja M et al. Preoperative MRI of the breast in invasive lobular carcinoma in comparison with invasive ductal carcinoma. *RoeFo* 2004;176: 544-9.
- [78] Munot K, Dall B, Achuthan R et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2002; 89/10:1296-301.
- [79] Quan ML, Sclafani L, Heerd AS et al. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(9):1048-53.
- [80] Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM et al. MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1415-19.
- [81] Edirimanne S, McKenzie K, Wells S, Dijkstra B. The role of pre-operative MRI in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *ANZ J Surg* 1007;77 Suppl1:A3.
- [82] Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, Deangelis GA, Debruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Smazal SF, Stelling CB, Lehman C, Weatherall PT, Gatsonis CA. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. *J Surg Oncol* 2005 Oct 1;92 (1):32-8.
- [83] Tillman GF, Orel SG, Schnall MD et al. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3413-3423.
- [84] Wiener JI, Schilling KJ, Adami C et al. Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. *AJR* 2005; 184, 878-886.

- [85] Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S et al. (2002) The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery. *Breast Cancer* 9(3):231-9.
- [86] Lee SG, Orel SG, Woo IG et al, MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer. *Radiology* 2003; 226(3), 773-8.
- [87] Liberman L, Morris EA, Kim CM et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 333-41.
- [88] Viehweg-Rotter K, Laniado M, Lampe D, Buchmann J, Kölbl H, Heywang-Köbrunner SH. MR-mammography of the contralateral breast in patients after breast conserving therapy. *Eur Radiol* 2004; 14: 402-408.
- [89] Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED et al. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2002;8:145-148.
- [90] Fischer U, Zachariae O, Baum F et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14: 1725-31.
- [92] Schwartz G, Veronesi U, Clough K, Dixon J, Fentima I, Heywang-Köbrunner S, Hughes K, Mansel A, Mangolese R, Mendelson E, Olivotte J, Palazzo J, Solin L. Consensus Conference on Breast Conservation. Milan, Italy, April 28- May 1, 2005. *Cancer* 2006;107:242-250.
- [91] Pavic D, Koomen MA, Kuzmiak CM, Lee YK, Pisano ED. Magnetic resonance imaging in diagnosis and management of breast cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2004;3:527-41.

## 4.11 Interventionelle Techniken

*U. Bick, U. Fischer, C.K. Kuhl, M. Müller-Schimpfle, R. Schulz-Wendtland*

### 4.11.1 Grundlagen

Stanz- und Punktionstechniken stehen zur Verfügung für

- Sicherung von vermuteten Malignomen (vor neoadjuvanter Therapie sowie zur Operationsvorbereitung)
- minimalinvasive Abklärung unklarer Befunde und nicht tastbarer Läsionen

Die Qualitätssicherung dieser Untersuchungen umfasst:

1. Qualitätssicherung der Verfahrenstechnik (Befundanpeilung, Entnahmetechnik)
2. Qualitätssicherung der histologischen/zytologischen Aufarbeitung und Befundung (s. Kapitel 5)
3. Qualitätssicherung der Befundbewertung und Berücksichtigung für die Therapieplanung

### 4.11.2 Methodenwahl

#### *Steuerung*

Tastbare Befunde können mit oder ohne sonographische Kontrolle perkutan punktiert werden. Bei Befunden, die nur mit Bildgebung entdeckt worden sind, ist die Methode zu wählen, die Befunddarstellung und Steuerung der Punktion am sichersten gewährleistet. Dies können mammographische Stereotaxie, Sonographie oder Magnetresonanztomographie sein.

#### *Wahl der Punktionsmethode*

Derzeit stehen als Standardverfahren Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie zur Verfügung. Die Feinnadelbiopsie (FNB) ist nur wenigen gezielten Indikationen vorbehalten. Die Methodenwahl ergibt sich aus der klinischen Fragestellung sowie aus der mit der jeweiligen Methode erreichbaren Treffsicherheit.

Hier bestehen deutliche Unterschiede:

- Die FNB kann nicht als Standardmethode empfohlen werden (LOE 3b–3a). Ihre Anwendung sollte auf Sonderfälle (komplizierte Zyste, Lymphknoten) mit zu erwartender „spezifischer“ Zytologie begrenzt bleiben.
- Für die Stanzbiopsie konnten bei standardisierter Technik (s.u.) Sensitivitäten von 85–98 % und gute Reproduzierbarkeit erreicht werden (209, 225, 276, 306) (LOE 3b–3a).
- Für die Vakuumbiopsie konnten bei standardisierter Technik Sensitivitäten von 98 % und mehr und gute Reproduzierbarkeit erreicht werden [1–6] (70, 83, 194, 204, 205, 245, 425, 432) (LOE 3b–3a).

### 4.11.3 Qualitätssicherung

In den Standards des American College of Radiology (ACR) 1997 sind erstmalig Voraussetzungen für die Qualitätssicherung bei Mammainterventionen genannt. Sie betreffen einerseits die technische Qualitätssicherung der mammographischen Stereotaxie, andererseits die Dokumentation der Untersuchung (bildliche Dokumentation), der korrekten Nadellage, Ergebnisdokumentation, Dokumentation von Problemen und auch Nachkontrollen der Patienten. Des Weiteren sind minimale Voraussetzungen für die Ausbildung des Untersuchers und eine – allerdings sehr geringe – Anzahl jährlicher Untersuchungen zum Erhalt der Expertise benannt. Zur Qualitätssicherung der Stanzbiopsie gibt es Untersuchungen betreffend optimale Nadeldicke und Zahl der Stanzen (70, 204). Vergleichbare Qualitätsempfehlungen sind vom Ausschuss Mammadiagnostik der DRG erarbeitet.

Für die Qualitätssicherung bei Vakuumbiopsie liegt eine freiwillige Qualitätssicherung von Anwendern des „Mammotome“ vor (117, 190).

Für MRT-gesteuerte Interventionen wurde durch die Mitglieder der AG Mammadiagnostik der DRG im Jahr 2006 im Konsens eine qualitätsgesicherte Vorgehensweise (Vakuumbiopsie, Lokalisation) erarbeitet.

Unverzichtbar ist bei allen Methoden die nochmalige Korrelation des Biopsieergebnisses mit der Bildgebung (nach EU-Leitlinien und ACR-Standards), um nicht-repräsentative Entnahmen zu erkennen. Unklare Befunde bedürfen einer interdisziplinären Besprechung. Erst nach Sicherstellung einer repräsentativen Entnahme darf eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Liegt diese nicht vor, ist eine Wiederholung oder offene Biopsie unverzichtbar.

#### 4.11.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend bedarf die perkutane interventionelle Gewebsgewinnung einer sorgfältigen Qualitätssicherung auf verschiedenen Ebenen. Gute Reproduzierbarkeit und Treffsicherheit sind für Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie berichtet, während diese bei FNB problematisch sind. Eine Ausarbeitung der Qualitätsstandards erfolgt für Stanzbiopsien und Vakuumbiopsien. Jeder abzuklärende Befund ist mit der entsprechend effektivsten Methode histologisch zu verifizieren. Die Basis für die Datenlage zum Einsatz der stereotaktischen Vakuumbiopsie im Vergleich zur stereotaktischen Stanzbiopsie beruht auf dem Evidenzbericht des ÄZQ 2007 [7]. Hintergrund der Empfehlung,  $\geq 4$  Stenzen zu entnehmen sind die folgenden Arbeiten [8] LOE 3b, [9] LOE 3b; [10] LOE 3b; [11] LOE 3b, [12] LOE 3b. In Abhängigkeit vom Befund kann eine zusätzliche sonographische Präparatkontrolle erforderlich sein: [13] LOE 3b, [14] LOE 3b. Ein Follow-up nach interventioneller Gewebentnahme (ausgenommen B4- und B5-Befunde) sollte nach 6 Monaten erfolgen [15] LOE 3b, [16] LOE 3b, [17] LOE 3b, [18] LOE 3b.

#### Statement

Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Perkutane Interventionen sollen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden.

**LOE 3a, Leitlinienadaptation [19–22], GCP, Empfehlungsgrad A**

Die FNB kann nicht als Standardmethode empfohlen werden.

**Leitlinienadaptation [19, 21, 22], Empfehlungsgrad B**

Die interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll erfolgen bei: mammographischen Befunden BI-RADS IV und V und/oder sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRM-BI-RADS IV oder V.

**LOE 3a, Leitlinienadaptation [19, 21], Empfehlungsgrad A**

Bei der interventionellen, vorzugsweise sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten  $\geq 4$  Proben bei  $\leq 14$  G entnommen werden.

**LOE 3b [23, 24], Empfehlungsgrad B**

Bei Vorliegen von Mikrokalk sollte vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden.

**LOE 3a, Evidenzreport 2007 [7], Empfehlungsgrad B**

Die Vakuumbiopsie sollte auch bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung eingesetzt werden.

#### **GCP, Empfehlungsgrad B**

Die stereotaktische Vakuumbiopsie soll standardisiert erfolgen. Der Zugangsweg und die Nadelpositionierung („stroke margin“) sind zu dokumentieren. Zur Dokumentation der korrekten Nadelpositionierung sind erforderlich: Drei Projektionen nativ, zwei Projektionen vor Nadeleinschuss sowie zwei Projektionen nach Biopsie. Es sollten  $\geq 12$  Proben bei Verwendung einer 11-G-Nadel gewonnen werden. Bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erbringen.

Eine Präparat-Radiographie, die zur Dokumentation des Biopsieerfolges notwendig ist, soll in Vergrößerungstechnik durchgeführt werden. Ein technischer Erfolg liegt bei Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile vor. In Abstimmung mit dem jeweiligen Pathologen kann die Identifizierung der Mikrokalk enthaltenden Zylinder sinnvoll sein. Nach der Gewebeentnahme durch Vakuumbiopsie (spätestens am folgenden Arbeitstag) soll eine Mammographie der biopsierten Brust in 2 Ebenen erfolgen.

#### **Leitlinienadaptation [19, 21], Empfehlungsgrad A**

Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerten Gewebesentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen.

#### **Leitlinienadaptation [19–21, 25, 26], Empfehlungsgrad A**

Bei histopathologisch benignem Befund sollte eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Modalität nach 6 Monaten erfolgen.

#### **Leitlinienadaptation [21, 26], Empfehlungsgrad B**

## Literatur

- [1] AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft. Empfehlungen zur MR-Mammographie. RöFo 2005;177: 474-475.
- [2] AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft. Empfehlungen zur MR-gestützten Interventionen der Mamma.
- [3] Liberman L, Bracero N, Morris E, Thornton C, Dershaw DD. MRI-Guided 9-Gauge Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Initial Clinical Experience. AJR 2005;185: 183-193.
- [4] Orel SG, Rosen M, Mies C, Schnall MD. MR-Imaging-guided 9-gauge Vacuum-assisted Core-needle Breast Biopsy: Initial Experience. Radiology 2005;238: 54-61.
- [5] Perlet C, Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselman J, Anderson I, Taourel P. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. Cancer 2006;106: 982-990.
- [6] Viehweg P, Bernerth T, Kiechle M, Buchmann J, Heinig A, Koelbl H, Laniado M, Heywang-Köbrunner SH. MR-guided intervention in women with a family history of breast cancer. Eur J Radiol 2006;57: 81-89.
- [7] Nothacker M, Leigemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.

- [8] Memarsadeghi M, Pfarl G, Riedl C, Wagner T, Rudas M, Helbich TH. Die Wertigkeit der 14-Gauge Ultraschall-gezielten Stanzbiopsie bei Brustläsionen: Eigene Resultate im Vergleich mit der Literatur. *Fortschr RÖ* 2003;175:374-380.
- [9] Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Tartsch M, Kuchar I, Magener A, Bautz W. Sonographisch gezielte Stanzbiopsie: Wie viele Biospiezyylinder sind notwendig? *Fortschr RÖ* 2003;175:94-98.
- [10] Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of Sonographically Guided 14-Gauge Core-Needle Biopsy: Results of 715 consecutive Breast Biopsies with at Least Two-Year Follow-up of Benign Lesions. *J Clin Ultrasound* 2005;33:47-52.
- [11] de Waal JC, Prechtel K, Weitz J, Stauffer F, Pankratz-Hauer M, Nerlich A. Möglichkeiten und Grenzen der Mammadiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der perkutanen Stanzbiopsie. *Ultraschall in Med* 2006;27:456-461.
- [12] Sauer G, Demssler H, Strunz K, Helms G, Rimmel E, Koretz K, Terinde R, Kreienberg R. Ultrasound-Guided Large-core needle biopsies of breast lesions: analysis of 962 cases to determine the number of samples for reliable tumour classification. *British Journal of Cancer* 2005;92:231-235.
- [13] Mesurole B, El-Khoury M, Hori D, Phancao J-P, Kary S, Kao E, Fleischer D. Sonography of Postexcision Specimens of Nonpalpable Breast Lesions: Value, Limitations, and Description of a Method *AJR* 2006;186:1014-1024.
- [14] Kohler J, Krause B, Grunwald S, Thomas A, Kohler G, Schwesinger G, Schimming A, Jager B, Paepke S, Ohlinger R. Ultrasound and Mammography Guided Wire Marking of Non-Palpable Breast Lesions: Analysis of 741 Cases. *Ultraschall Med* 2007;28:283-290.
- [15] Mendelson EB. Evaluation of the postoperative breast. *Radiol Clin North Am.* 1992;30:107-38.
- [16] Wersbe A, Xydeas T, Clauss T, Dietz K, Belka C, Fersis N, Claussen CD, Müller-Schimpfle M. Quantitative assessment of therapy related effects after breast conserving therapy with dynamic MRI of the breast *RöFo* 2001;173:1109-17.
- [17] Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False-negative Core Needle Biopsies of the Breast An Analysis of Clinical, Radiologic, and Pathologic Findings in 27 Consecutive Cases of Missed Breast Cancer. *Cancer* 2003; 97(8):1824-1831.
- [18] Birrenbach S, Miller S, Stern W, Xydeas T, Pietsch-Breitfeld B, Belka C, Fersis N, Claussen CD, Müller-Schimpfle M. Clinical value of mammography, ultrasound and MR imaging during the first year after breast conserving therapy of breast cancer *RöFo* 2004;176:1423-30.
- [19] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*, ed 1. München, Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- [20] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [21] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [22] NICE. Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. UK, NICE, (<http://www.nice.org.uk>), 2006.
- [23] Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Result of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2004;33:47-51.
- [24] Fishman J, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez M, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: How many specimens are necessary? *Radiology* 2003; 226:779-782.

- [25] NBCC National Breast Cancer Centre. Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms., ed 2nd. Camperdown, Australia, National Breast Cancer Centre, ([www.nbcc.org.au](http://www.nbcc.org.au)), 2006.
- [26] NICE. Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions. UK, NICE, <http://www.nice.org.uk/IPG156>, 2006.

## 4.12 Exzisionsbiopsie

*T. Kühn, K.-D. Schulz, P. Schmidt-Rhode, U. Liebeskind, S. Leinung, M. Marx, G. Bonatz, U.-S. Albert, K. Goerke*

Ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm ist nur dann erfolgreich, wenn erfahrene und trainierte Operateure für die notwendigen operativen Maßnahmen zur Verfügung stehen. Dabei ist der Operateur Teil eines interdisziplinären Teams und arbeitet eng mit Spezialisten aus den Gebieten der bildgebenden Diagnostik, der Pathologie, der Radiotherapie, der gynäkologischen Onkologie und der medizinischen Informatik zusammen.

Der nachfolgende Text orientiert sich an den Europäischen Leitlinien für Qualitätssicherung im operativen Management von mammographisch detektierten Läsionen der European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis [1, 2]. Durch die Festlegung von Qualitätszielen und die Definition von klinischen Pfaden soll eine flächendeckend reproduzierbare Qualität im chirurgischen Management von auffälligen Brustläsionen gewährleistet werden. Dabei liegt die Verantwortung für das Erreichen der operativen Qualitätsziele nicht allein beim Operateur [3].

Die wichtigste Aufgabe des Operateurs besteht darin, suspekte Läsionen onkologisch korrekt und mit möglichst gutem kosmetischem Ergebnis zu entfernen. Die spätere bildgebende Überwachbarkeit soll dabei so wenig wie möglich beeinträchtigt werden. Grundsätzlich sollen auffällige Herdbefunde minimalinvasiv abgeklärt werden. Die diagnostische, offen-chirurgische Exzisionsbiopsie kann durchgeführt werden, wenn aus technischen Gründen oder auf Wunsch der Patientin eine stanzbiopsische Abklärung nicht möglich ist.

Wichtige Voraussetzung für eine gute operative Qualität ist die klare begriffliche Festlegung des Operationszieles:

Unter *diagnostischer Exzisionsbiopsie* wird die offen chirurgische Gewebeentnahme verstanden, deren Zielsetzung in der Materialgewinnung für die histologische Untersuchung liegt. Diagnostische Exzisionsbiopsien werden nur dann durchgeführt, wenn eine minimalinvasive Abklärung nicht möglich ist. Ziel ist die Entnahme einer repräsentativen Gewebemenge, die in der Regel nicht mehr als 30 g betragen sollte.

Unter *therapeutischer Exzisionsbiopsie* wird die offen-chirurgische Resektion eines definitiven (meist histologisch gesicherten) Herdbefundes verstanden. Ziel ist in jedem Fall die komplette Entfernung der Läsion mit tumorspezifischen Resektionsgrenzen (z.B. Fibroadenom, DCIS). Bei malignen Befunden sollte die Resektion in segmentaler Ausrichtung durchgeführt werden, vor allem wenn es sich um ein DCIS oder ein assoziiertes DCIS handelt.

Bei hochgradigem Malignitätsverdacht kann die diagnostische mit der therapeutischen Zielsetzung kombiniert werden (diagnostisch-therapeutische Exzisionsbiopsie), wenn bei ausreichendem Gewebevolumen keine kosmetische Einschränkung durch die erweiterten Resektionsgrenzen erwartet werden muss und die erwartete Gesamtzahl an operativen Eingriffen dadurch reduziert werden kann.

Der Operateur sollte vollständig in die Abklärung von Screening-detektierten Läsionen eingebunden werden. Er/sie sollte die Patientin möglichst frühzeitig präoperativ sehen und klinisch untersuchen, um operationsrelevante Fragestellungen gegebenenfalls bereits präinterventionell interdisziplinär diskutieren zu können. Diese Fragestellungen betreffen das Wiederauffinden von sehr kleinen Herden nach interventioneller Abklärung und das Verhältnis zwischen der Ausdehnung einer Läsion und der Brustform und -größe. Dabei muss die Möglichkeit einer zusätzlichen feingeweblichen Abklärung für die optimale Planung des Resektionsvolumens ebenso bedacht und geplant werden wie eventuelle onkoplastische Eingriffe. Ist eine diagnostische Exzisionsbiopsie vorgesehen, sollte die Frage einer rein diagnostischen versus einer diagnostisch-therapeutischen Exzision bei hochgradigem Malignitätsverdacht und ausreichender Gewebereserve diskutiert werden. Die Frage der Notwendigkeit eines axillären Stagings sollte präoperativ interdisziplinär festgelegt werden.

Im Falle von malignen Läsionen sollte die Gesamtzahl an operativen Eingriffen minimiert werden. Dies ist nur durch eine frühzeitige und möglichst präinterventionelle interdisziplinäre Diskussion möglich. Mindestens 70 % aller abklärungsbedürftigen Herdbefunde sollten präoperativ abgeklärt werden. Bei diagnostischen Exzisionsbiopsien sollte das Verhältnis von benignen zu malignen Befunden nicht über 1:2 liegen.

**Die Exzision des Stichkanals nach minimalinvasiver Biopsie wird, im Gegensatz zur Stufe-3-Leitlinie 2003 [3], nicht mehr explizit empfohlen.** Hintergrund ist die durchgeführte Evidenzrecherche zur Fragestellung des Nutzens der Exzision des Stichkanals zur Vermeidung von Tumorzellverschleppung [4]. Die in der Literatur beschriebenen Lokalrezidive traten alle bei Patientinnen auf, die nicht adjuvant bestrahlt worden waren (LOE 2c–4). Bezüglich der Indikation zur postoperativen Radiotherapie wird auf die aktualisierte Stufe-3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (<http://www.awmf-leitlinien.de>) verwiesen.

Bei Screening-detektierten Läsionen handelt es sich in der Regel um nicht tastbare Veränderungen. Daher ist eine präoperative bildgesteuerte Markierung (in der Regel Drahtmarkierung) erforderlich. Als bildgebende Techniken können die Mammographie, die Sonographie und die MRT zur Anwendung kommen. Grundsätzlich sollte der einfachsten Technik der Vorzug gegeben werden. Operateure sollten in der Sonographie geschult sein, um das Auffinden sonographisch erkennbarer Läsionen durch intraoperative Sonographie zu erleichtern. Bei Drahtmarkierungen ist zu fordern, dass die Drahtspitze nicht mehr als 10 mm von der abklärungsbedürftigen Struktur entfernt liegt.

Die adäquate Entfernung der Zielläsion ist durch intraoperative Präparat-Sonographie oder -Radiographie zu belegen (LOE 3b [5–8]). Dabei sollte möglichst das Ver-

fahren gewählt werden, das für die Drahtmarkierung verwendet wurde. In Ausnahmefällen (z.B. MRT-Markierung) muss eine postoperative bildgebende Kontrolle der Brust durchgeführt werden. Eine bildgebende Kontrolle ist auch dann erforderlich, wenn die Zielläsion in der intraoperativen bildgebenden Untersuchung nicht oder nur fraglich erfasst wurde.

Das Exzidat muss eindeutig (in 3 Dimensionen) topographisch markiert werden, um auch nachträglich eine Zuordnung der Präparatränder zu der Wundhöhle und damit eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen. Die Markierung sollte einheitlich auf der Basis einer institutsinternen Festlegung erfolgen.

Schnell- und Gefrierschnitte sind in der Regel für die Beurteilung von nicht palpablen Gewebeveränderungen in der Brust ungeeignet. In seltenen Fällen kann sich intraoperativ doch ein lokalisierter, tastbarer Befund nachweisen lassen, der eine Schnellschnittuntersuchung ermöglicht und dann die einzeitige Fortführung der Operation erlaubt.

Voraussetzung für die Schnellschnittuntersuchung sind 2 Kriterien:

1. Die Läsion ist palpabel
2. Der Herdbefund ist groß genug (in der Regel mind. 1 cm)

Der Operateur sollte vermeiden, in eigener Initiative entfernte Gewebeproben aufzuschneiden, bevor nicht eine makroskopische Beurteilung durch den Pathologen erfolgt ist.

Die Vermeidung von kosmetischen Problemen muss in die operative Entscheidung einbezogen werden. Gerade bei diagnostischen Exzisionsbiopsien müssen Länge und Lokalisation der Inzision diesem Aspekt gerecht werden. Bei therapeutischen Exzisionen die bei gesicherter Malignität oder hochgradigem Verdacht darauf durchgeführt werden, steht der onkologische Aspekt im Vordergrund. Dabei sollte der ausreichende Zugang zum Tumor mit dem Ziel von adäquaten Resektionsgrenzen prioritär sein und nicht zugunsten von ästhetischen Aspekten aufgegeben werden (z.B. Tunnelung aus kosmetischen Gründen).

Das chirurgische Vorgehen bei histologisch gesicherten malignen Läsionen erfolgt in Anlehnung an die aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (<http://www.awmf-leitlinien.de>).

## Statements

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammographisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Das Operationsziel (diagnostisch, therapeutisch) sollte eindeutig definiert werden.

### **Leitlinienadaptation [1, 3], Empfehlungsgrad A**

Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand  $\leq 1$  cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein.

### **LOE 3b, Leitlinienadaptation [1, 3], Empfehlungsgrad A**

Die präoperative Markierung und der bildgebende Nachweis einer adäquaten Resektion sollen bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen.

**LOE 3b, Leitlinienadaptation [1, 3, 9], Empfehlungsgrad A**

Die Exzision ausschließlich sonographisch detektierter Befunde soll durch eine intraoperative Präparat-Sonographie kontrolliert werden.

**LOE 3b, Leitlinienadaptation [2, 3, 10], Empfehlungsgrad A**

Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.

**Leitlinienadaptation [2, 3, 11], Empfehlungsgrad A**

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- Die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel.
- Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm).

**Leitlinienadaptation [1, 3, 12], Empfehlungsgrad A**

## Literatur

- [1] O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wol C, Rochard F, Rutgers E, Roberts P, Mattheim W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for official publication of the European Communities, 2006, pp 315-320.
- [2] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [3] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt, 2003.
- [4] Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [5] Rosen P, Synder S, Robbins G. Specimen radiography for nonpalpable breast lesions found by mamography: procedures and results. *Cancer* 1974;34:2028-2033.
- [6] Mesurolle B, El-Khoury M, Hori D, Phanco J, Kary S, Kao E, Fleiszer D. Sonography p postexcision specimens of nonpalpable breast lesions: Value, limitations, and description of a method. *AJR* 2006;186:1014-1024.
- [7] Ohlinger R, Heyer H, Thomas A, Paepke S, Warm H, Klug U, Frese H, Schulz K, Schimming A, Schwesinger G, Kohler G, Wodny M, Kohlmann T, Grunwald S. Non-palpable breast lesions in asymptomatic women: diagnostic value of initial ultrasonography and comparison with mammography. *Anticancer Res* 2006;26:3943-3955.
- [8] Kohler J, Krause B, Grunwald S, Thomas A, Kohler G, Schwesinger G, Schimming A, Jager B, Paepke S, Ohlinger R. Ultrasound and mammography guided wire marking of non-palpable breast lesions: Analysis of 741 cases. *Ultraschall Med* 2007.

- [9] NBCC National Breast Cancer Center. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer., ed i Soruce. Australia, NBCC National Breast Cancer Center (<http://www.nbcc.org.au>), 2001.
- [10] NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, (<http://www.nccn.org>), 2007.
- [11] Carlson R, Anderson B, Burstein H: NCCN Breast Cancer Clinical practice guidelines in Oncology. USA, National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>), 2005.
- [12] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq J, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly C, Cserni G, Decker K, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston C, Eusebi V, Faverly D, Heikkila P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miquel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafari B, Tanous A, Thorstenson S, Zozoya E, Wells C. Quality assurance guidelines for pathology: open biopsy and resection specimens.; in Wells C (ed): European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006, pp 257-311.

## 4.13 Mammapathologie

*A. Lebeau, H. Kreipe, W. Schlake*

### 4.13.1 Pathomorphologische Diagnostik

Der Erfolg eines Früherkennungsprogramms hängt in hohem Maße auch von der Qualität der pathomorphologischen Diagnostik ab. Zur Sicherung der Qualität empfiehlt sich eine standardisierte Bearbeitung und Begutachtung der Gewebeproben mit vollständiger Dokumentation der klinisch relevanten Parameter entsprechend international anerkannten Klassifikationen sowie Graduierungs- und Scoring-Systemen.

Zu diesem Zweck wurde eine „Anleitung Mammapathologie“ erarbeitet, die im Anhang (s. Kap. 10) vollständig dargestellt ist und der Vereinheitlichung der Befunderhebung dient. Sie orientiert sich an international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen, unter anderem an den „Quality assurance guidelines for pathology“ der „European guidelines for quality assurance in mammography screening“ [1, 2], den „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“ sowie den „NHSBSP guidelines for pathology reporting in breast disease“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) [3, 4], UK, sowie dem „Protocol for pathology reporting on breast cancer“ des College of American Pathologists (CAP) [5].

Voraussetzung für eine exakte pathomorphologische Diagnostik ist eine gut organisierte Kommunikation und Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen. Essenzieller Bestandteil ist die Mitteilung relevanter Patientendaten, Vorbefunde und weiterer Informationen (Vorliegen einer Schwangerschaft, klinische/radiologische Merkmale der abklärungsbedürftigen Auffälligkeiten etc.).

Für eine möglichst exakte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- oder Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen. Hierzu zählt, dass das

Operationsmaterial ohne vorherige Gewebeernte durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden ist. Die Gewebefixation erfolgt in 4%igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 48 h.

Bei der Abklärung von mammographisch auffälligem Mikrokalk ist die Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren erforderlich (Vorlage einer Präparat-Radiographie).

Bei der histopathologischen Begutachtung der Stanz- und Vakuumbiopsien kommt die B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), UK [3], und der E. C. Working Group on breast screening pathology [1] zur Anwendung. Die Hauptdiagnose wird dabei einer der 5 Kategorien zugeordnet: B1 (nicht verwertbar/Normalgewebe), B2 (benigne), B3 (benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial), B4 (malignitätsverdächtig) oder B5 (maligne).

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen. Wegen der bevorzugten interventionellen Abklärung auffälliger klinisch-radiologischer Befunde sollte eine intraoperative Dignitätsbeurteilung im Schnellschnitt nur ausnahmsweise erfolgen. Läsionen, die im Rahmen eines Früherkennungsprogramms entdeckt werden, sind für eine Schnellschnittdiagnostik in der Regel nicht geeignet. Eine Schnellschnittdiagnose an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, wird nicht empfohlen.

Beim Nachweis eines nichtinvasiven (DCIS) oder invasiven Karzinoms ist die umfassende Bestimmung und Dokumentation der klinisch relevanten Parameter nach international anerkannten Standards entscheidend für die Erarbeitung einer angemessenen Therapie. Zu den relevanten Parametern zählen: histologischer Typ, Grading, Tumorgröße, Resektionsrand-Status einschl. Sicherheitsabständen, das Vorliegen weiterer Tumorherde und der immunhistochemische Hormonrezeptor-Status (ER, PgR). Im Falle eines invasiven Karzinoms sind außerdem das Vorliegen einer peritumorale Gefäßinvasion, die pTNM-Klassifikation und der HER-2-Status anzugeben.

#### 4.13.2 Bestimmung des HER-2-Status

Zugelassene Verfahren zur Bestimmung des HER-2-Status sind die Immunhistochemie zum Nachweis einer Proteinüberexpression sowie die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) zum Nachweis der Genamplifikation. Bei HER-2-Überexpression (IHC-Score 3+) oder -Genamplifikation kann seit Mai 2006 der monoklonale Antikörper Trastuzumab auch in der adjuvanten Situation beim invasiven Mammakarzinom therapeutisch eingesetzt werden. Die verlässliche Bestimmung des HER-2-Status ist daher für alle invasiven Mammakarzinome unabdingbar. Aus diesem Grund wurden die genannten diagnostischen Methoden einer Evidenzbewertung im Hinblick auf ihre diagnostische Testgüte unterzogen (Evidenzbericht 2007).

Als Referenzstandard für die externe Validität wurde in der Evidenzbewertung zunächst das Ansprechen auf die Trastuzumab-Therapie festgelegt. Die Bewertung ergab, dass die 4 eingeschlossenen Studien für die Festlegung eines der Tests (IHC oder FISH) als Goldstandard nicht ausreichend sind [6–9]. Hierfür sind zusätzliche prospektive Studien im Hinblick auf das Ansprechen von Trastuzumab dringend erforderlich, insbesondere mit den jetzt gebräuchlichen, kommerziellen Antikörpern und Testkits.

Für den weiteren Vergleich der HER-2-Bestimmungsmethoden wurde dennoch aus methodischen Gründen ein Testverfahren als Referenzstandard festgelegt. Dementsprechend wurde die FISH als Bezugsgröße bestimmt. Die Methoden wurden einer Analyse in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit und ihre Konkordanz unterzogen. Dabei wurden IHC und CISH jeweils mit FISH verglichen. Darüber hinaus wurde die Frage nach der Übereinstimmung der HER-2-Bestimmung an der Stanzbiopsie im Vergleich zum Tumorexzidat analysiert, da beim Mammakarzinom eine systemische Therapie zunehmend primär, d.h. präoperativ (neoadjuvante systemische Therapie) eingesetzt wird.

Im Vergleich von FISH und Immunhistochemie (IHC) stellt die FISH die leichter reproduzierbare Methode dar (Interobserver- und Interlabor-Objektivität). Werden Referenzlabors verglichen, so zeigt sich auch für die IHC ein gutes objektives Potenzial bei entsprechender Standardisierung der Testung. Das CISH-Verfahren erscheint gut reproduzierbar, allerdings liegen hierzu bislang nur relativ wenige Daten vor.

In der Bewertung der Methoden-Konkordanz ist die Übereinstimmung zwischen dem IHC-Score 3+ und einem positiven FISH-Ergebnis von besonderem Interesse. Für den HercepTest liegen im Vergleich die meisten Daten vor, sodass hier von einem relativ stabilen Ergebnis ausgegangen werden kann. Die gepoolte Konkordanzrate zwischen dem HercepTest-Score 3+ und einem pos. FISH-Ergebnis beträgt 88 % (1723/1963). Allerdings zeigt sich für den HercepTest wie für die verschiedenen Antikörper, die nicht Teil eines Testkits sind, eine deutliche Streubreite der Ergebnisse. Wahrscheinliche methodische Einflussfaktoren sind u.a. Gewebefixation und Antikörperdemaskierung (für Antikörper, die nicht Teil eines standardisierten Testkits sind).

Gemäß derzeitigem Kenntnisstand kann ein IHC-Score 3+ am Resektat auch bei negativem FISH-Ergebnis als positiv gewertet werden. Für das Ansprechen von Tumoren mit einem IHC-Score 3+ und einem negativen FISH-Resultat liegen Daten von vier Patientinnen vor, die zeigen, dass bei einer starken Rezeptorüberexpression ein Therapieansprechen auch ohne Genamplifikation möglich ist [7, 9]. Bei zwei der vier Fälle lag eine Polysomie des Chromosoms 17 vor [9].

Die geringe Konkordanz zwischen einem FISH-positiven Resultat und einem IHC-Score 2+ ist bekannt und bestätigt sich.

Es besteht eine exzellente Konkordanz von FISH zu CISH mit Kappa-Werten von 0,81–1,0 (im Mittel 0,90), d.h. für die Diskriminierung Amplifikation ja/nein sind das CISH-Verfahren und das FISH-Verfahren als gleichwertig zu betrachten. Die Sensitivität der CISH in Bezug auf die FISH beträgt 97–100 %, die Spezifität 94–100 % (Anmerkung: Angaben aus 5 Studien [24]). Die Übereinstimmung von FISH und

CISH bei IHC-Score 2+ beträgt 93,5 % (gepoolte Daten). Das spricht für eine gute Detektionsrate von CISH auch im Low-level-Bereich, da bei IHC-Score 2+ die meisten Low-level-Amplifikationen zu finden sind. Dennoch ist die Konkordanz in diesem Bereich am schlechtesten.

Die diagnostische Gleichwertigkeit der HER-2-Bestimmung an Stanzbiopsie und Tumorexzidat ist aufgrund einer uneinheitlichen Datenlage nicht gesichert, sodass weitere Studien dringend erforderlich sind. Die Verwendung des immunhistochemischen HER-2-Status an der Stanzbiopsie als Entscheidungsgrundlage für die Trastuzumab-Therapie lässt sich derzeit nur empfehlen, wenn für die jeweilige Institution belegt ist, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Kappa-Wert  $> 0,81$  oder Konkordanz  $\geq 95$  %). Außerdem muss sichergestellt sein, dass artifiziell verändertes Gewebe (Rand-, Retraktions- oder Quetsch-Artfakte) von der Beurteilung ausgeschlossen ist [10, 11].

### 4.13.3 Zusammenfassung

Die Qualität der pathohistologischen Diagnostik trägt wesentlich zum Erfolg eines Früherkennungsprogramms bei. Zur Sicherung der Qualität sollte eine standardisierte Bearbeitung und Begutachtung der Gewebeproben mit vollständiger standardisierter Dokumentation der klinisch relevanten Parameter entsprechend den dargestellten Empfehlungen erfolgen.

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und des HER-2-Status muss die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein [10, 11]. Unter dieser Voraussetzung können Immunhistochemie, FISH und CISH zur HER-2-Diagnostik eingesetzt werden. Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER-2-Bestimmung lässt sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Die Anwendung folgt dabei exakt den Angaben des Herstellers.

Um die Zuverlässigkeit der Hormonrezeptor- und HER-2-Bestimmung sicher zu stellen, wird ausdrücklich die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen empfohlen (mind. einmal pro Jahr), z.B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. (ER, PgR, HER-2) oder PEER-Review.

**Statements**

Bei der histopathologischen Begutachtung minimalinvasiver Biopsien ist die Hauptdiagnose einer der 5 Kategorien der B-Klassifikation zuzuordnen.

**Leitlinienadaptation ([1, 4], Empfehlungsgrad A)**

Das Operationsmaterial soll topographisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden.

**Leitlinienadaptation [2, 12, 13], Empfehlungsgrad A**

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- Die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel.
- Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm).

**Leitlinienadaptation [2, 13, 14], Empfehlungsgrad A**

Bei der Dokumentation der pathomorphologischen Begutachtung eines DCIS sind anzugeben:

**Leitlinienadaptation [2, 12, 15], Empfehlungsgrad A:**

- a) Grading unter Berücksichtigung von Kerngrad und Komedonekrosen mit Angabe des Graduierungsschemas gemäß WHO [15] oder Van Nuys-Klassifikation [16]
- b) Tumorgöße in metrischen Maßen: mm/cm
- c) Resektionsrandstatus: Angabe des Abstandes zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)
- d) Hormonrezeptorstatus (ER/PR)

Bei der Dokumentation der pathomorphologischen Begutachtung eines invasiven Karzinoms sind anzugeben:

**LOE 3b-2a, Leitlinienadaptation [2, 11, 12, 17–20], Empfehlungsgrad A:**

- a) Histologischer Tumortyp nach WHO 2003 [15],
- b) Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings; Elston und Ellis 1991 [21]),
- c) Tumorgöße in metrischen Maßen (mm/cm)
- d) Vorliegen weiterer Tumorherde
- e) Resektionsrandstatus: Angabe des Abstandes zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)
- f) Vorliegen einer peritumoralen Gefäßinvasion
- g) pTNM-Klassifikation,
- h) Hormonrezeptorstatus (ER/PR, im Fall der therapeutischen Konsequenz)
- i) HER-2-Status.

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits am Gewebe der Stanz- oder Vakuumbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben, wobei Summationsscores unter Nennung des Verfahrens (Allred (Quick)-Score [22], immunreaktiver Score nach *Remmele* und *Stegner* [23] gebildet werden können.

**GCP, Empfehlungsgrad A**

Der Nachweis der HER-2-Positivität ist definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Proteinüberexpression mit einem Score 3+ oder einer mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesenen Genamplifikation.

**LOE 3b, Evidenzbericht 2007 [24], Empfehlungsgrad A**

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und des HER-2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Das beinhaltet die interne Test-Validierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige, erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen.

**Leitlinienadaptation [10, 11], GCP, Empfehlungsgrad A**

## Literatur

- [1] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006a; 4th: 221-256.
- [2] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006b; 4th: 256-311.
- [3] NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. NHS Cancer Screening Programmes, Sheffield 2001.
- [4] NHSBSP, Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. Pathology reporting of breast disease. NHS Screening Programmes and The Royal College of Pathologists, Sheffield 2005.
- [5] Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL, for the members of the cancer committee. College of American Pathologists (CAP) Protocol for pathology reporting on breast cancer. [http://www.cap.org/apps/docs/cancer\\_protocols/2005/breast05\\_pw.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/breast05_pw.pdf). 2005. College of American Pathologists.
- [6] Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, Panageas KS, Arroyo C, Valero V, Currie V, Gilewski T, Theodoulou M, Moynahan ME, Moasser M, Sklarin N, Dickler M, D'Andrea G, Cristofanilli M, Rivera E, Hortobagyi GN, Norton L, Hudis CA. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-2595.

- [7] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-726.
- [8] Mass RD, Press MF, Anderson S, Cobleigh MA, Vogel CL, Dybdal N, Leiberman G, Slamon DJ. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 240-246.
- [9] Hofmann M, Stoss O, Gaiser T, Kneitz H, Heinmoller P, Gutjahr T, Kaufmann M, Henkel T, Ruschoff J. Central HER2 IHC and FISH analysis in a trastuzumab (Herceptin(R)) Phase II monotherapy study: assessment of test sensitivity and impact of chromosome 17 polysomy. *J Clin Pathol* 2007.
- [10] Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, Vogel CL, Goldstein LJ, Somlo G, Gradishar WJ, Hudis CA, Jahanzeb M, Stark A, Wolff AC, Press MF, Winer EP, Paik S, Ljung BM. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 (suppl 3): S1-22.
- [11] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van d V Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-145.
- [12] Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, USA 2005.
- [13] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1 ed. München: Zuckschwerdt, München 2003.
- [14] O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wol C, Rochard F, Rutgers E, Roberts P, Mattheim W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th ed. Luxembourg: Office for official publication of the European Communities; 2006: 315-320.
- [15] WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Lyon: IARC Press, 2003; 9-112.
- [16] Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-1157.
- [17] The Association of Breast Surgery at BASO R C o S o E. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (suppl 1): 1-21.
- [18] UICC. TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss., Inc., New York 2002.
- [19] i Source National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. NHMRC, Australia 2001.
- [20] Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. ICSI, USA 2005.
- [21] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- [22] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-1481.

- [23] Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score. (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologie* 1987; 8: 138-140.
- [24] Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, Version 1.00 ed. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007: 1-273.

## 4.14 Fraueninformation

*U.-S. Albert, K.-D. Schulz, I. Naß-Griegoleit, J. Doherty, H. Schulte, V. Beck, A. Sängler, D. Alt*

Ein flächendeckendes, qualitätsgesichertes und fachübergreifendes Programm kann nur dann die Brustkrebssterblichkeit wirkungsvoll senken, wenn es von gesunden Frauen angenommen und genutzt wird (300). Hierbei spielt die „gender“-spezifische Information eine wesentliche Rolle, um interessierten Frauen eine individuelle Entscheidung zur Programmteilnahme zu ermöglichen.

In der Leitlinie werden verschiedene Methoden und Maßnahmen sowie spezielle und komplexe Situationen und Vorgehensweisen für Frauen mit unterschiedlichem Erkrankungsrisiko, verschiedenen Symptomen und Befunden angesprochen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität steht dabei im Mittelpunkt der Diskussion. Lebensqualität beinhaltet physische, psychische und soziale Teilaspekte. Sie gibt den Rahmen vor, in dem Entscheidungen zur Gesundheitserhaltung und -förderung von Frauen gefällt werden müssen.

Die Befähigung von Frauen zur informierten Entscheidung ist daher von der Bereitstellung sachkompetenter, qualifizierter, allgemeinverständlicher Informationen abhängig. Diese beschreiben den Nutzen und die Risiken der präventiven Maßnahmen für gesunde und betroffene Frauen (49, 197, 362). Gesunde oder betroffene Frauen, seien sie in Fraueninitiativen und Selbsthilfegruppen organisiert oder nicht, müssen die inhaltlich adäquate und qualifizierte Bereitstellung derartiger Fraueninformationen selbst in die Hand nehmen. Nur so können reale Bedürfnisse berücksichtigt und „Empowerment“ realisiert werden: Frauen werden unterstützt und befähigt, sich aktiv als Partnerin im Entscheidungsprozess für oder gegen medizinische Maßnahmen zu beteiligen. Eine partnerschaftliche informierte Entscheidungsfindung wird nur durch Wissensvermittlung erreicht (170, 295, 376, 379, 412, 415). Das Recht auf Information kann dabei als Menschenrecht verstanden werden („Conventions on Human Rights and Biomedicines“ Artikel 3, 4 und 10) (45, 168, 222, 303, 414, 419). Mit der Leitlinie Fraueninformation wurden die Empfehlungen des Europarates zur Entwicklung von Strukturen zur Beteiligung von Bürgern und Patienten im Entscheidungsprozess Gesundheit (No. R (2000) 5), die Empfehlungen zur methodischen Entwicklung von Leitlinien „on best medical practice“ (No. R (2001) 13) <http://www.coe.int>. aufgenommen und berücksichtigt (103). Die Leitlinie Fraueninformation zur Brustkrebs-Früherkennung gibt als Empfehlung den Korridor an, in dem die Erstellung qualifizierter und sachkompe-

tenter Informationsmaterialien erfolgen soll und ist integraler Bestandteil der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (7,364).

### Statements

Die Erstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsanforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Frauen durch eine verständliche Risikokommunikation (u.a. Angaben zu Häufigkeiten statt Relativprozent) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.

#### **Leitlinienadaptation [1, 2], GCP, Empfehlungsgrad A**

Information und Aufklärung dürfen sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nicht nur auf vorformulierte Texte beschränken, sondern bedürfen eines ärztlichen Informationsgesprächs, das die Präferenzen, die Bedürfnisse, die Sorgen und die Ängste der Frau berücksichtigt und eine partizipative Entscheidungsfindung für die informative Einwilligung erlaubt.

Im Mammographie-Screening sollen Information und Aufklärung der Frau primär schriftlich zur Verfügung gestellt werden, mit dem ergänzenden Hinweis auf die Möglichkeit eines Arztgesprächs im Einladungsschreiben.

#### **Leitlinienadaptation [1, 3], Patientenrechte, Empfehlungsgrad A**

### Literatur

- [1] Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Nass-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. Zentralbl Gynaekol 2003;125:484-493.
- [2] NHS Centre for Reviews and Dissemination. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. Plymouth, Latimer Trend & Company Ltd, 2000.
- [3] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.

## 5 Qualitätssicherung Diagnosekette „Brustkrebs-Früherkennung“

### 5.1 Qualitätssicherung Mammographie

*I. Schreer, H. Altland, J. Engel, D. Hölzel, M. Müller-Schimpfle*

#### 5.1.1 Strukturqualität

Der Einsatz der Mammographie im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung setzt die Einbindung in eine umfassende, fachübergreifende Versorgungskette voraus. Es ist die multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathohistologischer Begutachtung über die Vorgabe entsprechender Strukturen zu garantieren. Die Funktionsfähigkeit hängt wesentlich von einer fachübergreifenden Dokumentation und einem ebensolchen Datenmanagement ab. Eine vertragliche Absicherung der Kooperation ist empfehlenswert.

##### 5.1.1.2 Technische Ausstattung und Gerätequalität

Die apparativ-technischen Voraussetzungen an die Mammographie sind in Anlage I der Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 135 Abs. 2 SGB V zur kurativen Mammographie definiert (83) einschließlich der in Bezug genommenen Regelungen nach DIN EN 60336, DIN 6856-1, DIN V 6868-57, DIN V 6868-1052 sowie PAS 1054. Anlage II regelt die Anforderungen an eine Computer-gestützte Prüfung mit digitalisierten Mammographieaufnahmen an einem Bildwiedergabegerät („Prüfstation“), Anlage III die Auswertung der Beurteilung von Mammographieaufnahmen nach § 11 und Anlage IV die Beurteilung der schriftlichen und bildlichen Dokumentation bei der Überprüfung der ärztlichen Dokumentation nach § 12.

Die für Deutschland bindenden, in wesentlichen Inhalten den EPQC-Mammographie-Screening-Vorgaben entsprechenden DIN EN-Normen regeln die Abnahmeprüfung für Mammographiegeräte (DIN EN 61223-3-2), Grenzwerte für die Abnahmeprüfung (DIN EN 6868152), Festlegungen für die Sicherheit von Mammographiegeräten und mammographischen Stereotaxie-Einrichtungen (DIN EN 60601-2-45).

Abnahme- und Konstanzprüfung der Filmverarbeitung wird über DIN 6868 Teil 55 und DIN 6868 Teil 2 geregelt.

In der Neufassung der Röntgenverordnung vom 30. April 2003 sind die Qualitätssicherungsrichtlinien (QS-RL) in den §§ 16 und 17 und die Richtlinie für die Sachverständigenprüfungen geregelt.

Die Umsetzung der technischen Qualitätssicherung obliegt weiterhin den ärztlichen Stellen.

Für die Durchführung der Mammographie sind korrekte Belichtung, gute Kompression und exakte Positionierung erforderlich. Die Prüfung der korrekten Durchführung wird durch die Änderung der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und –therapie § 135 Abs. 2 des SGB V, Anlage 3 BMV/EKV, veröffentlicht am 29. März 2002 (83) geregelt. Zur Prüfung der korrekten Durchführung ist hierin eine Stichprobenprüfung anhand von 20 Fällen pro Anwender vorgesehen. Die Anforderungen an die im Bild dokumentierte Qualität entsprechen im Wesentlichen denen des EPQC.

### *5.1.1.3 Aus- und Fortbildung*

#### **Aus- und Fortbildung der medizinisch-technischen Radiologieassistenten (MTRA)**

Für die Umsetzung der Anforderungen betreffend Qualität der Durchführung gilt dasselbe wie für die Umsetzung der Anforderungen zur technischen Qualitätssicherung. Voraussetzung für die korrekte Durchführung von Mammogrammen ist eine hervorragende Ausbildung der MTRA und stetes Training. Nach EPQC wird empfohlen, dass MTRA, die Mammographien durchführen, mehr als 40 Mammographien pro Woche, also mehr als 2000 pro Jahr, durchführen. Des Weiteren brauchen MTRA eine spezielle Grundausbildung und regelmäßige Fortbildung, wobei für MTRA, die Screening-Mammogramme anfertigen, Grundausbildung aus 3 Tagen Theorie und 2–6 Wochen praktische Ausbildung empfohlen wird. Inhalte sollten sein: Gerätetechnik, Konstanzprüfung von Geräten, Film, Kassetten, Positionierung, Kompression, Aufnahme- und Entwicklungstechnik. Für Screeningprogramme werden zusätzlich Inhalte zur Schulung der psychosozialen Kompetenz, Training bezüglich organisatorischer Aspekte und bezüglich epidemiologischer Fragen erwartet.

Als Partner im Team eines Screeningprogramms oder Brustzentrums sind die MTRA für die Einhaltung der Qualitätsindikatoren verantwortlich. Mehr als 97 % der Frauen erhalten eine nach PGMI-Kriterien akzeptable Mammographie und fühlen sich während und nach der Untersuchung gut betreut, weniger als 3 % der Frauen sollten Wiederholungsaufnahmen erhalten, 100 % der Frauen sollten über die Methode informiert werden und die Rahmenbedingungen bis zur Befundübermittlung. Regelmäßige Fortbildung wird gefördert, im Minimum einmal jährlich eine spezielle Fortbildungsveranstaltung für bildgebende Mammadiagnostik.

#### **Ärztliche Fort- und Weiterbildung sowie Zertifizierung**

Zur Verbesserung der Befundungsqualität enthält die Vereinbarung, die für die kassenärztliche Versorgung und für die derzeitige diagnostische Mammographie gilt, Regelungen betreffend eine Grundzertifizierung (eine Prüfung, die von jedem in der kassenärztlichen Versorgung tätigen mammographierenden Radiologen oder Gynäkologen abzulegen ist). Die Prüfung besteht aus der Beurteilung von 50 Mammogrammen, wobei ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden

müssen. Des Weiteren ist festgeschrieben die Rezertifizierung alle 2 Jahre in Form einer erneuten Selbstüberprüfung sowie Teilnahme an regelmäßigen ärztlichen Fortbildungen in der Mammadiagnostik (CME-Zertifizierung).

Die European Society of Radiology (ESR) hat Curricula zur Aus- und Weiterbildung, hier der Spezialisierung in bildgebender Mammadiagnostik, veröffentlicht (01). Sie sehen neben einem sogenannten Kernttraining von mindestens 3 Jahren eine weitere Subspezialisierung in bildgebender Mammadiagnostik für die Dauer von 1 Jahr vor, um detailliertes theoretisches und praktisches Wissen für die jeweilige Subspezialität zu erwerben, außerdem klinische Erfahrungen in dieser Subspezialität sowie Ausbildung und Supervision für den Bereich der Interventionen. Die gesamten Empfehlungen für die theoretische und praktische Ausbildung sind in einem Syllabus zusammengefasst.

## 5.1.2 Prozessqualität

### 5.1.2.1 Algorithmus Mammographie

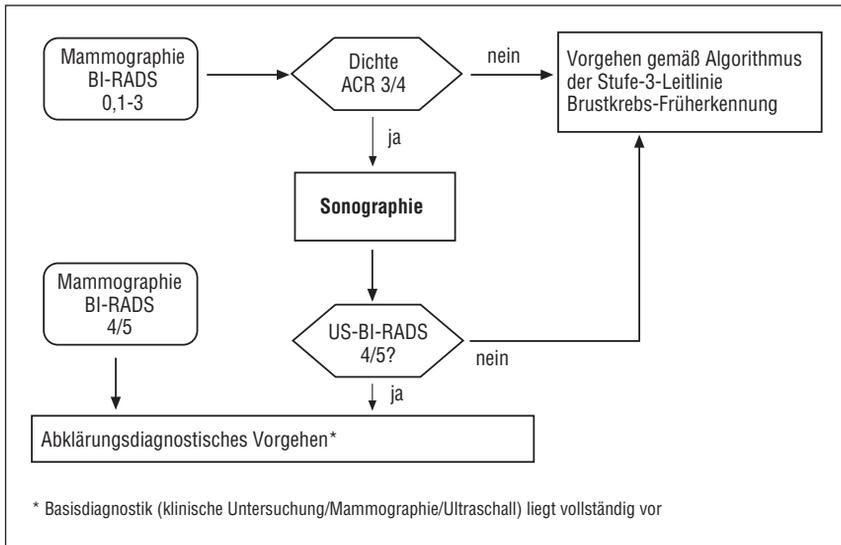


Abbildung 5.1. Algorithmus Mammographie.

### 5.1.2.2 Indikation/Kontraindikation

Indikationen zur Mammographie:

- klinisch auffälliger ärztlicher Untersuchungsbefund (Tastbefund, Haut-/Areola-veränderung, pathologische Sekretion, umschriebener einseitiger Schmerz)

- Z. n. invasivem/nichtinvasivem Mammarkarzinom
- Z. n. ADH, radiärer Narbe, CLIS
- familiäres Brustkrebsrisiko (ein Mammatumor bei Verwandten 1. oder 2. Grades oder zwei Mammatumoren bei Verwandten 3. und 4. Grades oder Ovarialkarzinom bei Verwandten 1. Grades)
- Hochrisiko-Situation (Frauen mit nachgewiesener Mutation und Frauen aus BRCA1/2-negativ getesteten Familien mit einem Heterozygotenrisiko  $\geq 20$  % oder einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von  $\geq 30$  %)
- positiver Sonographiebefund
- asymptomatische Frauen über 70 Jahre
- entzündliche Veränderungen, Mastitis/Abszess
- Mammographie-Screening im Programm der Krebs-Früherkennungsrichtlinie: Röntgenreihenuntersuchung von Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren

Kontraindikationen:

Bestehende Schwangerschaft (Ausnahme: histologisch gesichertes Mammarkarzinom, prätherapeutisch)

### 5.1.2.3 Dokumentationsanforderungen

Es werden grundlegende Informationen festgeschrieben, die in einem Mammographiebefund und in der Dokumentation hierzu enthalten sein müssen. Aus dem Befund müssen gem. § 135 Abs. 2 SGB V ersichtlich sein: Die Qualität der mammographischen Untersuchung mit ihren diagnostischen Informationen sowie die Nachvollziehbarkeit und Schlüssigkeit der medizinischen Fragestellung, Indikation und Befundung. Sie muss enthalten Daten zu Anamnese, Indikation zur Mammographie, klinischen Untersuchungsbefund, aufnahmetechnische Bedingungen, Kategorisierung der Parenchymdichte nach ACR (American College of Radiology) in vier Stufen, Beschreibung der auffälligen Bildinhalte, Lokalisation des Befundes und seiner Ausdehnung und ist mittels eines 5-Stufen-Systems nach der amerikanischen BI-RADS<sup>TM</sup>-Klassifikation zu bewerten.

Mammographische Parenchymdichte nach ACR:

- ACR 1 = überwiegende Drüsenkörperrückbildung, d.h. bis maximal 25 % Drüsenparenchym
- ACR 2 = 25–50 % Drüsenparenchym
- ACR 3 = mehr als 50–75 % Drüsenparenchym
- ACR 4 = mehr als 75 % Drüsenparenchym

BI-RADS<sup>TM</sup>-Klassifikation:

- BI-RADS 1 = unauffällig
- BI-RADS 2 = sicher benigner Befund
- BI-RADS 3 = wahrscheinlich benigner Befund
- BI-RADS 4 = suspekter Veränderung, Malignität ist möglich
- BI-RADS 5 = hochgradig malignitätsverdächtiger Befund

Es wird die Dokumentation auf standardisierten Befundbögen empfohlen. Eine Dokumentationsüberprüfung findet alle 2 Jahre anhand von Stichproben (10 abgerechnete Fälle) statt, die von den ärztlichen Stellen durchzuführen ist. Schließlich wird auch die Teilnahme der in der kassenärztlichen Versorgung arbeitenden mammographierenden Ärzte an regionalen Qualitätszirkeln gefordert.

### 5.1.3 Ergebnisqualität

Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität ist für die Mammographie im Rahmen des Mammographie-Screenings für Frauen zwischen 50 und 69 Lebensjahren durch die Änderungen der Krebs-Früherkennungsrichtlinien und den Bundesmantelvertrag Ärzte-/Ersatzkassenvertrag mit dem 01. Januar 2004 geregelt. Das Programm enthält umfassende Vorgaben zu den Inhalten und der Struktur, zu den Teilnahmevoraussetzungen für Ärzte und medizinisches Fachpersonal, zur Organisation und Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen und zur Programm-Evaluation. Ihm liegen die Qualitätsanforderungen der europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Mammographie-Screening zugrunde (36).

Eine umfassende Qualitätssicherung ist nicht nur für den Einsatz der Mammographie im Rahmen der Früherkennung, sondern gleichermaßen für Abklärung und Staging zu verlangen. Jegliche Qualitätssicherung ist nur denkbar zusammen mit einer angemessenen Dokumentation. Zusammen mit der Dokumentation des Krebsregisters ermöglicht sie (durch Aufdecken falsch negativer und falsch positiver Befunde) Fehleranalyse und weitere Prozessoptimierung. Die Einbindung epidemiologischer Krebsregister ist daher unabdingbar.

Es sollte schon bei der ersten Teilnahme einer Frau am Screening eine Aufklärung mit schriftlichem Einverständnis erfolgen, dass Qualitätssicherungsmaßnahmen wie Herbeiziehung von Vergleichsaufnahmen und ein Abgleich mit dem Krebsregister für eine Bewertung und Optimierung des Programms unabdingbar sind und eine erneute Zustimmung zu einzelnen Schritten der Qualitätssicherung nicht mehr eingeholt werden muss.

Im Rahmen des Modellprojektes „Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik“ (QuaMaDi) konnte gezeigt werden, dass durch umfassende Maßnahmen zur Struktur- und Prozessqualität sowohl ein Inzidenzanstieg der invasiven und nichtinvasiven Karzinome zu verzeichnen war als auch eine deutlich günstigere Tumorstadienverteilung im Vergleich zu Schleswig-Holstein ohne QuaMaDi: Bei etwa 68 % der Patientinnen lag ein günstiges Stadium (Tumor < 2 cm bzw. in situ) vor, während dies im restlichen Schleswig-Holstein nur in 50 % der Fall war. Damit zeigt die QuaMaDi-Region die günstigste Tumorstadienverteilung bei Brustkrebs bundesweit, gefolgt von Hamburg und Berlin. Die aus den Ergebnissen des Modellvorhabens unmittelbar zu ziehende Konsequenz, nämlich die flächendeckende Einführung von QuaMaDi für Gesamt-Schleswig-Holstein, wurde von den Krankenkassen und der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein bereits im Jahr 2005 umgesetzt. Im Rahmen eines Strukturvertrages steht QuaMaDi allen gesetzlich versicherten Frauen in Schleswig-Holstein, die eine indikationsbezogene Mammogra-

phie benötigen, offen. Die Qualitätsverbesserung ist so deutlich, dass sie allen Frauen deutschlandweit, die Anspruch auf eine indikationsbezogene Mammographie haben, zur Verfügung gestellt werden sollte (s. Kapitel 4.7 und 7.4.2). Die aktualisierten Qualitätsindikatoren sind Kapitel 5.8 zu entnehmen.

## 5.2 Qualitätssicherung Mammasonographie

*V.F. Duda, F. Degenhardt, M. Hahn, M. Warm*

Die Mammasonographie kann im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nur dann qualitätsgesichert eingesetzt werden, wenn sie standardisiert durchgeführt wird und die eingesetzten Geräte definierten technischen Anforderungen entsprechen (z.B. DIN EN 61157, Europäische Norm für Sonographiegeräte).

Es werden die Qualitätsanforderungen des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) und die in der Arbeitsgruppe Mammasonographie entwickelten Standards entsprechend der internationalen Literatur berücksichtigt (ACR (17), IBUS (263), DEGUM (265), [1]).

### 5.2.1 Strukturqualität

#### 5.2.1.1 Technische Ausstattung und Gerätequalität

Es wird nach allgemeinen Geräteanforderungen und Geräteleistungen, die an Phantomen überprüfbar sind, unterschieden. Neben den grundsätzlichen Zulassungstests müssen regelmäßige Kontrollen zur technischen Funktionsprüfung der Geräte durchgeführt werden (265).

#### Allgemeine Geräteanforderungen

Bildgüte im klinischen Einsatz:

- 128 Graustufen
- differenzierte Darstellung von Brustgewebe (Weichteildifferenzierung)
- Darstellung von Strukturunregelmäßigkeiten im Brustgewebe
- Darstellung von Wandunregelmäßigkeiten bei Tumoren
- differenzierte Darstellung von Zysten ab 2 mm Größe
- differenzierte Darstellung von soliden Tumoren ab 5 mm Größe
- Schallpenetration von mindestens 4 cm Schichtdicke mit guter Auflösung
- Darstellung einer 20-G-Nadel im Brustgewebe entlang der Bildebene

Technische Bedingungen:

- Dokumentation: digital oder Hardcopy (Multiformat-Film, Videoprinter, Polaroid)
- Schallkopffrequenz > 5 MHz bzw. Multifrequenztransducer, vorausgesetzt, dass die Anforderungen des Phantomtests erfüllt werden
- Bildrate  $\geq 15$  Bilder/s

- Bildfeldbreite  $\geq 3,8$  cm
- fest adaptierbare Vorlaufstrecke, wenn die Auflösung im Nahbereich nicht ausreicht
- Bildschirmdisplay: Patientenidentität, Datum, Schallkopfbezeichnung, Messkaliber, Bodymarker o. ä., Leistung, Tiefenausgleich, Preset, Tiefenskalierung
- Gerätesicherheit entsprechend MedGV
- Biopsie freihändig oder Punktionsführung mit Bildschirmdisplay (5-mm-Läsion muss in allen Tiefenbereichen erreichbar sein)

Geräteleistung geprüft an Phantomen: Phantomtests geben nur einen Anhalt über die Geräteleistung im Brustgewebe. Daher sind sie zu ergänzen durch eine klinische Beurteilung. Qualitätsanforderungen an das Testphantom selbst (es können Phantome verschiedener Anbieter für Gerätetests herangezogen werden, sofern sie folgende Merkmale aufweisen):

- Schallabschwächung 0,5–0,7 dB/cm/MHz bei 7–15 MHz
- Hintergrund mit feinem homogenen Speckle-Muster
- Schallgeschwindigkeit 1540 ( $\pm 10$ ) m/s oder geometrische Kompensation bei Abweichung
- Eindringtiefe mindestens 8 cm, Länge über 10 cm, Breite über 5 cm
- Metall- oder Nylon-Targets  $< 0,4$  mm für Kontrolle der axialen und lateralen Auflösung, Kalibercheck und Bildgeometrie-Überprüfung in unterschiedlichen Tiefen
- zylindrische Targets mit unterschiedlicher Echogenität (Kontrast  $-15$  bis  $+15$  dB)
- zylindrische oder sphärische Zystenstrukturen ab 1 mm zur Untersuchung der Zylinder in Quer- und Längsrichtung: Querrichtung zur Überprüfung der Lateralauflösung, Darstellung als Zyste; Längsrichtung zur Überprüfung der Schichtdickenauflösung, Darstellung als schlauchartige Struktur; Lokalisation der Zylinder oder sphärischen Zystenstrukturen in 1–4 cm Tiefe

Qualitätsanforderungen an die Ultraschallgeräte beim Phantomtest: Zu fordern ist je nach Schallabschwächung des Phantoms eine Penetrationstiefe von 4–5 cm. Die Geräteleistung und Verstärkung werden so eingestellt, dass die Teststrukturen in allen Tiefenbereichen erkannt werden und der Phantomkörper gleichmäßig hell abgebildet wird. Da die Fokussierung außerhalb der maximalen Fokuszzone abweichen kann, ist zu fordern, dass neben der Auflösung am Fokuspunkt eine Mindestauflösung in einem Tiefenbereich von 1–3 cm gewährleistet ist. Die Geräteeinstellung muss dabei gleichzeitig eine Untersuchung mit mindestens 12 Bildern/s ermöglichen.

- Darstellung von Zysten (oder echofreien Zylindern im Querschnitt): 1 mm in mindestens einer Tiefe sowie mindestens 2 mm in 1–3 cm Tiefe
- laterale Auflösung (Drahtphantom im Querschnitt): mindestens 2 mm in einer Tiefe und 4 mm in 1–3 cm Tiefe
- Schichtdicke (Darstellung von sphärischem Zystenphantom oder echofreien Zylindern im Längsschnitt):  $< 2$  mm am Fokuspunkt  $\pm 1$  cm Abstand davon und maximal 4 mm in 1–3 cm Tiefe
- korrekte Wiedergabe der Bildgeometrie und Kalibereichung
- axiale Auflösung von 0,5 mm im gesamten Tiefenbereich

Basistest und Routinetests alle 6 Monate (sollten ebenso wie die generelle Geräteleistung von Experten überprüft werden; jedes Ultraschallgerät sollte vor seiner Zulassung für das jeweilige Untersuchungsgebiet einen solchen Test durchlaufen):

- Inspektion (Kabel, Stecker, Transducer)
- Kristalldefekte (Überprüfung mit schmalem Target auf gleichmäßig helle Echolinien)
- Kalibergenauigkeit (Phantomtest vertikal und horizontal  $\pm 0,5$  mm)
- Penetration (Gainsetting, bis niedriges Echo gerade verschwindet)
- Bilddokumentation und Grauwertwiedergabe (Vergleich zwischen Hardcopy und Bildschirmdarstellung)
- Zystenerkennung (minimale Größe, die in verschiedenen Tiefen erkennbar ist)
- axiale Auflösung (kürzester Abstand von Drähten, der registrierbar ist)
- laterale Auflösung (kürzester Abstand von Drähten senkrecht zum Schallstrahl)
- Schichtdicke (Schallkopf längs über den zylindrischen Zystenphantomen bzw. sphärischen Zysten)
- Ausfüllen eines Standard-Testprotokolls

Tägliche Gerätetests (dafür ist jeder Untersucher nach Anleitung selbst verantwortlich):

- Setup-Kontrolle
- Monitorhelligkeit im Kontrast
- Output-Power
- Tiefenausgleich
- Fokuseinstellbereich, der die relevante Eindringtiefe möglichst breit abdeckt
- Dokumentationseinheit, Belichtung, ggf. Entwicklung

### 5.2.1.2 Anforderung an die ärztliche Qualifikation

Grundvoraussetzungen für die Berechtigung zur Durchführung von Mammasonographien:

- mindestens 18 Monate klinische Tätigkeit in der Gynäkologie, Radiologie oder Chirurgie, davon 6 Monate in der Mammadiagnostik
- Nachweis über 300 selbstständig durchgeführte und vollständig dokumentierte Mammasonographien
- unter den 300 Fällen müssen mindestens 100 mit einem pathologischen Befund sein
- von den 100 pathologischen Befunden sollten 50 nachgewiesenermaßen solide und 20 von diesen wiederum Mammakarzinome sein
- jährliche Auflistung der Pathologie mit Histologie oder Zytologie
- eine von DEGUM anerkannte Fortbildung/Jahr

Dies entspricht der Stufe I gemäß der Stufeneinteilung für DEGUM-Mitglieder (265).

Für die Stufe II (DEGUM) gelten die folgenden Anforderungen:

- Facharztanerkennung für Gynäkologie, Radiologie oder Chirurgie
- Nachweis von 100 eigendiagnostizierten Karzinomen

- 200 benigne Pathologien mit Dokumentation des weiteren Vorgehens und der Histologie
- 50 dokumentierte ultraschallgeführte Punktionstechniken einschließlich Ergebisdokumentation
- zwei von DEGUM/IBUS anerkannte Fortbildungen/Jahr
- Anerkennung nach mündlicher Prüfung

Daneben werden von der DEGUM Mammasonographie-Grund-, -Aufbau- und -Abschlusskurse angeboten, die auch der Tatsache Rechnung tragen, dass bei der Brustkrebs-Früherkennung asymptotische Frauen mit auffälligen Mammographie-Befunden untersucht werden, deren Ultraschall-Korrelate der sonographierende Arzt erkennen, lokalisieren und beurteilen können muss. Ebenso werden Trainingskurse für die sonographisch gestützte Durchführung minimalinvasiver Maßnahmen und präoperativer Markierungen kleiner klinisch okkult Befunde angeboten (Deutsche Gesellschaft für Senologie, AG MiMi – Minimalinvasive Mammainerventionen).

### 5.2.1.3 Dokumentationsanforderungen

Der Befundbericht über eine Mammasonographie muss folgende Angaben enthalten:

- Patientenidentität
- Datum der Untersuchung
- wesentliche Angaben zur Anamnese, Vorgeschichte, Vorbefunde
- Indikation
- Inspektions- und Palpationsbefund

Der Ultraschall-Befundbericht selbst sollte gegliedert sein in:

- Beschreibung der Parenchymstruktur zur Einschätzung der Beurteilbarkeit (ACR oder DEGUM Drüsenkörpertypisierung)
- Lokalisation (Seite, Uhrzeit, Mamillenabstand, Tiefe unter der Haut)
- Biometrie in 2 senkrechten Raumebenen und 3 Durchmesser
- Sonomorphologie von Herdbefunden
- Zusatzbefunde
- Dignitätseinstufung nach der Fünferklassifikation (siehe Kap. 5.2.2)
- Empfehlung zum weiteren Prozedere, z.B. Kontrollintervalle, weitergehende diagnostische oder invasive Maßnahmen

### 5.2.1.4 Qualitätsanforderungen

- Anforderungen an die Sonographiegeräte (Phantomtests, Bildgüte im klinischen Einsatz; Basis- und Routinetests)
- Anforderungen an die Untersucher (Fortbildung und Training)
- Anforderungen an die Untersuchung (standardisierte Vorgehensweise und Dokumentation)

## 5.2.2 Prozessqualität

### 5.2.2.1 Algorithmus

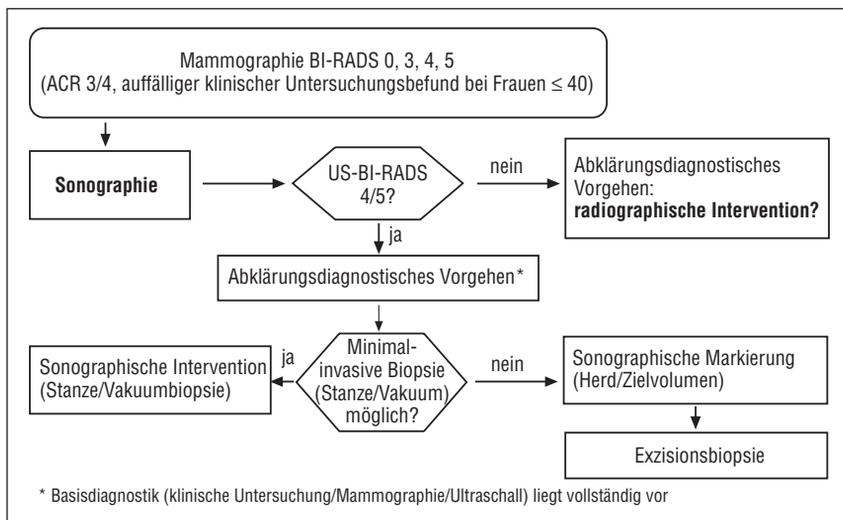


Abbildung 5.2. Algorithmus Sonographie.

### 5.2.2.2 Indikation zur Mammasonographie

Als Indikationen für die Mammasonographie bei der Brustkrebs-Früherkennung können derzeit angesehen werden:

- Weitere Abklärung klinisch okkultier mammographischer Befunde BI-RADS III, IV und V (glatt oder unscharf begrenzte Herdbefunde, umschriebene Asymmetrien)
- Ergänzende Differenzialdiagnose mammographischer Herdbefunde, die teilweise oder auch vollständig durch mammographisch dichte Parenchymstrukturen überlagert werden (BI-RADS 0)
- Einsatz bei mammographisch dichtem Drüsenkörper (ACR-Typ 3 und 4)
- Bildgebende Methode der 1. Wahl bei Frauen < 40, in der Gravidität und Laktationsperiode
- Unterstützung interventioneller Techniken in der Mammadiagnostik (minimal-invasive Diagnostik und präoperative Markierungen)

### 5.2.2.3 Zeitraum der Verfügbarkeit

Die Mammasonographie sollte als indizierte Zusatzuntersuchung von mammographischen Befunden BI-RADS 0, III, IV und V innerhalb von 5 Arbeitstagen durchführbar sein, um der psychischen Belastung der Frau möglichst gering zu halten.

#### 5.2.2.4 Standardisierter Untersuchungsablauf

Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae unter Einbeziehung der Axilla.

Zur Positionierung empfiehlt sich die Rückenlage mit hinter dem Kopf verschränkten Armen, im Bedarfsfall zur besseren Beurteilbarkeit der äußeren Quadranten eine alternierende Halbseitenlage oder eine Unterpolsterung mittels Keil. Bei dieser Positionierung spannt sich die Brust optimal auf der Thoraxwand aus, was eine ungewünschte Mobilität des Organs während der Untersuchung sowie auch dessen Schichtdicke reduziert. Eine Untersuchung bei stehender oder sitzender Patientin ist als Standarduntersuchung nicht geeignet. Die Schallkopfhaltung sollte stets senkrecht zur Haut und Pektoralisfaszie ausgerichtet sein.

Die Ankopplung hat komplett über die gesamte Schallfeldbreite mit adäquatem Auflagedruck zu erfolgen, um die Bindegewebsstrukturen weitgehend abzufachen. Ein zu großer Ankopplungsdruck ist zu vermeiden, um Herdbefunde nicht aus der Schallebene herauszudrücken. Andererseits ist eine wohldosierte Kompression vonnöten, um Artefakte (Schallschatten) zu vermeiden.

Der Bildausschnitt soll die Bildschirmbreite maximal ausnutzen, wobei die Pektoralisfaszie als schallkopferne Begrenzung des Organs noch eindeutig identifizierbar sein muss.

Es ist eine gleichmäßige Fokussierung zwischen Kutis und Pektoralisfaszie anzustreben, u.U. unter Benutzung von mehreren Fokuszonen (*cave*: Verlangsamung der Bildfrequenz).

Bei der Untersuchungstechnik ist auf überlappende Schnittebenen zu achten, sodass eine lückenlose Durchuntersuchung der gesamten Brust gewährleistet ist (s. Tab. 5.1). Zur Verfügung stehen alternativ die beiden Methoden antiradiär und radiär sowie parasagittal und transversal mäanderförmig, d.h. also jeweils in 2 senkrecht zueinander stehenden Raumebenen.

Die Schnittebene soll sowohl bei der Dokumentation eines unauffälligen Schnittbildes als auch bei der Darstellung von Herdbefunden eindeutig reproduzierbar sein. Hierzu empfiehlt sich der Einsatz sogenannter Bodymarker mit entsprechend einjustierten Pfeilen oder Balken.

#### 5.2.2.5 Kriterien für die Dignitätsbeurteilung nach der Fünferklassifikation

Die zusammenfassende Dignitätseinstufung erfolgt nach der Fünferklassifikation (US-BI-RADS analog):

- Klasse I: unauffällig
- Klasse II: benigne erscheinende Befunde (z.B. Zysten, intramammäre Lymphknoten, Implantate, befundkonstante postoperative Veränderungen sowie im Verlauf unverändert zur Darstellung kommende, als Fibroadenom zu interpretierende Läsionen)
- Klasse III: Befunde, deren Malignitätswahrscheinlichkeit auf  $\leq 2\%$  eingeschätzt wird (V. a. Fibroadenom, komplizierte Zysten und gruppierte Mikrozysten) → kurzfristige Kontrolle, ggf. interventionelle Abklärung

- Klasse IV: abklärungsbedürftige Befunde, deren Malignitätswahrscheinlichkeit zwischen 3 und 94 % eingeschätzt wird → vorzugsweise interventionelle, ggf. offen bioptische Abklärung
- Klasse V: Malignitätsverdacht  $\geq 95$  % (definitive histologische Abklärung auch bei benignem Ergebnis einer interventionellen Maßnahme erforderlich!)

Die Klassen 0 (weitere Bildgebung erforderlich) und VI (histologisch gesichertes Karzinom) dienen nicht der Dignitätseinstufung an sich, sondern wurden in Hinsicht auf das durch sie implizierte weitere Prozedere eingeführt.

Die Dignitätseinstufung sollte auf jeden Fall durch eine Empfehlung zum weiteren Prozedere ergänzt werden unter Spezifizierung von Kontrollintervallen oder evtl. notwendiger weiterer diagnostischer oder invasiver Maßnahmen.

#### 5.2.2.6 Zeitrahmen zur Durchführung interventioneller Techniken

Das Angebot eines Termins für die Durchführung interventioneller Techniken (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) sollte als verfügbare Zusatzuntersuchung einen Zeitrahmen von 5 Arbeitstagen nicht überschreiten.

#### 5.2.2.7 Dokumentationsqualität

Die Bilddokumentation eines unauffälligen Befundes soll mindestens einen repräsentativen Drüsenkörperanschnitt jeder Mamma wiedergeben. Bei Mituntersuchung der Axilla ist auch hierüber ein Bilddokument anzufertigen.

Bei der Bilddokumentation eines Herdbefundes muss zur reproduzierbaren Lokalisation

- die Brustseite angegeben werden (rechts/links),
- nach der Zifferblattmethode (Analoguhr) die „Uhrzeit“ angegeben werden, bei der der Befund von der Mamille aus zu finden ist,
- die Entfernung zwischen dem Zentrum der Mamille und dem mamillennahen Befundrand in cm beziffert werden,
- die Tiefe von der Kutis zum kutisnahen Befundrand in mm gemessen werden.

Die Größe des Befundes soll in 2 senkrecht zueinander stehenden Schallebenen mit drei Durchmessern in mm angegeben werden. Zusätzlich empfiehlt sich die Angabe der Tumor-Hauptachse, insbesondere dann, wenn diese nicht einer der drei vorbeschriebenen Ebenen entspricht (z.B. Tumorchauptachse in duktusorientierter Richtung, wenn zuvor parasagittal/transversal untersucht wurde). Neben den rein metrischen Angaben hat noch eine Konkretisierung des Messobjektes zu erfolgen (z.B. nur hypoechogener Herd oder aber hypoechogener Herdkern plus echogener Hof).

Bei der Beschreibung der Sonomorphologie eines Befundes nach dem BI-RADS werden folgende Punkte berücksichtigt:

**Herdbefund:**

- Form: oval (makrolobuliert), rund, irregulär
- Orientierung: parallel, nicht parallel (inkl. „rund“)
- Begrenzung: umschrieben, nicht umschrieben (unscharf, anguliert, mikrolobuliert, spikuliert)
- Grenzbereich: abrupte Grenzfläche, echogener Hof
- Schallmuster: echofrei, hyper-, iso-, hypoechogen (im Vergleich zum Fettgewebe), komplex
- posteriore Schallmerkmale: Verstärkung, Abschwächung, kombiniertes Muster

**Umgebendes Gewebe:**

- Duktus mit abnormem Kaliber bzw. abnormen Aufzweigungen
- Streckung bzw. Verdickung der Cooper'schen Ligamente
- Lymphödem
- Architekturstörung
- Hautverdickung, -einziehung, -unregelmäßigkeit

**Verkalkungen:**

- Makrokalzifikationen
- Mikrokalzifikationen (in einem Herdbefund, außerhalb eines Herdbefundes)

**Spezialfälle:**

- gruppierte Mikrozysten
- komplizierte Zysten (Zysten mit Binnenechos, auch Sedimentationsspiegeln)
- Herdbefunde in/auf der Haut
- Fremdkörper
- Lymphknoten (intramammär, axillär)

**Vaskularisation:**

- nachweisbar/nicht nachweisbar
- in unmittelbarer Umgebung der Läsion
- diffus erhöhte Vaskularisation des umgebenden Gewebes

Der Arbeitskreis Mammasonographie der DEGUM hat zusätzliche Kriterien aufgelistet [1], die z.T. auch in internationalen Leitlinien bereits Erwähnung gefunden hatten [2, 3]:

- Komprimierbarkeit
- Verschieblichkeit
- 3-D Kriterien (Kompressions-, Retraktionsmuster)
- Durchblutung (Gefäßquantität, -muster)
- Lymphknoten (infra-, supraclavikulär, parasternal, nuchal)

### 5.2.3 Ergebnisqualität

Qualitätsanforderungen:

- Verfügbarkeit als indizierte Zusatzuntersuchung bei mammographischen Befunden entsprechend BI-RADS 0, III, IV und V innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens:  $\leq 5$  Arbeitstage
- Befundbeurteilung nach der US-BI-RADS Klassifikation
- Verfügbarkeit zusätzlicher interventioneller Maßnahmen innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens:  $\leq 5$  Arbeitstage

Die Qualitätsindikatoren sind dem Kapitel 5.8 zu entnehmen.

### Literatur

- [1] Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz J, Bader W, Schulz-Wendlandt R, Degenhardt F. BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2006;27:374-379.
- [2] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE: Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.
- [3] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.

## 5.3 Qualitätssicherung Magnetresonanztomographie

*S. H. Heywang-Köbrunner, P. Viehweg, U. Fischer*

Voraussetzungen zur Durchführung der MRT bei o.g. Indikationen sind adäquate technische Voraussetzungen, korrekte Durchführung (Methodik), die Erfüllung der Anforderungen an die ärztliche Qualifikation sowie an die Dokumentation. Weiterhin müssen angemessene Möglichkeiten zur MR-gestützten Intervention (perkutane Biopsie, Lokalisation) bestehen (siehe auch Punkt 5.1.3.2).

Die Voraussetzungen sind geregelt im Rahmen der Vereinbarung von Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Durchführung von Untersuchungen in der Kernspintomographie (derzeit gültige Fassung vom 17.9.2001). Sie beinhaltet auch die grundlegenden Voraussetzungen für die Durchführung von Mamma-MRT. Ergänzt werden diese Regelungen durch die Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der Dt. Röntgengesellschaft für Mamma-MRT [1] und für MRT-gestützte Interventionen [2] sowie durch Empfehlungen des internationalen Konsens für MRT-gestützte Interventionen [3].

### 5.3.1 Strukturqualität

#### 5.3.1.1 Technische Qualitätssicherung und Durchführung der Mamma-MRT

Folgende gerätetechnische Voraussetzungen sind zusätzlich zu den generellen für Kernspintomographie bestehenden gerätetechnischen Voraussetzungen (gemäß Anlage I der Vereinbarung von Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Durchführung von Untersuchungen in der Kernspintomographie) speziell für Mamma-MRT zu erfüllen (*kursiv gedruckt sind ergänzende Kommentare*):

- Feldstärke 1–1,5 Tesla
- Oberflächenspule bilateral, *optimal Mehrkanaltechnik*
- Brustfixierung Kompressorium

Für Nachweis oder Ausschluss von Brustkrebs muss die Mamma-MRT mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Die Kontrastmittel-MRT der Brust muss, um volle diagnostische Information zu liefern, als dynamische Kontrastmittelstudie durchgeführt werden. (Bei der dynamischen KM-MRT der Brust wird die Brust vor sowie mehrfach nach intravenöser Applikation eines geeigneten MR-Kontrastmittels hochauflösend abgebildet.) Durch Auswertung des KM-Anreicherungsverhaltens, das semiquantitativ mittels Kurvenauswertung möglich ist, sind diagnostisch wichtige pathophysiologische Informationen zu erhalten.

Im Gegensatz zu den anderen bildgebenden Methoden kann bei Mamma-MRT die diagnostische Aussagekraft durch hormonelle Einflüsse deutlicher beeinträchtigt werden. Evtl. hormonelle Einflüsse sind deshalb besonders zu berücksichtigen.

Im Einzelnen sind folgende Punkte zu beachten:

- Terminierung (zyklusbedingte hormonelle Einflüsse)  
Die KM-MRT soll auf den Zyklus abgestimmt erfolgen. (Die Zykluswoche bei Mamma-MRT ist niederzulegen.) Empfohlen ist eine Terminierung in der 2., (3.) Zykluswoche (*optimal*: ca. Tag 6–16 des Menstruationszyklus). Es wird verstanden, dass diese Terminierung bei präoperativem Einsatz der Mamma-MRT nicht regelmäßig eingehalten werden kann.
- Einfluss durch exogen zugeführte Hormone  
Hormonelle Substitutionstherapie (*insbesondere Substitutionstherapie mit Gestagenen und Mischpräparaten*) sollte vor Mamma-MRT soweit möglich (Ausnahme ggf. präoperativ) für mindestens 4 Wochen abgesetzt werden zur Vermeidung diagnostisch störender Mehranreicherungen. (Ggf. ist bei störender Mehranreicherung eine Wiederholung der MRT 4–6 Wochen nach Absetzen der Hormone erforderlich, wenn dies ursprünglich nicht beachtet werden konnte.)
- Einfluss durch operative Eingriffe  
Ebenfalls zur Vermeidung störender Mehranreicherungen, sollte die MRT im Abstand von ca. 6 Monaten nach vorausgegangenen Operationen sowie im Abstand von mind. 12 Monaten nach brusterhaltender Therapie mit Radiatio erfolgen. (*Begründete Ausnahmen können bei Verdacht auf Mammakarzinom/Rezidiv sinnvoll sein.*)
- Technik 2D oder 3D

- Schichtorientierung transversal oder coronar
- Sequenzen eine T2-Sequenz (SE,TSE,IR) nativ sowie T1-GE-Sequenzen vor sowie mehrfach nach KM-Applikation im Rahmen der dynamischen Untersuchung
- Dynamik 1 Messung prä KM, mehrere Serien post KM
- KM paramagnetisch 0,1 mmol/kg KG für 2D-Technik  
0,1–0,2 mmol/kg KG für 3D-Technik
- KM-Injektion cubital (*soweit möglich*)  
Nachinjektion von > 20 ml NaCl  
maschinell oder manuell (Flow ~ 2–3 ml/s)
- Räumliche Auflösung ≤ 4 mm pro Schicht (wünschenswert unter 3 mm)  
Auflösung in der Schicht: siehe Matrix
- Zeitliche Auflösung < 2,5 min/Sequenz
- Messdauer Zeitraum von > 6 Minuten nach KM-Gabe
- FOV 300–350 mm
- Matrix mind. 256 × 256  
*(Die Matrix ist so zu wählen, dass eine In-plane-Auflösung unter 1,2 × 1,6 mm resultiert – optimal unter 1 × 1 mm)*
- Repetitionszeit TR typische Konstellationen für 2D/3D-Technik
- Echozeit TE geeignete Echozeiten für 1,0 T und 1,5 T für In-phase-Bildgebung
- Postprocessing Subtraktion (obligat KM<sub>früh</sub> – nativ)  
Signal-Zeit-Kurven (obligat bei Befund)  
ROI: Größe, Positionierung  
MIP (fakultativ, empfohlen)
- Besonderheiten bei Prothesendiagnostik (Ausschluss/Nachweis Ruptur):
  - Schichtdicke unter 3 mm
  - mindestens 2 Schichtorientierungen
  - silikonsensitive Sequenzen (optional)

#### Bilddokumentation:

Obligat ist die Dokumentation folgender Bildserien:

- T1 Nativuntersuchung komplett
- T1 Frühuntersuchung nach KM komplett
- Fröhsabtraktion komplett
- Kurvenanalysen + T2 nativ (befundorientiert)

Die Untersuchung muss auf Hardcopy (Papierausdruck) zur Verfügung gestellt werden, ggf. zusätzlich auf CD.

Zur Befundung im klinischen Kontext und Befunddokumentation siehe 5.2.3.2

### 5.3.1.2 MRT-gesteuerte Markierungen (Vorgehen, Technik, Befunddokumentation)

Zu Voraussetzungen, Durchführung und Qualitätsmerkmalen von MR-gesteuerten Markierungen liegen seit 2/2007 ebenfalls Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der DRG vor (2).

Zusätzlich zur üblichen Gerätetechnik wird vorausgesetzt:

- eine sog. Brustbiopsiespule, bestehend aus
  - einer offenen Oberflächenspule mit Zugang zur Brust
  - einer MRT-kompatiblen Zielvorrichtung

Folgende Materialien werden zur Markierung empfohlen:

- MRT-kompatible Markierungsdrähte (für präoperative Markierungen unmittelbar vor Op)
- Coil (bevorzugt bei zeitlich oder örtlich vom Markierungsort getrennter Operation)
- MRT-kompatible kutane Marker (nur bei direkt subkutaner Befundlage)
- Clip zur Befundmarkierung vor neoadjuvanter Therapie

Bei fehlender oder zweifelhafter Befund-Reproduzierbarkeit wird statt Markierung und Operation eine MRT-Kontrolle nach 6 Monaten empfohlen.

Ziel der Markierung ist das Durchstechen der Läsion und Entlassung des Drahtes, nachdem die Läsion durchstochen ist.

Korrektur bis zur Sicherstellung einer korrekten Drahtlage (Abweichung vom Befund  $\leq 10$  mm) und bei Fehlplatzierung ggf. Setzen eines zweiten Drahtes wird empfohlen. Bei ausgedehnteren Befunden kann statt zentraler Markierung eine Markierung der Eckpunkte erfolgen.

Als Inhalte der Befundbeschreibung werden empfohlen Aussagen zu: Befundreproduzierbarkeit, Lage des Befundes, Lage des Drahtes zum Befund, Markertyp, begleitende Veränderungen (Hämatom etc).

Durchführung einer Präparat-Radiographie wird empfohlen.

Als Bilddokumentation wird empfohlen: Subtraktionsbild des Befundes vor Markierung; Dokumentation der Markerlage, Mammographie (cc und ml).

### 5.3.1.3 MRT-gesteuerte perkutane Gewebsentnahme (Vorgehen, Technik, Befunddokumentation)

Empfehlungen zur Durchführung finden sich einerseits niedergelegt in den Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der DRG, andererseits (ausführlicher und mit Einschluss der interdisziplinären Abstimmung) im Konsensuspapier des internationalen Konsensustreffens Norderstedt [3].

Als gerätetechnische Zusatzausstattung werden empfohlen Zusätze wie für MR-Markierung (s.o.) [2] bzw. *dedizierte und hierfür zugelassene* Fixierungs- und Zielvorrichtungen [3] mit folgenden Eigenschaften: Zugang zur Brust (optimal von mind. 2 Seiten) und ausreichende Fixierung der Brust müssen gewährleistet sein. Dedizierte Zieleinrichtung, adaptiert für das gewählte Biopsiesystem.

Für MRT-gestützte perkutane Biopsien wird Vakuumbiopsie statt Stanzbiopsie als Methode der Wahl empfohlen [2, 3].

Indikationen:

BI-RADS IV und V sowie bei Ausnahmen BI-RADS III [2, 3].

Eine retrospektive Sonographiekorrelation wird empfohlen; denn Befunde, die nach retrospektiver sonographischer und mammographischer Korrelation mit anderen Methoden auffindbar und anpeilbar sind, sollten – da i.d.R. schonender und deutlich kostengünstiger – hiermit angepeilt und perkutan biopsiert werden [3]. Vor Durchführung Ausschluss von Kontraindikationen und Einholung der schriftlichen Zustimmung der Patientin nach angemessener Aufklärung [3].

Durchführung:

Ist der Befund nicht reproduzierbar, wird eine Bildgebungskontrolle nach 6 Monaten empfohlen [2].

Ansonsten Anpeilen (gerätespezifisch) und Kontrolle der korrekten Lage [2, 3]. Beginn der Entnahme bei korrekter Lage. Entnahme von mindestens 24 Zylindern à 11 G oder vergleichbarem Gewebsvolumen [3]<sup>1</sup>, postinterventionelle MRT-Kontrolle [2, 3]. Optional Legen eines Clip- oder Coil- und MRT-Dokumentation der Clip-/Coilage [2, 3]. Bei vorhersehbarer Entfernung kleiner Befunde sollte eine Marker-Platzierung erwogen werden [3].

Der schriftliche Befund sollte folgende Punkte berücksichtigen: Befund-Reproduzierbarkeit, Befundlage, Typ/Größe der VB-Nadel, Anzahl der entnommenen Zylinder, evtl. Komplikationen [2, 3]. Der Befund sollte eine Wertung des Ergebnisses nach dem interdisziplinären Konsil enthalten (vgl. auch 5.2.3.2) [3].

Empfohlene Bilddokumentation: Subtraktionsbild des Befundes vor Biopsie, MR-Bild mit Lage der Koaxialnadel (pre-fire), MR-Bild nach Gewebsentnahme, optional Kontroll-MRT mit KM, optional Mammographie ml und cc nach Entnahme.

Zur histologischen Aufarbeitung wurde konsentiert [3]:

- kein Schnellschnitt an Vakuumbiopsaten; Fixierung in gepuffertem Formalin (4 %)
- komplette Einbettung des entnommenen Gewebes, Dokumentation der Zahl der erhaltenen Proben; Anfertigung von mindestens 4 Schnittstufen mit HE-Färbung
- ansonsten Vorgehen entspr. nationalen und internationalen Empfehlungen und Leitlinien

*(siehe auch Kapitel 10 Anleitung Mammaphathologie)*

*Zur Befundung und weiteren Empfehlung siehe Punkt 5.2.3.2.*

<sup>1</sup> Die Empfehlungen der AG-Mammadiagnostik empfehlen die Entnahme von 12 Zylindern ohne Angabe der Zylindergröße. Die wohl gemeinte Entnahme von 12 Zylindern à 10 G entspricht dem Volumen von 24 Zylindern à 11 G Zylinderdicke.

#### 5.3.1.4 Qualitätssicherung der ärztlichen Ausbildung und Expertise

Für die Befundung und Abrechnung von Mamma-MRT sind *im ambulanten Sektor* folgende Voraussetzungen entspr. § 135 Abs. 2 SGB V (Anlagen zum BMV-Ä [3] und EKV [3] zu erfüllen:

- Nachweis der Voraussetzungen für die allgemeine Kernspintomographie im Gebiet „Diagnostische Radiologie“
- Erfüllung der apparativen und fachlichen Voraussetzungen zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen der Röntgenmammographie und Mammasonographie gemäß den Vereinbarungen zur Strahlendiagnostik sowie zur Ultraschall-Vereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V
- selbstständige Durchführung und Befundung kernspintomographischer Untersuchungen der Mamma bei mindestens 200 Patientinnen mit mindestens 50 % histologisch gesicherten Befunden. Die Untersuchungen haben unter Anleitung eines Arztes nach § 4 Abs. 1 Nr. 4 stattzufinden.
- erfolgreiche Teilnahme an einem Kolloquium bei der Kassenärztlichen Vereinigung

Zur Aufrechterhaltung der Expertise ist zu erfüllen:

- Selbstständige Erbringung von 50 Mamma-MRT-Untersuchungen entspr. Leistung nach der Nr. 5522 des EBM pro Jahr.
- Wird die o.g. Auflage nicht erfüllt, ist zur Aufrechterhaltung der Genehmigung ein erneutes Kolloquium erforderlich. Bei erfolgloser Teilnahme Widerruf der Genehmigung.

Für ärztliche Qualifikation zur Durchführung von MRT-gesteuerter Markierungen (*stationärer Sektor*) gibt es bislang keine Empfehlungen.

Für die ärztliche Qualifikation zur Durchführung MRT-gesteuerter perkutaner Interventionen gibt es folgende Empfehlungen im internationalen Konsensuspapier zu MRT-gestützten perkutanen Biopsien [3]:

MRT-gestützte Vakuumbiopsie sollte ausschließlich durchgeführt werden, wenn ausreichende Erfahrungen mit MRT und umfassende Erfahrungen mit Vakuumbiopsie vorliegen (über 50 Vakuumbiopsien pro Jahr). Unter diesen Voraussetzungen dürfte ausreichende Erfahrung mit MRT-gestützter Vakuumbiopsie nach weiteren 15 Prozeduren unter Anleitung vorliegen.

Zur Aufrechterhaltung der Erfahrungen sollten mehr als 10 MRT-gestützte Vakuumbiopsien pro Jahr durchgeführt werden.

### 5.3.2 Prozessqualität

*Zur Sicherung der Prozessqualität von der Mamma-MRT und der korrekten Einbindung in den diagnostischen Ablauf sind zu beachten:*

- *Indikationsstellung (notwendige Vorinformationen und Voruntersuchungen, Terminierung, zugelassene und evidenzbasierte Fragestellungen)*
- *standardisierte Befundung und standardisierte Empfehlung im Kontext mit dem klinischen Befund*

- Überprüfung von Strukturqualität, Technik, Durchführung, Befähigung, Befundungsqualität und Ergebniserfassung
- Sicherstellung der weiteren Abklärung bei Befunden, die nur mit MRT sichtbar sind

### 5.3.2.1 Indikationsstellung

Im Rahmen von Tumordiagnostik und Nachsorge ist bislang Mamma-MRT zugelassen und empfohlen für folgende Indikationen: Primärtumorsuche bei sog. CUP-Syndrom (cancer of unknown primary), Rezidivausschluss nach Implantat oder brusterhaltender Behandlung, V.a. Implantatkomplikationen [1]. Im Rahmen von Studien wurde auch über den Einsatz von MRT zum Monitoring bei neoadjuvanter Therapie berichtet.

Im Rahmen der Früherkennung ergeben sich nach umfassender Literaturanalyse folgende Indikationen (vgl. S3-Leitlinien-Konsens 2007):

- sog. Hochrisiko (BRCA1 oder BRCA2-Mutation, Lebenszeitrisiko  $\geq 30$  oder Heterozygotenrisiko  $\geq 20$ )
- präoperativ für das lokale Staging des lobulären Mammakarzinoms sowie bei relevant erhöhtem Risiko

Außerhalb der o.g. Indikationen kann für die KM-MRT in der Früherkennung keine Empfehlung ausgesprochen werden (aktueller S3-Leitlinien-Konsens).

Die Durchführung der Mamma-MRT setzt hohe Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität entsprechend den bestehenden Empfehlungen voraus.

Vor Durchführung der Mamma-MRT müssen die Bilder und Ergebnisse der konventionellen Mammadiagnostik und der klinischen Untersuchung vorliegen [1].

Evtl. Hormoneinflüsse, Einflüsse von vorangegangenen Operationen oder Radiatio sind bei Terminierung und bei der Befundauswertung zu berücksichtigen [1].

### 5.3.2.2 Standardisierte Befundung und standardisierte Empfehlung

#### **Befundung der Mamma-MRT**

Die Befundung beinhaltet die Aus- und Bewertung der Mamma-MRT von Untersuchern, die in konventioneller Mammadiagnostik und in der MRT erfahren sind [1, 4]. Entsprechend den bestehenden Empfehlungen [1] muss die Befundbeschreibung beinhalten: Untersuchungsdatum, Indikation, Aussagen zu Technik und Methodik, wichtige Aussagen zum Umgebungsgewebe (Dichte, Anreicherung, Narben soweit vorhanden).

Bei Befunden: Befundlokalisierung, Befundgröße (soweit messbar), Befund-Morphologie, Anreicherungsdynamik, ggf. Zusatzinformationen aus dem T2-gewichteten Bild.

Empfehlungen zu einer detaillierten Befundbeschreibung sind niedergelegt in den Leitlinien des American College of Radiology (ACR) [5]. Da sich aus dieser sehr genauen Beschreibung die Diagnose meist nicht ableiten lässt, besteht keine Empfehlung zur systematischen Anwendung dieser vorgeschlagenen Nomenklatur.

Der Befund ist zu korrelieren mit der konventioneller Bildgebung bezüglich Sichtbarkeit und zur Dignitätsbewertung [1].

Jede Befundung muss eine Befundklassifikation entsprechend BI-RADS-Klassifikation enthalten [1, 5].

Der MRT-Befund ist entsprechend folgender Klassifikation einzugruppieren:

- MRT-BI-RADS I: unauffällig
- MRT-BI-RADS II: benigner Befund
- MRT-BI-RADS III: wahrscheinlich benigner Befund
- MRT-BI-RADS IV: möglicherweise maligner Befund
- MRT-BI-RADS V: malignitätstypischer Befund

Die Empfehlung für den Mamma-MRT-Befund ergibt sich aus folgenden Informationen:

- klinische Informationen (Hormonlage, Voroperationen, Fragestellung)
- Befundmorphologie und Anreicherungsdynamik in der MRT, ggf. Informationen aus dem T2-gewichteten Bild
- Korrelation mit konv. Bildgebung

Die Empfehlung muss unter Berücksichtigung der o.a. Gesamtinformationen, insbesondere auch der konventionellen Bildgebung erfolgen [1].

Radiologen, die Mamma-MRT durchführen, sind verpflichtet, Ergebnisse von histologischen/zytologischen Untersuchungen, die einer Mamma-MRT folgen, mit dieser retrospektiv zu korrelieren [2].

### **Befundung MRT-gestützter Markierungen**

Als Inhalte der Befundbeschreibung werden Aussagen zu folgenden Punkten empfohlen [4]:

- Befundreproduzierbarkeit, Lage des Befundes
- Lage des Drahtes zum Befund, Markertyp
- begleitende Veränderungen (Hämatom etc.)
- Befundung der Präparat-Radiographie

Als Bilddokumentation wird empfohlen:

- Subtraktionsbild des Befundes vor Markierung
- Dokumentation der Markerlage
- fakultativ Mammographie (cc und ml).

### **Befundung MRT-Vakuumbiopsie**

Der schriftliche Befund sollte folgende Punkte berücksichtigen: Befund-Reproduzierbarkeit, Indikation, Befundlage, Typ/Größe der VB-Nadel, Anzahl der entnommenen Zylinder, evtl. Komplikationen [2, 3]. Der Befund sollte eine Wertung des Ergebnisses nach dem interdisziplinären Konsil als sicher, fraglich oder nicht repräsentativ enthalten sowie eine Empfehlung zum weiteren Prozedere [3].

Empfohlene Bilddokumentation:

- Subtraktionsbild des Befundes vor Biopsie
- MRT-Bild mit Lage der Koaxialnadel (pre-fire)
- MRT-Bild nach Gewebsentnahme
- optional Kontroll-MRT mit KM
- optional Mammographie ml und cc nach Entnahme

Die histologische Befundung sollte nach [3] entsprechend internationalem Standard erfolgen unter Benutzung der B-Klassifikation [6]. Ansonsten Vorgehen entspr. nationalen und internationalen Empfehlungen und Leitlinien.

Befundbewertung mit Stellungnahme, ob

- komplette oder partielle Befundentfernung [2, 3]
- *Festlegung zur Repräsentativität des Befundes nach interdisz. Konsil [3]*
- *Empfehlung zum weiteren Prozedere: B1 oder B2: Kontroll-MRT nach 6 Monaten (2)<sup>2</sup>, B3 und B4: Empfehlung gemäß interdisziplinärem Konsil und B5: Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen [2, 3]*
- *der internationale Konsensus [3] empfiehlt zusätzlich die Dokumentation und Evaluation der MRT-gestützten perkutanen Biopsien*

#### 5.3.2.3 Überprüfung von Strukturqualität, Technik, Durchführung, Befähigung, Befundungsqualität und Ergebniserfassung

Die Umsetzung der technischen Qualitätssicherung der Geräte sowie der Durchführung der Untersuchungen obliegt für den ambulanten Sektor den kassenärztlichen Vereinigungen und den ärztlichen Stellen. Die Genehmigung zur Abrechnung zugelassener Leistungen ist gebunden an die hierfür zu benennenden Geräte, deren Eignung entsprechend Herstellerangaben von den zuständigen KVen überprüft wird. Änderungen müssen vom Betreiber gemeldet werden. Überprüfungen können durch die zuständigen Stellen jederzeit veranlasst werden.

Die genannten Stellen sind auch für die Überprüfung der korrekten Durchführung sowie für die Prüfung der korrekten Dokumentation zuständig. Diese Überprüfungen werden im ambulanten Sektor regelmäßig durchgeführt und erfolgen in Form von Stichprobenprüfungen.

Bei diesen Stichprobenprüfungen wird neben Vollständigkeit und Korrektheit der Dokumentation besonders auf folgende Fehlermöglichkeiten geachtet:

- Para-Injektion des KM
- Opposed imaging
- Sende-/Empfangsproblematik

<sup>2</sup> Im internationalen Konsensus [3] wird interdisziplinäre Korrelation für alle Befunde empfohlen; bei nicht kompatiblen B1- und B2-Befunden Rebiopsie. Bei kompatiblen, nicht tumorförmigen B1- und B2-Befunden wird eine MRT-Kontrolle nach 6–12 Monaten, bei tumorförmigen (also spezifischen) B1- und B2-Befunden werden übliche Bildgebungs-Kontrollen entspr. üblichen Vorsorgeempfehlungen und dem individuellen Risiko empfohlen. MRT-Kontrollen sollten am selben Institut wie die MRT-gestützte perkutane Biopsie erfolgen.

- Fehllagerung – inkomplette Abbildung
- Bewegungsartefakte (Graduierung I–IV)

Die kassenärztlichen Vereinigungen sind des Weiteren zuständig für die Überprüfung der fachlichen Eignung bzw. der Aufrechterhaltung der fachlichen Eignung und die davon abhängige Abrechnungszulassung für Vertragsärzte (ambulanter Sektor). Die Befundungsqualität der Vertragsärzte (ambulanter Sektor) wird ebenfalls durch die kassenärztlichen Vereinigungen durch Stichprobenprüfungen regelmäßig durchgeführt. Die Stichprobenprüfungen umfassen die Überprüfung und Wertung des schriftlichen Befundes (Vollständigkeit, Schlüssigkeit) und der Bilddokumentationen.

#### *5.3.2.4 Sicherstellung der weiteren Abklärung von nur mit MRT sichtbaren Befunden*

Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT der Brust und der Möglichkeit zu MRT-gestützter histologischer Intervention soll gewährleistet sein.

Diese Forderung (S3-Leitlinien-Konsens 2007) ist unverzichtbar, um die korrekte Abklärung für die Veränderungen sicher zu stellen, die nicht mit anderen Methoden sichtbar sind und deren weitere Abklärung damit ein MRT-gestütztes Anpeilen (zur präoperativen Markierung oder perkutanen Biopsie) voraussetzt. Diese Strukturen müssen bereits bei Durchführung der MRT sicher gestellt sein, um eine zeitgerechte weitere Klärung MRT-entdeckter Läsionen zu gewährleisten.

### **5.3.3 Ergebnisqualität**

Die Ergebnisqualität wird einerseits überprüfbar durch die abgeforderte systematische Erfassung und Dokumentation. Andererseits kann sie bei zentraler Erfassung auch evaluiert werden.

Technische Qualität und Qualität der Durchführung sind anhand der Stichproben und Bildmaterial überprüfbar.

Aus dem Bild sind erkennbar grundlegende gerätetechnische Parameter, die korrekte Sequenzwahl (inklusive In-phase-Bildgebung), räumliche und zeitliche Auflösung, Artefaktfreiheit (letztere ist aber z.T. auch patientenabhängig); Postprocessing und korrekte ROI-Wahl. Korrekte und vollständige Bilddokumentation.

Die Befundungsqualität für Mamma-MRT kann durch folgende Qualitätskriterien abgeschätzt werden [1]:

- Vorliegen der notwendigen klinischen Indikationen und entspr. Berücksichtigung
- Vorliegen der konventionellen Bildgebung und Berücksichtigung im Befund
- Berücksichtigung der hormonellen Situation bei der Terminierung (Ausnahme: präoperatives MRT)
- standardisierte Befunderhebung mit folgenden Informationen zu Befunden: Befundlokalisation, Befundgröße (soweit messbar), Befundmorphologie, Anreicherungsdynamik, ggf. Zusatzinformationen aus dem T2-gewichteten Bild

- Klassifikation der Befunde nach BI-RADS-Klassen und Empfehlung zum weiteren Prozedere unter Einbeziehung der Informationen von konventioneller Bildgebung
- Buchführung über das histologische Ergebnis bei positiven MRT-Befunden [4]
- Sicherung der weiteren Klärung durch MRT-gestützte Interventionen (der Arzt, der Mamma-MRT durchführt, soll MRT-gestützte Interventionen selbst oder im Rahmen einer geeigneten Kooperation verfügbar haben).

Eine genauere Einschätzung der Befundungsqualität ist prinzipiell möglich durch indikationsbezogene Evaluation der BI-RADS Kategorien und Empfehlungen sowie Abgleich mit Registerdaten. Dies setzt jedoch eine zentrale prospektive Erfassung und Evaluation voraus, wie sie bislang nur im Mammographie-Screening erfolgt. Eine zentrale Erfassung und Evaluation ist vorgesehen im Programm „familiäres Mammakarzinom“ (hier wird MRT bei Hochrisiko eingesetzt).

Entsprechend derzeitigen Erfahrungen sollte der positive Vorhersagewert von histologischen Abklärung von Befunden, die nur mit MRT entdeckt sind über 20 % liegen.

Die Ergebnisqualität der MRT-Markierung kann anhand folgender Qualitätsparameter [5] abgeschätzt werden:

- empfohlene schriftliche und bildliche Dokumentation der Untersuchungen
- Nachweis des Durchstechens der Läsion, danach Entfaltung des Drahtes
- Abstand des Drahtspitze vom Befund (bzw. vom angepeilten Eckpunkt)  $\leq 10$  mm
- komplette operative Entfernung bei über 95 % der Fälle
- Prüfung der Kompatibilität von MR-Befund und Histopathologie im interdisziplinären Konsil

Die Ergebnisqualität perkutaner MRT-Interventionen kann anhand folgender Qualitätsparameter [2, 3] abgeschätzt werden:

- korrekte Indikationswahl (BI-RADS IV und V sowie bei Ausnahmen BI-RADS III; Ausschluss sonographisch anpeilbarer Läsionen)
- schriftliche Dokumentation über jede Patientenaufklärung
- schriftliche Dokumentation über Komplikationen
- standardisiertes Vorgehen, ausreichende Gewebsgewinnung, standardisierter Befund und bildliche Dokumentation
- histopathologisches Vorgehen entspr. Empfehlungen: kein Schnellschnitt, Befundung nach B-Klassifikation [6]
- komplette oder partielle Befundentfernung
- *Prüfung der Kompatibilität aller biopsierten MRT-Befunde und der Histopathologie im interdisziplinären Konsil [3]*
- *Empfehlung zum weiteren Prozedere: B1 oder B2 Kontroll-MRT nach 6 Monaten [2]<sup>3</sup>, B3 und B4: Empfehlung gemäß interdisziplinärem Konsil und B5: Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen [2, 3]*

<sup>3</sup> Im internationalen Konsensus [3] wird interdisziplinäre Korrelation für alle Befunde empfohlen; bei nicht-kompatiblen B1- und B2-Befunden Rebiopsie. Bei kompatiblen, nicht tumorförmigen B1- und B2-Befunden wird eine MRT-Kontrolle nach 6–12 Monaten, bei

*Der internationale Konsensus [3] empfiehlt zusätzlich die Dokumentation und Evaluation der MRT-gestützten perkutanen Biopsien.*

Die Qualitätsindikatoren sind dem Kapitel 5.8 zu entnehmen.

## Literatur

- [1] AG-Mammadiagnostik der DRG. Empfehlungen zur MR-Mammographie. (Mitteilungen der DRG). RoeFo 2005; 177: 474-475.
- [2] AG-Mammadiagnostik der DRG. Empfehlungen zur MR-gesteuerten Interventionen. (Mitteilungen der DRG). RoeFo 2007; 179: 429-430.
- [3] Heywang-Köbrunner SH, Sinnatamby R, Lebeau A, Lebrecht A, Britton PB, Schreer I and consensus group. Interdisciplinary Consensus on the Uses and Technique of MR-guided Vacuum-Assisted Breast Biopsy (VAB). Eingereicht zur Publikation.
- [4] Vereinbarung von Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Durchführung von Untersuchungen in der Kernspintomographie (derzeit gültige Fassung vom 17.9.2001)
- [5] ACR practice guideline for the performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the breast. ACR practice Guideline (www.acr.com) 2004 (Res. 11) Effective 10.01.2004: 341-346.
- [6] Amendoira I, Apostolikas N, Belocq JP et al. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European Guidelines for Quality Assurance in Breast Screening and Diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006:221-56.

## 5.4 Interventionelle Techniken

*U. Bick, U. Fischer, C.K. Kuhl, M. Müller-Schimpfle, R. Schulz-Wendland*

### 5.4.1 Strukturqualität

#### 5.4.1.1 Perkutane Biopsie

##### 5.4.1.1.1 Personelle Voraussetzungen

Voraussetzungen (Arzt):

1. Profunde Kenntnisse in der bildgebenden Mammadiagnostik inklusive Abklärungsdiagnostik als Voraussetzung für die sichere Erkennung des Befundes und seiner Lokalisation in 2 orthogonalen Ebenen.
2. Verwendung stereotaktischer Technik: Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen oder Einarbeitung durch Firma bei 10 Untersuchungen sowie durch einen erfahrenen Kollegen bei weiteren 20 Untersuchungen

---

tumorförmigen (also spezifischen) B1- und B2-Befunden werden übliche Bildgebungskontrollen entspr. üblichen Vorsorgeempfehlungen und dem individuellen Risiko empfohlen. MRT-Kontrollen sollten am selben Institut wie die MRT-gestützte perkutane Biopsie erfolgen.

gen, profunde Kenntnisse der Kalibrierung (selbstständige Durchführung von 10 Kalibrierungen).

3. Bei Verwendung von Ultraschall: profunde Kenntnisse in Mammasonographie und Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen (siehe Mammasonographie: DEGUM-Anforderungen).
4. Bei Verwendung von MRT: profunde Kenntnisse in MRT-Mammographie und Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen.
5. Regelmäßige Durchführung von stereotaktisch gesteuerten perkutanen Vakuumbiopsien (mind. 50/Jahr), sonographisch gesteuerten perkutanen Biopsien (mind. 50/Jahr) oder MRT-gesteuerten Vakuumbiopsien (mind. 50/Jahr)

Voraussetzungen MTRA oder Arzthelferin mit entsprechender Qualifikation:

1. Zertifizierung zur Fachkraft für Mammadiagnostik
2. Bei mammographischer Stereotaxie:
  - profunde Kenntnisse der Mammographie-Technik; Bildqualität, Positionierung, Strahlenschutz
  - Einarbeitung in Kalibrierung (mind. 10 Kalibrierungen) und bei mind. 10 Untersuchungen durch eine erfahrene MTRA oder Medizinphysiker, -techniker oder -ingenieur

#### 5.4.1.1.2 Technische Qualitätskontrolle

MTRA:

- Kalibrierung an jedem Interventionstag, mindestens aber 1× pro Woche
- 1× pro Monat: Lokalisationsgenauigkeit für jede Nadel, die in Verwendung ist

Medizinphysiker:

- Qualitätssicherung der digitalen Mammographieeinheit entsprechend Herstellerspezifikation

#### 5.4.1.1.3 Dokumentationsanforderungen

Der Diagnostiker muss Mitglied eines interdisziplinären Teams sein, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik, der interventionellen Abklärung und der pathohistologischen Befundung protokollarisch geregelt ist, sofern es sich nicht um ein zertifiziertes Brustzentrum handelt. Interdisziplinäre Fallbesprechungen sind einzurichten.

Anforderungen:

- statistische Erfassung aller perkutanen Biopsieergebnisse
- Nachkontrolle der benignen Biopsieergebnisse nach 6 Monaten
- interdisziplinäres Konsil für die Besprechung aller unklaren oder diskrepanten Befunde

#### 5.4.1.2 Strukturqualität: Markierung nicht tastbarer Befunde

##### 5.4.1.2.1 Personelle Voraussetzungen

Voraussetzungen (Arzt):

1. Profunde Kenntnisse in der bildgebenden Mammadiagnostik inklusive Abklärungsdiagnostik als Voraussetzung für die sichere Erkennung des Befundes und seiner Lokalisation in 2 Ebenen.
2. Bei Verwendung der Zwei-Ebenen-Technik (Lochplatte): Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 20 Untersuchungen.
3. Verwendung stereotaktischer Technik: Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 20 Untersuchungen oder Einarbeitung durch Firma bei 10 Untersuchungen sowie durch einen erfahrenen Kollegen bei weiteren 10 Untersuchungen, profunde Kenntnisse der Kalibrierung (selbstständige Durchführung von 10 Kalibrierungen).
4. Bei Verwendung von Ultraschall: profunde Kenntnisse in der Mammasonographie und Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen (siehe Anforderungen Mammasonographie, Stufe II DEGUM).
5. Bei Verwendung von MRT: profunde Kenntnisse in MRT-Mammographie und Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen.
6. Regelmäßige Durchführung von mammographisch gesteuerten Lokalisationen (mind. 25/Jahr), sonographisch gesteuerten Lokalisationen (mind. 25/Jahr) oder MRT-gesteuerten Lokalisationen (mind. 25/Jahr).

Voraussetzungen MTRA oder Arzthelferin mit entsprechender Qualifikation:

1. Zertifizierung zur Fachkraft für Mammadiagnostik
2. Bei mammographischer Stereotaxie: profunde Kenntnisse der Mammographie-Technik; Bildqualität, Positionierung, Strahlenschutz
  - Einarbeitung in Kalibrierung (mind. 10 Kalibrierungen) und bei mind. 10 Untersuchungen durch eine erfahrene MTRA oder Firma, Medizinphysiker, -techniker oder -ingenieur

##### 5.4.1.2.2 Technische Qualitätskontrolle

MTRA:

- Kalibrierung (an jedem Interventionstag, mindestens aber 1× pro Woche)
- Qualitätskontrolle Filmverarbeitung, falls Film verwendet wird (an jedem Interventionstag, mindestens aber 1× pro Woche)
- 1× pro Monat: Lokalisationsgenauigkeit für jede Nadel, die in Verwendung ist
- Qualitätssicherung der Mammographieeinheit – Ziel sind die European Guidelines (Stufenplan)

##### 5.4.1.2.3 Dokumentationsanforderungen

Diagnostisch tätige Ärzte müssen Mitglieder eines interdisziplinären Teams sein, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik, der interventionellen Abklärung, der Operation und der pathohistologischen Befundung protokol-



Häufigkeit offener Biopsien, insbesondere bei benignem histopathologischem Befundergebnis (einschränkend ist die informierte Entscheidung der Patientin zur offenen Biopsie zu respektieren). Der Diagnostiker hat die Aufgabe, durch die Kooperation mit der apparativen Basisdiagnostik, der Pathologie und dem Operateur die pathohistologische Enddiagnose in qualifizierter Form zu gewährleisten.

#### 5.4.2.2.2 Methodenwahl

Die Entscheidung zur Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie hängt von der Fragestellung ab und der in diesem Zusammenhang angestrebten Treffsicherheit. Für die präoperative Verifikation eines Karzinoms bei hochverdächtigen Läsionen (BI-RADS V) ist z.B. nicht unbedingt höchste Sensitivität nötig, da auch bei negativem Ergebnis der perkutanen Biopsie eine Operation oder Rebiopsie erfolgen würde. Die Methodenwahl erfolgt auch, je nach selbst erreichter Treffsicherheit, entsprechend sorgfältiger Dokumentation und Nachkontrolle.

Steuerung mittels:

- stereotaktischer Mammographie (digital)
- Ultraschall
- MRT

Kriterien der Methodenauswahl:

- Der Befund muss mit der gewählten Methode eindeutig identifizierbar sein.
- Nach Möglichkeit soll die kostengünstigste Methode gewählt werden.
- Vorzugsweise Stanzbiopsie bei sonographisch gesteuerter Gewebeentnahme und vorzugsweise Vakuumbiopsie bei stereotaktischer oder MR-gesteuerter Gewebeentnahme
- Wichtigstes Ziel und übergeordnet ist in jedem Fall die verlässliche Gewinnung des abzuklärenden Gewebes.

#### 5.4.2.2.3 Indikationen und Kontraindikationen

Indikation:

Diagnosesicherung zur Therapieplanung sowie zum Karzinomausschluss bei Läsionen der Kategorie IV und V nach BI-RADS.

Kontraindikationen:

- Kontraindikationen gegen verwendete Medikation (z.B. Lokalanästhetika)
- schwere Gerinnungsstörungen (relativ: abzuwägen mit OP-Risiko)

#### 5.4.2.2.4 Gewebsentnahme unter stereotaktischer, sonographischer oder magnetresonanztomographischer Steuerung

Stanzbiopsie bei Herdbefunden:	Entnahme von $\geq 4$ Stanzen $\leq 14$ -Gauge
Vakuumbiopsie bei Mikrokalk:	Entnahme von $\geq 12$ Stanzen bei 11-Gauge, bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probeentnahmen ein äquivalentes Probevolumen erbringen.

Bei Mikrokalk: Abklärung durch Vakuumbiopsie, Präparat-Radiogramm in Vergrößerungstechnik, repräsentativer Kalknachweis, ggf. Trennung der Gewebezylinder nach Kalkgehalt. Mammographie in 2 Ebenen nach Entnahme

Vakuumbiopsie: Bei der Durchführung der Vakuumbiopsie Beachtung folgender Punkte:

- a) Vor Beginn der Vakuumbiopsie soll neben der cc-Aufnahme eine streng seitliche mediolaterale oder lateromediale Mammographie zur exakten räumlichen Orientierung vorliegen.
- b) Dokumentation des Zugangsweges (z.B. kraniokaudal, mediolateral, lateromedial, schräg 30°, 45°, 60°) und des „stroke margin“ (soweit nicht bereits auf dem Laserfilm dokumentiert).
- c) Durch Vergleich mit der jeweils orthogonalen zweiten Mammographieebene ist die stereotaktische Tiefenberechnung gegenzuchecken. Die niedergelegten Werte sind des Weiteren hilfreich für eine eventuell spätere stereotaktische Drahtlokalisation vor Nachexzision.
- d) Vakuumbiopsien werden typischerweise mit 11–8-G Nadeldicke durchgeführt.
- e) Die Zahl der entnommenen Biopsiezylinder soll  $\geq 12$  Stanzen bei 11-Gauge betragen, bei anderen Kalibern (zwischen 8-G und 11-G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probevolumen erbringen.
- f) Das Ziel ist die repräsentative Gewebeentnahme bei unklaren Befunden. Die diagnostische Vakuumbiopsie ist prinzipiell nicht als therapeutisches Verfahren im Falle von invasiven und nichtinvasiven Karzinomen oder Veränderungen im Sinne einer ADH (atypische duktale Hyperplasie) anzusehen. In diesen Fällen ist prinzipiell eine offene chirurgische Exzision notwendig.
- g) Folgende Dokumentationen werden als notwendig erachtet:
  - Nativbilder (0°, +15°, -15°)
  - zwei „Pre-fire“-Bilder (+15°, -15°)
  - zwei „Post-fire“-Bilder (+15°, -15°)
- h) Nach der Vakuumbiopsie ist eine Präparat-Radiographie in Vergrößerungstechnik durchzuführen und dem Pathologen bei Versendung der Präparate beizulegen.
- i) Nach Beendigung der Vakuumbiopsie (spätestens aber am folgenden Arbeitstag) ist eine ergänzende Mammographie in zwei orthogonalen Ebenen zu erstellen, die sowohl die korrekte Entnahmetiefe nochmals bestätigt, als auch – im Fall von Malignität – die präoperative Drahtmarkierung vor Nachexzision unterstützen kann.

MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie (Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft, 2007):

Indikationen:

MRT-Befunde der Kategorie MRT-BI-RADS IV oder V (ggf. MRT-BI-RADS III, z.B. bei Wunsch der Patientin), die weder klinisch noch mit anderen bildgebenden Verfahren (Mx, US) eindeutig nachweisbar sind.

Equipment:

- MRT-System 1,0T oder höher
- offene Oberflächenspule mit Zugang zur Brust
- MR-kompatible Zielvorrichtung

MRT-kompatible Punktionsvorrichtung:

- Vakuumbiopsie (Methode der Wahl)
- Stanzbiopsie (Einsatz nur in begründeten Ausnahmefällen)

Vorgehensweise:

KM-gestützte MRT-Mammographie mit positionierter Zielvorrichtung zur Reproduzierbarkeit des durch eine perkutane Biopsie abzuklärenden Befundes.

Bei fehlender oder zweifelhafter Reproduzierbarkeit des durch perkutane Biopsie abzuklärenden Befundes Beendigung der Intervention. MRT-Kontrolle innerhalb der nächsten 6 Monate.

Bei eindeutiger Reproduzierbarkeit des Befundes Berechnung geeigneter Punktionskoordinaten (x-, y- und z-Achse). Markierung der errechneten Punktionsstelle (z.B. ölhältiger Marker) und MRT-Kontrolle (ohne KM) der korrekten Position der gewählten Punktionsstelle.

Bei inkorrektter Position des Markers erneute Berechnung geeigneter Koordinaten und Korrektur des Markers. Bei korrekter Markerplatzierung kutane Desinfektion der Punktionsstelle, adäquate Lokalanästhesie und ggf. Stichinzision. Einführen der MRT-kompatiblen Koaxialnadel (z.B. mit metallischem Mandrin) unter Berücksichtigung der Herdtiefe (z-Achse). Positionierung der Koaxialnadelspitze vor dem abzuklärenden Befund (Distanz abhängig vom gewählten Vakuumbiopsiesystem, üblicherweise 15–25 mm).

Entfernung des metallischen Mandrins, Einführung eines MRT-kompatiblen Mandrins und MRT-Kontrolle (ohne KM) der korrekten Position der Koaxialnadel. Bei Fehlplatzierung Korrektur und erneute Kontrolle, bei korrekter Positionierung der Koaxialnadelspitze/Mandrin Spitze Entfernung des MRT-kompatiblen Mandrins und Einführen der Vakuumbiopsienadel.

Konsequente Entnahme von Gewebezylindern mit dem Vakuumbiopsiesystem unter Rotation der Entnahme-Öffnung (Notch). Empfohlene Anzahl der zu entnehmenden Biopsate:  $\geq 12$  (entsprechend einer kompletten Rotation von 1 Uhr bis 12 Uhr gemäß Ziffernblatt). Gegebenenfalls zwischenzeitliche Kontrolle der repräsentativen Lage des Resektionsbettes zur Modifikation der weiteren Entnahmestellen.

Postinterventionelle MRT-Kontrolle (ggf. KM-gestützt, z.B. bei Herdbefunden) zur abschließenden Dokumentation der repräsentativen Gewebeerntnahme (Befund kleiner, Befund nicht mehr nachweisbar, Lage des Resektionsbettes repräsentativ). Gegebenenfalls Entnahme weiterer Gewebezylinder.

Optional Freisetzung eines Markierungs-Coils im Resektionsbett über liegende Koaxialnadel. MRT-Dokumentation (ohne KM) der intramammären Coillage.

Entfernung der Koaxialnadel. Kompression und Kühlung des Stichkanals. Druckverband.

Optional ergänzende Zwei-Ebenen-Mammographie im cc- und ml-Strahlengang zur topographischen Zuordnung der Resektionshöhle oder zur Dokumentation der Lage des Coils für den Fall eines notwendigen operativen Eingriffes.

Befundbeschreibung:

- Reproduzierbarkeit des Befundes (ja, nein)
- Lage des Befundes (Quadrant, Uhrzeit, Distanz ab Kutis)
- Kaliber der Vakuumnadel (z.B. 11 G, 9 G)
- Anzahl der primär (und ggf. sekundär) entnommenen Gewebezylinder
- Auftreten relevanter Komplikationen

Befunddokumentation:

- MRT-Bild mit Befunddokumentation (Bildsubtraktion)
- MRT-Bild mit Dokumentation der Koaxialnadellage (pre-fire)
- MRT-Bild mit Dokumentation des Resektionsbettes oder der Vakuumnadellage nach Gewebeentnahme
- Optional: Kontroll-KM-MRT
- Optional: Röntgenmammographie (cc, ml)

Qualitätskriterium:

Komplette oder partielle Entfernung der durch MRT-gesteuerte perkutane Biopsie abzuklärenden Läsion.

Procedere:

Bei histologischem Befund der Kategorie

- B1 oder B2: Kontroll-MRT nach 6 Monaten (ggf. auch frühzeitiger)
- B3 oder B4: Interdisziplinäre Besprechung der weiteren Vorgehensweise (z.B. MRT-Kontrolle, erneute Vakuumbiopsie, OP)
- B5a oder B5b: Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen

#### 5.4.2.2.5 Dokumentation für stereotaktische, sonographische oder magnetresonanztomographische Steuerung

Generelle Befunddokumentation:

- Beschreibung des Vorgehens (Skizze); Angabe von Kompressionsebene/Winkel, Zugang (von medial, lateral, kranial, kaudal), Distanz der Nadel zur Filmebene, „stroke margin“-Kompressionsdicke
- Bericht über evtl. Komplikationen
- Stellungnahme, ob Entnahme repräsentativ
- Therapieempfehlung unter Berücksichtigung des Ergebnisses (nach Rücksprache/interdisziplinäre Konferenz mit Pathologen, und unter Berücksichtigung der eigenen Treffsicherheit)
- Mammographie in 2 Ebenen nach Entnahme

Dokumentation von:

- Stereotaxieaufnahmen (aus 2 Winkeln) ohne Nadel
- Stereotaxieaufnahmen (aus 2 Winkeln) Nadel vor Befund

- Stereotaxieaufnahmen (aus 2 Winkeln) Nadel im Befund
- Mammographie in 2 orthogonalen Ebenen nach Entnahme

Dokumentation und Evaluation:

- statistische Erfassung aller perkutanen Biopsieergebnisse
- Nachkontrolle der benignen Biopsieergebnisse nach 6 Monaten (Die Kontrollmammographien sollten nach Möglichkeit am selben Institut durchgeführt werden.)
- interdisziplinäres Konsil für die Besprechung aller unklaren oder diskrepanten Befunde zwingend erforderlich

#### 5.4.2.3 Markierung nicht tastbarer Befunde

##### 5.4.2.3.1 Definition

Präoperative Markierung eines nichttastbaren Befundes mit Hilfe eines Markierungsdrahtes. Farbmarkierungslösungen oder einfache Nadelmarkierungen sollten nur bei begründeten Ausnahmen angewandt werden.

Steuerung mittels:

- Zwei-Ebenen-Mammographie
- stereotaktischer Mammographie
- Ultraschall
- MRT

##### 5.4.2.3.2 Indikation und Kontraindikation

Indikation: Markierung jedes nichttastbaren Befundes vor Operation.

Kontraindikation: keine absoluten Kontraindikationen

##### 5.4.2.3.3 Methodenwahl

- Der Befund muss mit dieser Methode eindeutig identifizierbar sein.
- Bei sonographischem Korrelat zum mammographischen Befund ist die sonographische Markierung mit anschließender mammographischer Lagedemonstration durchzuführen (Begründung: Reduktion der benötigten mammographischen Aufnahmen, dadurch 1. Kostenreduktion, 2. Verringerung der Strahlenexposition). MR-gesteuerte Markierungen sollten erfolgen, wenn es sonographisch und mammographisch kein eindeutiges Korrelat gibt.

##### 5.4.2.3.4 Ergebnis der Markierung

- Befund soll penetriert sein, Draht soll Herd um weniger als 1 cm überragen.
- Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, muss die Entfernung zwischen Draht und Herdrand  $\leq 1$  cm sein.  
Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung operationsrelevanter Eckpunkte ohne Einhaltung der 1-cm-Grenze sinnvoll sein.

#### 5.4.2.3.5 Dokumentation der Markierung

Dokumentation:

- a) Mammographie nach Markierung in 2 orthogonalen Ebenen, bei allen mammographisch sichtbaren nichttastbaren Befunden (ggf. sonographische Bilddokumentation)
  - b) Befund mit exakter Erläuterung der Drahtlage zum Befund (ggf. Skizze)
  - c) Dokumentation von Komplikationen
- a) und b) müssen an den Operateur weitergeleitet werden.

#### 5.4.2.3.6 Ergebnis der Präparat-Radiographie (ggf. zusätzlich Präparat-Sonographie)

- Eine Präparat-Radiographie ist bei allen nicht tastbaren mammographisch sichtbaren Herden sowie bei allen Mikrokalk enthaltenden Läsionen durchzuführen.
- Durchführung: mit Kompression und bei Mikrokalk mit Kompression und Vergrößerung
- Präparat-Radiographie der Blöcke bei Bedarf
- Eine Präparat-Sonographie kann zusätzlich bei sonographischer Markierung erfolgen (insbesondere ist dadurch eine rasche intraoperative Befundmitteilung möglich).

#### 5.4.2.3.7 Dokumentation der Präparat-Radiographie (ggf. Präparat-Sonographie)

- Befund mit Stellungnahme,
- ob Befund (a)
  - sicher enthalten und vollständig
  - sicher enthalten und fraglich vollständig
  - sicher enthalten und unvollständig
- Befund (b) sicher nicht enthalten
- Befund (c) unsicher

Der Befundbericht muss an den Operateur intraoperativ mündlich und postoperativ schriftlich sowie schriftlich dem Pathologen mit dem Gewebematerial zugeleitet werden.

#### 5.4.2.3.8 Resultatüberwachung Markierung

- Dokumentation der Histologie
- Stellungnahme, ob repräsentativ
- falls nicht, Veranlassung weiterer Abklärung postoperativ innerhalb von 14 Tagen: Zwei-Ebenen-Mammographie/stereotaktische Mammographie/Re-Operation
- Fallbesprechung

### 5.4.3 Ergebnisqualität

Die Qualitätsindikatoren sind dem Kapitel 5.8 zu entnehmen.

## 5.5 Qualitätssicherung Exzisionsbiopsie

*T. Kühn, K.-D. Schulz, P. Schmidt-Rhode, U. Liebeskind, S. Leinung, M. Marx, G. Bonatz, U.-S. Albert, K. Goerke*

### Allgemein-operative Voraussetzungen

Die qualitätssichernden Maßnahmen einschließlich der zugehörigen Messgrößen (Qualitätsindikatoren und ihre Referenz- bzw. Zielbereiche) beziehen sich auf die offene Biopsie nicht tastbarer, durch Früherkennungsmaßnahmen ausschließlich apparativ entdeckter Läsionen. Es geht hier nicht um das therapeutisch operative Vorgehen bei bereits vorliegender Diagnose einer Präkanzerose oder einer invasiven Brustkrebskrankung. Obwohl der diagnostische Ansatz hier im Vordergrund steht, sind fließende Übergänge zu therapeutischen Operationskonzepten vielfach gegeben. Basis für die Qualitätssicherung sind die Vorgaben aus den Europäischen Leitlinien (297, 316), den Qualitätskriterien der European Society for Mastology (EUSOMA) (317) und die Vorgaben der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) [www.bqs-online.de](http://www.bqs-online.de).

Eine isolierte Betrachtung der operativen Qualität ist im Zusammenhang mit der Früherkennung nicht sinnvoll. Das operative Vorgehen ist eingebettet in eine fachübergreifende Diagnosekette. So hängt die Qualität des operativen Eingriffes nicht nur vom Operateur, sondern auch von den Teilbereichen ab, die bis zur Indikationsstellung für eine offene Biopsie eine leitlinienkonforme präoperative Diagnostik gewährleisten. Für eine korrekte Gewebentnahme bei nicht tastbaren Läsionen sind Kooperationen mit der bildgebenden Diagnostik und der Gewebsbeschreibung und -bewertung durch den Pathologen unverzichtbar. Erst dann ist im Falle einer positiven Diagnose der Operateur gemeinsam mit anderen Fachdisziplinen in der Lage, einen der individuellen Situation entsprechenden leitlinienkonformen Therapieplan zu erstellen.

### 5.5.1 Strukturqualität

#### 5.5.1.1 Voraussetzungen

- Operationsräume, personelle Ausstattung, anästhesiologische und postoperative Überwachung sind zu gewährleisten.
- Verfügbarkeit präoperativer Markierungsmethoden (üblicherweise Drahtmarkierung) für nichttastbare Läsionen, intraoperative Präparat-Radiographie und Präparat-Sonographie, intraoperative Kommunikationsmöglichkeiten mit dem Diagnostiker bezüglich korrekter Gewebentnahme und evtl. erforderlicher Gewebsnachresektion.

### 5.5.1.2 *Qualitätsvoraussetzungen für den ärztlichen Dienst (in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien und der EUSOMA (297, 317))*

Der Operateur muss Mitglied eines interdisziplinären Teams sein, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik, der interventionellen Abklärung und der pathohistologischen Befundung protokollarisch geregelt ist, sofern es sich nicht um ein zertifiziertes Brustzentrum handelt.

- Operateure müssen über ein spezielles Training auf dem Gebiet der Mammaoperationen verfügen und sich auf diesem Sektor weiterbilden.
- Eine Kenntnis über medizinische Inhalte, Organisationsformen und Qualitätsmanagement der kompletten Diagnosekette ist nachzuweisen.
- Gleiches gilt für Diagnose, Therapie, Nachsorge und Rehabilitation bereits diagnostizierter Brusterkrankungen.
- Präoperative und postoperative interdisziplinäre Fallbesprechungen müssen erfolgen.
- Vollständige Dokumentation der Operationsindikation, Operationsdurchführung einschließlich intraoperativer Besonderheiten bedingt durch notwendige Markierung (Komplettentfernung, Teilentfernung, Nachresektion).
- Ebenso ist die Zusammenführung des histopathologischen Befundberichtes mit dem prä- und intraoperativen Status zu dokumentieren sowie die sich hieraus ableitenden therapeutischen und nachsorgenden Empfehlungen.

*Anmerkung:* Die von der EUSOMA (317) angegebenen Leistungszahlen wurden hier nicht erneut aufgelistet, da sie allenfalls als Anhaltspunkt dienen können, da sie ebenso wie die Leistungszahlen der European Guideline on Mammographic Screening (316) nicht evidenzbasiert sind. Eine Beschreibung der Quantität gibt keine Auskunft über die Qualität. Eine ergebnisorientierte Qualifizierung und eine Beschreibung der Messgrößen, ihre Validierung und eine Evaluation des Ziel- bzw. Referenzbereichs sind für eine nachhaltige Qualitätsentwicklung notwendig (15, 212).

## 5.5.2 **Prozessqualität**

### 5.5.2.1 *Algorithmus* (s. Abb. 5.4)

#### 5.5.2.2 *Qualitätsanforderungen*

- Offene Biopsie nur, wenn eine interventionelle Abklärung nicht möglich ist, oder aber das pathohistologische Ergebnis der interventionellen Abklärung dies erfordert.
- präoperative Drahtmarkierung und Sicherung der Entnahme durch Präparat-Radiographie und/oder Präparat-Sonographie
- Die Hautinzision sollte dem abzuklärenden Befund möglichst angenähert sein, bevorzugt bogenförmige Schnittführung, onko-plastische Techniken falls erforderlich.
- Die Exzision des Stichkanals ist nicht unbedingt notwendig.

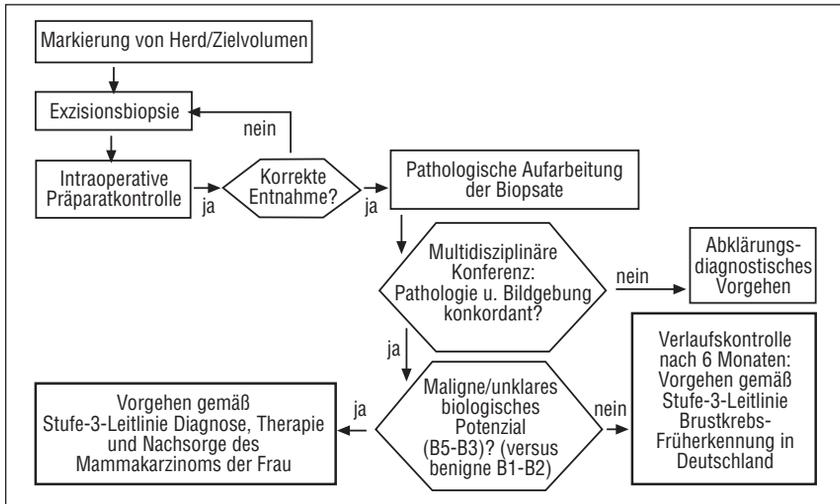


Abbildung 5.4. Algorithmus Exzisionsbiopsie.

- keine Schnellschnittuntersuchung von nicht palpablen Befunden
- Schnellschnittuntersuchungen nur bei palpablen Befunden, größer als 1 cm und bei intraoperativer Konsequenz
- keine Inzision am entnommenen Gewebsmaterial durch den Operateur
- eindeutige topographische Markierung der Gewebeproben nach einem örtlich vorgegebenen Protokoll in Zusammenarbeit mit dem Pathologen
- ggf. vorläufiger intraoperativer Befundbericht zur Entfernung der Läsion, bei möglichst Kompletterentfernung bei Erstoperation
- perioperative Antibiotikaphylaxe

### 5.5.3 Ergebnisqualität

Alle zugelassenen Krankenhäuser in Deutschland sind auf der Grundlage von §137 SGB V zur Teilnahme an der externen Qualitätssicherung verpflichtet. Die Erhebung der Daten erfolgt mit dem Datenmodul *Mammachirurgie*, dass seit 2003 bundesweit 2.200 Krankenhäusern zur Verfügung steht ([www.bqs-online.de](http://www.bqs-online.de)). Basierend auf der Stufe-Leitlinie von 2003 wurden 2007 die folgenden Qualitätsziele erhoben:

- angemessene Rate entdeckter Malignome bei offenen Biopsien
- möglichst viele Eingriffe mit intraoperativem Präparat-Röntgen nach präoperativer Draht-Markierung gesteuert durch Mammographie
- möglichst viele Patientinnen mit immunhistochemischer Hormonrezeptoranalyse und HER-2/neu-Analyse bei invasivem Mammakarzinom
- möglichst viele Patientinnen mit Angabe des Pathologen zum Sicherheitsabstand

- möglichst viele Patientinnen mit Meldung an epidemiologisches Landeskrebsregister oder klinisches Krebsregister
- möglichst viele Patientinnen mit angemessenem zeitlichen Abstand zwischen prätherapeutischer histologischer Diagnosesicherung und Operationsdatum bei Ersteingriff

Die aktualisierten Qualitätsindikatoren sind dem Kapitel 5.8 zu entnehmen.

## 5.6 Qualitätssicherung Mammaphathologie

*A. Lebeau, H. Kreipe, W. Schlake*

Eine isolierte Betrachtung von Qualitätsanforderungen an die Pathologie ist nicht sinnvoll. Die pathomorphologische Begutachtung ist eingebettet in eine fachübergreifende Diagnose- und Behandlungskette. So hängt die Qualität der pathomorphologischen Diagnostik nicht nur vom Pathologen ab, sondern auch von jenen Teilbereichen, die für die Indikationsstellung zur interventionellen und operativen Abklärung verantwortlich sind sowie die sachgerechte Gewebsentnahme bei nicht-tastbaren Läsionen gewährleisten. Der Pathologe hat die Aufgabe, durch die exakte pathomorphologische Begutachtung der eingesandten Gewebeprobe die Informationen zu erarbeiten, die notwendig sind, um für eine Patientin einen individuellen, leitlinienadaptierten Betreuungs- bzw. Therapieplan zu erstellen.

### 5.6.1 Strukturqualität

#### 5.6.1.1 Technische Ausstattung

Der Pathologe verfügt über die notwendigen apparativen und technischen Voraussetzungen für eine sachgerechte Bearbeitung der Gewebeprobe zur pathohistologischen Begutachtung:

- adäquater makroskopischer Zuschnittplatz mit Voraussetzung für metrische Größenmessungen und Gewichtsbestimmungen, mit Lupenmikroskop und Photoeinrichtung, mit sogenannter Schnellschnittdiagnostik (Kryostat)
- histologisch-zytologisches Labor mit der Möglichkeit konventioneller Zell- und Gewebearbeitung, zumindest ergänzt durch histo- und immunhistochemische Untersuchungsmethoden, fakultativ mit apparativer Unterstützung wie Färbearomaten
- Räumlichkeiten für Archivierung von Objektträgern über mindestens 10 Jahre und von in Paraffin eingebettetem Restgewebe über mind. 10 Jahre sowie Konservierung von fixiertem Restgewebe über mind. 4 Wochen
- Arztarbeitsplatz mit Hochleistungsmikroskop (Objektive 2,5- bis 100fach, Polarisationseinrichtung und Mikrometrie); Fluoreszenz- und Photoeinrichtung wünschenswert

- Dokumentation mit elektronischer Datenverarbeitung (interner Zugriff auf Patientendaten, pathologisch-anatomische Diagnosen im Klartext, Abrechnungsverfahren)
- Räumlichkeiten für Archivierung (Untersuchungsanträge, Arztkorrespondenz etc.), sofern keine elektronische Datenspeicherung

#### 5.6.1.2 *Notwendige Untersuchungsmethoden*

- konventionelle histopathologische Diagnostik, ergänzt durch Histo- und Immunhistochemie, Mikrometrie, Polarisation etc.; ggf. konventionelle zytologische Diagnostik, ergänzt durch Zyto- und Immunzytochemie

#### 5.6.1.3 *Ärztliche Kenntnisse und Training*

- Der Facharzt für Pathologie verfügt über spezielle ärztliche Kenntnisse auf dem Gebiet der Mammopathologie und bildet sich durch die Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen auf diesem Sektor über (regionale) Qualitätszirkel und die Internationale Akademie für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Pathologie und den Berufsverband Deutscher Pathologen weiter.
- Der Pathologe ist Mitglied eines interdisziplinären Teams, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik sowie der interventionellen und operativen Abklärung protokollarisch geregelt ist, sofern es sich nicht um ein zertifiziertes Brustzentrum handelt.
- Es finden regelmäßige interdisziplinäre Fallbesprechungen statt.

#### 5.6.1.4 *Externe Qualitätssicherung*

- regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen; z.B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologen (ER, PgR, HER-2/neu)
- Ermöglichung konsiliarischer Zweitbefundung, wenn durch Klinik/Patientin erbeten oder eine abschließende Beurteilung nicht möglich ist

### 5.6.2 **Prozessqualität**

Die Qualitätssicherung der Mammopathologie orientiert sich an international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen, unter anderem an den „Quality assurance guidelines for pathology“ der „European guidelines for quality assurance in mammography screening“ [1, 2], den „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“ sowie den „NHSBSP guidelines for pathology reporting in breast disease“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) [3, 4], UK, sowie dem „Protocol for pathology reporting on breast cancer“ des College of American Pathologists (CAP) [5].

Dieser Abschnitt stellt die relevanten Teilaspekte für die Brustkrebs-Früherkennung aus der „Anleitung Mammaphathologie“ dar. Im Anhang sind das systematische Vorgehen bei der pathomorphologischen Begutachtung sowie Klassifikationen und Graduierungssysteme im Detail dargestellt.

### 5.6.2.1 Algorithmus

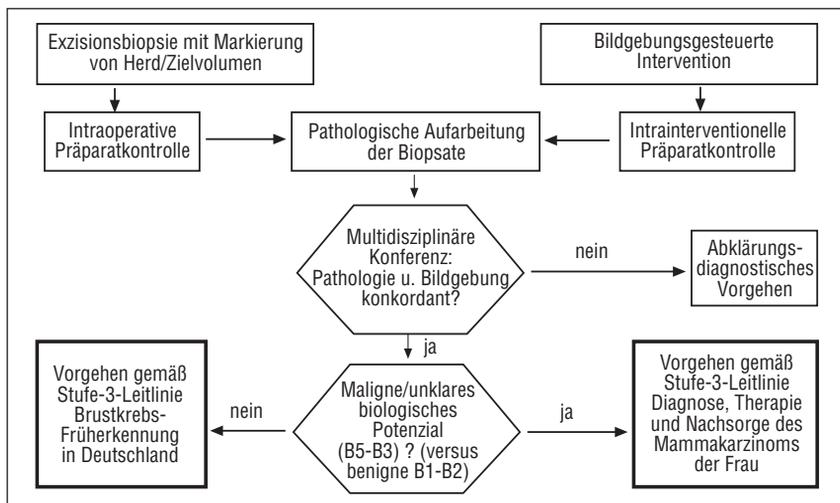


Abbildung 5.5. Algorithmus Mammaphathologie.

### 5.6.2.2 Allgemeine Voraussetzungen

Eine gut organisierte Kooperation zwischen allen beteiligten Disziplinen ist Grundlage für eine qualifizierte pathomorphologische Diagnostik. Für eine qualitätsgesicherte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- und Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebentnahme durch den Kliniker/Operator (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.
- Die Exzisate sind vom Operator eindeutig topographisch zu markieren (z.B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Kapitel 10.7.1: Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z.B. für wissenschaftliche Untersuchungen, Tumorbank), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen. Zu diesem Zweck sind die Operationspräparate unfixiert unmittelbar nach der Entnahme an den Pathologen zu übersenden.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorheterogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.

- Die Gewebefixation erfolgt in 4%igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 48 h.

#### 5.6.2.3 *Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)*

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

#### **Makroskopische Bearbeitung**

Beschreibung:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie: Anzahl und Gesamtlänge der Stanzzyylinder/-anteile
- Vakuumbiopsie: Anzahl der Stanzzyylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)

Gewebeinbettung:

- vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

#### **Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung**

Bearbeitung:

- Schnittstufen (H&E; bei Bedarf Zusatzuntersuchungen)
- spezielle Zusatzuntersuchungen bei Nachweis eines invasiven Karzinoms (Hormonrezeptoren; ggf. HER-2/neu, Ki-67)

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 5.6.2.9 unter Berücksichtigung der Qualitätsindikatoren –, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Kap. 10.7.2, Formblatt 2A).

*Anmerkungen:*

Im Rahmen von Stanzbiopsien Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder Gefäßinvasion schwierig.

Ggf. auf Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinweisen bei:

- fehlendem morphologischem Korrelat für den Befund der Bildgebung
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z.B. Feststellung einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist)

Zusätzlich erfolgt im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde in die 5 Kategorien der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), Großbritannien [3], und der E. C. Working Group on breast screening pathology [1]. Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer“ der NHSBSP [3] verwiesen, die im Internet unter der folgenden Adresse verfügbar sind: <http://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf>.

**B-Klassifikation**

B1	nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
B2	benigne u.a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis
B3	benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial u.a. atypische intraduktale Epithelproliferationen (z.B. atypische duktale Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); lobuläre Neoplasie (LN); papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS: ggf. auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor
B4	malignitätsverdächtig u.a. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (siehe auch Kategorie B3)
B5	maligne u.a. DCIS, invasive Karzinome, maligne Lymphome

**5.6.2.4 Exzisionsbiopsie**

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (sofern nicht mitgeteilt, dass ausschließlich diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzise nach präoperativer Lokalisation eines nicht tastbaren Befundes mittels Markierungsdraht (Steuerung mittels Mammographie, Sonographie oder MRT)
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen eines tastbaren Befundes

**Makroskopische Bearbeitung**

Beschreibung:

- Gesamte eingegangene Gewebeprobe:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - eingeschnitten/nicht eingeschnitten
  - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
  - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
  - ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
- Palpabler Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparat-Radiographie

- minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
- weitere auffällige Befunde

#### Präparation:

Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderen geeigneten Materialien zur Beurteilung der Schnittränder.

Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 5 mm) von einem Ende des Präparates zum anderen; bei kugelhähnlicher Geometrie und entsprechender topographischer Markierung nach der Mamille orientiert [6].

Gewebsentnahmen dienen Aussagen zu:

- nicht tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- speziellen Fragestellungen (Hormonrezeptorbestimmung etc.)

#### Anmerkung:

Zahl der Gewebeblöcke abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z.B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

#### **Nicht tastbarer Befund**

Notwendig ist die Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung sowie der Resektionsränder und von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes (insbesondere Low-grade-DCIS können sehr viel ausgedehnter sein als der radiologisch auffällige Mikrokalk vermuten lässt). Orientierung der Gewebsentnahmen, um ggf. Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparat-Radiographie oder einer Fotokopie. Bei radiologisch auffälligem Mikrokalk ermöglicht die Präparat-Radiographie der Gewebslamellen die gezielte Entnahme und mikroskopische Untersuchung zur exakten histologisch-radiologischen Korrelation. Eintrag der Gewebsentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (s. Abb. 10.1)

#### 5.6.2.5 *Abklärung von Mikrokalk*

- Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren (Präparat-Radiographie erforderlich)

- bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk ( $> 100 \mu\text{m}$ ) in den initialen Schnitten: Weitere Schnittstufen, evtl. Untersuchung im polarisierten Licht zum Nachweis von Kalziumoxalat (Weddelit) oder Spezialfärbungen (Kossa); gegebenenfalls auch Radiographie der Paraffinblöcke oder des noch nicht eingebetteten, restlichen Gewebes
- bei Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk: Angabe der Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung

#### 5.6.2.6 Schnellschnittuntersuchungen

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen. Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, wird nicht empfohlen.

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen.

Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind [2, 7, 8]:

- die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel
- die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen  $> 10 \text{ mm}$ )

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung an Operationspräparaten der Mamma ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (DCIS oder invasive Karzinome)
- Größe und Ausdehnung eines Tumors (ggf. Erkennung multipler Tumorherde)
- Sicherheitsabstände zu den Resektionsrändern (optional)

Die intraoperative Untersuchung der Sentinellymphknoten (SLN) ermöglicht im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Allerdings ist bei negativem Ergebnis zu berücksichtigen, dass durch die nachfolgende Bearbeitung des Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Restmaterials noch in bis zu 21 % der Fälle Metastasen in den Sentinellymphknoten gefunden werden [9]. Eine intraoperative Aufarbeitung der Lymphknoten in Schnittstufen ist gemessen an der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Gefrierschnitten und dem Aufwand nicht gerechtfertigt.

Als Alternative zur Gefrierschnittuntersuchung kann zur orientierenden Untersuchung der SLN-Status bei entsprechender Fachkenntnis auch die Imprintzytologie durchgeführt werden [10].

Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffin-Technik aufzuarbeiten.

#### 5.6.2.7 Histologisches Grading

##### **DCIS**

Bei allen DCIS ist ein Grading unter Einbeziehung folgender Parameter durchzuführen:

- Kerngrad gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ [11] (vgl. Tab. 10.1)

- komedoartigen Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden
- Grundlage des Gradings kann derzeit sowohl das Graduierungsschema nach WHO [12] als auch die Van-Nuys-Klassifikation [13] sein. Eine Festlegung auf eines der beiden Graduierungssysteme lässt sich zur Zeit nicht ausreichend belegen, da für das Grading nach WHO bislang noch keine publizierten Daten zur Prognoserelevanz verfügbar sind und die prognostische Aussagekraft der Van-Nuys-Klassifikation ausschließlich retrospektiv analysiert wurde [13, 14].

### **Invasive Karzinome**

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings [15]) durchzuführen [2, 8, 12, 16, 17] (vgl. Tab. 10.6).

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße zu berücksichtigen (eine Übersicht von Mitose-Scores bezogen auf versch. Gesichtsfeldgrößen gibt <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-poster.pdf>).

Das Grading von DCIS und invasiven Karzinomen sollte auch am Stanz- oder Vakuumbiopsiematerial im Rahmen der Primärdiagnostik erfolgen. Allerdings kann der histologische Grad zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und dem endgültigen OP-Paräparat variieren. Insbesondere kann die ermittelte Mitoserate bei invasiven Karzinomen am Stanz-/Vakuumbiopsiematerial niedriger sein [1].

#### *5.6.2.8 Hormonrezeptor- und HER-2-Status*

- Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Hormonrezeptor- und HER-2-Status zu bestimmen [8, 18, 19].
- Bei der Bestimmung muss die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein [20, 21].
- Um die Zuverlässigkeit der Hormonrezeptor- und HER-2-Bestimmung sicher zu stellen, wird ausdrücklich die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen empfohlen (mind. 1 × pro Jahr); z.B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. (ER, PgR, HER-2) oder PEER-Review.

### **Hormonrezeptorstatus**

- Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits in der Stanz- oder Vakuumbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben [22].
- Zusätzlich kann der international akzeptierte Allred-Score [23] oder der immunreaktive Score (IRS) nach *Remmele* und *Stegner* [24] ergänzt werden (s. Tab. 10.9).
- Die Grenzwert-Definition ist derzeit in Diskussion. Gemäß dem St. Gallen-Konsens 2005 wird zwischen dem hormonsensitiven und nicht-hormonsensitiven

Mammakarzinom unterschieden [22]. Allerdings ist derzeit nicht klar, welcher exakte Grenzwert zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Kategorien herangezogen werden sollte. Auch Tumoren mit einem geringen Prozentsatz positiver Tumorzellkerne (ab ca. 1 % der Tumorzellen) können ein gewisses Ansprechen auf eine endokrine Therapie zeigen [23]. Aus empirischen Gesichtspunkten wird derzeit deshalb folgende Unterteilung für den ER und/oder PgR empfohlen [22]:

- Endokrin nicht ansprechbar: 0 positive Tumorzellkerne
- Endokrin unsicher ansprechbar: 1–9 % positive Tumorzellkerne
- Endokrin ansprechbar:  $\geq 10$  % positive Tumorzellkerne

### HER-2-Status

- Immunhistochemie, FISH und CISH können zur HER-2-Diagnostik eingesetzt werden, sofern die Zuverlässigkeit des Nachweisverfahrens sichergestellt ist. Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER-2-Bestimmung lässt sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Die Anwendung folgt dabei exakt den Angaben des Herstellers.
- Testalgorithmus (adaptiert an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des College of American Pathologists (CAP) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA [20, 21]):
  - Positiver HER-2-Status:
    - IHC-Score 3+ (gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumorzellen)
    - oder FISH/CISH-positiv:
      - HER-2/CEP17-Quotient  $> 2,2$
      - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl  $> 6$  pro Kern
  - Zweifelhafte HER-2-Status:
    - IHC-Score 2+ (ungleichmäßige oder schwache zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion in  $\leq 30$  % der invasiven Tumorzellen)
    - oder FISH/CISH zweifelhaft:
      - HER-2/CEP17-Quotient 1,8–2,2
      - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern
    - Bei zweifelhaftem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER-2-Status erforderlich (siehe unten)
  - Negativer HER-2-Status:
    - IHC-Score 0/1+ (keine Membranreaktion oder schwache inkomplette Membranreaktion)
    - oder FISH/CISH-negativ:
      - HER-2/CEP17-Quotient  $< 1,8$
      - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl  $< 4$  pro Kern

Der in den ASCO/CAP- und NCCN-Leitlinien für den Score 3+ empfohlene immunhistochemische Cutoff von 30 % spiegelt im Wesentlichen das Anliegen wider, die Rate falsch positiver Befunde zu senken. Fälle mit einem immunhisto-

chemischen Ergebnis im zweifelhaften Bereich (Score 2+) benötigen als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie eine Bestätigung durch ein anderes Analyse-Verfahren, d.h. FISH oder CISH. Auch ein Ergebnis der FISH oder CISH in der neu eingeführten „Borderline“-Kategorie (HER-2/CEP17-Quotient 1,8–2,2 oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern) sollte weitere Maßnahmen zur Klärung nach sich ziehen: Die Auszählung weiterer invasiver Tumorzellen oder ggf. die Wiederholung des FISH/CISH-Tests. Bleibt das Ergebnis unklar, wird empfohlen, eine Immunhistochemie durchzuführen (falls diese noch nicht erfolgt ist). Außerdem kann bei FISH/CISH-Assays, die nur die HER-2-Sonde enthalten, eine zusätzliche CEP17-Kontrolle hilfreich sein, um Polysomien abzugrenzen.

Grund für die Einführung dieses zweifelhaften Bereiches auch für FISH/CISH-Tests ist, dass dessen biologische Bedeutung unklar ist [20, 21]. Es handelt sich um eine unzureichend untersuchte Subgruppe bei der unsicher ist, wie viele der betroffenen Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren. Im Hinblick auf die klinischen Konsequenzen ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen mit einem HER-2/CEP17-Quotient von 2,0–2,2 gemäß den herkömmlichen Kriterien als positiv gewertet und im Rahmen der adjuvanten Studien mit Trastuzumab behandelt wurden [25, 26]. Demgemäß rechtfertigen aus Sicht der Experten der ASCO/CAP-Leitlinien die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie nicht, diesen Patientinnen die Behandlung vorzuenthalten, auch wenn für diese Vorgehensweise keine hohe Evidenz angegeben werden kann. Dies bedeutet in der Praxis, dass bei einem HER-2/CEP17-Quotienten von 1,8–2,2 eine zusätzliche Zellzählung oder eine Retestung hilfreich sein kann. Bleibt aber auch dann das Ergebnis in diesem Bereich, ist das Testergebnis bei einem Quotienten  $\geq 2,0$  derzeit als positiv zu werten und rechtfertigt die Therapie mit Trastuzumab. In Analogie dazu empfiehlt es sich bei FISH/CISH-Assays ohne CEP17-Kontrolle bei durchschnittlich 4–6-Signalen pro Kern ähnlich zu verfahren und für die endgültige Bewertung den Cutoff ( $\geq 5$  Kopien pro Kern) anzuwenden. Alternativ lässt sich durch Ergänzung der CEP17-Kontrolle der entsprechende Quotient ermitteln.

#### 5.6.2.9 Dokumentation

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Formblatt 1 Kapitel 10.7.1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- Verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- weitere klinische Informationen:
  - Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z.B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
  - Art der Entnahme (z.B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)

- klinischer/mammographischer Befund (z.B. Befund palpabel/nicht palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparat-Radiographie)
- Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte (z.B. Familienanamnese, Mamillensekretion, Vorbiopsie der Mamma mit Ergebnis, bekannte Kollagenose bzw. Vaskulitis, Schwangerschaft oder Laktation, Stoffwechselerkrankungen)

### **Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung**

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

### **Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung**

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (siehe Formblatt Kapitel 10.7.3):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- wesentliche pathologische Veränderungen (z.B. invasives Karzinom, nichtinvasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, gewöhnliche duktale Hyperplasie, fibrös-zystische Mastopathie, Mastitis)
- Karzinom:
  - histologischer Typ
  - Grading (für invasive Karzinome und DCIS)
  - Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS (für invasive Karzinome)
  - Tumorgroße\* (DCIS und invasive Karzinome)
    - bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. siehe Anmerkungen]; Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
  - ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)\*
  - Resektionsrand-Status\* (für invasive Karzinome und DCIS):
    - Tumor unmittelbar am Resektionsrand
    - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
  - peritumorale Gefäßinvasion (wenn lichtmikroskopisch vorhanden)
  - pTNM-Klassifikation\* [17] (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeprobe)
  - spezielle Zusatzuntersuchungen:
    - Hormonrezeptorstatus (für DCIS und invasive Karzinome)
    - HER-2/neu-Status (für invasive Karzinome)
    - ggf. andere (z.B. Ki-67 für invasive Karzinome)
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation bzw. Angabe der Assoziation mit benigner oder maligner Läsion

- Kommentare:
  - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund
  - Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (v.a. Mikrokalzifikationen: z.B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
  - Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)
- \* wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

### Anmerkungen

- Bei geplantem brusterhaltendem Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) (nach *Schnitt* et al. [27]: intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25 % der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus)
- Bei Ausdehnung der intraduktalen Komponente über die Grenze des invasiven Karzinoms hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm
- Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“ vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:
  - Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach *Faverly* et al. [28] bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm
  - Multizentrität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. nach *Faverly* et al. [28] bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden

## 5.6.3 Ergebnisqualität

Die Qualitätsindikatoren sind Kapitel 5.8 zu entnehmen.

## Literatur

- [1] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006a; 4th: 221-256.
- [2] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Marti-

- nez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006b; 4th: 256-311.
- [3] NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. NHS Cancer Screening Programmes, Sheffield 2001.
- [4] NHSBSP. Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. Pathology reporting of breast disease. NHS Screening Programmes and The Royal College of Pathologists, Sheffield 2005.
- [5] Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL, for the members of the cancer committee. College of American Pathologists (CAP) Protocol for pathology reporting on breast cancer. [http://www.cap.org/apps/docs/cancer\\_protocols/2005/breast05\\_pw.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/breast05_pw.pdf). 2005. College of American Pathologists.
- [6] Decker T, Ruhnke M, Schneider W. [Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy]. *Pathologie* 1997; 18: 53-59.
- [7] O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, Rutgers EJ, Roberts P, Mattheiem W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 96-98.
- [8] i Source National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. NHMRC, Australia 2001.
- [9] Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G, Boecker W, Borisch B, Connolly CE, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkila P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1654-1667.
- [10] Kuehn T, Bembek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103: 451-461.
- [11] The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-1802.
- [12] WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Lyon: IARC Press, 2003; 9-112.
- [13] Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-1157.
- [14] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, Di Palma S, Simony-Lafontaine J, de M, I, van de Vijver MJ. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263-2271.
- [15] 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* 1991; 19: 403-410.
- [16] The Association of Breast Surgery at BASO R C o S o E. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (suppl 1): 1-21.

- [17] UICC. TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss., Inc., New York 2002.
- [18] Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. ICSI, USA 2005.
- [19] Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, USA 2005.
- [20] Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, Vogel CL, Goldstein LJ, Somlo G, Gradishar WJ, Hudis CA, Jahanzeb M, Stark A, Wolff AC, Press MF, Winer EP, Paik S, Ljung BM. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 (suppl 3): S1-22.
- [21] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van d, V, Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-145.
- [22] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583.
- [23] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-1481.
- [24] Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe* 1987; 8: 138-140.
- [25] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CM, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rueschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672.
- [26] Romond EP, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson N, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisanski TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel G, Vischer DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown A, Dakhil SR, Mamounas E, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
- [27] Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74: 1746-1751.
- [28] Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 193-198.

## 5.7 Qualitätssicherung im Informationsbereich

*U.-S. Albert, I. Naß-Griegoleit, J. Doherty, H. Schulte, V. Beck, S. Sänger, D. Alt*

### 5.7.1 Allgemeine Qualitätsanforderungen an Fraueninformation

Damit Frauen jeglichen Alters, Bildungsniveaus und Informationsstandes eine differenzierte, informierte Entscheidung treffen können, ob und an welchen medizinischen Maßnahmen sie im Rahmen von Prävention, Früherkennung, Therapie, Rehabilitation, Nachsorge und Palliation teilnehmen wollen, brauchen sie Informations- und Aufklärungsmaterial, das inhaltlich qualitätsgesichert sein muss. Dieses Material muss, unabhängig vom präsentierenden Medium, einer Reihe von Grundvoraussetzungen genügen, damit es seinen Zweck erfüllt [1, 2].

1. Zieldefinition und Abstimmung auf die Zielgruppe: Ziel der Information? An wen richtet sich das Informationsmaterial? Die Zielgruppen müssen einerseits nach dem Lebensalter, andererseits nach bestehenden Risikofaktoren und nach dem Vorliegen von Symptomen oder Befunden definiert sein.
2. Ansprache der Frau als Person in einem spezifischen sozialen Umfeld: Sozioökonomische, sprachliche und kulturelle Unterschiede der Frauen sind bei der Erstellung des Informationsmaterials zu berücksichtigen. Der Aspekt „Lebensqualität“ mit seinen unterschiedlichen Facetten (psychisch, physisch und sozial) muss dargestellt sein.
3. Seriöse, richtige und angemessene Darstellung: Transparente Darstellungen wissenschaftlich-medizinischer Inhalte, im Sinne der „evidence-based medicine“, der systematisch konsensus- und outcomebasierten Leitlinie, müssen klar erkennbar sein. Die einzelnen Methoden, Behandlungsverfahren, ihre Wirkungen, Vor- und Nachteile sollen nicht isoliert dargestellt werden. Das Informationsmaterial soll das System der Qualitätssicherung der Maßnahmen beschreiben. Kritische Punkte müssen benannt werden.
4. Verständliche Sprache: Medizinisch-sachliche Informationen sind in eine verständliche, in Art und Weise angemessene Sprache zu bringen. Die erstellten Informationsmaterialien müssen mit Frauen, für die sie gedacht sind, getestet werden: Die Testpersonen sollen mit eigenen Worten wiedergeben können, was in den Materialien vermittelt wird. Ein Glossar ist anzubieten, und Synonyme sollen erklärt werden.
5. Umfang und Zugänglichkeit: Die Information ist in einer zugänglichen Form in den benutzten Medien darzustellen. Für Text- und Bildmaterial ist ein handliches Format, lesbar, ansprechend und vom Umfang her den Leserinnen zumutbar, zu erstellen.
6. Praktische Informationen: Die Materialien sollen praktische Informationen enthalten, die Frauen bei einer informierten Entscheidung (informed consent) unterstützen. Für eine partnerschaftliche Entscheidungsfindung (shared decision making) sind strukturierte Fragen (Checklisten) an den Arzt oder die Ärztin wichtige Hilfen. Auch konkrete Hinweise für Maßnahmen und Behandlung sind hilfreich, z. B.:

- „Nehmen Sie eine Vertrauensperson mit zum Arzt“. Weiterführende Informationen sollen angegeben werden, z. B.: lokale Stellen, Organisationen, Informationsdienste, Links für Internet, Trainingsprogramme, Hotline, Telefonnummern.
7. Aktualität und Quellenangaben: Die Erkenntnisquellen und Grundlagen der Information sind mit Datum zu benennen.
  8. Verfasser und finanzielle Abhängigkeiten: Die Angabe, wer die Information erstellt hat, sowie finanzielle Abhängigkeiten sind anzugeben. (Firmenbroschüren, Broschüren von unabhängigen Organisationen sind klar zu kennzeichnen. Broschüren, die durch Firmengelder unterstützt herausgegeben werden, sind ebenfalls zu kennzeichnen.)
  9. Qualitätssicherung der Fraueninformation: Methoden und Instrumente zur Erstellung und Prüfung von Verbraucherinformationen:
    - Audit-Verfahren (Fragebogen, Interview, Fokusgruppen, MCR = Mystery Customer Research, CI = Critical Incidents Technique, CE = Constitutive Ethnography etc.).
    - DISCERN = qualitatives Prüfinstrument für Fachinformation für Laien und Entwickler von Gesundheitsinformation (2, 33, 34, 65, 71, 92, 120, 136, 146, 159, 164, 196, 228, 239, 246, 275).
    - Organisationen: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Qualitätsprüfung durch die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF), Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem (AFGIS), Verbraucherschutz, Beteiligung von Interessengruppen (Selbsthilfe).

### 5.7.2 Inhaltliche Anforderungen an Informationen zur Brustkrebs-Früherkennung

#### **Begriffsdefinition „Früherkennung“**

In der Fraueninformation soll der Begriff „Brustkrebs-Früherkennung“ erklärt werden. Früherkennung ist Sekundärprävention. Ein „Vorsorgen“ oder „Vorbeugen“ durch regelmäßige Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen im Sinne von „verhindern, um nicht zu erkranken“, kann damit nicht erreicht werden. Das Ziel ist es, Brustkrebs in einem frühen Stadium zu erkennen, um mit weniger belastenden Maßnahmen eine Behandlung durchzuführen und die Überlebenschancen so hoch wie möglich zu gestalten.

#### **Zielgruppen**

Die angesprochenen Zielgruppen sind zu unterscheiden:

- gesunde Frauen nach Altersgruppen und Darstellung von Risikofaktoren und Morbiditätskriterien
- Frauen mit bestehender Symptomatik (Brustbeschwerden; selbst festgestellte, vom Arzt festgestellte oder in der Mammographie erhobene Befunde)
- nach sozioökonomischen Faktoren (sprachliche und kulturelle Unterschiede bei ausländischen Frauen sind zu berücksichtigen)

### **Informationen über die Physiologie und Pathologie**

Informationsmaterialien sollen kurz und verständlich auf die normale Form und Funktion der Brust und mögliche krankhafte, gut- und bösartige Veränderungen eingehen. Es ist auf hormonbedingte Einflüsse hinzuweisen, sei es durch die normale Eierstockfunktion, Pilleneinnahme oder die Hormonbehandlung in den Wechseljahren. Hier sind insbesondere die Dichteveränderungen der Brust zu erläutern, die eine Diagnostik erschweren können und somit ergänzende und/oder zusätzliche Maßnahmen notwendig machen können. Wichtig ist der Hinweis darauf, dass durch Infektionen, Voroperationen und Implantate Veränderungen des Brustgewebes (insbesondere Narben) entstanden sein können, die eine Beurteilung in der Früherkennung erschweren.

### **Eigenverantwortung der Frau**

Jede Frau hat Verantwortung sowohl für sich selbst als auch für andere. Mit Eigenverantwortung ist gemeint, dass jede Frau auf sich selbst achtet und verantwortlich ist, Entscheidungen für oder gegen präventive Maßnahmen zu ergreifen. Hierzu zählt auch die Entscheidung zur gesunden Lebensführung: tierfettarme Ernährung, Vermeidung von Übergewicht und Alkoholabusus und vermehrte sportliche Aktivität. Wissen um das eigene Risiko, Wirksamkeit, Nutzen, Risiken und Grenzen von Methoden und Folgen – auch bei Nichtinanspruchnahme – sind Grundlage, Eigenverantwortung zu übernehmen. Die Eigenverantwortung ist auch innerhalb der Solidargemeinschaft notwendig. Wird bei einer Frau Brustkrebs diagnostiziert, so sollte sie ihre Verantwortung nicht abgeben. Idealerweise bleibt sie Handelnde und lässt sich nicht auf die Rolle der Behandelten reduzieren.

### **Patientenrechte**

Die Frauen sollen rechtzeitig, umfassend und in verständlicher Weise über ihre Patientenrechte aufgeklärt werden (49, 146, 164, 168, 394).

Im Einzelnen ist auf folgende Patientenrechte hinzuweisen:

- Recht auf freie Arztwahl
- Recht auf fachärztlichen Qualitätsstandard
- Recht auf Information
- Recht auf umfassende Aufklärung durch den behandelnden Arzt oder Ärztin
- Recht auf sachgerechte Organisation und Dokumentation der Behandlung sowie Recht auf Einsichtnahme in die Krankenunterlagen
- Frauen sollen darüber informiert sein, dass sie einen Anspruch haben, Untersuchungsunterlagen zu verlangen (z.B. Mammographiebilder, Arztbriefe).
- Die Frauen haben das Recht, eine zweite Meinung einzuholen (second opinion). Eine Kostenübernahme ist mit der Krankenkasse zu klären.

### **Psychische Belastung – Ungewissheit und Diagnosestellung**

Brustkrebs-Früherkennungsmaßnahmen im Rahmen der Diagnosekette sind eine psychische Belastung für Frauen. Je nach Symptomen und Befunden sind mitunter weitere Untersuchungen notwendig, die einen Zeitraum der Ungewissheit mit zusätzlichen Untersuchungsterminen und belastenden (psychisch wie physisch)

Zusatzmaßnahmen umfassen. Dieser Zeitraum ist so kurz wie möglich zu gestalten. Fraueninformationen müssen insbesondere praktische Informationen und Hilfen beinhalten, die die Frauen psychisch unterstützen und konkrete Hilfe anbieten. Wichtig ist der Hinweis darauf, dass nach einer Diagnosenstellung keine übertriebene Eile geboten ist, sondern dass immer ausreichend Zeit ist, sich umfassend zu informieren, sich über Behandlungsmethoden zu beraten und zusätzliche Meinungen einzuholen. Brustkrebs ist kein Notfall!

### **Früherkennungsmethoden: Wirksamkeit, Vor- und Nachteile**

Die einzelnen Methoden und Maßnahmen sollen kurz und verständlich beschrieben sowie gegeneinander abgegrenzt werden. Dabei soll dargestellt werden, wie sie sich ergänzen und gegenseitig nicht ersetzen können. Die Wirksamkeit und der optimale Untersuchungszeitpunkt (zu Beginn des Zyklus) sollen erwähnt werden. Für die einzelnen Altersgruppen sollen die einzelnen vorgeschlagenen Untersuchungen mit ihren für die einzelnen Gruppen unterschiedlichen Nutzen und Risiken erläutert werden. Hierzu gehört die Information zur Verlässlichkeit der Untersuchungsmethoden und die Vorhersagemöglichkeit unter Benennung von Häufigkeiten, einschließlich falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse, fehlendem Nutzen und auch die Folgen durch Nichtinanspruchnahme. Die einzelne Frau soll in die Lage versetzt werden, sich darin wiederzuerkennen und für sich selbst einen „Früherkennungsfahrplan“ aufzustellen. Es soll dargelegt werden, welche weiterführenden Untersuchungen notwendig werden können, wenn im Rahmen der Früherkennung auffällige Befunde erhoben werden. Hierzu gehört auch ein Hinweis auf den vorgeschlagenen zeitlichen Ablauf sowie darauf, welche Untersuchungen ambulant und welche stationär durchgeführt werden.

### **Qualität der Diagnostik**

Die Informationsmaterialien sollen in einfachen Worten das System der Qualitätssicherung im Früherkennungsprogramm beschreiben. Die kritischen Punkte für die Diagnostik sollen aufgeführt werden (z.B. Mammographie, Qualität der Aufnahme, Strahlenschutz, (Doppel-)Befundung durch qualifizierte Ärzte, Befundübermittlung). Besteht ein Qualitätssicherungssystem mit Zertifizierung, so ist anzugeben, wie eine zertifizierte Einrichtung erkannt wird, wo diese erfragt werden kann und welche Kriterien die Zertifizierung enthält.

### **Strahlenexposition**

Die Frauen sollen darüber informiert werden, dass die Brustdrüse ein strahlenempfindliches Organ ist, und dass damit die Angst vor einer Strahlenbelastung durchaus berechtigt ist. Angaben zu konkreten Zahlen und nachvollziehbaren Vergleichen sind als Entscheidungshilfen zu benennen (197).

### **Kosten für die Frau**

Die Informationsmaterialien sollen explizit beschreiben, welche Untersuchungskosten von den Krankenversicherungen/Krankenkassen übernommen werden. Des Weiteren soll auf die Kosten hingewiesen werden, die auf die einzelne Frau im Rah-

men eines Früherkennungsprogramms zukommen könnten. Dabei sollten verschiedene Versicherungs-Rahmenbedingungen (gesetzlich, privat, Sozialhilfe) und die ggf. notwendige weiterführende Diagnostik berücksichtigt werden.

### **Konkrete Fragen und praktische Informationen**

Die Informationen sollen konkrete „Fragen an meine Ärztin/meinen Arzt“ enthalten, um Frauen überhaupt dazu zu ermutigen, sich fragend zu informieren. Dazu gehören Fragen nach dem persönlichen Risikoprofil, Fragen nach der Qualität der Untersuchung und Befundung etc. Hinweise darauf, wie eine Frau sich auf das Arztgespräch vorbereiten kann, sind ebenfalls hilfreich, z.B.: Fragen vorher aufschreiben, sich im Vorfeld ausführlich informieren, Informationen aus verschiedenen Quellen ziehen, eine Vertrauensperson zur Untersuchung mitnehmen, nachfragen, bis man alles verstanden hat. Der Hinweis darauf, sich direkt an die behandelnden Ärztinnen/Ärzte und das Pflegepersonal zu wenden, trägt dazu bei, ein vertrauensvolles, partnerschaftliches Verhältnis als Grundlage aufzubauen.

Wo bekommt die Frau weiterführende Informationen und zusätzliche Hilfe? An welche lokalen Stellen oder Selbsthilfegruppen kann sie sich wenden? Wo findet sie im Internet Informationen zum Thema? Gibt es Hotlines, telefonische Informationsdienste? Wo kann sich eine gesunde Frau informieren? Und wo eine bereits von Brustkrebs betroffene? (S. Anhang 11.2: Fragenversion.)

Wenn die Erkrankung festgestellt wird, ist es oft sehr hilfreich, mit Betroffenen zu sprechen, um aus deren Erfahrungen zu lernen. Selbsthilfeverbände geben Informationen, die leicht zu verstehen und sehr nah an der Realität sind.

## **Literatur**

- [1] Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Naß-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. Zentralbl Gynaekol 2003;125:484-493.
- [2] Sänger S, Lang B, Klemperer D, Thomeczek C, Dierhs ML. Manual Patientinneninformation, ed Version 04/2006. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 25 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view,2007>.

## 5.8 Qualitätsindikatoren der Diagnosekette „Brustkrebs-Früherkennung“

*M. Geraedts, A. Reiter, K.-D. Schulz, I. Kopp, U.-S. Albert*

### Statements

Die Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es soll ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung bestehen.

#### **Leitlinienadaptation [1–3], GCP, Empfehlungsgrad A**

Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.

#### **Leitlinienadaptation [1–3], GCP, Empfehlungsgrad A**

### Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind indirekte Messgrößen, die die Qualität der medizinischen Versorgung transparent machen sollen [4, 5]. Sie spiegeln einerseits Informationen zur Akzeptanz und Umsetzung der Leitlinie in Klinik und Praxis wider, liefern andererseits Informationen zur Auswirkung der Leitlinienanwendung auf die Versorgungsqualität.

Sie sind Werkzeuge für eine kontinuierliche leitlinienkonforme Versorgungsverbesserung durch Nutzung im internen Qualitätsmanagement und für den externen Qualitätsvergleich. Sie liefern Informationen zur Qualitätsbewertung, um Verbesserungspotenziale in der Versorgung zu identifizieren, die zur Fortschreibung der Leitlinie genutzt werden (Abb. 3.1) [6]. Sie sind darüber hinaus Grundlage für neue Versorgungskonzepte zur Vernetzung von Versorgungsbereichen, stellen Hilfen der ärztlichen und nicht-ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung dar, und bieten Ansatzpunkte für die Versorgungsforschung [7, 8].

Die Qualitätsindikatoren der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland dienen der Erfassung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität. Die Ergebnisqualität wird dabei über Surrogatparameter abgebildet, um bereits kurzfristig, zu Beginn der Versorgungskette, Aussagen zur Wirksamkeit des Früherkennungsprogramms zu erlauben. Die Mortalität ist nicht ausschließlich der Endpunkt einer wirksamen Früherkennung, sondern das Ergebnis der Funktionsfähigkeit einer qualitätsgesicherten, diagnostischen und therapeutischen Versorgungskette einschließlich der Nachsorge.

Für die komplexe Diagnosekette werden zwei Kategorien von Qualitätsindikatoren unterschieden:

- Kategorie 1: Qualitätsindikatoren des Arbeits-Teilbereichs
- Kategorie 2: Qualitätsindikatoren der Schnittstellen (zwischen Arbeits-Teilbereichen, zwischen Sektoren der Versorgung)

Die methodologische Entwicklung des Qualitätsindikatorensatzes der Leitlinie ist im Leitlinien-Methodenreport 2007 (<http://www.awmf-leitlinien.de>) hinterlegt [6]. Die Möglichkeiten der Anwendung sind im Kapitel 9 „Evaluation und Forschung“ beschrieben.

## 5.8.1 Qualitätsindikatoren Kategorie 1: Ergebnisqualität der Teilbereiche

### 5.8.1.1 Mammographie (s. Tab. 5.1)

Table 5.1. Qualitätsindikatoren Mammographie.

- 
- Anteil der altersspezifischen Inzidenz und Sterblichkeit an Brustkrebs in Kohorten von Frauen, die das Angebot einer Screening-Mammographie wahrnehmen im Vergleich zu Kohorten von Frauen, die dieses Angebot nicht wahrnehmen (Referenzbereich nicht benannt)
  - Anteil aller Mammographie-Screeningeinheiten mit Angaben zur Sensitivität und Spezifität bei mammographischer Doppelbefundung (Referenzbereich nicht benannt)
  - Anteil aller Frauen mit Mammographie, die eine – nach den Qualitätskriterien zur mammographischen Bildqualität regelrechte – Mammographie erhalten ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der mammographisch als BI-RADS 5 diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positiv) ( $< 10\%$ ) (EuG)
- 

### 5.8.1.2 Mammasonographie (s. Tab. 5.2)

Table 5.2. Qualitätsindikatoren Mammasonographie.

- 
- Anteil der Frauen mit einem klinisch nicht tastbaren mammographischen Befund BI-RADS 0, III, IV und V, die eine nach den Qualitätsvorgaben durchgeführte Ultraschalluntersuchung beider Mammae und Axillae erhalten ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Frauen mit mammographisch röntgendichter Brustdrüse (ACR 3 oder 4), die eine ergänzende Sonographie erhalten ( $\geq 95\%$ )
- 

### 5.8.1.3 Interventionelle Techniken (s. Tab. 5.3)

Table 5.3. Qualitätsindikatoren interventionelle Techniken.

- 
- Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V mit sonographischem Korrelat des Befundes, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie erhalten ( $\geq 70\%$ )
  - Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V mit Mikrokalk ohne sonographisches Korrelat, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ( $\geq 70\%$ )

Tabelle 5.3. (Fortsetzung)

- 
- Anteil der Fälle mit ausschließlich magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V, sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V, die durch entsprechende interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung histopathologisch abgeklärt werden ( $\geq 70\%$ )
  - Anteil der nicht tastbaren Befunde, die präoperativ durch mammographisch, sonographisch oder magnetresonanztomographisch kontrollierte interventionelle Methoden (Stanz- oder Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden ( $\geq 70\%$ / $\geq 90\%$  inkl. tastbarer Befunde)
  - Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V mit Mikrokalk, die intra-interventionell den Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile in der Präparat-Radiographie nachweisen ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle nach bildgebungsgesteuerter Gewebentnahme mit benignem Befund (B-Klassifikation 1–2/WHO: ICD-0-3), die nach offener Exzisionsbiopsie einen malignen Befund (WHO: ICD-0-3) aufweisen (falsch negativ) ( $< 10\%$ ) (EuG)
- 

#### 5.8.1.4 Operative Abklärung (s. Tab. 5.4)

Tabelle 5.4. Qualitätsindikatoren Exzisionsbiopsie.

- 
- Anteil der Fälle von Brustoperationen mit Drahtmarkierung, bei denen der Draht im Abstand von  $< 1$  cm zur Läsion platziert ist ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparat-Radiographie nach präoperativer radiographischer Markierung ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparat-Sonographie nach präoperativer sonographischer Markierung ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparat-Radiographie oder Präparat-Sonographie nach präoperativer mammographischer oder sonographischer Markierung ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Präparate bei offener Exzisionsbiopsie, die topographisch eindeutig markiert sind ( $\geq 95\%$ )
- 

#### 5.8.1.5 Mammapathologie (s. Tab. 5.5)

Tabelle 5.5. Qualitätsindikatoren Mammapathologie.

- 
- Anteil der Fälle mit interventionell gesteuerter Gewebeprobenentnahme (Stanz- oder Vakuumbiopsien), die nach der B-Klassifikation histopathologisch beurteilt werden ( $\geq 95\%$ )

Tabelle 5.5. (Fortsetzung)

- 
- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum Grading ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zur Tumorgroße in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum Grading, Tumorgroße und nächstgelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zur Tumorgroße in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben nach der pTNM-Klassifikation ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Vorliegen weiterer Tumorherde ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Grading ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm) ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zur Gefäßinvasion ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Hormonrezeptorstatus (ER/PGR-Immunhistochemie) ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum HER-2/neu-Status ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum histologischen Tumortyp (WHO), Tumorgroße in metrischen Maßen (mm/cm), pTNM-Klassifikation, Grading nach WHO, Vorliegen weiterer Tumorherde, nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm), Gefäßinvasion, Hormonrezeptorstatus (ER/PR Immunhistochemie), HER-2/neu-Status ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Nachweis der HER-2-Positivität (immunhistochemische Proteinüberexpression mit SCORE 3+ oder Genamplifikation in Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) (n.b))
  - Anteil der Fälle mit bildgebungsgesteuerter Gewebentnahme (Stanz- oder Vakuumbiopsie oder offene Exzisionsbiopsie), die einer interdisziplinären prätherapeutischen Planung (Fallkonferenz) zur Korrelation der bildgebenden Diagnostik und dem pathohistologischen Befund vorgestellt werden ( $\geq 70\%$ )
- 

### 5.8.2 Qualitätsindikatoren der Kategorie 2: Qualitätssicherung der Schnittstellen

Die Qualitätsindikatoren der Kategorie 2 messen die fachübergreifenden und dabei auch sektorübergreifenden Kooperationen und haben eine unmittelbare Auswirkung auf die gesamte Diagnosekette. Als Messgrößen müssen sie allen an der ambu-

lantem, stationären und intersektoralen Versorgung Beteiligten bekannt sein, um zielorientiertes Handeln zu ermöglichen. Qualitätsverluste sind insbesondere an diesen Schnittstellen zu vermeiden, da sie einen möglichen potenzierenden Effekt auf die Effektivität und Qualität der Versorgungskette Brustkrebs-Früherkennung haben. Dieser Effekt bildet sich zeitlich verzögert über die Surrogat-, Auxiliar- oder Intermediär-Parameter der Ergebnisqualität der Diagnosekette ab.

### 5.8.2.1 Schnittstelle: apparative Diagnostik – operative Abklärung (s. Tab. 5.6)

Table 5.6. Qualitätsindikatoren Schnittstelle: apparative Diagnostik – offene Biopsie.

- 
- Anteil der Fälle von Brustoperationen mit Drahtmarkierung, bei denen der Draht im Abstand von < 1 cm zur Läsion platziert ist ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V, sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRM-BI-RADS IV oder V, die durch entsprechende interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung histopathologisch abgeklärt werden ( $\geq 70\%$ )
  - Anteil der nichttastbaren Befunde, die präoperativ durch mammographisch, sonographisch oder magnetresonanztomographisch kontrollierte interventionelle Methoden (Stanz- oder Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden ( $\geq 70\%$ / $\geq 90\%$  inkl. tastbare Befunde)
- 

### 5.8.2.2 Schnittstelle: apparative Diagnostik – Pathologie (s. Tab. 5.7)

Table 5.7. Qualitätsindikatoren Schnittstelle: apparative Diagnostik – Pathologie.

- 
- Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom mit einer postinterventionell/prätherapeutisch interdisziplinären Konferenzvorstellung ( $> 95\%$ )
  - Anteil der mammographisch als BI-RADS 5 diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positiv) ( $< 10\%$ ) (EuG)
  - Anteil der Fälle nach bildgebungsgesteuerter Gewebentnahme mit benignem Befund (B-Klassifikation 1–2/WHO: ICD-0-3), die nach offener Exzisionsbiopsie einen malignen Befund (WHO: ICD-0-3) aufweisen (falsch negativ) ( $< 10\%$ ) (EuG)
- 

### 5.8.2.3 Schnittstelle: operative Abklärung – Pathologie (s. Tab. 5.8)

Table 5.8. Qualitätsindikator der Schnittstelle: offene Biopsie – Pathologie.

---

Anteil der Präparate bei offener Exzisionsbiopsie, die topographisch eindeutig markiert sind ( $\geq 95\%$ )

---

#### 5.8.2.4 Schnittstelle: apparative Diagnostik – operative Abklärung – Pathologie (s. Tab. 5.9)

Tabelle 5.9. Qualitätsindikatoren Schnittstelle: apparative Diagnostik – offene Biopsie – Pathologie.

- 
- Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit einer postinterventionell/prätherapeutisch interdisziplinären Konferenzvorstellung ( $> 95\%$ )
  - Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit einer postoperativen interdisziplinären Konferenzvorstellung ( $> 95\%$ )
- 

#### 5.8.2.5 Schnittstelle: Strukturnachweise und Versorgungskoordination (s. Tab. 5.10)

Tabelle 5.10. Qualitätsindikatoren Strukturnachweise und Versorgungskoordination.

- 
- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Karzinom der Brust, mit Meldung an ein epidemiologisches Krebsregister ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Frauen mit mammographisch röntgendichter Brustdrüse (ACR 3 oder 4), die eine ergänzende Sonographie erhalten ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V mit Mikrokalk, ohne sonographisches Korrelat, die eine, nach den Qualitätsanforderungen interventionell stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ( $\geq 70\%$ )
  - Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom mit einer postoperativen interdisziplinären Konferenzvorstellung ( $> 95\%$ )
  - Anteil aller Fälle mit primärem, nichtinvasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom mit zwei interdisziplinären Konferenzvorstellungen im Rahmen der senologischen Diagnose- und Versorgungskette (postinterventionelle/prätherapeutische und postoperative Therapieplanung) (Referenzbereich nicht benannt)
  - Anteil der Patientinnen mit invasivem Karzinom, die eine fallbezogene Dokumentationsvollständigkeit der Diagnosekette hinsichtlich aller im folgenden benannten Parameter aufweisen: bildgebungsgesteuerte histologische Diagnosesicherung (Stanz- oder Vakuumbiopsie), postinterventionelle/prätherapeutische interdisziplinäre Planung, Tumortyp nach WHO, pTNM-Klassifikation, Resektionsrandabstand in metrischen Maßen, Grading, Hormon- und HER-2-Rezeptorstatus, postoperative interdisziplinäre Therapieplanung und Meldung an ein Tumorregister ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Frauen, die in spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten werden, mit Mutationen der Gene BRCA1, BRCA2 mit einem hohen Risiko, definiert als ein Heterozyotenrisiko  $\geq 20\%$  oder ein bleibendes lebenslanges Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$  ( $\geq 95\%$ )

- 
- Anzahl der Einrichtungen die Mammasonographien durchführen, die für die Anwendung der Mammasonographie geltenden Voraussetzungen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität nachweisen (Referenzbereich nicht benannt)
  - Anzahl der pathologischen Einrichtungen mit mammapathologischen Befundungen, die ihre Teilnahme an Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuch) nachweisen (Referenzbereich nicht benannt)
- 

### 5.8.3 Ergebnisqualität der gesamten Diagnosekette

Die Ergebnisqualität der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung wird über „Surrogat-, Auxiliär- oder Intermediär-Parameter“ abgebildet. Sie schließen den diagnostischen Prozess ab, leiten über zur adäquaten onkologischen Therapie bei Brustkrebs. Für Brustkrebs-betroffene Frauen haben Qualitätsverluste in der Diagnosekette Auswirkungen auf die Letalität, Morbidität und Lebensqualität. (s. Tab. 5.11 und 5.12)

*Tabelle 5.11. Qualitätsindikatoren der Ergebnisqualität der Diagnosekette.*

- 
- Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Karzinom der Brust mit Meldung an ein epidemiologisches Krebsregister ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der altersspezifischen Inzidenz und Sterblichkeit an Brustkrebs in Kohorten von Frauen, die das Angebot einer Screening-Mammographie wahrnehmen, im Vergleich zu Kohorten von Frauen, die dieses Angebot nicht wahrnehmen (Referenzbereich nicht benannt)
  - Anteil der Fälle mit Mammographie BI-RADS I-III, bei denen ein nichtinvasives duktales Karzinom (DCIS) oder invasives Karzinom innerhalb von 24 Monaten auftritt (Intervallkarzinomrate/falsch negativ) ( $< 50\%$ ) (EuG)
  - Anteil der Fälle von Intervallkarzinomen, die einer interdisziplinären Detailanalyse zugeführt werden ( $\geq 95\%$ )
  - Anteil der Fälle mit nichtinvasivem duktalem Karzinom (DCIS) an allen Karzinomen ( $> 10\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom  $\leq 5$  mm an allen Karzinomen ( $\geq 10\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom  $\leq 10$  mm an allen Karzinomen ( $\geq 20\%$ )
  - Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom  $\leq 20$  mm an allen Karzinomen ( $\geq 65\%$ )
  - Anteil der Fälle mit lymphknotennegativem invasivem Karzinom (pN0sn), mit Sentinel-lymphknoten-Biopsie nach Farbstoff- und radioaktiver Tracerapplikation an allen Karzinomen ( $\geq 75\%$ )
-

### 5.8.4 Frauen- und Patientenorientierung

Tabelle 5.12. Qualitätsindikatoren Frauen- und Patientenorientierung.

- 
- Anteil der Frauen mit auffälliger klinischer Brustuntersuchung, die eine durch bildgebende Verfahren und ggf. histologischen Nachweis komplettierte Diagnostik erhalten ( $\geq 95\%$ )
  - Anzahl der Frauen mit familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 und BRCA2 oder mit einem hohen Risiko, definiert als Heterozygotenrisiko  $\geq 20\%$  oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko  $\geq 30\%$ ), denen eine KM-MRT-Untersuchung angeboten wird (Referenzbereich nicht benannt)
- 

### Literatur

- [1] Schulz K, Albert U, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt, 2003.
- [2] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [3] World Health Organisation (WHO). National Cancer Control Programms: Policies and managerial Guidelines, ed 2nd. Geneva, Switzerland, Health and Development Networks (HDN), 2002.
- [4] Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Beurteilung klinischer Messgrößen des Qualitätsmanagement – Qualitätskriterien und – Indikatoren in der Gesundheitsversorgung. Konsensuspapier von BÄK; KBV und AWMF. ZaeFQ 2002;96:2-15.
- [5] Geraedts M, Selbmann H, Ollenschläger G. Beurteilung der methodischen Qualität klinischer Messgrößen. ZaeFQ 2002;96:91-96.
- [6] Albert U, Schulz K, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, ed konsultierte Fassung Version 1.1. Marburg, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [7] Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2002;45:223-233.
- [8] Kopp I, Albert U, Lorenz W. Gesamtergebnis diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Medizin (Outcome). Gynäkologe 2002;35:1073-1077.

## 6 Dokumentation

*M. Klinkhammer-Schalke, J. Engel, F. Hofstädter, D. Hölzel, I. Schreer, H. Altland, K. Goerke, A. Katalinic, U.-S. Albert*

Die Versorgungskette „Mammakarzinom“ zeichnet sich durch eine besondere Komplexität aus. Klinische Untersuchung, Mammographie, apparative Zusatzdiagnostik, interventionelle Techniken, offene Biopsie, Pathologie, operative, strahlentherapeutische und medikamentöse onkologische Behandlung, Rehabilitation und Nachsorge gehören zu dem vielschichtigen Versorgungsprozess. Für eine Bewertung der Prozess- und Ergebnisqualität (Outcomes) dieser Versorgungskette sind spezifische Qualitätsindikatoren notwendig, die einer sorgfältigen Dokumentation bedürfen (15, 212). Die Datensammlung von Brustkrebskrankungen in klinischen Krebsregistern ist für die Qualitätssicherung der Versorgung unabdingbar. Die Datenzuführung zu epidemiologischen Tumorregistern ermöglicht dabei Aussagen zur Inzidenz, zur Stadienverteilung, zu Intervallkarzinomen und brustkrebsbedingter Mortalität, auch im europäischen und internationalen Vergleich. Entsprechende Tumorregister müssen für ein qualitätsgesichertes Programm „Brustkrebs“ vorgehalten werden (130) [1, 2]. Die Empfehlungen und Vorgaben des Europarates über den Umgang mit medizinischen Daten in den Mitgliedsländern sind dabei zu beachten (No R (1997)5, <http://www.coe.int>). Für die Erhebung der Daten der Tumorregister sind die Landeskrebsregister einzubinden. Die Datenschutzregelungen sind entsprechend umzusetzen, wobei die Leitlinie der Europäischen Union „Guidelines on Confidentiality in Populations-Based Cancer Registration in the European Union“ berücksichtigt werden sollte (140).

Die Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung beschreibt die qualitätsgesicherte Diagnosekette aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, interventioneller und operativer Abklärung, pathomorphologischer Beurteilung sowie deren Zusammenführung in ein übergeordnetes Qualitätsmanagement. Unverzichtbares Werkzeug für eine Funktions- und Qualitätsüberwachung ist die Verfügbarkeit einer entsprechenden Dokumentation.

### Statements

Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.

#### **Leitlinienadaptation [1, 3, 4], GCP, Empfehlungsgrad A**

Krebsregister sind ein ebenso wichtiges, wie notwendiges Element für die Evaluation und Qualitätssicherung der Brustkrebs-Früherkennung. Alle Patientinnen, bei denen eine Brustkrebskrankung diagnostiziert wurde, sollen daher mit den relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein Krebsregister gemeldet werden. Die Krebsregister tragen mit bevölkerungs-

bezogenen und regional aufgegliederten Analysen der Tumorstadien und des Langzeit-Follow-ups (Rezidive und Überleben) zur Evaluation und Qualitätssicherung bei. Beim Start eines Programms zur Früherkennung sollten Baseline-daten für die Zeit vorher zur Verfügung stehen.

**Leitlinienadaptation [3, 4], GEP [5], Empfehlungsgrad A**

## 6.1 Krebsregistrierung

Zu einer vollständigen Erfassung einer Krebserkrankung ist die Zusammenführung aller erhobenen Daten aus den verschiedenen Qualitätssicherungssystemen: Mammographiescreening, Bundesqualitätssicherung, epidemiologische und klinische Tumorregistrierung notwendig. Für detaillierte Analysen der einzelnen Datenparameter und Verteilungsraten sind flächendeckende, regional bezogene Referenzwerte unabdingbar. Zusammenführung sollte, wenn möglich, in flächendeckenden bevölkerungsbezogenen vorhandenen klinischen Krebsregistern als sektorübergreifende Institutionen der externen Qualitätssicherung in enger Kooperation mit epidemiologischen Registern erfolgen. Nur so lassen sich Auswirkungen neuer Versorgungskonzepte (Leitlinienimplementierung, DMP-Programme) bezogen auf das Versorgungsergebnis evaluieren. Letzten Endes kann nur durch eine Zusammenführung aller Datenerhebungen eine Aussage zur Validität vorgeschlagener Qualitätsindikatoren erhoben und Empfehlungen der einzelnen Expertengruppen geprüft werden.

Notwendig zum Aufbau und zur Durchführung einer epidemiologischen und klinischen, verlaufs begleitenden, flächendeckenden, bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung sind:

- Meldung aller Pathologen im definierten bevölkerungsbezogenen Einzugsgebiet
- Meldungen aller niedergelassenen Ärzte, Zahnärzte, Fachärzte und onkologischen Schwerpunktpraxen
- Erfassung von Neuerkrankungen, sowie Folgemeldung über Tumorstatus (Tumorfreiheit, Rezidiv, Progression, Metastasierung, Überleben)
- Abgleich aller vorhanden Daten mit Sterberegistern auf Gemeinde- und Landesebene (Standesämter, Gesundheitsämter)
- Rückverfolgung fehlender Daten, Abgleich von Pathologenmeldungen mit klinischen Meldungen
- Rückmeldung (PDCA) an alle behandelnden Ärzte über die Behandlungsqualität ihrer eigenen Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen der gesamten Region (Benchmarking aller Krankenhäuser, Zentren, niedergelassener Schwerpunkte)
- Interdisziplinäre tumorspezifische Qualitätszirkel und CME
- Datenanalysen zur Qualitätsdarstellung anhand des Erhebungsbogen, der Deutschen Gesellschaft für Senologie und DKG zur Zertifizierung von Brustzentren

- Kontrolle, Feedback, Evaluierung empfohlener Qualitätsindikatoren und fachspezifischer Empfehlungen aus Qualitätszirkeln

## 6.2 Gemeinsamer onkologischer Basisdatensatz zur Grunderfassung aller Krebserkrankungen

*M. Klinkhammer-Schalke, A. Katalinic, U. Altmann, N. Becker, A. Neubauer, M. Beckmann, F. Hofstädter*

Der gemeinsame onkologische Basisdatensatz (Dokumentationsbasis für alle Tumoren) wurde auf der Grundlage des Basisdatensatzes der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Tumorzentren (ADT) gemeinsam und in Absprache mit den epidemiologischen Krebsregistern (GEKID), Vertretern der Comprehensive Cancer Center, der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) entwickelt. Er wird zur Zeit abgestimmt mit der BQS und der konzertierten Aktion. Auf diesem aufbauend werden die Spezialdatensätze (Variablen) für jede Tumorentität entwickelt, mit den jeweiligen Fachgesellschaften den epidemiologischen Registern, der BQS, den Kassen und dem Gemeinsamen Bundesausschuss abgeprochen und der Arbeitsgruppe der Datensparsamkeit des Lenkungsausschusses des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister zur Verfügung gestellt.

Qualitätsindikatoren wurden soweit wie möglich aufgenommen, spezifische werden in die Spezialdatensätze für jede Entität übernommen. Ihre Evaluation und Validität wird erhoben und spezifische Auswertungen sowohl der Aktualisierungskommission der Leitlinie, als auch den Auditierungen der einzelnen zertifizierten Zentren zur Verfügung gestellt.

## 6.3 Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KOQK)

*F. Hofstädter, C. v. Braunmühl, M. Klinkhammer-Schalke*

Durch den gemeinsamen Beschluss der 77. Gesundheitsministerkonferenz (GMK, 2004), Initiativen von Fachgesellschaften und politischen Kräften zur besseren Versorgung Krebskranker (Frankfurt/Oder) sowie durch die Neuausrichtung und Weiterentwicklung der Deutschen Tumorzentren (2005) durch die ADT, DKG, DKH wurde gemeinsam im Juni 2005 der Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister gegründet. Die Lenkungsausschusses wird gebildet durch ADT, DKH, DKG, GBA, BMG, BQS, Länderministerien, Bundesärztekammer, AOK, VDAK.

Ziele und Aufgaben des Kooperationsverbundes sind:

- die Qualität der Versorgung aller Krebskranken flächendeckend zu erheben und zu bewerten
- die Ergebnisse der erfassten Versorgungsdaten für Krebskranke, behandelnde Fachleute und Öffentlichkeit transparent zu machen
- strukturierte Dialoge über die Ergebnisse von Leistungsvergleichen zu organisieren
- Ziele zur Optimierung der Versorgung zu definieren, Maßnahmen zur Erreichung dieser Ziele zu entwickeln und deren Umsetzung zu kontrollieren und zu belegen
- Versorgungsforschung durchzuführen

Der Kooperationsverbund nimmt Stellung und gibt Empfehlungen zu grundsätzlichen Fragen der Qualität der onkologischen Versorgung in Deutschland.

## Literatur

- [1] World Health Organisation (WHO). National Cancer Control Programms: Policies and managerial Guidelines, ed 2nd. Geneva, Switzerland, Health and Development Networks (HDN), 2002.
- [2] World Health Organisation (WHO). Cancer prevention and control. 58th World Health Assembly. 25-5-2005; WHA 58.22, Agenda item 13.12:1-5.
- [3] Schulz KD, Albert US, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt, 2003.
- [4] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis., ed 4th. Luxembourg, European Communities Publication, 2006.
- [5] Hoffmann W, Latza U, Terschüren C, Berger K, Bergmann M, Dahl A, Fendrich K, Gierer S, Holle R, Jahn I, Schümann M, Steindorf K. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) – Langversion, Arbeitsgruppe Epidemiologischer Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DEA); Deutsche Gesellschaft Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS); Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMPP). Deutsche Regionen der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DR-IBS), 1.ed. In: Kurth BM, Hense HW, Hoffmann W, Ahrens W, Babitsch B, Becher H, Blettner M, Brasche S, Brenner H, Enderlein G, Greiser KH, Jahn I, Jöckel KH, Kirschner W, Kohlmann T, Liese A, Möhner M, Mueller U, Reintjes R, Stang A, Wüst M. <http://www.medweb.uni-muenster.de/institute/epi/dae/vorstand.html>, Münster 2004, 1-25.

## 7 Implementierung

*U.-S. Albert, M. Koller, K.-D. Schulz, I. Naß-Griegoleit, W. Lorenz, I. Kopp*

Die Leitlinie richtet sich primär an Ärzte und Frauen, um bei der Entscheidung für die Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen behilflich zu sein, mit dem Ziel, eine Versorgungsverbesserung zu erreichen. Die Implementierung beschreibt dabei einen aktiven Prozess, der zur Kompetenzsteigerung bei Ärzten und zur Informations- und Wissenssteigerung bei Frauen beitragen soll. Hierbei sind initial die bestehenden Konditionen zu eruieren und zu dokumentieren, um eine Veränderung im Outcome (Ergebnis) auch darstellen zu können. Dabei sind klinische Messgrößen zur Überprüfung der Effektivität der Leitlinie heranzuziehen, die eine Veränderung durch die Implementierung zeitnah abbilden (15). Ziel des aktiven Prozesses der Umsetzung ist die Befähigung zur Entscheidung in der Medizin, die sich nicht nur auf die handelnden Personen selbst begrenzt, sondern immer auch eine „das Handeln möglich machende“ Anpassung des Umfeldes miteinschließt (324). Befähigung, d.h. „Empowerment“, kann dabei auch als ein „Lernen in der Medizin“ verstanden werden, realisiert durch die Elemente: „kennen, verstehen, können und wollen“. Auf der individuellen Ebene handelt es sich hierbei um mögliche Verhaltensänderungen, eine Domäne der Sozialpsychologie (148, 241). Auf der Systemebene handelt es sich um Versorgungskoordination, Organisationsmanagement und Organisationsentwicklung. Das Ziel der Versorgungsverbesserung, gemessenes und bewertetes Outcome, ist dabei heute nicht mehr nur das isolierte, objektive Gesundheitsergebnis, sondern schließt immer auch die subjektive, gesundheits- oder auch krankheitsbezogene Lebensqualität mit ein (224, 253, 254, 334).

### Statements

Zur Aktualisierung und Implementierung werden wissenschaftlich fundierte Veränderungsstrategien empfohlen.

**Leitlinienadaptation [1], GCP, Empfehlungsgrad B**

Gesundheitsergebnis und Lebensqualität sollen erfasst und bewertet werden.

**Leitlinienadaptation [2, 3], GCP/GEP, Empfehlungsgrad A**

Lebensqualitätsaspekte umfassen vor allem physische und psychische Früh- und Spätfolgen diagnostischer Maßnahmen unter besonderer Berücksichtigung von erhobenen falsch positiven und falsch negativen Befunden im Rahmen der Diagnosekette.

**Leitlinienadaptation [4–8], GCP, Empfehlungsgrad A**

## 7.1 Veränderungsstrategie: Methoden und Effektivität – Erfahrungen aus der Implementierung der Erstfassung der Stufe-3-Leitlinie

Für die Implementierung der Leitlinie 2003 wurde ein multimodaler Ansatz gemäß der Leeds Castle-Konferenz über optimale Methoden der Leitlinien-Implementierung empfohlen (178). Hintergrund bildeten die Erfahrungen aus der Literatur, dass die Durchführung von einzelnen Methoden allein nicht ausreichend sind und ein kombiniertes strategisches Vorgehen den größten Effekt verspricht (50, 391). Dies bestätigen auch neuere Arbeiten [9, 10]. Für die Leitlinie 2003 wurde der Implementierungsplan publiziert [11]. Die Evaluation fand im Rahmen der Bestandsanalyse zur Aktualisierung der Leitlinie statt. Die Ergebnisse sind im Leitlinien-Methodenreport hinterlegt [12].

Leitlinienempfehlungen sollen Ärzte und Betroffene im medizinischen Entscheidungsprozess unterstützen. Als hilfreich haben sich dabei die Algorithmen erwiesen, die diagnostische Abläufe im Rahmen der Stufe-3-Leitlinien Brustkrebs-Früherkennung darstellten. Diese wurden entsprechend der neuen Erkenntnisse aktualisiert und sind dem Kapitel 5 entsprechend den Teilarbeitsbereichen der Diagnosekette hinterlegt.

Die Bestandsanalyse zeigte einen hohen konstanten Distributionsgrad, für die verschiedenen Formate zur Disseminierung der Stufe-3-Leitlinie als Druck- und Internetversionen (Langfassung, Kurzfassung (deutsch und englisch) sowie Frauen- und Patientinneninformation [12]. Für die aktualisierte Leitlinie werden diese bewährten Formate in entsprechender Form vorgehalten.

Die zeitnahe Umsetzung der aktualisierten und überarbeiteten Leitlinie in den Alltag ist der wichtigste Schritt, der nicht nur durch die Verfügbarkeit der verschiedenen Leitlinienversionen erreicht wird, sondern auf Verhaltensänderungen auf Seiten der Adressaten zielt. Für Ärzte, Frauen und Patientinnen sind die sich aus der Aktualisierung der Leitlinie ergebenden Empfehlungsänderungen von Bedeutung (s. Tab. 7.1). Sie bedürfen der besonderen Berücksichtigung bei der Umsetzung.

*Tabelle 7.1.* Synopse der Empfehlungsänderungen.

Empfehlungen	Maßnahmeneinschätzung
– Anleitung und Schulung zur Brust-Selbstuntersuchung	unzweckmäßig, obsolet
– Stanzkanalexzision	überflüssig
– Sachkompetente und verständliche Risikoinformation und Aufklärung von Frauen	zweckmäßig, bedeutungsvoll
– Anamnestiche Risiken: familiäre Belastung	zweckmäßig, bedeutungsvoll
– Indikationsstellung zur apparativen Diagnostik	zweckmäßig, bedeutungsvoll

Tabelle 7.1. Fortsetzung

– Standardisierte Berichterstellung der apparativen Diagnostik nach der BI-RADS-Klassifikation für Ultraschall (US-BI-RADS), Mammographie (MX-BI-RADS), Magnetresonanztomographie (MRT-BI-RADS)	zweckmäßig, bedeutungsvoll
– Befunderhebung und Berichterstellung zur radiographischen Gewebsdichte nach ACR-(BI-RADS)-Klassifikation	zweckmäßig, bedeutungsvoll
– Indikationsstellung zur Exzisionsbiopsie	zweckmäßig, bedeutungsvoll
– Pathomorphologische Befundung und Berichterstellung von Brustgewebsentnahmen unter besonderem Aspekt der validen Untersuchungen von prädiktiven und prognostischen Tumoreigenschaften	zweckmäßig, bedeutungsvoll
– Psychische Belastung bei falsch positiven Befunden	bedeutungsvoll

## 7.2 Veränderungsstrategie und Implementierungsplan

Aufbauend auf den Erfahrungen wurde für die aktualisierte Leitlinie der Implementierungsplan erstellt (Tab. 7.2). Dieser beschreibt in drei Phasen die zeitliche und methodische Einführung der Veränderungsstrategie. Die Phasen Einführung, Aufbau und Erhaltung sind dabei überlappend umzusetzen und entsprechend den regionalen Gegebenheiten anzupassen.

Tabelle 7.2. Elemente des Konzepts zur Implementierung und Evaluierung der S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland nach [11].

Phase	Intervention	Methode	Ausführung (Auswahl)
Einführung	Disseminierung	Publikation	Leitlinien-Methodenreport, Kurzversion, Langversion, Fraueninformation; Folgepublikationen in Fachzeitschriften; Verfügbarkeit in Printmedien und Internet
Aufbau	Schulungen	kontinuierliche professionelle Fort- und Weiterbildung Laienschulung/ Öffentlichkeitskampagne	Landesärztekammern (Zertifizierungspunkte) Frauen- und Patientenorganisationen (z.B. Landfrauenverband e.V.)

Tabelle 7.2. Fortsetzung

	Einbindung von Meinungsführern	soziale Interaktion	Vorstände der an der Leitlinienentwicklung beteiligten Organisationen; Öffentlichkeitsarbeit, Informationstage
Erhaltung	Besuche vor Ort	Monitor, Audit	Zertifizierung von Einrichtungen; Zertifizierte Brustzentren (OnkoZert gemäß Fachgesellschaften und ISO 9001:2000 bzw. anerkannter QM-Zertifizierungsverfahren), Zertifizierung von Einrichtungen (u.a. Pathologie, QM-Praxiszertifizierungen)
	Benchmarking/ Feedback-Methoden	externe (indikatorengestützt) Qualitätssicherung	Krebsregister, Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS)

## 7.3 Elemente des Implementierungsplans

### 7.3.1 Disseminierung und Schulung

Zur Einführung der aktualisierten Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008 sind die etablierten Methoden der Disseminierung und kontinuierlichen medizinischen Fort- und Weiterbildung einzusetzen. Sie dienen der Bewusstseinsförderung, Akzeptanz und Motivation, sich mit neuen Inhalten zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung von Frauen auseinander zu setzen.

Einen besonderen Stellenwert nimmt bei der geplanten Umsetzung der aktualisierten Leitlinie die sachgerechte, verständliche Information und Aufklärung der Öffentlichkeit ein. Wie den Ergebnissen zur bisherigen Umsetzung des Mammographie-Screenings zu entnehmen ist, sind neben organisatorischen Barrieren, Mängel in der Information und Aufklärung der angesprochen Zielgruppe mögliche Faktoren, die für die sehr schlechte Versorgungsrate von 15,5 % auszumachen sind (s. Kap. 8 Tab. 8.1).

Hier besteht dringender Handlungsbedarf, die ausgewiesenen Empfehlungen der Leitlinie zur Fraueninformation umzusetzen (siehe Kapitel Fraueninformation und Kapitel Lebensqualität, Ethik und Recht).

### 7.3.2 Öffentlichkeitskampagne

Die Leitlinie spricht sich für eine Informations- und Wissensvermittlung in der Bevölkerung mit dem Ziel, die selbstbestimmte Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme an präventiv-medizinischen Maßnahmen zu gewährleisten, aus. Die Besonderheit der Kommunikation liegt in der Geschlechtsspezifität und der damit verbundenen Berücksichtigung der Lebenssituation von primär „brustgesunden“ Frauen [13]. Das heißt allerdings nicht, dass diese Frauen insgesamt als gesund einzustufen sind; insbesondere ältere Frauen leiden an verschiedenen chronischen Erkrankungen. Die Vermittlung von Information in Bildern, Texten, Filmen, die motivieren ohne Ängste zu schüren, ist bei der Früherkennung von Brustkrebs eine Gratwanderung, die eine besondere Sensibilität im Umgang mit der komplexen Materie erfordert. Die seit 1920 eingesetzten öffentlichen Informationsstrategien zur Förderung von Gesundheitsverhalten in der deutschen Bevölkerung zeigten nur mäßige Erfolge (36). Für die Implementierung der Leitlinie ist eine Öffentlichkeitskampagne notwendig, die Aufmerksamkeit und Bewusstsein von Frauen in den altersspezifischen Zielgruppen fördert.

Grundlagen hierfür sind:

1. Sozialpsychologische Konzepte, die sich mit Verhaltensänderungen beschäftigen (148, 241).
2. Bevölkerungsbezogene Studien zu Einstellung und Gesundheitsverhalten, insbesondere zu Präventionsverhalten zur Brustgesundheit und zum Informationsverhalten von Frauen. Dabei sind die Typologien von Zielgruppen und die Analyse von Barrieren Voraussetzung für eine zielgerichtete Kommunikation (86, 118, 207, 368).
3. Die Leitlinie Fraueninformation zur Erstellung der Informationen der verschiedenen Medien (Broschüren, Flyer, Plakate, Zeitschriften, Lokalpresse, Hörfunk, Fernsehen, Internet) (2, 416).
4. Meinungsbildnerinnen: Frauen, die sich für eine Teilnahme an einem Früherkennungsprogramm entscheiden und sich aktiv dafür einsetzen (343).

Eine grundlegende Erhebung zu Einstellungen von Frauen in Deutschland zur Brustgesundheit, zum Informations- und Wissensstand wurde durch das Modellprojekt Hessen bereits für die Erstfassung der Leitlinie 2003 evaluiert (286) und führte mit den gewonnenen Ergebnissen der 1000 Frauen Studie der Women's Health Coalition „Präventions- und Vorsorgeverhalten bei Frauen im Alter von 40–75 Jahren, unter besonderer Berücksichtigung der Brustgesundheit“ zur Entwicklung des Konzeptes für die Kampagne „Brust Check“ (I. Naß-Griegoleit, WHC-Newsletter 2003; 1: 4–5), [14, 15].

Öffentliche Information und Aufklärung als wichtiger Bestandteil von Verbesserungsempfehlungen und Maßnahmen in der Gesundheitsversorgung wurden von den obigen Akteuren in die Arbeitsgruppe 5 „Brustkrebs“ und in die Arbeitsgruppe 8 „Gesundheitliche Kompetenz von Bürgern und Patienten stärken“ von gesundheitsziele.de [[www.gesundheitsziele.de](http://www.gesundheitsziele.de)] eingebracht und 2007 im Rahmen der 1. Nationalen onkologischen Präventionskonferenz aktualisiert [16].

### 7.3.3 Qualitätssicherung, Qualitätsentwicklung (Feedback-Methoden und Benchmarking)

Im Rahmen der Leitlinienimplementierung ist für eine effektive Qualitätssicherung die einheitliche, flächendeckende Datenerfassung unter medizinischen und ökonomischen Gesichtspunkten auf lokaler, regionaler und überregionaler Ebene unverzichtbar.

Die Datenerfassung, -auswertung und der Datenrückfluss sind für die Qualitätssicherung und das Qualitätsmanagement in Klinik und Praxis Voraussetzung zur Qualitätsoptimierung sowie Fehlervermeidung und damit zur angestrebten Versorgungsverbesserung. Die Datenaufbereitung zu Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität, ihre Darstellung im Vergleich (Benchmarking), die damit realisierbare Rückmeldung (Feedback) und Transparenz sind Basis für eine kontinuierliche Qualitätsentwicklung. Als Zielgrößen dienen die Qualitätsindikatoren der Leitlinie. Auf der Basis der Ist-Soll-Analyse sind spezifische Veränderungsstrategien mit den an der Versorgung Beteiligten (Ärzte in Krankenhäusern und Praxen, Kostenträger) weiter zu entwickeln. Bisher ist diese nicht in diesem benötigten Umfang realisiert.

Die Qualitätssicherung konzentriert sich einerseits auf die „externe“ nationale und regionale (Bundes- und Länder-) Ebene (Benchmarking/Feedback – Methoden), andererseits auf die „interne“ Organisationsentwicklung von Krankenhäusern und Praxen als Basis des umfassenden Qualitätsmanagements (166, 321). Wie *L.I. Solberg* (391) in seiner Übersichtsarbeit darstellt, bestätigt sich in der Bestandsanalyse zur Aktualisierung der Leitlinie, dass ein Augenmerk nicht mehr nur auf Veränderungsstrategien, die sich auf das individuelle Verhalten des klinisch tätigen Arztes beziehen notwendig ist, sondern auch der Kontext, in dem ärztliches Handeln stattfindet. Der besonderen Relevanz Rechnung tragend, ist die Strategie zur Versorgungscoordination in Kapitel 8 dargestellt.

#### 7.3.3.1 Vorortbesuche durch Qualitätssicherungsmonitore

Die Vorortbetreuung durch Monitore ist personal- und kostenintensiv, ist aber besonders effektiv (417). Etabliert sind seit 2003 Monitorbesuche zertifizierter Brustzentren.

In jährlichen Audits werden Qualitätsmanagement und Leitlinienkonformität unter dem Gesichtspunkt der institutionellen Qualitätsverbesserung durchgeführt. Die alle drei Jahre zu vergebende Re-Zertifizierung bindet die Institution an den entsprechenden Nachweis.

### 7.3.3.2 *Stand der externen Qualitätssicherung im Gesundheitswesen in Deutschland*

#### *A. Reiter*

Alle zugelassenen Krankenhäuser in Deutschland sind auf der Grundlage von § 137 SGB V zur Teilnahme an der externen Qualitätssicherung verpflichtet. Zentrale Zielsetzung dieser Maßnahmen ist es „die indikationsbezogene Notwendigkeit und Qualität der im Rahmen der Krankenhausbehandlung durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Leistungen“ zu gewährleisten. Die BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH ist seit 2001 mit der Umsetzung des Verfahrens beauftragt.

Zur Umsetzung des Auftrags verwendet die BQS ein indikatorgestütztes Verfahren auf der Basis klinischer Daten. Alle Krankenhäuser erhalten für das interne Qualitätsmanagement und externe Qualitätsvergleiche Auswertungen, in denen die eigenen Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen aller anderen Leistungsanbieter dargestellt sind. Darüber hinaus wird ein strukturiertes Interventionsverfahren, das sich auf wesentliche Elemente eines Peer-Review-Konzepts stützt, eingesetzt, wenn Krankenhausergebnisse vorab definierte Referenzbereiche verfehlen.

Bei der Verfahrensentwicklung, Auswertung und Analyse der Krankenhausdaten wird die BQS durch Expertengremien beraten. Diese setzen sich zusammen aus klinisch tätigen Ärzten, pflegerischen Experten, Vertretern der Kostenträger und Patientenvertretern.

Qualitätsziele der BQS im Bereich Mammachirurgie(Stand 2007):

- angemessene Rate entdeckter Malignome bei offenen Biopsien
- möglichst viele Eingriffe mit intraoperativem Präparat-Röntgen nach präoperativer Drahtmarkierung gesteuert durch Mammographie\*
- möglichst viele Patientinnen mit immunhistochemischer Hormonrezeptoranalyse\* und HER-2/neu-Analyse bei invasivem Mammakarzinom\*\*
- möglichst viele Patientinnen mit Angabe des Pathologen zum Sicherheitsabstand\*
- möglichst wenige Patientinnen mit Axilladisektion bei DCIS
- möglichst viele Patientinnen mit Axilladisektion oder Sentinellymphknoten-Biopsie bei invasivem Mammakarzinom
- möglichst viele Patientinnen mit SLNB bei nodal-negativem (pN0) invasivem Mammakarzinom\*\*
- möglichst viele Patientinnen mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten bei Axilladisektion bei invasivem Mammakarzinom
- angemessene Indikationsstellung zur brusterhaltenden Therapie bei Tumorstadium pT1 oder pT2

\* Qualitätsziele zu methodisch besonders hochwertigen Indikatoren, s. Text

\*\* Daten zur SLNB und zur HER-2/neu-Analyse werden erst seit 2007 erfasst, sodass noch keine systematischen Erfahrungen mit diesen Indikatoren vorliegen.

- möglichst viele Patientinnen mit Meldung an epidemiologisches Landeskrebsregister oder klinisches Krebsregister
- möglichst viele Patientinnen mit angemessenem zeitlichem Abstand zwischen prätherapeutischer histologischer Diagnosesicherung und Operationsdatum bei Ersteingriff

Die Indikatoren und ihre Referenzbereiche werden regelmäßig auf der Basis von aktuellen Daten und von wissenschaftlichen Publikationen einschließlich S3-Leitlinien angepasst.

In 2006 wurden die Indikatoren einer systematischen methodischen Prüfung durch das neu entwickelte Instrument QUALIFY unterzogen. Mit \* versehen sind Qualitätsziele zu besonders hochwertigen Indikatoren. Seither wurden einzelne Indikatoren methodisch weiterentwickelt, eine formale Prüfung steht noch aus. Relevante Informationen zu den Indikatoren (Rationale, Rechenregeln usw.) sind auf der Website der BQS (<http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/2006/ergebnisse/leistungsbereiche/mammachirurgie/indikatoren>) publiziert.

## **7.4 Abgeschlossene, laufende und geplante Projekte zur Implementierung (exemplarische Darstellung)**

### **7.4.1 Modellvorhaben „QuaMaDi – Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik“ (abgeschlossenes Projekt)**

Der Wirksamkeitsnachweis für eine Verbesserung der Früherkennung von Brustkrebs durch die leitlinienkonforme Versorgung konnte eindrucksvoll im Modellprojekt *QuMaDi* in Schleswig-Holstein nachgewiesen werden. Das Modellprojekt realisiert eine flächendeckende Umsetzung aller in der Leitlinie gestellten Qualitätsanforderungen und Empfehlungen. Detaillierte Hintergrundinformationen sind öffentlich zugänglich: Abschlussbericht zur Evaluation des Modellvorhabens „Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik (QuaMaDi)“, Schriftenreihe Heft 3 des Instituts für Krebsepidemiologie e.V. Lübeck 2006 ISSN 1860-2150, Internetversion: [www.krebsregister-sh.de](http://www.krebsregister-sh.de)). Die Ergebnisse sind im British Journal of Cancer 2007 [17] veröffentlicht.

### **7.4.2 Verbindung zweier Versorgungskonzepte in der Anwendung (laufendes Projekt)**

Die Verbindung von zwei Versorgungskonzepten erfolgte in Hessen: externe Qualitätssicherung über die Geschäftsstelle für Qualitätssicherung Hessen und die Umsetzung des Disease-Management-Programms-Brustkrebs Hessen. Sie konnte zeigen, dass eine leitlinienkonforme Qualitätsentwicklung unter aktiver Datenevaluation und Feedback-Nutzung im Benchmarking realisiert werden kann (15), [18, 19]. Das DMP-Brustkrebs hat hier strukturierenden Einfluss. Die Erhebung der

Qualität erfolgt dabei durch das externen Qualitätssicherungssysteme „Mammachirurgie“ der Hessischen Qualitätssicherungsstelle.

### **7.4.3 Erweiterte Versorgungsaspekte: Fraueninformation in Vorbereitung auf eine Nationale VersorgungsLeitlinie „Mammakarzinom“ (geplantes Projekt)**

*U.-S. Albert, H. Schulte, I. Naß-Griegolet, V. Beck, S. Sänger*

Ziel war es, ein Konzept für eine leitlinienkonforme Frauen- und Patienteninformationen zu erarbeiten, das geeignet ist, für eine „Nationale VersorgungsLeitlinie Frauen-Patientinneninformation: Brustkrebs – Früherkennung, Diagnose und Behandlung“ weiterentwickelt zu werden.

Die wichtigsten Aspekte wurden hierfür anhand des Algorithmus der S3-Leitlinien herausgearbeitet und sind nachfolgend kurz skizziert. Die Zielgruppen sind:

A Gesunde Frauen

- a) gesunde Frauen
- b) Frauen mit Risiken – individuelle Strategie, spezielle Strategie bei familiärer Belastung

B Gesunde Frauen – potenzielle Patientinnen (unklare Situation: vor Durchführung der Abklärungsdiagnostik)

C Patientinnen mit Ergebnissen aus der Gewebdiagnostik

- a) gutartige Brusterkrankung (mit und ohne Erhöhung des Risikopotenzials auf eine Brustkrebserkrankung)
- b) bösartige Brusterkrankung (invasive und nichtinvasive Brustkrebserkrankungen)

Von Bedeutung ist, dass die Handlungsangebote, an denen Frauen und Patientinnen teilnehmen können, an Komplexität im diagnostisch-therapeutischen Prozess zunehmen, und das Setting durch die speziellen Strukturwechsel bestimmt wird.

Berücksichtigung finden sollen insbesondere diese Aspekte:

- a) Information als Entscheidungshilfe – Befähigung zur informierten Entscheidung und „shared decision making“
- b) Zugang und Zeitpunkte zum Angebot der Versorgung
- c) geschlechtsspezifische Kommunikation (gender mainstreaming, 1 % Männer – mitberücksichtigen)
- d) Alter: gemäß epidemiologischer Daten in Deutschland (Intensität von bereitzustellender Aufklärung und Information)
- e) Lebensphasen von Frauen unter biologischer Betrachtung und sozialer Betrachtung: prämenopausal, Schwangerschaft, postmenopausal, erwerbstätig, Rente, Teilhabe am gesellschaftlichen Leben
  - spezielle Funktionen, die von Frauen in der Gesellschaft übernommen werden: familiäre Betreuung von Kindern, Angehörigen, einschließlich Pflegeaufgaben

- f) Kultur: Migrantinnen [20]
- g) Verständlichkeit: Risikokommunikation: Häufigkeiten, falsch positive und negative Befunde, absolute Zahlenbeispiele
- h) Nützlichkeit
- i) Genauigkeit – Leitlinienkonformität
- j) Medium und Format der Information
- k) Qualität [21]

Synergien sind zu berücksichtigen: Nutzung vorhandener Erkenntnisse und bereits existierender Angebote und Problemlösungen u. a.

- a) Broschüren und Kampagnen: u. a. „Brust-Check“ WHC e.V., Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V., Blaue Reihe der Deutschen Krebshilfe e.V., Nationales Netzwerk Frauengesundheit, Nationale PatientenLeitlinie ÄZQ
- b) Internetangebote: patientenleitlinie.de, spezielles Angebot zur Risikoinformation vor genetischer Testung, Internet-Kommunikation: „blog“, „chat-room“, „database of personal experience“

Nutzung wissenschaftlicher Erkenntnisse, die u.a. auch durch Experten eingeholt werden können:

- a) Patienten als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess
- b) geriatrische Onkologie
- c) Migrantinnen und Brustkrebs
- d) Kommunikation medizinischer Erkenntnisse

Nutzung wissenschaftlicher Grundlagen aus der Literatur zu speziellen Fragestellungen:

- a) Medium/Format zum Transfer von Information in unterschiedlichen Settings
- b) informierte Entscheidung
- c) Akzeptanz von Angeboten (Mammographie, Früherkennungsmaßnahmen, Gesundheitsverhalten und Behandlungs-Compliance)

## Literatur

- [1] Schulz K, Albert U, und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, ed 1. München, Zuckschwerdt, 2003.
- [2] World Health Organisation (WHO). National Cancer Control Programms: Policies and managerial Guidelines, ed 2nd. Geneva, Switzerland, Health and Development Networks (HDN), 2002.
- [3] Schulz K, Kreienberg R, Fischer R, Albert U. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland – Kurzfassung für Ärzte. Onkologie 2003;9:394-403.
- [4] NHS Centre for Reviews and Dissemination. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. Plymouth, Latimer Trend & Company Ltd, 2000.
- [5] Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. NICE:Improving outcomes in breast cancer. London, NICE, 2002.
- [6] SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh, SIGN, (www.sign.ac.uk), 2005.

- [7] National Quality Management Committee of BreastScreen Australia. BreastScreen Australia – National Accreditation Standards. 2004. 2007.
- [8] NHMRC. Psychosocial clinical practice guideline. Australia, NHMRC,(<http://www.nhmrc.health.gov.au>), 1999.
- [9] Grimshaw J, Thomas R, MacLennan G, Fraser C, Ramsay C, Vale L et al. Effectiveness and efficacy of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment* 2004;8.
- [10] Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change. *Lancet* 2003;362:1225-1230.
- [11] Albert U, Koller M, Lorenz W, Doherty J, Schulz K, Wagner U, Kopp I. Implementierung und Evaluation von Leitlinien auf nationaler Ebene: Entwicklung eines Konzeptes für die Stufe 3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *ZaeFQ* 2004;98:347-359.
- [12] Albert U, Schulz K, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, ed konsultierte Fassung Version 1.1. Marburg, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [13] Albert U, Schulz K, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Nass-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynaekol* 2003;125:484-493.
- [14] Nass-Griegoleit I, et al. Brustkrebs-Früherkennung – Ältere Frauen verstärkt zur Teilnahme an der Untersuchung motivieren. *Frauenarzt* 2002;43:257-260.
- [15] Albert U, Nass-Griegoleit I, Davis E, Doherty J. Der Hausarzt in der Pflicht – Früherkennung von Brustkrebs. Modellprojekt Brustgesundheit Hessen. *Der Hausarzt* 2002;12:38-42.
- [16] Albert U, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Kalbheim E, Kaufmann M, Kreienberg R, Kreipe H, Lebeau A, Loibl S, Nass-Griegoleit I, Nestle-Krämling C, Possinger K, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz K, Schulz-Wendtland R, Wallwiener D, Bender H. Onkologie. Aktuelle Gesundheitsziele zur Sekundärprävention von Brustkrebs in Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67: 1026-1029.
- [17] Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2007;96:157-161.
- [18] du Bois A, Misselwitz B, Stillger R, Jackisch C, Schwab R, Gnauer K, Hills R, Wagner U. Versorgungsstruktur und Qualität bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Eine Untersuchung am Beispiel der Daten aus Hessen 1996-2002. *GebFra* 2003;63:743-751.
- [19] du Bois A, Misselwitz B, Wagner U, König K, Schneidewind G, Jackisch C, Hoffmann G. „Disease-Management-Program (DMP) Brustkrebs“ und Versorgungsstruktur bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms in Hessen 2002. *GebFra* 2004;64:261-270.
- [20] Zeeb H, Razum O. Brustkrebs bei türkischen Frauen in Deutschland – epidemiologische Erkenntnisse und Forschungsagenda. *Zentralbl Gynakol* 2004;126:77-80.
- [21] Albert U, Schulz K, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Nass-Griegoleit I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wietersheim A, Kopp I. Eine Leitlinie für Leitlinien: die methodische Entwicklung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:484-493, (AWMF Reg. Nr.: 077-002; [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)).

## 8 Strategien zur Versorgungskoordination

### 8.1 Spezielle Strategie: familiäre Belastung

*R. Schmutzler, B. Schlegelberger, A. Meindl, I. Schreer, S. Heywang-Köbrunner, J. Engel, H. Kreipe, U.-S. Albert*

Die Beratung, genetische Testung und Betreuung von Frauen und Angehörigen mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs ist seit 2005 in die Regelversorgung eingeführt und wird an 12 *Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs* in Deutschland durchgeführt. Die Zentren sind in Berlin, Dresden, Düsseldorf, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Ulm, Würzburg (s. Kap. 11.3: Adressen spezialisierter Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs) etabliert. In den Zentren erfolgt die Betreuung nach strukturierten und standardisierten Verfahrensanweisungen (SOPs) mit obligater Dokumentation und Nachbeobachtung sowie begleitenden Qualitätsmaßnahmen.

Im Rahmen der Diagnosekette ist die Versorgungskoordination, im Regelfall durch Zuweisung durch die betreuenden Frauenärzte, gemäß dem Algorithmus zu veranlassen (s. Abb. 8.1).

### 8.2 Versorgungskoordination: Mammographie-Screening – zertifizierte Brustzentren

*U.-S. Albert, U. Wagner*

Mit Einführung des Mammographie-Screenings in die Krebs-Früherkennungsrichtlinie wurden zusätzlich spezialisierte Einrichtungen im ambulanten Sektor etabliert. Der Prozess der Flächendeckung ist nach Auskunft der Kooperationsgemeinschaft Mammographie zum 2. Quartal 2008 abgeschlossen und realisiert eine Flächendeckung mit 94 Screening-Einheiten in 16 KV-Gebieten. Zeitgleich ist die Flächendeckung mit 200 zertifizierten Brustzentren (nach den Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Kombination mit einem zertifizierten Qualitätsmanagementsystem) realisiert (s. auch Tab. 8.1).

Durch den Einsatz des Mammographie-Screenings erhöht sich der Anteil an Frauen mit einem abklärungsbedürftigen Befund (BI-RADS IV oder V). Eine Abklärungsdiagnostik ist leitlinienkonform für alle mammographischen Befunde mit sonographischem Korrelat in der Versorgungseinheit durch die programmverantwortlichen Ärzte möglich. Befunde, die sich einer zusätzlich sonographischen Darstellung entziehen, bedürfen, insbesondere bei Mikrokalk, einer mammographisch-gesteuerten Vakuumbiopsie oder einer interventionell gesteuerten

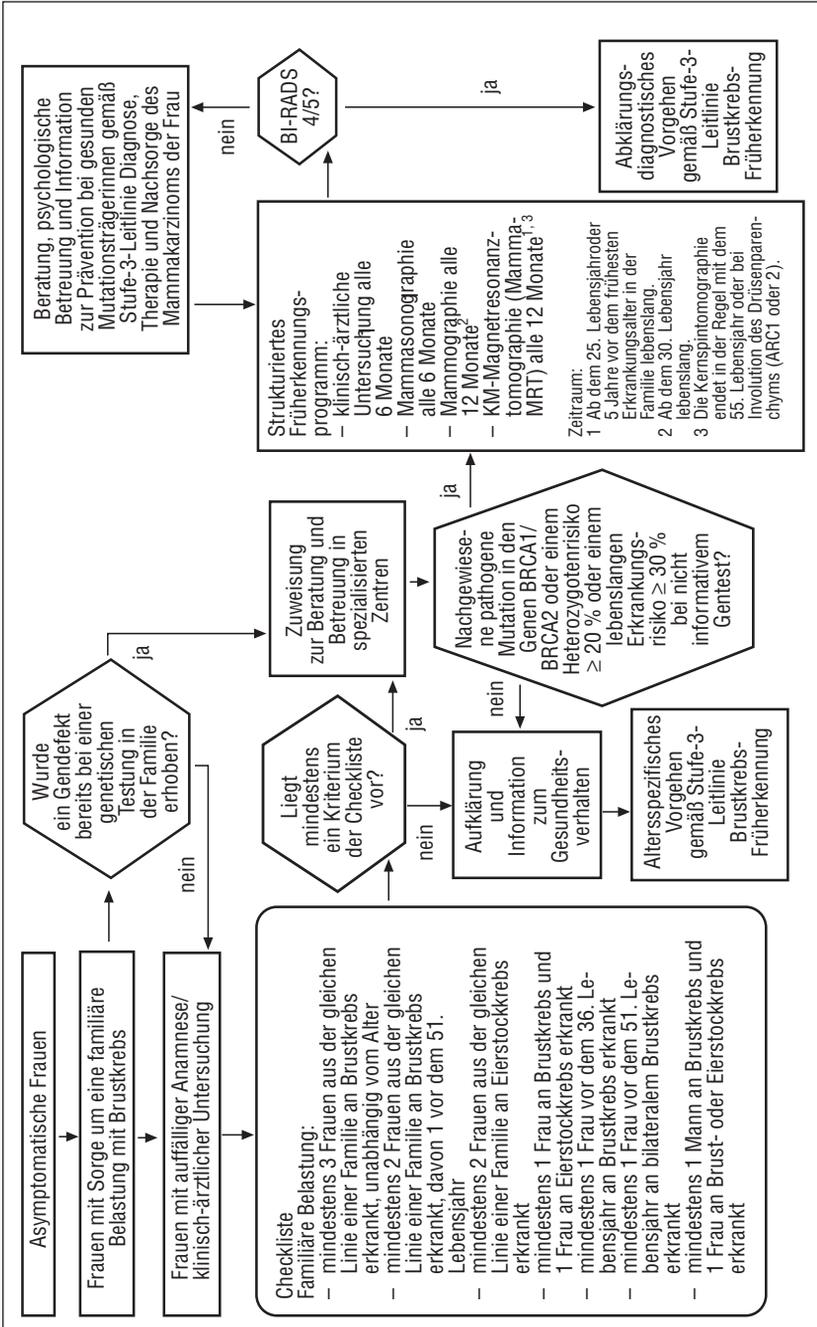


Abbildung 8.1. Algorithmus Spezielle Strategie – Versorgungskoordination bei familiärer Belastung.

Exzisionsbiopsie (s. hierzu Kap. 4: Interventionelle Diagnostik, Evidenzbericht 2007[1]).

In diesen Fällen sind die Anforderungen an eine leitlinienkonforme, qualitätsgesicherte Diagnostik für beide Verfahren in vollem Umfang zu garantieren (s. hierzu Kap. 5: Interventionelle Diagnostik). Dabei ist die Prüfung der Indikationsstellung für das einzusetzende Verfahren unter den Gesichtspunkten der diagnostischen Sicherheit, Minimierung der physischen und psychischen Belastungen und unter Berücksichtigung der Präferenzen der Patientin durchzuführen. Um die Anforderungen der Leistung qualifiziert und leitlinienkonform zu erfüllen, ist die kooperative Zusammenarbeit mit ausgewiesenen Einrichtungen unabdingbar, um Qualitätsverluste an dieser Schnittstelle der Versorgungskette zu minimieren. Zertifizierte Brustzentren nach den Anforderungen der Fachgesellschaften (DKG und DGS) weisen diesen hohen Grad an Qualitätssicherung aus.

### 8.2.1 Ökonomische Aspekte: Kosten-Nutzen-Analyse

Interventionelle Techniken leisten in der leitlinienkonformen Diagnosekette „Brustkrebs-Früherkennung“ einen besonderen Beitrag zur Ökonomisierung des diagnostischen Ablaufs. Die zu den interventionellen Methoden gehörenden Stanz- und Vakuumbiopsien vermeiden in 76–85 % der Fälle eine offene Biopsie zur Abklärung mammographisch suspekter Läsionen (75), (244), (349) [2, 3]. Bei der Vakuumbiopsie kann wesentlich mehr Gewebe gezielt entfernt werden, sodass diese Methode auch dann noch eingesetzt werden kann, wenn aufgrund der Größe des mammographischen Herdes eine Stanzbiopsie wahrscheinlich nicht sicher zur korrekten Gewebentnahme führt. Es ergibt sich bei dieser Indikationsstellung eine zusätzlich vermeidbare Biopsierate von 20 % (244). Die damit einhergehenden Kosten liegen pro Fall unterhalb der Kosten der offenen Biopsie. Eine Bewertung und Empfehlung zur Vakuumbiopsie bei Nachweis einer benignen Läsion liegt von NICE vor [4]. Die Gesamtkosten der Vakuumbiopsie liegen unabhängig vom Steuerungsverfahren niedriger als die Kosten für eine offene Biopsie. Sie werden für die Vakuumbiopsie zwischen 517–854 USD und für die offene Biopsie zwischen 1168–1360 USD angegeben. Im Rahmen der vorliegenden Analysen ergab sich eine maximale Differenz von 763 USD pro Eingriff. Die möglichen Einsparungen gegenüber einer offenen Biopsie variieren zwischen 27–62 %. Durch die hohen Geräteinvestitionskosten der radiologischen Steuerungseinheit der Vakuumbiopsie ist eine Auslastungseffizienz erst ab einer größeren Anzahl von Eingriffen vorhanden (59).

In allen Kosten-Nutzen-Analysen, insbesondere den Kostenreduktionsberechnungen der internationalen Literatur, sind die Kosteneinsparungen, die durch eine Verkürzung der Arbeitsunfähigkeit von in der Regel 1–2 Tagen bei minimalinvasiven Eingriffen und 4–6 Tagen bei operativen Eingriffen nicht in die Berechnungen eingegangen. Diese zusätzliche Kostenreduktion bei interventioneller Diagnostik bedarf einer besonderen Berücksichtigung.

Qualitätsgesicherter Einsatz und Durchführung von diagnostischen Maßnahmen sind Kernpunkte der Diagnosekette *Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland* und

bestimmen einige Qualitätsindikatoren und deren Referenzbereiche maßgeblich. Die Herausforderungen, die an die Kontinuität von Qualität gestellt werden, können in der prätherapeutischen Situation durch die kooperierenden multidisziplinären Partner auf Konferenzebene hergestellt werden (s. auch Abb. 3.2).

Im Falle der Malignität wird die weitere operative Behandlung von spezialisierten Leistungen bestimmt, die eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von derzeit bis zu vier Fachdisziplinen erfordert (Diagnostiker, Nuklearmediziner, Pathologe, Operateur). Die interdisziplinäre postoperative Konferenz schließt in der Regel den stationären Behandlungsprozess ab. Die postoperative Konferenz liefert wichtige Ergebnisse, die auch der Qualitätssicherung der Prozessqualität der Screening-Mammographieeinheit dient und initiiert darüber hinaus, die für die betroffenen Frauen individuell benötigte weitere Versorgungskoordination.

Eine sektorübergreifende Versorgungskoordination durch die Vernetzung von Mammographie-Screeningseinheiten und zertifizierten Brustzentren stellt derzeit die zuverlässigste und nachweislich erfolgsversprechendste Verbindung dar, um einerseits die Anforderungsdefizite von Partnern der Diagnosekette zu kompensieren und andererseits Folgen und letztendlich auch Folgekosten, die durch die Nicht-Berücksichtigung von Qualitätsverbesserungszyklen (Prozess- und Ergebnisqualität unter Berücksichtigung der Versorgungsschnittstellen) entstehen, zu mindern oder sogar zu vermeiden.

Hierzu zählen u.a.:

- Informations- und Organisationsdefizite
- Kompensation von Anforderungsdefiziten
- Verringerung morbiditätsbedingter Folgen durch initiale Spezialleistungen, z.B. interventionelle Diagnostik, Sentinellymphknoten-Biopsie
- unökonomische Prozessabläufe innerhalb nicht abgestimmter Versorgungsstrukturen
- unnötige Doppeluntersuchungen durch kohärent abgestimmte Befundung
- vermeidbare Nachoperationen nach unnötigen operativen Eingriffen und sich hieraus ergebende notwendige apparative und invasive Zusatzmaßnahmen

Die mit den Aufgaben einer qualitätsgesicherten vernetzenden Versorgungskoordination verbundene Finanzierung zertifizierter Brustzentren ist jedoch unklar [5, 6]. Hier besteht ein dringender Bedarf, die ökonomischen Aspekte leitliniengerechter neuer Versorgungskonzepte zu evaluieren (s. Kap. 9).

### 8.3 Organisatorische Barrieren zur Umsetzung der Leitlinie

*U.-S. Albert, I. Naß-Griegoleit*

Aus der Bestandsanalyse [7] sind neben den positiven Entwicklungen auch Verbesserungspotenziale und Barrieren deutlich geworden, z.B.: der flächendeckende Zugang zu einer qualifizierten Mammographie für Frauen, die Zuweisungspraxis in ausgewiesene, qualifizierte und spezialisierte Zentren bei familiärer Belastung, die Verfügbarkeit flächendeckender sowie vollständiger Krebsregistrierung und die

Überprüfung leitlinienkonformen Handelns im Rahmen der Qualitätssicherung. Damit Strategien zur Weiterentwicklung der Anwendbarkeit der aktualisierten Leitlinie entwickelt werden können, werden einige der bisher identifizierten möglichen organisatorischen Barrieren dargestellt (Tab. 8.1).

Table 8.1. Organisatorische Barrieren gegen die Anwendung der Leitlinie.

Anforderung, Grundlagen	Beschreibung	Barriere/hinderliche Faktoren
Rechtlicher Versorgungsanspruch der weiblichen Bevölkerung im Alter von 50–69 Jahren auf Einladung zur Screening-Mammographie gemäß der Krebs-Früherkennungsrichtlinie	unerfüllter Versorgungsanspruch für 71,5 % der berechtigten Frauen (4958 133 anspruchsberechtigte Frauen in 10 KV-Gebieten, eingeladen wurden 1 411 385 Frauen, Stand 9/2007)	Ressourcenallokation in den Bundesländern, verzögerte Umsetzung, Defizite im Leitungs- und Organisationsmanagement (Zentrale Stelle, Einwohner-meldeämter/ Aussendung von Einladungsschreiben entsprechend der KV-Gebiete, Datentransfer Screening-Einheit, Krebsregister, Referenzzentren)
Rechtlich zugesicherte Qualitätssicherung der Screening-Mammographie	Durchführung ohne Ergebnisqualitätsprüfung durch flächendeckend verfügbare vollständige Krebsregister	Leitungs-, Organisations- und Kooperationsmängel (Zentrale Stelle, Einwohner-meldeämter/Krebsregister), Ressourcenallokation in den Bundesländern
Flächendeckend etablierte zertifizierte Brustzentren (nach den Anforderungen der Fachgesellschaften in Kombination mit einem anerkannten Qualitätsmanagementsystem)	142 zertifizierte Brustzentren (Stand 6/2007), Planungsanzahl: 200	Ressourcenallokation der Krankenhäuser
Flächendeckend eingerichtete Mammographie-Screening-einheiten	69 Mammographie-Screeningeinheiten (Stand 9/2007), Planungsanzahl: 94	Ressourcenallokation Kooperationsgemeinschaft Mammographie
Teilnahmerate der eingeladenen Frauen am Mammographie-Screening	Teilnahmerate: 55 % (Stand 9/2007), angestrebte Teilnahmerate: 70 % reale Versorgungsrate: 15,5 % (769 549 Teilnehmerinnen bei 4958 133 anspruchsberechtigten Frauen in 10 KV-Gebieten, Stand 09/2007),	Defizite qualifizierter Fraueninformation und ärztliche Aufklärung, Mangel an Zusammenarbeit von Screeningeinheiten und betreuenden Frauenärzten und Hausärzten, fehlende Ausgestaltung leitlinienkonformer Fraueninformation (s. Kap. 7: Implementierung)

Tabelle 8.1 Fortsetzung

Anforderung, Grundlagen	Beschreibung	Barriere/hinderliche Faktoren
Entbürokratisierung	Mehrfachdokumentation (Mammographie-Screening, externe Qualitätssicherung/BQS, DMP-Brustkrebs, Basisdatensatz der Tumorregister, Krebsregistrierung)	Mangel an normierten Datenaustauschnittstellen, Datenschutz der Länder
Komplexe, qualifizierte und multidisziplinäre, die Strukturebenen wechselnde Versorgungsleistungen: niedergelassene Fachärzte, ambulante Spezialleistungen z.B.: Mammographie-Screeningseinheit, spezialisierte apparative Diagnostik (Mikrokalk/Vakuumbiopsie, familiäre Belastung/Gentest und Betreuung) und stationäre spezialisierte Brustoperationsverfahren	Anforderungsdefizite (apparative Ausstattung, spezialisierte und qualifizierte Leistung), Kommunikationsdefizite zwischen Praxis, Mammographie-Screeningseinheiten und Klinik, Qualitätsverluste an Schnittstellen der Diagnosekette	unklare Zuweisungspraxis, Mangel an sektorübergreifenden Interaktionen der Leistungserbringer

## Literatur

- [1] Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [2] Lee CH, Egglin TK, Philpotts LE et al. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology* 1997;202:849-854.
- [3] Golub R, Bennett C, Stinson T, Venta L, Morrow M. Cost minimization study of image-guided core biopsy versus surgical excisional biopsy for women with abnormal mammograms. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:2430-2437.
- [4] NICE. Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions. UK, NICE, <http://www.nice.org.uk/IPG156>, 2006.
- [5] Wagner S, Ganslandt T, Keiling C, Jap D, Fasching P, Lux M, Beckmann M. Ist ein Brustzentrum finanzierbar? Ein Kalkulationsmodell für das Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF). *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67:966-973.
- [6] Beckmann M, Kaufmann M. Ist die Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom im derzeitigen Vergütungssystem finanzierbar – Wird Qualität auch bezahlt in Brustzentren? *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67:957-958.
- [7] Albert U, Schulz K, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, ed konsultierte Fassung Version 1.1. Marburg, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.

## 9 Evaluation und Forschung

### 9.1 Begutachtung

*U.-S. Albert, I. Kopp, M. Geraedts, A. Reiter*

Die Methodologie zur Aktualisierung von Stufe-3-Leitlinien, die Evidenzberichte zu den ausgewiesenen Themen und die Kurzfassung werden international (peer-review) publiziert.

Für eine unabhängige Begutachtung der Leitlinie kann das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI [1]) herangezogen werden.

Im Rahmen der weiteren Fortschreibung der Leitlinie sind die Ergebnisse der Begutachtung zu berücksichtigen (Abb. 3.1: Lebenszyklus von Stufe-3-Leitlinien, Bedarfsanalyse: Leitlinien-Methodenreport 2007 [2]).

Der Qualitätsindikatorensatz (s. Kap. 3: Methodik und 8: Qualitätsindikatoren der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung) umfasst 50 Indikatoren. Ausgangspunkt waren 61 Qualitätsindikatoren, die gemäß des RAND/UCLA-Verfahrens unter Gütebewertung zu den Aspekten Validität und Machbarkeit priorisiert und konsentiert wurden [2]. Der Qualitätsindikatorensatz ist als **vorläufige Empfehlung** anzusehen. Erst nach Gütebewertung, Anpassung und Pilotphase sind die Qualitätsindikatoren einsatzfähig. Die vorgeschlagenen Referenzbereiche sind als mögliche Zielgrößen angegeben und müssen vor ihrem Einsatz erst evaluiert werden. Die Qualitätsindikatoren sind hinsichtlich ihrer Anwendung für den Versorgungsbereich (z.B. interne QM-Bewertung von Brustzentren, extern vergleichende Qualitätssicherung) anzupassen. Ebenso sind Referenzbereiche entsprechend der eingesetzten Methodik dann auszuweisen.

Für eine strukturierte Gütebewertung von Qualitätsindikatoren zur externen vergleichenden Qualitätsbewertung im deutschen Gesundheitswesen steht das 2007 entwickelte Instrument QUALIFY [3] zur Verfügung.

### 9.2 Evaluation

*U.-S. Albert, I. Kopp, M. Geraedts, A. Reiter, M. Klinkhammer-Schalke*

Einen besonderen Stellenwert nehmen zur Evaluation Qualitätsindikatoren ein. Ihre wichtigsten zwei Funktionen sind: die Überprüfung der Anwendung der Leitlinie im Versorgungsalltag und die Erfassung der Auswirkungen der Leitlinie auf die Versorgung [4–6]. Der aktualisierte Qualitätsindikatorensatz enthält 50 Empfehlungen zur Messung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität [7].

Dabei wurden neun Indikatoren für die Strukturqualität benannt (s. Tab. 5.10: Qualitätsindikatoren Strukturnachweise und Versorgungscoordination). Hierzu zählt u. a. die Erhebung von Ressourcen zur sektorübergreifenden Koordination von Dienstleistungen, Adressaten, Teilnehmern etc). Einen wichtigeren Stellenwert nehmen die Prozess- und Ergebnisqualitätsindikatoren ein. Für die Versorgungskette ist der jeweilige Teilprozess und sein Abschluss mit Übergabe der Information an den nächsten Teilprozess von hohem Stellenwert. Sogenannte Schnittstellenindikatoren, die im Kapitel 5.8 als Qualitätsindikatoren der Kategorie 2 ausgewiesen sind, lassen den Prozessdurchlauf (throughput) evaluieren. Die Ergebnisindikatoren zur Diagnosekette sind Surrogat- oder Intermediärparameter, die zeitnah erhoben werden können.

Die Evaluation der Leitlinie umfasst die Beobachtung von Anwendungen und die Erhebung der Auswirkungen der Anwendung. Sie ist an den Zielen der Leitlinie auszurichten. Wichtige Aspekte sind:

- Grad der Disseminierung und Nutzung der Leitlinie
- Verbreitung der Qualitätsindikatoren
- Externe Begutachtung von Qualitätsindikatoren [3, 8]
- Anwendung der Qualitätsindikatoren (interne und externe Qualitätserhebung und -bewertung)
- Berücksichtigung und Nutzung der Leitlinie in der Entwicklung von neuen und bestehenden Versorgungskonzepten der Gesundheits- und Krankenversorgung
- Anwendung der Leitlinie als Grundlage des Qualitätsmanagements (u. a. Monitoring von Qualitätskriterien, Beeinflussbarkeit von Versorgungsaspekten)
- Einbeziehung einer leitlinienkonformen Qualitätssicherung in die ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung
- Berücksichtigung der Leitlinie „Fraueninformation“ bei der Erstellung qualifizierter, sachkompetenter und allgemein verständlicher Informationen
- Nachweis von Effizienz und Effektivität bei der Anwendung der Stufe-3-Leitlinie. Eine organisatorische Barriere der Leitlinienimplementierung stellt die Dokumentation dar (s. Tab. 8.1). Um eine rasche Umsetzung der 1. Aktualisierung der Leitlinie zu erlauben, wurde geprüft, inwieweit die erforderlichen Dokumentationsparameter des Qualitätsindikatorenansatzes in den drei Qualitätssicherungssystemen: BQS, Mammographie-Screening, einheitlicher onkologischer Basisdatensatz erfasst werden. Das Ergebnis ist in der Tabelle 9.1 dargestellt.

*Tabelle 9.1a* Erfassung der Qualitätsindikatoren der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008.

<b>Parameter für Qualitätsindikatoren erfasst in:</b>	<b>Anzahl der Qualitätsindikatoren</b>
Basisdatensatz + BQS-Mammdatensatz 18/1 + Mammographie-Screening-Datenerhebung	13
Basisdatensatz + BQS-Mammdatensatz 18/1	2

Tabelle 9.1a Fortsetzung

Basisdatensatz + Mammographie-Screening-Datenerhebung	2
BQS-Mammdatensatz 18/1 + Mammographie-Screening-Datenerhebung	6
Parameter für Qualitätsindikatoren, die ausschließlich erfasst sind in: Basisdatensatz	2
BQS-Mammdatensatz 18/1	7
Mammographie-Screening-Datenerhebung	8
<b>Qualitätsindikatoren, die in keinem der obigen Datensätze zu erheben sind:</b>	<b>10</b>

Tabelle 9.1b

<b>Qualitätsindikatoren mit fehlenden Parametern in den Datensätzen: Basisdatensatz oder BQS-Mammdatensatz 18/1 oder Mammographie-Screening-Erhebung Fehlende Parameter: 3</b>	<b>Parameter</b>
Anteil der Frauen mit mammographisch röntgendichtiger Brustdrüse (ACR 3 oder 4), die eine ergänzende Sonographie erhalten ( $\geq 95\%$ )	ACR-BI-RADS-Klassifikation
Anteil der Frauen mit einem klinisch nicht tastbarem mammographischen Befund BI-RADS 0, III, IV und V, die eine nach den Qualitätsvorgaben durchgeführte Ultraschalluntersuchung beider Mammae und Axillae erhalten ( $> 95\%$ )	BI-RADS-Klassifikation (für Mammographie, Ultraschall, MRT) (Parameter gilt für mehrere Aussagen!)
Anteil der Fälle mit ausschließlich magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV und V, die eine nach Qualitätsanforderungen interventionell MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ( $> 95\%$ )	
Anteil der Fälle mit mammographisch BI-RADS IV und V mit Mikrokalk, ohne sonographisches Korrelat, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ( $> 70\%$ )	
Anteil der Fälle mit mammographischen Befunden BI-RADS IV und V, sonographischen Befunden US-BI-RADS IV oder V und/oder magnetresonanztomographischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V, die durch entsprechende interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung histopathologisch abgeklärt werden ( $\geq 70\%$ )	

*Tabelle 9.1b (Fortsetzung)*

Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum HER-2/neu-Status (> 95 %)	HER-2/neu-Status (Parameter gilt für mehrere Aussagen!)  (s. Kapitel 7.3.3.2: Parameter im BQS-Datensatz vorgesehen)
Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum histologischen Tumortyp (WHO), zur Tumorgöße in metrischen Maßen (mm/cm), pTNM-Klassifikation, Grading nach WHO, Vorliegen weiterer Tumorherde, nächstgelegendem Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm), Gefäßinvasion, Hormonrezeptorstatus (ER/ER-2/neu), HER-2/neu-Status (> 95 %)	
Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Nachweis der HER-2-Positivität (immunhistochemische Proteinüberexpression mit SCORE 3+ oder Genamplifikation in Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromagene-in-situ-Hybridisierung (CISH) (Referenzbereich nicht benannt)	

*Tabelle 9.1c*

<b>Strukturqualitätsindikatoren (Erhebung soll nicht in den obigen Datensätzen erfolgen, sondern über eine punktuelle spezielle Evaluation): Anzahl dieser Indikatoren: 3</b>	<b>Besonderheiten (Parameter/Adressat)</b>
Anteil der Frauen, die in spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten werden, mit Mutationen der Gene BRCA1, BRCA2 mit einem hohen Risiko, definiert als ein Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder ein bleibendes lebenslanges Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$ ( $\geq 95\%$ )	Anzahl/nur in spezialisierten Zentren
Anzahl der Einrichtungen, die Mammasonographien durchführen, die für die Anwendung der Mammasonographie geltenden Voraussetzungen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität nachweisen (Referenzbereich nicht benannt).	Anzahl/ KV-Daten
Anzahl der pathologischen Einrichtungen mit mammapathologischen Befundungen, die ihre Teilnahme an Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuch) nachweisen (Referenzbereich nicht benannt)	Anzahl/Meldung Qualitätsring Pathologie u. a. Berufsverband/ Fachgesellschaft

### 9.3 Forschungsfragen im Implementierungsprozess

*U.-S. Albert, I. Kopp, V. Duda, J. Engel, S. Heywang-Köbrunner, D. Hölzel, A. Katalinic, M. Koller, A. Lebeau, R. Schmutzler, I. Schreer, R. Schulz-Wendtland, U. Wagner*

Die vorgestellten Strategien der Implementierung sind über eine begleitende Versorgungsforschung zu evaluieren, da bisher in Deutschland und auch international für die Implementierung von komplexen Leitlinien kaum Vorerfahrungen bestehen (105, 324) [9].

Das Deutsche Netzwerk für Versorgungsforschung (Gründung 2006) hat mit den vorgelegten Memoranden I und II Grundlagen geschaffen die Weiterentwicklung von Forschung auf diesem Sektor voranzubringen [10].

Die Zielorientierung der Versorgungsforschung zur Erkrankung Brustkrebs sollte eine Nutzer-Orientierung aufweisen: Reduktion der Sterblichkeit, verbesserte Behandlungsergebnisse mit verminderter Morbidität und Erhalt bzw. Verbesserung der gesundheits- und krankheitsbezogenen Lebensqualität.

Wissenschaftliche Untersuchungen sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz im integrierten Outcomemodell durchzuführen (60, 224, 253, 254, 256, 269).

Hierzu zählen u.a.:

- wissenschaftliche Untersuchungen zur Effektivität von Leitlinienimplementierung, Outcomeanalysen
- Studien zu Verhaltensänderung und Entscheidungsfindung im Umgang durch Leitlinien:
  - Verbesserungspotenziale des Informationsstandes „informed consent“ und „shared decision making“, Risikokommunikation von „uncertainty and variability“ mit Frauen und Patientinnen
  - intersektorale leitlinienkonforme Betreuung und Behandlung im Alltag von Klinik und Praxis
- Forschung zu Lösungsstrategien spezifischer Implementierungsprobleme unter Berücksichtigung ökonomischer und juristischer Implikationen
- Forschung unter Einsatz epidemiologischer und sozialpsychologischer Methoden
- Analysen des Nutzens („utility“) von fördernden und hemmenden Faktoren bei der Leitlinienumsetzung (Barriereanalysen) (86) u.a.:
  - Anwendung von Erinnerungshilfen und -systemen (epidemiologisches Einladungssystem, Praxiserinnerungssysteme, IT-Lösungen)
- Evaluation des Controllings der Versorgungskette und der Qualitätsentwicklung ambulant, stationär und sektorübergreifend („organisational learning and communication audit“) (29, 181)
- ökonomische Auswirkungen unter neuen leitlinienkonformen Versorgungskonzepten
- ethische und juristische Auswirkungen von ärztlichem Handeln in komplexen Versorgungsketten
- sozialwissenschaftliche Untersuchungen zur Sicherstellung von Chancengleichheit und ethischer Führung im Rahmen der Leitlinienimplementierung

Besonderer Forschungsbedarf und Forschungsfragen, die sich im Rahmen der Erstellung zur Aktualisierung und Überarbeitung der Leitlinie ergaben sind der Tabelle 9.2 zu entnehmen.

*Tabelle 9.2.* Forschungsanliegen, -fragen und -themen.

Forschungsanliegen, Fragen und Themen	
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Instrumente zur Bewertung der Publikationsqualität von Studien je nach Studiendesign. (Die Übersetzung des CONSORT-Statements für Studien im Parallel-Design liegt in deutscher Sprache vor. STARD/QUADAS – für diagnostische Studien, MOOSE für Metaanalysen von Beobachtungsstudien sind nicht übersetzt. Weitere Instrumente zu Studiendesigns sollten entwickelt werden. U. a. Prüfung der vorliegenden Erhebungsbögen siehe Methodenreport, Beachtung spezifischer Probleme bei onkologischen Studien siehe Mallet S et al.<sup>9</sup>)</li> <li>– Die Erfassung der Studienqualität in Evidenzgraden (Oxford Klassifikation) ist etabliert. Es zeigten sich jedoch Schwächen in der Oxford Klassifikation die eine Klassifizierung von diagnostischen Studien erschweren (fehlende Berücksichtigung von speziellen methodischen Aspekten diagnostischer Studien, u. a. prospektiv/retrospektiv, konsekutiv oder verblindet, Vierfeldertest etc).</li> <li>– Entwicklung methodischer Anforderungen für Studien zur Evaluation der Implementierung von Leitlinien: z. B. Planungsqualität von Studien.</li> <li>– Entwicklung von methodischen Anforderungen für die Evaluation von Leitlinien-“Efficacy“ und – „Effectiveness“</li> <li>– Methodische Anforderungen und Studiendesigns zur Nutzung von Registerdaten, Krankenkassendaten (z.B. DMP-Daten), klinische Krebsregisterdaten, Bevölkerungsbefragungen, Stichprobenerhebungen</li> <li>– Methodische Anforderungen an Studien bei speziellen für die Versorgung relevanten Fragestellungen (Optimierung/Verbesserung, Abhängigkeitsnachweise)</li> <li>– Optimierung der Methodik zur Entwicklung von Qualitätsindikatoren: Das RAND/Ucla-Verfahren ist sehr aufwendig, Entwicklung von methodischen Alternativen</li> <li>– Endpunkte in der Versorgungsforschung</li> <li>– Umgang der Versorgungsforschung mit „negativen“ Forschungsergebnissen (u.a. Versorgungsrealität versus idealtypischer Datenlage)</li> <li>– Methodische Anforderungen an komplexe Entscheidungsmodelle u.a. Nutzung epidemiologischer Daten für verschiedene Adressaten (Patienten, Ärzte, Kostenträger, gesundheitspolitische Entscheidungsträger)</li> </ul>

Tabelle 9.2. Fortsetzung

Spezielle Fragen/  
Anliegen/Studien  
(siehe hierzu auch  
Kommentare der  
Methodiker, Evi-  
denzbericht 2007<sup>b</sup>)

- Entscheidungsanalysen und -modelle zum Algorithmus der aktualisierten Leitlinien Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland zum Einsatz von Maßnahmen und Methoden („uncertainty and variability in decision making“)
- Anforderungen und Verfahren zur Erhebung eines für die weibliche Bevölkerung altersgestuften „Korbiditäts-Index“
- Entwicklung von Instrumenten zur individuellen Risikoabschätzung u.a. unter Berücksichtigung der Parenchymdichte des Drüsenkörpers
- Studien zu Belastungen von Frauen durch falsch positive mammasonographische Befunde
- Prospektive Lebensqualitätserfassung bei Frauen mit hereditärem Brustkrebs, Stellenwert von Aufklärung und psychoonkologische Betreuung,
- Prädiktive und prognostische Faktoren bei Patientinnen mit nichtinvasivem Karzinomen (DCIS)
- Prädiktive und prognostische Faktoren bei Patientinnen mit Läsionen mit unklarem biologischem Potenzial (B3)
- Prospektive Studien zum Stellenwert der digitalen Mammographie zur Beurteilung der Parenchymdichte nach ACR
- Studien zur prospektiven Validierung der Ultraschalluntersuchung bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe ACR 3 + 4
- Prüfung der Frage zum Stellenwert der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten nach interventioneller Abklärung bei gutartigen Befunden
- Prospektive Studien mit verblindeter Beurteilung der Gewebeproben aus Biopsie und Operationsmaterial zur Validierung von pathologischen Bestimmungsmethoden für prognostische und prädiktive Faktoren (HER-2/neu)
- Studien zur Kosten-Nutzen/Schaden-Analyse für den Einsatz apparativer diagnostischer Verfahren
- Prospektive konsekutive Studien zur Validierung der Mammasonographie (konservativ versus 3-D) als primär diagnostisches Verfahren zur Abklärung von mammographischen Läsionen
- Prospektive Kohortenstudien zur Validierung der Doppelbefundung durch CAD bei Anwendung in der kurativen Mammographie
- Kosten-Nutzen/Schaden-Analyse zum Einsatz von CAD zur Doppelbefund in der kurativen Mammographie und der eingesetzten Strategie (Konsensus/Arbitration/unilaterale Verfahren)
- Prospektive konsekutive Studien zur Validierung des MRT als zusätzliches diagnostisches Verfahren bei mammographisch detektierten, sonographisch okkulten Herdbefunden auch unter dem Aspekt der Validierung des einzusetzenden bioptischen Steuerungsverfahrens
- Prospektive Studien zum Stellenwert der digitalen Mammographie zur Beurteilung der Parenchymdichte nach ACR (Altersgruppen/Risikofaktoren/Setting)

Tabelle 9.2. Fortsetzung

- Prospektive konsekutive Studien zur Validierung der Beurteilung zur Parenchymdichte durch CAD als primäres Verfahren
- Studien zur Bestimmung des Untersuchungsintervalls nach histopathologisch vorliegenden Befunden B 1–3 zum Einsatz apparativer diagnostischer Verfahren einzeln oder in Kombination
- Einsatz der Tomosynthese in der digitalen Mammographie
- Tumorbiologie: In-situ-Karzinome: Anteil quoad vitam relevanter Befunde; in wieviel Prozent und in welcher Zeit geht ein In-situ-Karzinom in ein invasives Karzinom über; Beobachtungsstudien bei kleinen und kleinsten In-situ-Karzinomen
- Molekularbiologie: Molekularbiologische Analysen zu Intervallkarzinomen nach „richtig negativen Befunden“ und zum Termin entdeckten Fällen

<sup>a</sup> Mallet S, Deeks J, Halligan S, Hopewell S, Cornelius V, Altman D. Systematic reviews of test in cancer: review of methods and reporting. *BMJ* 2006;333:413-419.

<sup>b</sup> Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.

## Literatur

- [1] Encke A, Kopp I, Selbmann H, Hoppe J, Köhler A, Ollenschläger G, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), (Hrsg). Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI. *Dt Ärztebl* 2006;102:A1912-A1913.
- [2] Albert US, Schulz KD, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007, ed konsultierte Fassung Version 1.1. Marburg, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007.
- [3] Barlag H, Döbler K, Fischer B, Geraedts M, Jäckel W, Kötting J, Reiter A. QUALIFY: Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. Düsseldorf, BQS gGmbH, 2007.
- [4] Lorenz W. Outcome: Definition and methods of evaluation. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS et al (eds) *Surgical research Basic principles and clinical practice*, 3rd ed Springer, New York 1998;513.
- [5] Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, Nies C. Second step: Testing – Outcome measurements. *World J Surg* 1999;23:768.
- [6] Kopp I, Albert US, Lorenz W. Gesamtergebnis diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Medizin (Outcome). *Gynäkologe* 2002;35:1073-1077.
- [7] Albert US, Koller M, Lorenz W, Doherty J, Schulz KD, Wagner U, Kopp I. Implementierung und Evaluation von Leitlinien auf nationaler Ebene: Entwicklung eines Konzeptes für die Stufe 3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *ZaeFQ* 2004;98:347-359.
- [8] Frick M. Evaluation von Qualitätsindikatoren der Brustkrebsversorgung, ed 1. Düsseldorf, videel, 2005.
- [9] Grimshaw J, Thomas R, MacLennan G, Fraser C, Ramsay C, Vale L et al. Effectiveness and efficacy of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment* 2004;8.
- [10] Ständige Kongresskommission Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (Hrsg). Memorandum zur Versorgungsforschung in Deutschland. [www.zvfk.de](http://www.zvfk.de) 28-9-2003.

# 10 Anleitung Mammopathologie

A. Lebeau, H. Kreipe, W. Schlake

## Vorwort

Die vorliegende „Anleitung Mammopathologie“ orientiert sich an international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen, unter anderem an den „Quality assurance guidelines for pathology“ der „European guidelines for quality assurance in mammography screening“ [1, 2], den „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“ sowie den „NHSBSP guidelines for pathology reporting in breast disease“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), UK [3, 4], sowie an der Monographie „Histopathology Reporting“ von D.C. Allen [5] und weiteren Schriften zu diesem Thema [6–9].

Vorangestellt sind „Allgemeine Grundsätze“, die für alle Gewebeproben gültig sind. Spezielle Aspekte zu Untersuchungen von „Perkutanen Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik“, „Exzisionsbiopsien“, „Mastektomiepräparaten“ und „Axillären Lymphadenektomien“ werden getrennt dargestellt und gliedern sich nach folgenden Themen:

- Makroskopische Bearbeitung („Zuschnitt“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen, Spezialmethoden) und Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)

Im Addendum der Anleitung finden sich die Klassifikationen und Graduierungssysteme, auf die die Anleitung Bezug nimmt sowie Empfehlungen zur Durchführung und Interpretation der Hormonrezeptor- und HER-2-Bestimmung. Außerdem werden spezielle Aspekte der Begutachtung nach neoadjuvanter systemischer Therapie erläutert. Den Abschluss bilden Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung“.

Anleitung und Addendum sind auch Bestandteil der „Interdisziplinären S-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ [10].

*Die Inhalte der Leitlinien-Statements, die die Pathologie betreffen, sind im Folgenden kursiv gedruckt.*

## 10.1 Allgemeine Grundsätze

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen ist Voraussetzung für die pathomorphologische Diagnostik.

Für eine möglichst exakte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsien oder Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind.

- *Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/ Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.*
- *Die Exzisate/Mastektomiepräparate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z.B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. 10.7: Formblatt 1).*
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z.B. für wissenschaftliche Untersuchungen, Tumorbank), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen. Zu diesem Zweck sind die Operationspräparate unfixiert unmittelbar nach der Entnahme an den Pathologen zu übersenden.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorerogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.
- Die Gewebefixation erfolgt in 4%igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 48 h.

### 10.1.1 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. 10.7: Formblatt 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- Verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- Weitere klinische Informationen:
  - Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z.B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
  - Art der Entnahme (z.B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)
  - Klinischer/mammographischer Befund (z.B. Befund palpabel/nicht palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparat-Radiographie)
  - Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte

### 10.1.2 Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

### 10.1.3 Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. 10.7: Formblätter 2A und 2B):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Wesentliche pathologische Veränderungen (z.B. invasives Karzinom, nichtinvasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, gewöhnliche duktale Hyperplasie, fibrös-zystische Mastopathie, Mastitis)
- *Karzinom:*
  - *Histologischer Typ*
  - *Grading (für invasive Karzinome und DCIS)*
  - *Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS (für invasive Karzinome)*
  - *Tumorgröße<sup>1</sup> (DCIS und invasive Karzinome;*  
bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. siehe Anmerkungen]: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
  - *Ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)<sup>1</sup>*
  - *Resektionsrand<sup>1</sup> (für invasive Karzinome und DCIS):*
    - Tumor unmittelbar am Resektionsrand
    - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
  - *Peritumorale Gefäßinvasion (wenn lichtmikroskopisch vorhanden)*
  - *pTNM-Klassifikation<sup>1</sup> [11] (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)*
  - *Spezielle Zusatzuntersuchungen:*
    - *Hormonrezeptorstatus (für DCIS und invasive Karzinome)*
    - *HER-2/neu-Status (für invasive Karzinome)*
    - Gegebenenfalls andere (z.B. Ki-67 für invasive Karzinome)
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation bzw. Angabe der Assoziation mit benigner oder maligner Läsion
- Kommentare:
  - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnitt-Befund
  - Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (v.a. Mikrokalzifikationen: z.B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
  - Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)

---

<sup>1</sup> Wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

*Anmerkungen:*

Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente:

- Bei geplante brusterhaltenden Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) (nach *Schnitt* et al. [72]: intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25 % der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus).
- Bei Ausdehnung der intraduktalen Komponente über die Grenze des invasiven Karzinoms hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm.

Multifokalität/Multizentrität:

Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“ vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:

- Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach *Faverly* et al. [12] bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.
- Multizentrität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. nach *Faverly* et al. [12] bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

#### 10.1.4 Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

- Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren (Präparat-Radiographie erforderlich).
- Bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk ( $> 100 \mu\text{m}$ ) in den initialen Schnitten: Weitere Schnittstufen, evtl. Untersuchung im polarisierten Licht zum Nachweis von Kalziumoxalat (Weddelit) oder Spezialfärbungen (Kossa); ggf. auch Radiographie der Paraffin-Blöcke oder des noch nicht eingebetteten, restlichen Gewebes.
- Bei Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk: Angabe der Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung.

#### 10.1.5 Schnellschnittuntersuchung

*Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen.*

*Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind [2, 13, 14]:*

- *Die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel.*
- *Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen  $> 10 \text{ mm}$ ).*

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen. Eine Schnellschnittdiagnostik an den Ge-

webszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, wird nicht empfohlen.

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung an Operationspräparaten der Mamma ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (DCIS oder invasive Karzinome)
- Größe und Ausdehnung eines Tumors (ggf. Erkennung multipler Tumorherde)
- Sicherheitsabstände zu den Resektionsrändern (optional)

Die intraoperative Untersuchung der Sentinellymphknoten (SLN) ermöglicht im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Allerdings ist bei negativem Ergebnis zu berücksichtigen, dass durch die nachfolgende Bearbeitung des Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Restmaterials noch in bis zu 21 % der Fälle Metastasen in den Sentinellymphknoten gefunden werden [15]. Eine intraoperative Aufarbeitung der Lymphknoten in Schnittstufen ist gemessen an der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Gefrierschnitten und dem Aufwand nicht gerechtfertigt.

Als Alternative zur Gefrierschnittuntersuchung kann zur orientierenden Untersuchung der SLN-Status bei entsprechender Fachkenntnis auch die Imprintzytologie durchgeführt werden [16].

Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffin-Technik aufzuarbeiten.

## 10.2 Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik

Heutzutage verfügbare Methoden für die interventionelle Diagnostik:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (z.B. 14 Gauge)
- Vakuumbiopsie (Mammotome®) (z.B. 11 Gauge)
- Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (z.B. 21 Gauge)
- ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation; verschiedene Durchmesser bis 2 cm)

### 10.2.1 Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

#### 10.2.1.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie: Anzahl und Gesamtlänge der Stanzzylinder/-anteile
- Vakuumbiopsie: Anzahl der Stanzzylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)

Gewebeinbettung:

- Vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

### 10.2.1.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Schnittstufen (H&E; bei Bedarf Zusatzuntersuchungen)
- Spezielle Zusatzuntersuchungen bei Nachweis eines invasiven Karzinoms (Hormonrezeptoren; ggf. HER-2/neu, Ki-67)

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 10.1.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. 10.7: Formblatt 2A)

Anmerkungen:

Im Rahmen von Stanzbiopsien ist die Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder Gefäßinvasion schwierig.

Ggf. auf Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinweisen bei:

- fehlendem morphologischem Korrelat für den Befund der Bildgebung
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z.B. Feststellung einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist)

*Zusätzlich erfolgt im Rahmen des Mammographie-Screenings eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde in die 5 Kategorien der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), Großbritannien [3], und der E. C. Working Group on breast screening pathology [1]. Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer“ der NHSBSP [3] verwiesen, die im Internet unter der folgenden Adresse verfügbar sind: <http://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf>.*

B-Klassifikation:

- B1 Nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
- B2 Benigne  
u.a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktaale Mastitis
- B3 Benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial  
u.a. atypische intraduktaale Epithelproliferationen (z.B. atypische duktaale Hyperplasie; in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); lobuläre Neoplasie (LN); papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS: ggf. auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor
- B4 Malignitätsverdächtig  
u.a. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen

- Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (siehe auch Kategorie B3)
- B5 Maligne  
u.a. DCIS, invasive Karzinome, maligne Lymphome

### 10.2.2 Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie

Wird in Deutschland nicht zur Diagnosesicherung bei Mammakarzinomverdacht empfohlen, u.a. weil eine sichere Unterscheidung zwischen nichtinvasiven und invasiven Veränderungen nicht möglich ist.

### 10.2.3 ABBI-System

- Umstrittene stereotaktische Methode.
- Verfügbare Kanülengröße bis 2 cm Durchmesser.
- Bearbeitung wie Exzisionsbiopsie (topographische Markierung durch den Operateur, Tuschemarkierung der Schnittländer in der Pathologie etc.).

## 10.3 Exzisionsbiopsien

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (sofern nicht mitgeteilt, dass ausschließlich diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzisate nach präoperativer Lokalisation eines nichttastbaren Befundes mittels Markierungsdraht (Steuerung mittels Mammographie, Sonographie oder MRT)
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen eines tastbaren Befundes

### 10.3.1 Makroskopische Bearbeitung

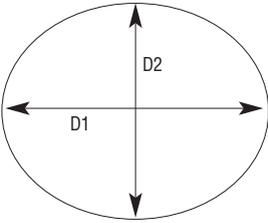
Beschreibung:

- Gesamte eingegangene Gewebeprobe:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - Eingeschnitten/nicht eingeschnitten
  - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
  - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
  - Ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes

Orientierung des Präparates angeben (siehe\*)!  
Entnahmelokalisation: \_\_\_\_\_ Mamma o re o li

\*z.B. kranial

\*z.B. lateral



Durchmesser 1 (D1) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Durchmesser 2 (D2) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Durchmesser 3 (3. Dim.) = \_\_\_\_\_ mm/cm

Anzahl der Scheiben: \_\_\_\_\_  
 Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze.  
 Angabe der Orientierung der Scheiben (siehe\*)  
 Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):

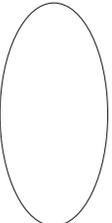
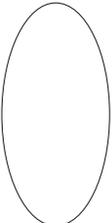
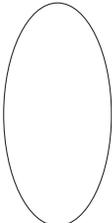
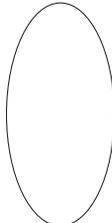
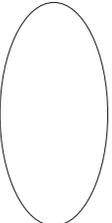
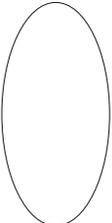
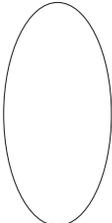
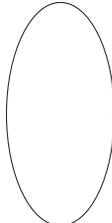
	1	2	3	4	5
*z.B. ventral					
	6	7	8	9	10
*z.B. dorsal					

Abbildung 10.1. Skizzierung der Gewebsentnahmen.

- Palpabler Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - Ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparat-Radiographie
  - Minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie

- Weitere auffällige Befunde

Präparation:

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittländer.
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 5 mm) von einem Ende des Präparates zum anderen; bei kugelhähnlicher Geometrie und entsprechender topographischer Markierung nach der Mamille orientiert [17].

Gewebsentnahmen dienen Aussagen zu:

- Nicht tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- Weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- Speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

Anmerkung:

Zahl der Gewebelöcke abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z.B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

*Nicht tastbarer Befund*

Notwendig ist die Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung, sowie der Resektionsränder und von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes (insbesondere Low-grade-DCIS können sehr viel ausgedehnter sein als der radiologisch auffällige Mikrokalk vermuten lässt). Orientierung der Gewebentnahmen, um ggf. Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparat-Radiographie oder einer Fotokopie. Bei radiologisch auffälligem Mikrokalk ermöglicht die Präparat-Radiographie der Gewebeslamellen die gezielte Entnahme und mikroskopische Untersuchung zur exakten histologisch-radiologischen Korrelation. Eintrag der Gewebentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie.
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (Abb. 10.1).

*Tastbarer Tumor*

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich.
- Kleine Karzinome bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto.
- Größere invasive Karzinome: Mindestens drei Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert (Abb. 10.2); nach Möglichkeit Erfassung von Tumorrand mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block.
- Stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösen Gewebe.

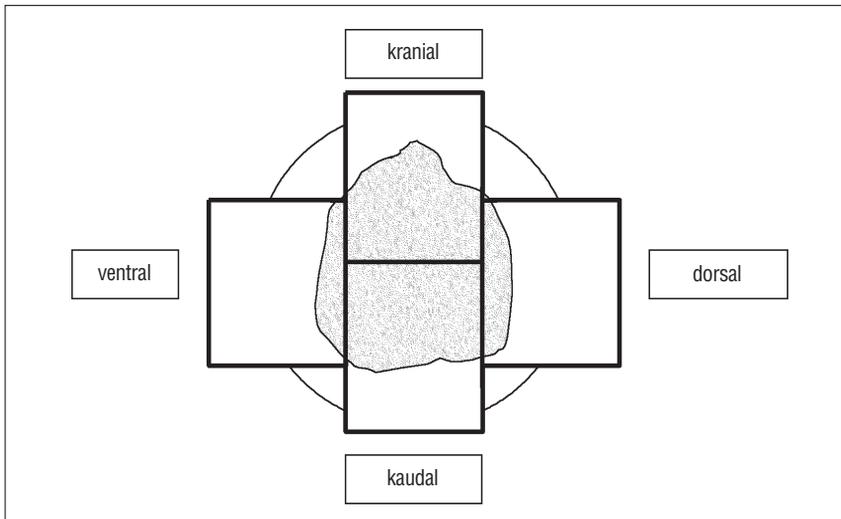


Abbildung 10.2. Gewebentnahmen bei einem palpablen Herdbefund.

Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums
- Gewebentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht tastbar oder tastbar; siehe oben)

### 10.3.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms:  
Spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER-2/neu) falls nicht bereits an prätherapeutischer Stanzbiopsie erfolgt

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 10.1.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. 10.7: Formblatt 2B).

## 10.4 Mastektomiepräparate

Eine Mastektomie erfolgt in der Regel nach Sicherung eines Karzinoms durch interventionelle Diagnostik oder Exzisionsbiopsie. Sie führt zur endgültigen Tumorklassifikation und Graduierung mit Festlegung der Tumorausdehnung; ggf.

Identifikation weiterer Veränderungen.

Um eine rasche Fixation des Gewebes zu erreichen, empfiehlt sich die Übersendung des Präparates an den Pathologen unmittelbar nach der OP, um durch das Lamellieren der Präparate die Gewebekonservierung zu beschleunigen.

Formen der Mastektomie:

- Einfache Mastektomie, „skin-sparing“-Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt oder erweiterte Mastektomie.

### 10.4.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Mastektomiepräparat:
  - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
  - Anhängendes Gewebe (z.B. intakte Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur, axilläres Fettgewebe)
  - Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z.B. zentral, exzentrisch)
  - Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
  - Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)
- Tumor:
  - Größe (3 Dimensionen)
  - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
  - Bezug zum Resektionsrand
- Weitere auffällige Befunde (z.B. Prothesen-Implantat, fibrozystische Veränderungen)

Präparation:

- Ggf. Färbung des Präparaterandes mit Tusche oder Pigmenten zur Identifikation des Resektionsrandes.
- Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5–10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben.

Gewebsentnahmen dienen Aussagen zu:

- Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke)
- Tumor (Zahl der Paraffin-Blöcke je nach Größe)
- Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben)
- Resektionsrändern
- Zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
- Weiteren Veränderungen
- Speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

Anmerkung:

Wenn die Mastektomie wegen eines DCIS erfolgte oder radiologisch ausgedehnte

Mikroverkalkungen vorlagen, kann eine Paräparatradiographie der Gewebslamellen hilfreich sein, um die Veränderungen genau zu lokalisieren und eine gezielte Entnahme zur Bestimmung der Ausdehnung und des Bezuges zu den Resektionsränder vornehmen zu können.

### 10.4.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 10.1.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. 10.7: Formblatt 2B).

## 10.5 Lymphknoten

- Axilläre Lymphadenektomie
  - Traditionelles Vorgehen zur Erhebung des Lymphknotenstatus. Bestimmt wird die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten in Relation zur Gesamtzahl, die maximale Größe der metastatischen Infiltration und eine etwaige perinodale Tumordinfiltration
  - Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen ( $> 2$  mm)
- Sentinellymphknoten-Biopsie (SLNB)
  - Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklid-Markierung)
  - Mittlerweile bevorzugtes Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus. Voraussetzung ist die Beachtung der empfohlenen Qualitätskriterien [16]
  - Minimales Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen ( $> 2$  mm; [2, 16, 18]). Wünschenswert aber nicht obligat ist außerdem die Identifikation von Mikrometastasen ( $\leq 2$  mm, aber  $> 0,2$  mm), da bei dem Vorliegen von Mikrometastasen in ca. 20 % mit dem Befall weiterer Lymphknoten zu rechnen ist [19], bei einer Größe von  $> 1$  mm sogar in ca. 30 % der Fälle [20]. Die histologische Untersuchung der SLNs zielt nicht auf die Entdeckung isolierter Tumorzellen (ITC) ab. Werden ITCs nachgewiesen, ist auf ihre korrekte Klassifikation (s. unten) zu achten.

### 10.5.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe
- Orientierung (wenn markiert)
- Anzahl der Lymphknoten
- Dimension des größten Lymphknotens (wenn sichtbar)

Präparation:

- Sorgfältige Untersuchung des Fettgewebes auf Lymphknoten.

Histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten:

- Bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes.
- Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Vollständige Einbettung zur histologischen Untersuchung:
- Wenn es die Größe der Lymphknoten erlaubt, sollten diese entlang der Längsachse halbiert oder in Scheiben von 2–3 mm Dicke lamelliert werden.

## 10.5.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Axilläre Lymphknotendissektate:
  - Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block.
  - Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Gemäß internationalen Leitlinien ist ein H&E-Schnitt ausreichend [2, 7]. Allerdings ist in Abhängigkeit von der Dicke des insgesamt eingeblockten Lymphknotengewebes die Anfertigung von mind. 2–3 Schnittstufen (Abstand 100–500 µm) empfehlenswert, um die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) sicher zu stellen.
- Besonderheiten Sentinellymphknoten [16, 18]:
  - Schnittstufen (Abstand 100–500 µm) H&E-gefärbt; Anzahl zur sicheren Detektion aller Makrometastasen abhängig von der Gewebedicke.
  - Immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine werden nicht als Standardvorgehen empfohlen, können aber im Einzelfall (z.B. invasives lobuläres Karzinom) diagnostisch hilfreich sein.

Begutachtung:

*Der Lymphknotenstatus wird anhand der histologischen Untersuchung aller entfernten Lymphknoten erhoben* [11, 14, 21, 22].

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. 10.7: Formblatt 2B):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- *Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)*
- *Anzahl der befallenen Lymphknoten*
- *Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration*
- *Extranodale Infiltration, falls vorhanden*
- *pTNM-Stadium (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)*

Anmerkungen:

- Wird ausschließlich eine Sentinellymphknoten-Biopsie durchgeführt: Zusatz (sn) zur pN-Kategorie [11].

- Anzahl der für Staging-Zwecke üblicherweise entfernten und histologisch untersuchten Lymphknoten im Rahmen einer axillären Dissektion:
  - Mindestens 6 Lymphknoten aus Level I nach der derzeit gültigen TNM-Klassifikation [11].
  - Mindestens 10 Lymphknoten bei Dissektion der Level I und II gemäß Vorgaben der EORTC Breast Cancer Cooperative Group [73]. Auch wenn diese Anzahl nicht erreicht wird, erfolgt eine Angabe des pN-Stadiums (z.B. pN0 (0/9LK) [23].
- Isolierte einzelne Tumorzellen oder kleine Tumorzellverbände, nicht größer als 0,2 mm (ITC), werden als pN0 klassifiziert und sind nicht als Mikrometastasen zu werten [11, 24, 25]; Dokumentation des Auftretens als pN0 (i+).

## 10.6 Addendum

### 10.6.1 Histologische Klassifikation

Empfohlen wird die in den Formblättern 2A und 2B verwendete Nomenklatur der Läsionen, die sich an der WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma [26] und ergänzend an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung der Pathologie beim Mammographiescreening“ [1, 2] orientiert.

Die Europäischen Leitlinien enthalten neben einer detaillierten Beschreibung der Veränderungen mit ausführlicher Erörterung von Kriterien zur Unterscheidung bestimmter Läsionen (z.B. Papillom/papilläres Karzinom, duktales Hyperplasie/ADH/DCIS) auch einen Index zur systematischen Kategorisierung der Läsionen für Screeningstellen, der bei der Formular-Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahmen hilfreich ist.

Im Folgenden werden nur ausgewählte Punkte dargestellt, die differenzialdiagnostisch, im Hinblick auf die pathologisch-radiologische Korrelation oder klinisch von besonderer Bedeutung sind. Außerdem werden einzelne neu eingeführte Bezeichnungen der WHO-Klassifikation erläutert und kommentiert.

#### 10.6.1.1 Normalbefund und benigne Läsionen (varia)

„**Normalgewebe**“ schließt geringgradige altersentsprechende Veränderungen wie z.B. eine Fibrose, lobuläre Involution, mikroskopische Dilatation von Azini und Gängen sowie eine geringe mikrozystische Adenose mit ein. Diese Minimalveränderungen sind in der Regel nicht ausreichend, um einen auffälligen klinischen oder radiologischen Befund zu erklären.

Die **fibrös-zystische Mastopathie** bezeichnet Veränderungen, die mit einer ausgeprägten, makroskopisch sichtbaren Zystenbildung, apokriner Metaplasie und Fibrose einhergehen.

Hiervon abgegrenzt wird die **solitäre Zyste**, die in der Regel größer als 1 cm ist und von einem flachen oder apokrinen Epithel ausgekleidet wird.

Die **periduktale Mastitis** (Duktektasie, Plasmazellmastitis) betrifft größere und mittelgroße Gänge, die in der Regel subareolär gelagert sind. Die häufig plasmazellreiche, chronische Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge kann eine große Zahl Histiozyten enthalten und einen granulomatösen Aspekt aufweisen. Sie kann mit einer ausgeprägten periduktalen Fibrose einhergehen. Kalzifikationen sind möglich.

### 10.6.1.2 Benigne epitheliale Proliferationen

Die **sklerosierende Adenose** ist in der Frühphase eher zellreich. Der Fasergehalt nimmt mit der Zeit zu. Es wird empfohlen, die sklerosierende Adenose in der Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahme nur anzugeben, wenn es sich um einen prominenten Befund handelt [2]. Kalzifikationen können vorliegen.

Die sklerosierende Adenose ist differenzialdiagnostisch vom tubulären Karzinom, der mikroglandulären Adenose und der radiären Narbe abzugrenzen.

Bei Befall benachbarter Lobuli kann sich ein mammographisch oder palpatorisch auffälliger Tumor bilden, der als **Adenose tumor** bezeichnet wird.

**Adenosen** mit ausgeprägter apokriner Metaplasie, die mindestens 50 % der Adenose einnimmt, werden als **apokrine Adenosen** dokumentiert.

Die **mikroglanduläre Adenose** zeigt im Gegensatz zur sklerosierenden Adenose kein lobulozentrisches organoides Muster. Die runden glandulären Strukturen werden von einem einreihigen Epithel ohne Atypien ausgekleidet. Myoepithelien fehlen. Allerdings lässt sich eine intakte Basalmembran darstellen.

Die **radiäre Narbe** besteht aus einer zentralen, fibroelastotischen Zone mit radiär nach außen proliferierenden Duktuli. Die Läsion ist selten größer als 1 cm. Das Epithel ist zweischichtig oder weist eine duktale Hyperplasie auf. Tubuli können in der zentralen hyalinisierten Fibrose eingeschlossen, verzogen und verkantet sein.

Die **komplexe sklerosierende Läsion** täuscht eine Invasion vor. Sie weist sämtliche Merkmale der radiären Narbe auf, ist aber größer als 1 cm und unregelmäßiger strukturiert, häufig mit nodulären Proliferationen in der Peripherie. Die Läsion kann von Veränderungen wie Papillomen, apokriner Metaplasie oder sklerosierender Adenose begleitet werden. Die wichtigste Differenzialdiagnose für beide radiären sklerosierenden Läsionen ist das tubuläre Karzinom, bei dem Myoepithel und eine intakte Basalmembran in der Begrenzung der Tubuli fehlt.

Die Diagnose einer radiären Narbe oder komplexen sklerosierenden Läsion in der Stanz- und Vakuumbiopsie bedeutet in der Regel eine Einstufung der Veränderung in die B3-Kategorie [1] und die Indikation für eine operative Exzision. Davon ausgenommen sind kleine radiäre Narben, die in einer Vakuumbiopsie vollständig erfasst sind und einen histologischen Zufallsbefund (ohne mammographisches Korrelat) darstellen. Diese bedürfen keiner Exzision und können gemäß den europäischen Leitlinien zum Mammographie-Screening als B2 klassifiziert werden.

Grund für die Zuordnung der B3-Kategorie ist, dass in der Peripherie mammographisch entdeckter radiärer Narben und komplexer sklerosierender Läsionen relativ häufig atypische duktale Hyperplasien und Karzinome (in situ und invasiv) nachweisbar sind, insbesondere bei Läsionen mit einer Größe  $> 0,6$  cm und bei Frauen  $>$

50 Jahre [26]. In 4–32 % der Exzidate nach stanzbiptischer Diagnose einer radiären Narbe liegt ein DCIS oder invasives Karzinom vor, insbesondere dann, wenn in der Stanzbiopsie bereits eine ADH registriert wurde.

Die Veränderungen, die als „**duktales Adenom**“ bezeichnet werden, haben ein variables Aussehen. Kennzeichnend ist eine gut umschriebene benigne glanduläre Proliferation, die sich zumindest zum Teil intraduktal ausdehnt. Es bestehen Überschneidungen mit anderen gutartigen Veränderungen wie dem Papillom oder der komplexen sklerosierende Läsion, weshalb solcherlei Läsionen auch als sklerosierende Papillome bezeichnet werden.

### 10.6.1.3 Papillome

Das Papillom kann solitär und multipel auftreten. Das solitäre Papillom liegt gewöhnlich zentral (**zentrales Papillom**), in subareolären Gängen, während die multiplen Papillome eher peripher im Bereich der terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLE) gefunden werden (**periphere Papillome**). Periphere Papillome treten nicht nur gehäuft mit einer gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH), sondern auch mit einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH), einem DCIS oder einem invasiven Karzinom auf. Daher erfordert das Vorliegen dieser Veränderung eine ausgedehnte Gewebseinbettung.

Der Begriff der „Papillomatose“ sollte vermieden werden, da er bislang sowohl für die UDH als auch für multiple Papillome verwendet wurde.

Die Diagnose eines **atypischen Papilloms** nach WHO erfordert eine fokale intraduktale Epithelproliferation, die einer ADH oder einem kleinen Low-grade-DCIS entspricht; d.h. die fokale atypische Proliferation uniformer Zellen mit Low Grade Kernen [26]. Dabei existiert kein definierter Grenzwert für die maximale Ausdehnung der atypischen Epithelproliferation. Atypische apokrine Proliferationen können vernachlässigt werden, außer sie sind sehr ausgedehnt, dominant oder hochgradig atypisch [27].

Die quantitativen Kriterien in der Abgrenzung zwischen einem atypischen Papillom im Sinne einer ADH im Papillom und einem **DCIS im Papillom** sind umstritten. Zum einen werden atypische Epithelproliferationen von weniger als 3 mm Ausdehnung als ADH aufgefasst [28], zum anderen atypische Epithelproliferationen, die weniger als ein 30 % des Papillomquerschnittes einnehmen [29]. Herde darüber entsprechen einem DCIS in einem Papillom.

Die B-Klassifikation papillärer Läsionen orientiert sich an der epithelialen Komponente. Da die epithelialen Veränderungen innerhalb der papillären Läsion heterogen ausgebildet sein können und die Stanzbiopsie die Läsion in der Regel nicht vollständig erfasst, sind die meisten papillären Läsionen der B3-Kategorie (unsicheres biologisches Potenzial) zuzuordnen. Davon ausgenommen sind kleine Papillome, die ausgedehnt gesampelt wurden und vermutlich vollständig durch die Stanz-/Vakuumbiopsie entfernt sind. Diese können als B2 klassifiziert werden. Eine höhere B-Kategorie ist angemessen, wenn die epithelialen Proliferate Atypien aufweisen, die entweder den Malignitätsverdacht (B4) oder die sichere Diagnose eines DCIS im Papillom oder eines intraduktalen papillären Karzinoms rechtfertigen (B5).

#### 10.6.1.4 Myoepitheliale Läsionen

Während die **Myoepitheliose** ein zumeist multifokaler, mikroskopischer Prozess ist, imponieren **Adenomyoepitheliome** als umschriebene Knotenbildungen, die multilobuliert sein können. Sie sind durch ihre biphasische zelluläre Differenzierung gekennzeichnet: Das myoepitheliale, tiels klarzellige Kompartiment umgibt in der Regel die tubuläre Komponente mit luminaler Epithelauskleidung. Es existieren im Wesentlichen 3 verschiedene morphologische Varianten: lobuliert, tubulär und spindelzellig/myoid. Die Differenzialdiagnose umfasst neben Papillom und Adenose (jeweils fließender Übergang) das tubuläre Adenom (scharf begrenzt im Gegensatz zur tubulären Variante des Adenomyoepithelioms) und das invasive Karzinom (kein biphasischer zellulärer Aufbau).

Die Mehrzahl der Adenomyoepitheliome verhält sich benigne. Man schreibt ihnen aber ein geringes malignes Potenzial zu, weshalb sie in der Stanz-/Vakuumbiopsie als B3 eingestuft werden sollten und eine vollständige Exzision empfohlen wird.

Deutlich seltener als das benigne Adenomyoepitheliom sind malignen Formen (maligne Adenomyoepitheliome), bei denen die epitheliale und/oder myoepitheliale Komponente entartet sein kann.

#### 10.6.1.5 Fibroepitheliale Tumoren

**Fibroadenome** sind gutartige biphasische Tumoren, die zumeist bei Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert werden. Eine epitheliale (duktale) Hyperplasie ist beim Fibroadenom nicht ungewöhnlich. Gesondert anzugeben sind in jedem Falle, wenn ADH oder DCIS in einem Fibroadenom auftreten. In diesem Falle erhöht sich bei stanzbiopischer Diagnose in Abhängigkeit von Grad und Ausdehnung der Atypie die B-Kategorie von B2 auf B3, B4 oder B5.

Das Fibroadenom ist vom **Phylloides-Tumor** zu unterscheiden, der ein zellreicheres Stroma aufweist. Für dessen Dignitätsbeurteilung ist eine ausreichende Anzahl von Gewebeschnitten notwendig (Faustregel: 1 Gewebestück pro cm Tumordurchmesser), um die charakteristischen Stromamerkmale (Zellularität, Pleomorphie, mitotische Aktivität, Verteilungsmuster) und die Beziehung zum umgebenden Gewebe repräsentativ zu erfassen.

Grundsätzlich werden fibroepitheliale Tumoren, die in der Stanz- oder Vakuumbiopsie aufgrund ihres zellreichen Stromas, dem Überwiegen der Stromakomponente oder einer erhöhten mitotischen Aktivität der Stromazellen das Vorliegen eines Phylloides-Tumors (PT) nahelegen, als B3 klassifiziert.

#### 10.6.1.6 Intraduktale proliferative Läsionen

In der aktualisierten WHO-Klassifikation [26] werden in dieser Gruppe verschiedene intraduktale Proliferationen zusammengefasst, die einen gemeinsamen Ausgangsort haben: die terminale duktulo-lobuläre Einheit (TDLUs). Sie sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms verknüpft, allerdings von deutlich unterschiedlichem Ausmaß.

Die **gewöhnliche duktale Hyperplasie** (UDH) umfasst sämtliche Fälle intraluminärer Epithelproliferationen, die keine Atypien aufweisen. Üblich ist ein buntes, fließendes Zellbild. Werden Sekundärlumina ausgebildet, so sind diese schlitzförmig, entrundet und unregelmäßig gestaltet mit tangentialer Ausrichtung der Kerne in den begrenzenden epithelialen Zellen. Einer der wichtigsten Indikatoren der UDH ist das Vorhandensein einer Mischung von mind. zwei Zelltypen (luminal und basal/myoepithelial und/oder metaplastische apokrine Zellen). Sie ist mit einem nur sehr gering erhöhten Risiko (1,5fach) für die Entwicklung eines Mammakarzinoms verknüpft. Sie geht üblicherweise mit einer diffusen oder Mosaik-artigen Expression der basalen Zytokeratine (u.a. CK5, CK14) einher [30].

Der Begriff der **flachen epithelialen Atypie** (FEA) wurde in der aktuellen WHO-Klassifikation [26] neu eingeführt. Diese eher deskriptive Kategorie umfasst Läsionen, die wahrscheinlich neoplastisch sind und auch als „clinging carcinoma“ vom monomorphen Typ, atypische zystische Lobuli, atypische Lobuli Typ A, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypie oder Kolumnarzell-Hyperplasie mit Atypie bezeichnet werden. Charakteristisch ist der Ersatz des ursprünglichen Epithels durch eine einzelne Schicht eines gering atypischen Epithels, das oft apikale „snouts“ zeigt oder 3–5 Schichten einer monoton atypischen Zellpopulation aus prismatischen Zellen oder Kolumnarzellen. Mikropapillen oder komplexere Strukturen wie Arkaden fehlen oder sind sehr selten. Die befallenen erweiterten Lobuli enthalten häufig sezerniertes Material und Mikrokalzifikationen.

Unklar ist derzeit die biologische Signifikanz und damit die klinische Bedeutung der FEA. Einerseits finden sich in der Nachbarschaft einer FEA gehäuft weitergehende Veränderungen im Sinne einer lobulären Neoplasie, einer ADH, eines Low-grade-DCIS oder eines gut differenzierten invasiven Karzinoms. Andererseits sprechen die wenigen bislang verfügbaren Beobachtungsstudien für ein nur sehr geringes Progressionsrisiko (Übersicht bei [31, 32]). Somit gilt die FEA derzeit in erster Linie als Markerläsion und weniger als Vorläuferläsion, wenn auch molekularpathologische Untersuchungen dafür sprechen, dass es sich in einzelnen Fällen um die früheste morphologische Manifestation eines Low-grade-DCIS handeln könnte [33a]. Wird eine FEA in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so ist diese Veränderung der Kategorie B3 zuzuordnen. Umstritten ist derzeit, ob in jedem Fall der stanz-/vakuumbiopsischen Diagnose der FEA eine Exzision des umgebenden Gewebes folgen sollte. Während die meisten Autoren aufgrund der gehäuften Assoziation mit DCIS und invasiven Karzinomen eine generelle Exzision empfehlen, sehen andere die Notwendigkeit nur, wenn der Mikrokalk, der in der Regel Anlass der histologischen Abklärung war, durch die Intervention nicht vollständig entfernt wurde (Übersichten bei [31, 32]). Weitere Studien sind daher notwendig, um die biologische Natur und klinische Bedeutung dieser Veränderungen besser zu verstehen.

Wie bereits oben beschrieben handelt es sich bei der FEA üblicherweise um eine Kolumnarzellveränderung mit oder ohne Hyperplasie, die geringe bis mäßige zytologische Atypien aufweist. Hiervon abzugrenzen sind **Kolumnarzell-Hyperplasien mit architekturellen Atypien**, in denen vorzugsweise Mikropapillen oder aber Brücken ausgebildet werden, wobei nur geringe zytologische Atypien vorliegen [2].

Diese Veränderungen werden mittlerweile in Abhängigkeit von der Art und Ausdehnung der zytologischen und strukturellen Atypien als ADH oder Low-grade-DCIS klassifiziert [32].

Anzumerken ist noch, dass Kolumnarzellproliferationen homogen ER-positiv und CK5-negativ sind. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine ist in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Kolumnarzell-Hyperplasien ohne und mit Atypien nicht hilfreich, da das charakteristische mosaikartige Reaktionsmuster der UDH in der Kolumnarzellhyperplasie ohne Atypie fehlt.

Die **atypische duktale Hyperplasie** (ADH) gilt mittlerweile als neoplastische intraduktale Epithelproliferation. Sie wird durch eine intraduktale Proliferation gleichmäßig verteilter, uniformer Zellen gekennzeichnet, welche Mikropapillen, Bögen, solide oder kribriiforme Baumuster ausbilden können [26]. Rundliche, starr erscheinende Sekundärlumina treten gemeinsam mit unregelmäßig geformten auf. Zytologisch entsprechen die Zellen einer ADH somit einem Low-grade-DCIS. Allerdings nehmen in einer ADH die charakteristischen Zellen die TDLU(s) nur zum Teil ein und/oder treten neben einer gewöhnlichen dukталen Hyperplasie (UDH) auf.

Im Einzelfall kann die Abgrenzung zwischen einer ADH und einem Low-grade-DCIS schwierig sein. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine hilft differenzialdiagnostisch nicht weiter, da die proliferierenden Epithelien in beiden Läsionen diese nicht exprimieren.

Im Rahmen einer Zweitbefundung treten daher bekanntermaßen Diskrepanzen in der Beurteilung der intraduktalen proliferativen Läsionen in der Grenzzone zwischen ADH und Low-grade-DCIS auf, auch unter Experten [33–38]. Diese lassen sich durch die Definition einheitlicher Kriterien zur Beurteilung bislang nur zum Teil beheben, sodass deren weitere Ergänzung und Objektivierung erforderlich ist. Nichtsdestotrotz bleibt die Notwendigkeit der diagnostischen Abgrenzung zwischen ADH und DCIS wegen der klinischen Konsequenzen bestehen. Dieser Anforderung wird in der aktuellen WHO-Klassifikation [26] Rechnung getragen, indem die traditionelle Terminologie der intraduktalen proliferativen Läsionen mit Unterscheidung der gewöhnlichen dukталen Hyperplasie (UDH) von der atypischen dukталen Hyperplasie (ADH) und dem DCIS beibehalten wurde und nicht durch den Begriff der dukталen intraepithelialen Neoplasie (DIN) ersetzt wurde. Allerdings kann die **DIN-Klassifikation** fakultativ zusätzlich zur herkömmlichen Terminologie angegeben werden (DIN Grad 1A: Flache epitheliale Atypie; DIN Grad 1B: ADH; DIN Grad 1C: DCIS Grad 1; DIN Grad 2: DCIS Grad 2; DIN Grad 3: DCIS Grad 3).

Auch wenn kein internationaler Konsens in der Frage besteht, ob neben den qualitativen Merkmalen auch quantitative Kriterien zur diagnostischen Unterscheidung herangezogen werden sollten [26], so handelt es sich bei der ADH dennoch üblicherweise um eine kleine Läsion – außer wenn sie mit anderen Läsionen wie einem Papillom oder einer radiären Narbe einhergeht.

Während einige als untere Grenze des DCIS fordern, dass die charakteristische Epithelproliferation mindestens zwei Gangstrukturen ganz ausfüllen muss [39], legen andere als Obergrenze der ADH den Befall von einer oder mehreren Gangstrukturen fest, deren Gesamtdurchmesser 2–3 mm nicht überschreiten soll [4, 40].

Insgesamt bedeutet dies, dass bei der ADH morphologische Merkmale vorhanden

sind, aufgrund derer ein Low-grade-DCIS erwogen werden muss, aber Architektur, Zytologie und quantitativen Kriterien nicht ausreichen, ein DCIS mit Sicherheit zu diagnostizieren.

Die ADH geht mit einem moderaten Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms einher [26]. Das relative Risiko nach Diagnose einer ADH ist bilateral jeweils in der gesamten Brustdrüse um den Faktor 4–5 für die nächsten 10–15 Jahre erhöht [26, 28].

Die ADH in einem Exzidat stellt in der Regel keine Indikation zu einer weiteren Operation dar. Das Vorgehen der Wahl ist die regelmäßige mammographische Kontrolle.

Aus dem Nachweis einer atypischen intraduktalen Epithelproliferation im Sinne einer ADH in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ergibt sich in Abhängigkeit von dem Grad der Atypie und der Ausdehnung eine Klassifikation der Läsion als B3 oder B4. Es besteht die Indikation zur offenen Biopsie. Diese dient dem Ausschluss bzw. der Diagnose weitergehender Veränderungen (DCIS oder invasives Karzinom).

#### 10.6.1.7 Lobuläre Neoplasie (LN)

Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation [26] wird mit dem Begriff der lobulären Neoplasie (LN) das gesamte Spektrum atypischer Epithelproliferationen bezeichnet, die aus TDLUs abstammen und durch die Proliferation von zumeist kleinen und nicht kohäsiven Zellen charakterisiert wird – mit oder ohne pagetoïder Beteiligung der terminalen Gänge. Somit werden unter der Bezeichnung LN nunmehr Veränderungen im Sinne einer atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) und eines lobulären Carcinoma in situ (LCIS) zusammengefasst.

Als Besonderheit der LN ist dessen häufig multizentrisches (46–85 %) und bilaterales Auftreten (30–67 %) zu beachten. Prinzipiell handelt es sich bei der LN nach heutiger Auffassung um eine Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko. Das relative Risiko einer Patientin ist nach der Diagnose einer LN bilateral um den Faktor 6,9–12 erhöht.

Gemäß WHO werden von der klassischen Form der LN eine **pleomorphe Variante** und eine **Siegelringzell-Variante** sowie ein **nekrotischer Typ** mit massiver Azinuserweiterung unterschieden. Diese Differenzierung ist im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen relevant. Während bei der klassischen LN ein lebenslanges Follow-up mit oder ohne Tamoxifen angeraten ist, sollte laut WHO-Klassifikation eine Re-Exision erwogen werden, wenn eine massive Azinus-Erweiterung oder die pleomorphe, Siegelringzell- oder nekrotische Variante unmittelbar am oder in der Nähe des Resektionsrandes nachgewiesen werden. Diese Empfehlung spiegelt letztlich die Schwierigkeit wider, in einzelnen Fällen eine LN von einem soliden Low-grade-DCIS zu unterscheiden. Auch wenn der immunhistochemische Nachweis von E-Cadherin hilfreich sein kann (LN: E-Cadherin: negativ; DCIS: E-Cadherin: positiv), treten gelegentlich Läsionen auf, die Kriterien der LN und des DCIS aufweisen. Häufig weisen diese problematischen Fälle die zytologischen Charakteristika der klassischen LN auf, zeigen aber ein solides, kohäsives Baumuster, evtl. mit zentralen Nekrosen, oder bilden mikroazinäre Strukturen. Es ist anzunehmen,

dass die In-situ-Läsionen mit E-Cadherin-Expression am ehesten echte DCIS repräsentieren, während die E-Cadherin-negativen Fälle als LNs aufzufassen sind. Allerdings ist der natürliche Verlauf dieser Läsionen unklar. Dies gilt auch für histologisch zweifelhafte Fälle mit E-Cadherin-positiven und -negativen Tumorzellen, die derzeit als Kombination aus DCIS und LN klassifiziert werden [28].

Ein Grading der LN wird gemäß WHO nicht generell empfohlen [26].

Wird eine klassische LN im Rahmen des Mammographie-Screenings in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so entspricht dies einer B3-Kategorie. Meist handelt es sich bei der LN um einen Zufallsbefund, der mit einer anderen mammographisch auffälligen Läsion zusammentrifft. Es ist interdisziplinär zu diskutieren, ob die mammographisch auffällige Läsion in der Stanz- oder Vakuumbiopsie enthalten ist. Wenn dies nicht der Fall ist, ist eine weitere histologische Abklärung, u.a. durch diagnostische Exzision, notwendig [1]. Ansonsten kann nachzeitigem Kenntnisstand auf eine Operation verzichtet werden, wenn nicht wegen des Vorliegens anderer Veränderungen eine OP-Indikation besteht.

Lässt sich am Stanz- oder Vakuumbiopsiematerial nicht entscheiden, ob eine kleinzellige Epithelproliferation in TDLUs und/oder Gängen als LN oder DCIS zu klassifizieren ist, so empfiehlt sich eine höhere B-Kategorie: B4 oder B5. Außerdem kann die pleomorphe Variante der LN als B5 klassifiziert werden [1].

#### 10.6.1.8 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

In der aktuellen WHO-Klassifikation wird das duktales Carcinoma in situ (DCIS) als neoplastische intraduktales Läsion definiert, welche durch eine erhöhte epitheliale Proliferation, subtile bis starke zelluläre Atypien sowie eine inhärente aber nicht unbedingt obligate Tendenz zur Progression zu einem invasiven Karzinom charakterisiert ist [26]. Bei kleinen Low Grade bzw. Non-high-grade DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der ADH notwendig (siehe Abschnitt 10.6.1.6).

Artefakte am Präparaterand, die retrograde Ausdehnung eines DCIS in terminale duktulo-lobuläre Einheiten (sog. Lappchenkanzerisierung) oder eine duktales Sklerose mit Einschluss atypischer Epithelkomplexe dürfen nicht als Mikroinvasion fehlinterpretiert werden (Pseudoinvasion). Das Anfertigen zusätzlicher Schnittstufen und der Einsatz der Immunhistochemie zur Darstellung der Epithel-Stromagrenze ermöglichen oftmals die Klärung der Diagnose. Als besonders hilfreich haben sich Marker zum Nachweis von Myoepithelien (v. a. p63) und Basalmembranbestandteilen (z.B. Kollagen Typ IV) erwiesen.

#### **Grading und Klassifikation**

Das Grading des DCIS sollte zur Korrelation mit der Bildgebung und weiteren Therapieplanung nicht nur am Exzidat sondern auch am Stanz- oder Vakuumbiopsiematerial erfolgen. Allerdings kann das Grading zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und dem endgültigen OP-Paräparat aufgrund der intratumoralen Heterogenität variieren.

*Das Grading sollte unter Einbeziehung folgender Parameter durchgeführt werden:*

- Kerngrad gemäß „Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ [41] (vgl. Tab. 10.1)
- Komedoartigen Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden

Tabelle 10.1. Nukleäres Grading des DCIS [41].

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 niedrig	monoton und isomorph	1,5–2 Erythro- zyten- oder Gangepithel- zellkerndurch- messer	gewöhnlich diffus, feinkörnig	nur gelegentlich	selten
2 intermediär	weder Kerngrad 1 noch 3				
3 hoch	deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gang- epithelzell- kerndurch- messer	gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	prominent, häufig multipel	evtl. auffällig

Grundlage des Gratings kann derzeit sowohl das Graduierungsschema nach WHO [26] als auch die Van-Nuys-Klassifikation [42] sein. Eine Festlegung auf eines der beiden Graduierungssysteme lässt sich zur Zeit nicht ausreichend durch Daten belegen. Einerseits sind für das Grading nach WHO bislang keine publizierten Daten zur Prognoserelevanz verfügbar und andererseits wurde die prognostische Aussagekraft der Van-Nuys-Klassifikation ausschließlich retrospektiv analysiert [42, 43].

In Anlehnung an die Empfehlungen der Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997 [41], ist das WHO-Grading im Wesentlichen an der Zytologie bzw. dem Kerngrad und dem Fehlen bzw. Vorhandensein von Nekrosen orientiert (vgl. Tab. 10.2). Damit ähnelt es der Van-Nuys-Klassifikation (vgl. Tab. 10.3), unterscheidet sich aber in der Unterteilung der Non-high-grade-Läsionen. Liegt ein Kerngrad 2 ohne Komedonekrosen vor, so ergibt sich ein Intermediate Grade DCIS nach WHO, das gemäß der Van-Nuys-Klassifikation der Gruppe 1 (non high grade ohne Komedonekrosen) zuzuordnen ist.

Tabelle 10.2. Grading des DCIS nach WHO [26].

Grad	Zytologie/ Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low grade	kleine, monomorphe Zellen mit uni- formen Kernen (KG 1)	–	lamellär	Bögen, kribriform, solide und/oder mikro-papillär
Intermediate grade	Zytologie ähnlich Low Grade (KG 1) oder intermediärer Kerngrad (KG 2)	+  –/+	lamellär oder amorph	solide, kribriform, mikropapillär
High grade	hochgradige Zelltypen mit pleomorphen Kernen (KG 3)	–/+	amorph	eine Zelllage, mikropapillär, kribriform oder solide

Tabelle 10.3. Van-Nuys-Klassifikation des DCIS [42].

Gruppe	Kerngrad	Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe I	non high grade	-
Van-Nuys-Gruppe II	non high grade	+
Van-Nuys-Gruppe III	high grade	–/+

Bei Vorliegen verschiedener Grade innerhalb eines DCIS bestimmt die höchste Kategorie über die abschließende Einstufung in dem jeweils angewandten Grading-Schema.

Neben Kerngrad und Nekrosen wird in der aktuellen WHO-Klassifikation empfohlen, auch die Architektur des DCIS zu dokumentieren [26]. Als Argument hierfür lässt sich anführen, dass bestimmte Baumuster des DCIS (solide und kribriform) in der multivariaten Analyse des *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trials 10853* (Exzision mit und ohne Strahlentherapie) mit einem signifikant erhöhten Lokalrezidiv-Risiko verknüpft waren [43].

Es werden 5 Hauptformen nach ihrer Architektur unterschieden: Komedotyp (mehrschichtiges neoplastisches Epithel umgibt eine zentrale Nekrosezone), kribri-former Typ (siebartiges Proliferationsmuster mit gleichmäßig verteilten kreisrunden Sekundärlumina), papillärer Typ (Epithelproliferate mit fibrovaskulärem Gerüst), solider Typ (durch atypisches Epithel ausgefüllte Gangstrukturen), mikro-papillärer Typ (pseudopapilläre Zellproliferate ohne fibrovaskuläres Gerüst).

Allerdings besteht oftmals eine intratumorale Heterogenität, sodass verschiedene Baumuster nebeneinander vorliegen können.

### **Bestimmung der Hormonrezeptorexpression**

*Zusätzlich zu den genannten pathomorphologischen Faktoren wird die Bestimmung und Dokumentation des Hormonrezeptorstatus beim DCIS empfohlen [2, 44]. Dabei orientiert sich die Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie an den Vorgaben für das invasive Mammakarzinom (siehe Abschnitt 10.6.2.1).*

### **University of Southern California/Van-Nuys Prognostischer Index (USC/VNPI)**

Um eine Hilfestellung in der therapeutischen Entscheidung zu geben, wurde von Silverstein und Mitarbeitern 1996 der *Van-Nuys Prognostic Index (VNPI)* eingeführt [45]. In die ursprüngliche Version gingen Größe, Resektionsrand-Status und pathologische Klassifikation aufgrund ihres prädiktiven Wertes ein. Der VNPI wurde zwischenzeitlich um einen weiteren Parameter, das Patientenalter, zum USC/VNPI ergänzt (s. Tab. 10.4) [46]. Diese Modifikation war das Ergebnis einer Multivarianzanalyse der Daten von 706 Pat. mit DCIS, die brusterhaltend behandelt worden waren. Für die drei USC/VNPI-Gruppen betrug das rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren 97 % (USC/VNPI 4–6), 73 % (USC/VNPI 7–9) und 34 % (USC/VNPI 10–12). Patientinnen mit USC/VNPI-Scores von 7–9 zeigten anders als diejenigen mit USC/VNPI-Scores von 4–6 eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nach Strahlentherapie um 12–15 % ( $p < 0,05$ ). Bei einem Score von 10–12 profitierten die Patientinnen zwar statistisch gesehen am stärksten von einer Radiatio, allerdings bei inakzeptabel hohen 5-Jahres-Rezidivraten von nahezu 50 %. Die aus diesen Ergebnissen abgeleiteten Therapie-Empfehlungen von Silverstein und Mitarbeitern [46] sind in der Tabelle 10.4 ebenfalls aufgeführt.

Bezüglich der Anwendung des USC/VNPI in der täglichen Behandlungsplanung ist zu bedenken, dass sein Stellenwert umstritten ist. Kritisch zu bewerten ist in erster Linie, dass diesen Handlungsempfehlungen lediglich retrospektiv erhobene Daten zugrunde liegen und nicht die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie. Die Anwendung des USC/VNPI wird deshalb nicht generell empfohlen. Seine Angabe ist fakultativ.

Tabelle 10.4. University of Southern California/Van-Nuys Prognostischer Index (USC/VNPI) [46].

Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤ 15	16–40	≥ 41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	≥ 10	1–9	< 1
Pathomorphologische Klassifikation	non high grade ohne Nekrosen	non high grade mit Nekrosen	high grade ohne/mit Nekrosen
Alter (Jahre)	> 60	40–60	< 40
VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + Pathologische Klassifikation + Alter)			
VNPI (Summenscore)	Rezidivrisiko	Therapieempfehlung	
4–6	niedrig	Exzision	
7–9	intermediär	Exzision und Bestrahlung	
10–12	hoch	Mastektomie	

### 10.6.1.9 Invasive Mammakarzinome

#### Histologische Typisierung

Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist eine histologische Typisierung entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation durchzuführen (vgl. Tab. 10.5 [2, 14, 22, 26]). Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsiematerial erfolgen. Dies dient zum einen der Korrelation mit der Bildgebung und zum anderen der Therapie-Planung. Dabei sollte allerdings interdisziplinär besprochen werden, dass es in Folge einer intratumoralen Heterogenität Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Paräparat geben kann. Dementsprechend erfolgt die abschließende Zuordnung des histologischen Typs am Operationspräparat. Die Übereinstimmungsrate ist aber relativ hoch. Einige spezielle histologische Typen nehmen einen nachweislich günstigeren Verlauf [47, 48]. Zu diesen zählen das tubuläre, invasive kribbriforme, muzinöse und das adenoid-zystische Karzinom. Von einigen Autoren werden auch noch das tubulolobuläre und das papilläre Karzinom zu dieser Gruppe gerechnet [49].

Tabelle 10.5. WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome [26].

- Invasives duktales Karzinom, not otherwise specified (NOS)
  - Gemischter Typ
  - Pleomorphes Karzinom
  - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
  - Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen
  - Karzinom mit melanotischen Merkmalen
- Invasives lobuläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom

Tabelle 10.5. (Fortsetzung)

- 
- Invasives kribriiformes Karzinom
  - Medulläres Karzinom
  - Muzinöses Karzinom und andere Muzin-reiche Tumoren
    - Muzinöses Karzinom
    - Zystadenokarzinom und zylinderzelliges muzinöses Karzinom
    - Siegelringzell-Karzinom
  - Neuroendokrine Tumoren
    - Solides neuroendokrines Karzinom
    - Atypischer Carcinoidtumor
    - Kleinzelliges Karzinom
    - Großzelliges neuroendokrines Karzinom
  - Invasives papilläres Karzinom
  - Invasives mikropapilläres Karzinom
  - Apokrines Karzinom
  - Metaplastische Karzinome
    - Rein epitheliale metaplastische Karzinome
      - Plattenepithelkarzinom
      - Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie
      - Adenosquamöses Karzinom
      - Mukoepidermoides Karzinom
    - Gemischtes epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom
  - Lipidreiches Karzinom
  - Sekretorisches Karzinom
  - Onkozytäres Karzinom
  - Adenoid-zystisches Karzinom
  - Azinuszell-Karzinom
  - Glykogenreiches Klarzellkarzinom
  - Sebazeöses Karzinom
  - Inflammatorisches Karzinom
- 

Zur prognostisch relevanten Abgrenzung der Karzinome eines „reinen“ speziellen Typs von gemischten Typen bietet sich gemäß den EU-Leitlinien und der WHO-Klassifikation [2, 26] als Faustregel an, ein Karzinom dann einem „reinen“ Typ zuzuordnen, wenn mind. 90 % des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen (z.B. tubuläres Karzinom). Wenn der Anteil einer zweiten Komponente 10 % übersteigt, liegt ein gemischter Typ vor (z.B. gemischtes duktales (NOS) und muzinöses Karzinom), wobei gemäß WHO 2003 bei gemischten Typen das invasive duktales Muster (NOS) 10–49 % des Tumors ausmacht.

Im Folgenden sollen nur bestimmte histologische Typen näher erläutert werden, die entweder besonders häufig sind oder bei denen die strenge Einhaltung diagnostischer Kriterien für die korrekte Typisierung von besonderer Relevanz ist, da sie über die Abschätzung der Prognose entscheidet.

Das **invasive duktales Karzinom** (not otherwise specified, NOS) ist mit 40–75 % der bei weitem häufigste Tumortyp. Er umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, die nicht in ausreichendem Umfang Charakteristika aufweisen, um einem speziel-

len histologischen Typ zugeordnet werden zu können (z.B. lobuläres oder tubuläres Karzinom). Um als invasiver duktaler Typ klassifiziert zu werden, muss ein Tumor nach sorgfältiger Untersuchung repräsentativer Schnitte ein nicht-spezialisiertes Muster in über 50 % seiner Masse zeigen (zur Abgrenzung des „reinen“ invasiven duktales Karzinoms von Mischformen s. o.).

**Invasive lobuläre Karzinome** machen ca. 5–15 % der invasiven Mammakarzinome aus. Das klassische Erscheinungsbild des invasiven lobulären Karzinoms wird im Wesentlichen durch seine Kleinzelligkeit, sein dissoziiertes infiltrierendes Wachstum und eine begleitende Desmoplasie gekennzeichnet. Von dem klassischen Typ werden verschiedene morphologische Varianten abgegrenzt (solide, alveoläre, pleomorphe und tubulo-lobuläre Variante sowie Mischtypen), deren prognostische Relevanz unklar ist. Die klassische Form des invasiven lobulären Karzinoms ist in mindestens 90 % der Fälle mit einer lobulären Neoplasie assoziiert.

Das klassische **tubuläre Karzinom** wird durch das Vorliegen neoplastischer rundlich-ovaler Tubuli mit einreihiger kubischer Epithelauskleidung in einem dichten kollagenen Bindegewebe charakterisiert. Die Tubuli können abgewinkelt oder abgekantet sein mit tropfenähnlicher Form. Das Epithel weist häufig „apical snouts“ auf. Die Zellkerne sind gering hyperchromatisch und sollten nur kleine unauffällige Nukleolen aufweisen. Mitosen sind selten. Die Diagnose eines (reinen) tubulären Karzinoms erfordert, dass der Tumor zu > 90 % aus tubulären Strukturen mit den beschriebenen strukturellen und zytologischen Kriterien besteht. Das klassische tubuläre Karzinom macht zwar weniger als 2 % der Mammakarzinome aus, scheint jedoch bei subtiler radiologischer Diagnostik häufiger gefunden zu werden. Sein Anteil an Tumoren von weniger als 1 cm Durchmesser beträgt mind. 8 %, in reinen Screening-Populationen sogar 9–19 % [26].

Die strenge Einhaltung der genannten Kriterien ist für die Abschätzung der Prognose von Bedeutung. Das reine tubuläre Karzinom hat eine exzellente Prognose. Selbst durch das seltene Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen (6–19 %) verschlechtert sich diese nur minimal.

Bei **muzinösen Karzinomen** liegen Inseln relativ gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims. Die Einstufung als (rein) muzinöses Karzinom ist gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation [26] nur dann gerechtfertigt, wenn der Tumor vollständig muzinös differenziert ist. Dies trifft auf max. 2 % der invasiven Mammakarzinome zu. Auch hier dient die strenge Einhaltung der diagnostischen Kriterien dem Ziel, Tumoren mit günstiger Prognose zu identifizieren, die insbesondere bei älteren Patientinnen auftreten. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80–100 % [26, 28].

Die Diagnose eines **medullären Karzinoms** erfordert, dass der gesamte Tumor folgende Kriterien erfüllt:

- Synzytiales Wachstumsmuster (> 75 % der Tumorfläche)
- Keine glanduläre Differenzierung
- Diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltration (moderat bis stark)
- Mäßig bis starke Kernpleomorphie (zahlreiche Mitosen)
- Zirkulär scharfe Begrenzung (Übersichtsvergrößerung)

Die Besonderheit des medullären Karzinoms besteht darin, dass etablierte Prognosefaktoren wie Tumorgrading und negativer Rezeptorstatus bei diesem Tumortyp

offenbar keine signifikanten Determinanten für die Prognose sind; d.h. die Prognose ist besser als es diese Faktoren vermuten lassen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei bis zu 84 % (nodal-negative) und ist damit besser als bei schlecht differenzierten invasiven duktalem Mammakarzinomen. Dies geht einher mit einer deutlich niedrigeren Rate an Lymphknoten-Metastasen (10–25 %) [26, 28, 50].

Die Identifikation dieses prognostisch relativ günstigen Tumors ist an die strenge Einhaltung der diagnostischen Kriterien gebunden. Bei der Beurteilung von Stanz- und Vakuumbiopsien ist zu berücksichtigen, dass das gewonnene Material nur eingeschränkt repräsentativ ist. Die endgültige Diagnose ist deshalb erst am Tumorsektat möglich.

Sogenannte **atypische medulläre Karzinome**, die neben einer überwiegend synzytialen Architektur 2 oder 3 weitere Kriterien des typischen medullären Karzinoms erfüllen, zeigen keinen Prognosevorteil. Aus diesem Grund wird mittlerweile empfohlen, diese Bezeichnung zu vermeiden und diese Karzinome als invasive duktales Karzinome, NOS, zu klassifizieren [26]. Meist sind sie ebenso wie die typischen medullären Karzinome ER-, PgR- und HER-2-negativ (triple negativ). Ein Teil von ihnen hebt sich pathogenetisch ab. **Schlecht differenzierte invasive duktales Karzinome, NOS, die dem medullären Karzinom ähneln und triple-negativ** sind finden sich gehäuft in der Gruppe der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome. *Dementsprechend sollte bei Vorliegen dieser histologischen und immunhistologischen Charakteristika im Befundbericht auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrundes hingewiesen werden.*

### **Histologisches Grading**

*Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist ein Grading durchzuführen* [2, 11, 14, 22, 26]. Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsiematerial erfolgen. Allerdings kann es gelegentlich Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Präparat geben. Dementsprechend erfolgt die abschließende Zuordnung des histologischen Gradings am Operationspräparat. Die Übereinstimmungsrate ist aber mit ca. 75 % relativ hoch. Abweichungen in der Graduierung sind in der Regel nur in der Höhe eines Levels zu erwarten. Beispielsweise kann die ermittelte Mitoserate bei invasiven Karzinomen am Stanz- oder Vakuumbiopsiematerial niedriger sein [1].

Tabelle 10.6. Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom [51].

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10–75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate <sup>a</sup>	0–5/10 HPF	1	
	6–11/10 HPF	2	
	≥ 12/10 HPF	3	
Summenscore:		3–9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert

<sup>a</sup> HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis [51]. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

Das histologische Grading erfolgt nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend Elston und Ellis [51]. Das histologische Grading sollte in der Regel an primär fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material vorgenommen werden. Die histo- und zytologischen Kriterien, die semiquantitativ beurteilt werden, sind Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate (vgl. Tab. 10.6).

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße zu berücksichtigen, um Unschärfen zu vermeiden (vgl. Tab. 10.7). Sie wird in 10 konsekutiven high power fields (= 400fache Vergrößerung im Mikroskop) im Bereich der höchsten mitotischen Aktivität des Tumors bestimmt. Nur eindeutige Mitosefiguren werden gezählt.

*Tabelle 10.7.* Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße [51].

Gesichtsfelddurchmesser (mm)	Mitosezahl <sup>a</sup>		
	Score 1	Score 2	Score 3
0,40–0,41	≤ 4	5–9	≥ 10
0,42–0,43	≤ 5	6–10	≥ 11
0,44–0,45	≤ 5	6–11	≥ 12
0,46–0,47	≤ 6	7–12	≥ 13
0,48–0,49	≤ 6	7–13	≥ 14
0,50–0,51	≤ 7	8–14	≥ 15
0,52	≤ 7	8–15	≥ 16
0,53–0,54	≤ 8	9–16	≥ 17
0,55–0,56	≤ 8	9–17	≥ 18
0,57	≤ 9	10–18	≥ 19
0,58–0,59	≤ 9	10–19	≥ 20
0,60	≤ 10	11–20	≥ 21
0,61	≤ 10	11–21	≥ 22
0,62–0,63	≤ 11	12–22	≥ 23
0,64	≤ 11	12–23	≥ 24
0,65–0,66	≤ 12	13–24	≥ 25
0,67	≤ 12	13–25	≥ 26
0,68	≤ 13	14–26	≥ 27
0,69	≤ 13	14–27	≥ 28

<sup>a</sup> in 10 Gesichtsfeldern

Macht die erfasste Tumorfläche in den Stanz- und Vakuumbiopsien weniger als 10 HPF aus, so kann die Mitoserate näherungsweise bestimmt werden, in dem die Gesamtzahl der Mitosen in den verfügbaren HPF ausgezählt wird. Die erhaltene Zahl wird durch die Anzahl der ausgewerteten HPF geteilt und mit dem Faktor 10 multipliziert.

Eine Übersicht der Bewertungskriterien mit Bildbeispielen zur Beurteilung der Kernpleomorphie und einer Tabelle zur Vergabe des Mitose-Scores bezogen auf die individuelle Gesichtsfeldgröße gibt ein Poster der NHS Cancer Screening Programmes, UK, das im Internet zu finden ist unter: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-poster.pdf>

### **Nottingham-Prognose-Index**

Ergänzend wird hier noch der **Nottingham-Prognose-Index** (vgl. Tab. 10.8) für invasive Karzinome angeführt, der Tumorgöße, Grading und Lymphknotenstatus einbezieht und als prognostisch sehr aussagekräftig gilt. Seine Angabe ist optional.

Tabelle 10.8. Nottingham-Prognose-Index [52, 54].

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading [51]	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1–3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
Indexwert = Größe (in cm) × 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK-Status		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
≤ 3,4	Gut	80 %
3,41–5,40	Intermediär	42 %
> 5,40	Schlecht	13 %

## 10.6.2 Spezielle Zusatzuntersuchungen

*Beim invasiven Mammakarzinom ist in der Primärdiagnostik der Hormonrezeptorstatus und der HER-2-Status zu bestimmen. Außerdem wird die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus beim DCIS empfohlen [14, 21, 54–56].*

*Die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren muss sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (z.B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. oder PEER-Review) [54, 56].*

### 10.6.2.1 Hormonrezeptorstatus

*Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, bei präoperativer Sicherung eines invasiven Karzinoms vorzugsweise bereits in der Stanzbiopsie.*

*Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben [57].*

Die Grenzwert-Definition ist derzeit in Diskussion. Gemäß dem St. Gallen-Konsens 2005 wird zwischen dem hormonsensitiven und nicht-hormonsensitiven Mammakarzinom unterschieden [57]. Allerdings ist derzeit nicht klar, welcher exakte Grenzwert zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Kategorien herangezogen werden sollte. Auch Tumoren mit einem geringen Prozentsatz positiver Tumorzellkerne (ab ca. 1 % der Tumorzellen) können ein gewisses Ansprechen auf ein endokrine Therapie zeigen [58]. Aus empirischen Gesichtspunkten wird deshalb folgende Unterteilung für den ER und/oder PgR empfohlen [57]:

– Endokrin nicht ansprechbar

(ER-/PgR-negativ):

0 positive Tumorzellkerne

- Endokrin unsicher ansprechbar: 1–9 % positive Tumorzellkerne
- Endokrin ansprechbar  
(ER-/PgR-positiv):  $\geq 10$  % positive Tumorzellkerne

Die Angabe des Prozentsatz positiver Tumorzellen kann durch den international akzeptierten Allred-Score [58] oder den immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner [59] ergänzt werden (s. Tab. 10.9). Beide immunhistochemische Scores beziehen die Färbeintensität in die Berechnung ein. Wird ein Schwellenwert von mind. 10 % positiven Tumorzellkernen zugrunde gelegt, so ergibt sich für den Allred-Score ein Cut-off von  $\geq 4$  und den IRS nach Remmele und Stegner von  $\geq 2$  oder  $\geq 4$  in Abhängigkeit von der Färbeintensität der Zellen.

Tabelle 10.9. Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptor-Bewertung.

Prozentsatz positiver Zellkerne		Färbeintensität		Score
<b>Immunreaktiver Score [59]</b>				
Keine positiven Kerne	– 0 Punkte	Keine Farbreaktion	– 0 Punkte	0–12 Punkte
< 10 % positive Kerne	– 1 Punkt	Schwache Färbereaktion	– 1 Punkt	
10–50 % positive Kerne	– 2 Punkte	Mäßige Färbereaktion	– 2 Punkte	
51–80 % positive Kerne	– 3 Punkte	Starke Färbereaktion	– 3 Punkte	
> 80 % positive Kerne	– 4 Punkte			
<b>Allred-Score [58]</b>				
Keine positiven Kerne	– 0 Punkte	Keine Farbreaktion	– 0 Punkte	0–8 Punkte
< 1 % positive Kerne	– 1 Punkt	Schwache Färbereaktion	– 1 Punkt	
1–10 % positive Kerne	– 2 Punkte	Mäßige Färbereaktion	– 2 Punkte	
11–33 % positive Kerne	– 3 Punkte	Starke Färbereaktion	– 3 Punkte	
34–66 % positive Kerne	– 4 Punkte			
> 66 % positive Kerne	– 5 Punkte			

#### 10.6.2.2 HER-2/neu Bestimmung

Immunhistochemie, FISH und CISH können zur HER-2-Diagnostik eingesetzt werden, sofern die Zuverlässigkeit des Nachweisverfahrens sichergestellt ist.

Die diagnostische Gleichwertigkeit der immunhistochemischen HER-2-Bestimmung an Stanzbiopsie und Tumorexzidat ist bislang nicht gesichert. Aus diesem Grunde lässt sich derzeit nur dann die Verwendung des immunhistochemischen HER-2-Status an der Stanzbiopsie als Entscheidungsgrundlage für die Trastuzumab-Therapie empfehlen, wenn für die jeweilige Institution belegt ist, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Kappa-Wert  $> 0,81$  oder Konkordanz  $\geq 95$  %). Außerdem muss sichergestellt sein, dass artefiziell verändertes Gewebe (Rand-, Retraktions- oder Quetsch-Artfakte) von der Beurteilung ausgeschlossen ist [54, 56].

Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER-2-Bestimmung lässt sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Die Anwendung folgt dabei exakt den Angaben des Herstellers.

Der Nachweis der HER-2-Positivität ist definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Proteinüberexpression mit einem Score 3+ oder einer mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesenen Genamplifikation [54–56, 74].

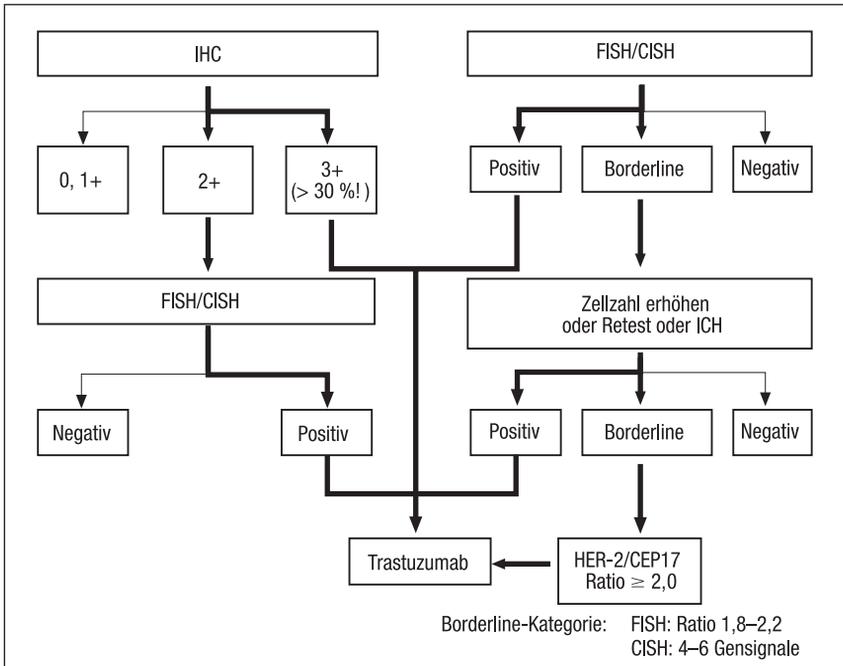


Abbildung 10.3. Aktueller empfohlener HER-2-Testalgorithmus (adaptiert an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des College of American Pathologists (CAP) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA [54, 56].

#### Bewertungskriterien:

- Positiver HER-2-Status:
  - IHC-Score 3+ (gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumorzellen)
  - oder FISH/CISH-positiv:
    - HER-2/CEP17-Quotient > 2,2
    - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl > 6 pro Kern
- Zweifelhafter HER-2-Status:
  - IHC-Score 2+ (ungleichmäßige oder schwache zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion in ≤ 30 % der invasiven Tumorzellen)
  - oder FISH/CISH zweifelhaft:

- HER-2/CEP17-Quotient 1,8–2,2
- oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern
- Bei zweifelhaftem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER-2-Status erforderlich (z.B. FISH oder CISH bei IHC-Score 2+; vgl. Abbildung)
- Negativer HER-2-Status:
  - IHC-Score 0/1+ (keine Membranreaktion oder schwache inkomplette Membranreaktion)
  - oder FISH/CISH-negativ:
    - HER-2/CEP17-Quotient  $< 1,8$
    - oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl  $< 4$  pro Kern

Der in den ASCO/CAP- und NCCN-Leitlinien für den Score 3+ empfohlene immunhistochemische Cutoff von 30 % spiegelt im Wesentlichen das Anliegen wider, die Rate falsch positiver Befunde zu senken. Fälle mit einem immunhistochemischen Ergebnis im zweifelhaften Bereich (Score 2+) benötigen als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie eine Bestätigung durch ein anderes Analyseverfahren, d.h. FISH oder CISH. Auch ein Ergebnis der FISH oder CISH in der neu eingeführten „Borderline“-Kategorie (HER-2/CEP17-Quotient 1,8–2,2 oder durchschnittliche HER-2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern) sollte weitere Maßnahmen zur Klärung nach sich ziehen: Die Auszählung weiterer invasiver Tumorzellen oder ggf. die Wiederholung des FISH/CISH-Tests. Bleibt das Ergebnis unklar, wird empfohlen, eine Immunhistochemie durchzuführen (falls diese noch nicht erfolgt ist). Außerdem kann bei FISH/CISH-Assays, die nur die HER-2-Sonde enthalten, eine zusätzliche CEP17-Kontrolle hilfreich sein, um Polysomien abzugrenzen.

Grund für die Einführung dieses zweifelhaften Bereiches auch für FISH/CISH-Tests ist, dass dessen biologische Bedeutung unklar ist [54, 56]. Es handelt sich um eine unzureichend untersuchte Subgruppe bei der unsicher ist, wie viele der betroffenen Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren. Im Hinblick auf die klinischen Konsequenzen ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen mit einem HER-2/CEP17-Quotient von 2,0–2,2 gemäß der herkömmlichen Kriterien als positiv gewertet und im Rahmen der adjuvanten Studien mit Trastuzumab behandelt wurden [60, 61]. Demgemäß rechtfertigen aus Sicht der Experten der ASCO/CAP-Leitlinien die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie nicht, diesen Patientinnen die Behandlung vorzuenthalten, auch wenn für diese Vorgehensweise keine hohe Evidenz angegeben werden kann. Dies bedeutet in der Praxis, dass bei einem HER-2/CEP17-Quotient von 1,8–2,2 eine zusätzliche Zellzählung oder eine Retestung hilfreich sein kann. Bleibt aber auch dann das Ergebnis in diesem Bereich, ist das Testergebnis bei einem Quotienten  $\geq 2,0$  derzeit als positiv zu werten und rechtfertigt die Therapie mit Trastuzumab. In Analogie dazu empfiehlt es sich bei FISH/CISH-Assays ohne CEP17-Kontrolle bei durchschnittlich 4–6 Signalen pro Kern ähnlich zu verfahren und für die endgültige Bewertung den Cutoff ( $\geq 5$  Kopien pro Kern) anzuwenden. Alternativ lässt sich durch Ergänzung der CEP17-Kontrolle der entsprechende Quotient ermitteln.

### 10.6.2.3 Weitere Spezialuntersuchungen

Frischmaterial für molekulare Zusatzuntersuchungen (z.B. Bestimmung von Proteinasen/-inhibitoren mittels ELISA) oder zur Gewebeeasservierung in einer Tumorbank kann nur entnommen werden, wenn sichergestellt ist, dass ausreichendes und repräsentatives Material für eine adäquate histopathologische Untersuchung zur Verfügung steht. Die Entnahme des Frischmaterials aus Operationspräparaten für solche Untersuchungen erfolgt ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen.

Sogenannte „neuere Prognosefaktoren“, die immunhistochemisch nachgewiesen oder molekularbiologisch analysiert werden können (z.B. p53 und andere), sollten nur bei spezieller Zielsetzung und/oder therapeutischer Konsequenz untersucht werden. Die routinemäßige Analyse solcher Parameter ist nach heutigem Kenntnisstand nicht in jedem Fall erforderlich. Bei zukünftigem Nachweis einer Evidenz für die therapeutische und prognostische Relevanz solcher Parameter, ergäbe sich eine spezielle Indikation für ihre Bestimmung.

### 10.6.3 Bearbeitung und Befundung von Operationspräparaten nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

Die pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate nach neoadjuvanter Chemotherapie liefert eine objektive Information über den Effekt der Therapie und die Prognose. Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie haben eine signifikant bessere Überlebenschance als Patienten, bei denen keine pCR erreicht wurde [62–65].

Die Bestimmung der residualen Tumorgroße sowie die Erfassung der Tumormorphologie und der Lymphgefäßinvasion ermöglichen die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv [66]. Folglich bildet die sorgfältige pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate einen

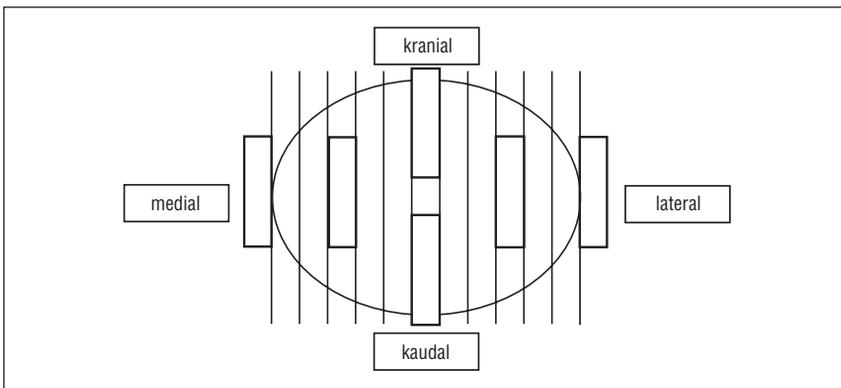


Abbildung 10.4. Gewebsentnahme bei fehlendem Herdbefund nach neoadjuvanter Chemotherapie (Gewebeblöcke schwarz umrahmt).

entscheidenden Rahmen für die Abschätzung der Prognose und Planung der weiteren Therapie.

Grundsätzlich ist der Pathologe darüber zu informieren, wenn der Operation eine neoadjuvante Therapie vorausging.

Ziel der pathomorphologischen Beurteilung ist die Erfassung von Karzinomresten, ihre Lokalisation und Ausdehnung sowie der Bezug zu den Resektionsrändern.

Bislang existieren keine international einheitlichen Standards für die Aufarbeitung von Resektionspräparaten nach neoadjuvanter Chemotherapie. Prinzipiell hat es sich bewährt, sich an dem Procedere bei primär operativer Therapie zu orientieren (vgl. Abschnitte 10.3–10.6).

Wenn kein makroskopisch erkennbarer Herdbefund vorliegt, ist eine ausgedehnte Gewebeuntersuchung notwendig (vgl. Abb. 10.4).

Dann empfiehlt es sich, systematisch mindestens ein Block pro 2 cm des größten Präparatedurchmessers zu entnehmen. Zusätzlich werden Proben aus dem Bereich der Resektionsränder entnommen (je Dimension mind. ein Block: kranial, kaudal, dorsal, ventral, medial und lateral; alternativ Orientierung nach der Mamille). Hierbei ist auch bei Mastektomiepräparaten eine orientierte Entnahme notwendig (z.B. mit zeichnerischer Skizze), um gegebenenfalls die Größe der Läsion anhand der befallenen histologischen Schnittpräparate bestimmen zu können.

Effekte der neoadjuvanten Chemo-/Radiotherapie manifestieren sich in Form von Tumorzellnekrosen, zytopathischen degenerativen Veränderungen mit Vakuolisierung sowie resorptiver Entzündungsreaktion und Fibrose [67]. Bei der histopathologischen Untersuchung kann gelegentlich eine zusätzliche immunhistochemische Untersuchung mit Pankeratin-Antikörpern hilfreich sein, um residuale Tumorzellen zu identifizieren. Bei ausgeprägten regressiven Veränderungen kann es problematisch sein, den größten Tumordurchmesser zu bestimmen. Die Chemotherapie führt hier zu einer hochgradigen Verminderung der Tumorzellularität mit clusterartig aggregierten Tumorzellkomplexen und tumorfreien Fibrosezonen im ehemaligen Tumorgebiet. Dies kann eine Multifokalität vortäuschen. Immunhistologisch können aber in den Fibrosearealen häufig teils degenerativ veränderte Tumorzellen nachgewiesen werden. Daher ist es zweckmäßig, die gesamte histologische Tumorausdehnung der Beurteilung der Tumorgroße zugrunde zu legen und nicht etwa die histologische Größe des größten Einzelherdes. Zur exakten Bestimmung der histologischen Tumorausdehnung ist daher in jedem Fall die systematische und orientierte Gewebearbeitung notwendig.

Nur bei makroskopisch eindeutig erkennbarer Multifokalität und histologisch tumorfreien Zonen zwischen den Tumorzellinseln, sollte der größte Herd für die Bestimmung der pT-Kategorie herangezogen werden.

Bei der pTNM-Klassifikation ist das Präfix *y* voranzustellen, um deutlich zu machen, dass der Resektion bereits eine primäre Chemotherapie vorausging.

Wenn bei der initialen Gewebseinbettung keine residuellen Tumorzellen gefunden werden, sollte eine umfangreichere Untersuchung erfolgen, bevor eine pCR mit völligem Fehlen von Tumorresten bestätigt werden kann. Die zuverlässige Feststellung einer pCR beinhaltet den Nachweis eines sogenannten „Tumorbettes“ mit cha-

rakteristischen Veränderungen wie Schaumzellansammlungen, fokalen Lymphzellansammlungen und einer Fibrose bei Fehlen von Drüsengewebe.

Für die pathomorphologische Graduierung der Tumorregression existieren mittlerweile verschiedene Klassifikationssysteme, die sich zumindest zum Teil in der Definition der pCR unterscheiden (Übersicht bei [68]). Der Vergleich der publizierten Studien wird hierdurch erheblich erschwert. Während manche das völlige Fehlen residueller Tumorzellen in der Mamma und den untersuchten Lymphknoten als Voraussetzung für eine pCR fordern [63, 69], haben andere diese Definition modifiziert, in dem sie Fälle mit nichtinvasiven Tumorresten einschlossen [64] oder den Begriff alleine auf die Befunde an der Mamma bezogen [65, 70, 71].

Trotz dieser Unterschiede in der Begriffsdefinition haben verschiedene Studien die signifikante Korrelation zwischen pCR und dem Überleben der Patienten gezeigt (Übersicht bei [68]). Bis heute herrscht daher keine Einigkeit darüber, wie eine pCR am Besten zu definieren ist. Aus Sicht zahlreicher Experten ist es aber wünschenswert, die Definition zu vereinheitlichen, um die Studien im Hinblick auf ihren Therapie-Effekt besser vergleichen zu können. Es wurde deshalb empfohlen, nur dann von einer pCR zu sprechen, wenn weder in dem resezierten Gewebe der Mamma noch in den entfernten Lymphknoten residuale Tumorzellen nachweisbar sind [68].

Die Angabe eines Regressionsgradings in der Dokumentation, z.B. nach *Sinn et al.* [71] (vgl. Tab. 10.10), ist fakultativ.

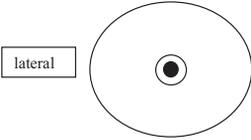
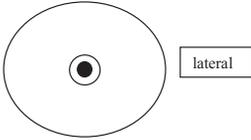
*Tabelle 10.10.* Regressionsgrad nach *Sinn et al.* [71].

Regressionsgrad 0	kein Effekt
Regressionsgrad 1	vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlich zytopathische Effekte
Regressionsgrad 2	weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal noch nachzuweisendem, evtl. auch multifokalem, minimalinvasivem Resttumor ( $\leq 0,5$ cm), häufig ausgedehnte intraduktale Tumorausbreitung
Regressionsgrad 3	kein invasiver Resttumor
Regressionsgrad 4	kein Resttumor

## 10.7 Formblätter Mammaphathologie (exemplarisch)

### 10.7.1 Formblatt 1: Begleitschein zur Einsendung

Formblatt 1: Begleitschein zur Einsendung

<b>Patientendaten</b> Name: Vorname: Geburtsdatum: <b>Journal-Nr. (Pathologie):</b>	<b>Einsender:</b>
<b>Lokalisation Mamma:</b> Stanzbiopsien und Exzisate: Entnahmestelle skizzieren; Mastektomien: Tumorlokalisation <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> <b>Rechts</b>  <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100px;"> <span>kranial</span> <span>kaudal</span> </div>  </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> <b>Links</b>  <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100px;"> <span>kranial</span> <span>kaudal</span> </div>  </div> </div>	
<b>Topographische Markierungen:</b> 1: _____ 2: _____ 3: _____	<b>Entfernung in einem Stück:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein wenn nein: Wieviel Nachresekte: _____
<b>Klinisch-radiologischer Befund:</b> Herdbefund palpabel <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Mikrokalk <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein; Präparateradiographie beigelegt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Weitere Angaben (z. B. Hautbef.; neoadjuvante Chemoth. geplant/durchgeführt, Vorbef.):	
<b>Art der Probe:</b> <input type="checkbox"/> Hochgeschwindigkeitsstanze <input type="checkbox"/> Vakuumstanzbiopsie; Zahl der Stanzzyliner: _____ Steuerung mittels <input type="checkbox"/> Mammographie; <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> MRT  <input type="checkbox"/> Diagnostisches Exzizat/offene Biopsie Lokalisation mit Markierungsdraht <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Steuerung mittels <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> Sonographie <input type="checkbox"/> MRT; <input type="checkbox"/> Segmentresektat/Lumpektomiepräparat <input type="checkbox"/> Mastektomiepräparat  <input type="checkbox"/> Lymphknoten: <input type="checkbox"/> Sentinel <input type="checkbox"/> axilläres Dissektat, Level _____ Lokalisation <input type="checkbox"/> Sonstige; welche: _____ <input type="checkbox"/> Rechts <input type="checkbox"/> Links  <input type="checkbox"/> Sonstige; welche: _____	
Datum: _____ Unterschrift: _____	



### 10.7.3 Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat

#### Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat

Einsender	Patientendaten
	Name: Vorname: Geburtsdatum: Journal-Nr.: Berichtsdatum:

Seite:  Rechts  Links  
 Präparat topographisch markiert:  Ja  Nein  
 Präparat eingeschnitten übersandt  Ja  Nein

Art der Probe:  Diagnostisches Exzidat/offene Biopsie  
 Tumorektomie/Segmentresektion/Lumpektomie  
 Mastektomie  
 Lymphknoten:  Sentinel  
 Axilläres Dissektat, Level: \_\_\_\_\_  
 Sonstige; welche \_\_\_\_\_  
 Sonstige; welche \_\_\_\_\_

Gewicht der Probe: \_\_\_\_\_ g  
 Größe der Probe \_\_\_\_\_ mm X \_\_\_\_\_ mm x \_\_\_\_\_ mm

Präparatradiographie der Probe gesehen?  Ja  Nein  
 Mammographische Anomalie in der Probe?  Ja  Nein  
 Unsicher  Nein  
 Histologische Kalzifikation in der Probe?  In benigner Veränderung  In Malignom  
 In beidem  Fehlt

#### Histopathologische Diagnose

**Normalgewebe**

**Benigne Läsion (evtl. auch begleitend bei Malignom)**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Fibrös-zystische Mastopathie     | <input type="checkbox"/> Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion |
| <input type="checkbox"/> Solitäre Zyste                   | <input type="checkbox"/> Solitäres Papillom                           |
| <input type="checkbox"/> Periduktale Mastitis/Duktektasie | <input type="checkbox"/> Multiple Papillome                           |
| <input type="checkbox"/> Sklerosierende Adenose           | <input type="checkbox"/> Fibroadenom                                  |
| <input type="checkbox"/> Sonstige: _____                  |   |

**Intraduktale Epithelproliferation**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Gewöhnliche duktale Hyperplasie (UDH) | <input type="checkbox"/> Atypische duktale Hyperplasie (ADH) |
| <input type="checkbox"/> Flache epitheliale Atypie (ADH)       | <input type="checkbox"/> Sonstige: _____                     |

ICD-O-Code  
8520/2

**Lobuläre Neoplasie**

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Klassischer Typ                | <input type="checkbox"/> Mit zentralen Nekrosen  |
| <input type="checkbox"/> Mit massiver Azinuserweiterung | <input type="checkbox"/> Siegelringzell-Variante |
| <input type="checkbox"/> Pleomorphe Variante            |  |

**Maligne Läsion, nicht-invasiv**

- DCIS** Größe: \_\_\_\_\_ mm 8500/2
- |                 |                                    |   |                                     |
|-----------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Kerngrading:    | <input type="checkbox"/> 1         | <input type="checkbox"/> 2                  | <input type="checkbox"/> 3          |
| Komedonekrosen  | <input type="checkbox"/> Vorhanden | <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden    |                                     |
| WHO-Grad:       | <input type="checkbox"/> Low grade | <input type="checkbox"/> Intermediate grade | <input type="checkbox"/> High grade |
| Van Nuys-Gruppe | <input type="checkbox"/> I         | <input type="checkbox"/> II                 | <input type="checkbox"/> III        |
| M. Paget        | <input type="checkbox"/> Vorhanden | <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden    |                                     |
- Kombination aus DCIS und Lobulärer Neoplasie**

<b>Patient:</b> _____	<b>Journal-Nr.:</b> _____
<b>Invasives Karzinom</b>	<input type="checkbox"/> <b>Vorhanden</b> <input type="checkbox"/> <b>Nicht vorhanden</b>
<b>Histologischer Typ:</b>	
<input type="checkbox"/> Invasiv duktal, NOS intraduktale Komponente	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Gering <input type="checkbox"/> Extensiv      8500/3
<input type="checkbox"/> Invasiv lobulär	8520/3 <input type="checkbox"/> Tubulär      8211/3
<input type="checkbox"/> Medullär	8510/3 <input type="checkbox"/> Mischtyp: _____
<input type="checkbox"/> Muzinös	8480/3
<input type="checkbox"/> Sonstiges primäres Mammakarzinom:	_____
<input type="checkbox"/> Sonstiger maligner Mammatumor:	_____
<b>Histologischer Differenzierungsgrad</b>	<input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
<b>Tumorgroße</b>	
Maximaler Durchmesser des invasiven Karzinoms:	_____ mm <input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
Größe des assoziierten DCIS: (bei extensiver intraduktaler Tumorkomponente)	_____ mm <input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen
<b>Peritumorale Gefäßinvasion</b>	<input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht gesehen
<b>Multifokalität</b>	<input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden
<b>Multizentrität</b> (nach Faverly et al, 1994)	<input type="checkbox"/> Vorhanden <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden
<b>Resektionsränder</b>	
DCIS unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn ja, Angabe wo: _____
Invasives Karzinom unmittelbar am Rand	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Wenn ja, Angabe wo: _____
Wenn nein; nächstgelegener Rand:	Angabe wo: _____ <input type="checkbox"/> DCIS <input type="checkbox"/> Invasives Karzinom Sicherheitsabstand: _____
<input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar	
<b>Axilläre Lymphknoten (LK)</b>	Zahl untersuchte LK: _____ Zahl befallene Lymphknoten: _____ <input type="checkbox"/> Makrometastase <input type="checkbox"/> Mikrometastase <input type="checkbox"/> Isolierte Tumorzellen
<b>Sonstige Lymphknoten</b>	Lokalisation: _____ Zahl untersuchte LK: _____ Zahl befallene Lymphknoten: _____
<b>pTNM-Klassifikation:</b>	___ pT ___ pN ___ ( ___ / ___ ) pM ___
<b>Hormonrezeptoren:</b>	ER: ___ % pos. Tumorzellen      PgR: ___ % pos. Tumorzellen
IHC-Score:	<input type="checkbox"/> Remmele und Stegner <input type="checkbox"/> Allred ER: ___      PgR: ___
<b>HER2:</b>	IHC-Score: _____ FISH/CISH: <input type="checkbox"/> Amplifiziert <input type="checkbox"/> Nicht amplifiziert <input type="checkbox"/> Zweifelhaf
<b>Kommentar/zusätzliche Informationen:</b>	
<b>Datum:</b> _____	<b>Unterschrift:</b> _____

## Literatur

- [1] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006a; 4th: 221-256.
- [2] Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006b; 4th: 256-311.
- [3] NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. NHS Cancer Screening Programmes, Sheffield 2001.
- [4] NHSBSP, Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. Pathology reporting of breast disease. NHS Screening Programmes and The Royal College of Pathologists, Sheffield 2005.
- [5] Allen DC. Histopathology reporting. In: Guidelines for surgical cancer. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2000; 50-55.
- [6] Deutsche Krebsgesellschaft. Koordination: Informationszentrum für klinische Studien (ISTO). In: Hermanek P (ed) Qualitätssicherung in der Onkologie-Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen-Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. München: Zuckschwerdt, 2000; 124-163.
- [7] Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1026-1033.
- [8] Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL, for the members of the cancer committee. College of American Pathologists (CAP) Protocol for pathology reporting on breast cancer. [http://www.cap.org/apps/docs/cancer\\_protocols/2005/breast05\\_pw.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/breast05_pw.pdf). 2005. College of American Pathologists.
- [9] Wagner G, Hermanek P, Wittekind C, Sinn HP. Organspezifische Tumordokumentation. 30 Mammakarzinom. [2]. 2001. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF. Ref Type: Internet Communication
- [10] Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, Budach W, du Bois A, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzl D, Jackisch C, Koller M, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lorenz W, Lück HJ, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, v Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauberei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz KD, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Zuckschwerdt, München 2008.
- [11] UICC. TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss., Inc., New York 2002.
- [12] Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. Semin Diagn Pathol 1994; 11: 193-198.

- [13] O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, Rutgers EJ, Roberts P, Mattheiem W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 96-98.
- [14] i Source National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. NHMRC, Australia 2001.
- [15] Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G, Boecker W, Borisch B, Connolly CE, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkila P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1654-1667.
- [16] Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103: 451-461.
- [17] Decker T, Ruhnke M, Schneider W. [Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy]. *Pathologe* 1997; 18: 53-59.
- [18] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS, III, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-7720.
- [19] Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltas B, Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1245-1252.
- [20] Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, Zurrida S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241: 319-325.
- [21] Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. ICSI, USA 2005.
- [22] The Association of Breast Surgery at BASO R C o S o E. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (suppl 1): 1-21.
- [23] Sobin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. *Cancer* 2001; 92: 452.
- [24] Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003; 98: 2740-2741.
- [25] Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86: 2668-2673.
- [26] WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds) Lyon: IARC Press, 2003; 9-112.
- [27] Putti TC, Pinder SE, Elston CW, Lee AH, Ellis IO. Breast pathology practice: most common problems in a consultation service. *Histopathology* 2005; 47: 445-457.
- [28] O'Malley BA, Pinder SE. Breast Pathology. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA, USA 2006.
- [29] Tavassoli FA. Pathology of the Breast. Appleton & Lange, Stamford CT 1999.
- [30] Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6

- immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37: 232-240.
- [31] Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia—classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 263-268.
- [32] Pinder SE, Provenzano E, Reis-Filho JS. Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. *Pathology* 2007; 39: 208-216.
- [33a] Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP, Hanby A, Pinder SE, Lee AH, Humphreys S, Ellis IO, Lakhani SR. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 734-746.
- [33b] Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 209-221.
- [34] Sloane JP, Ellman R, Anderson TJ, Brown CL, Coyne J, Dallimore NS, Davies JD, Eakins D, Ellis IO, Elston CW. Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: findings of the U.K. National External Quality Assessment (EQA) Scheme. U. K. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1414-1419.
- [35] Verkooijen HM, Peterse JL, Schipper ME, Buskens E, Hendriks JH, Pijnappel RM, Peeters PH, Borel R, I, Mali WP, Holland R. Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2187-2191.
- [36] Collins LC, Connolly JL, Page DL, Goulart RA, Pisano ED, Fajardo LL, Berg WA, Caudry DJ, McNeil BJ, Schnitt SJ. Diagnostic agreement in the evaluation of image-guided breast core needle biopsies: results from a randomized clinical trial. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 126-131.
- [37] Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Bussolati G, Coleman D, Connolly CE, Eusebi V, De Miguel C, Dervan P, Drijikoningen R, Elston CW, Faverly D, Gad A, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, Munt C, Peterse JL, Rank F, Sylvan M, Tsakraklides V, Zafrani B. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Virchows Arch* 1999; 434: 3-10.
- [38] Nährig J, Höfler H, Heywang-Kobrunner SH, Prat N, Holzels D, Wunsch PH, Lebeau A. [Experiences of the Bavarian mammography screening program]. *Pathologie* 2006; 27: 387-391.
- [39] Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23: 1095-1097.
- [40] Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65: 518-529.
- [41] The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-1802.
- [42] Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-1157.
- [43] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, Di Palma S, Simony-Lafontaine J, de M, I, van de Vijver MJ. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2263-2271.
- [44] Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, USA 2005.
- [45] Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN.

- A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast [see comments]. *Cancer* 1996; 77: 2267-2274.
- [46] Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186: 337-343.
- [47] Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.
- [48] Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-2100.
- [49] Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-2514.
- [50] Bässler R. Mamma. In: Remmele W. (ed) *Pathologie Band 4*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997.
- [51] 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* 1991; 19: 403-410.
- [52] Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 207-219.
- [53] Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 195-208.
- [54] Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, Vogel CL, Goldstein LJ, Somlo G, Gradishar WJ, Hudis CA, Jahanzeb M, Stark A, Wolff AC, Press MF, Winer EP, Paik S, Ljung BM. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 (suppl 3): S1-22.
- [55] NCRI Breast Clinical Studies Group. UK Clinical Guidelines for the use of adjuvant Trastuzumab (Herceptin®) with or following chemotherapy in HER2-positive Early breast Cancer. National Cancer Research Institute, United Kingdom 2005.
- [56] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van d, V, Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-145.
- [57] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-1583.
- [58] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-1481.
- [59] Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologie* 1987; 8: 138-140.
- [60] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CM, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rueschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672.
- [61] Romond EP, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson N, Tan-Chiu E, Martono S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisanski TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel G, Vis-

- scher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown A, Dakhil SR, Mamounas E, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
- [62] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;96-102.
- [63] van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224-4237.
- [64] Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Buchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460-469.
- [65] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB, Jr., Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685.
- [66] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Schechter NR, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303-2312.
- [67] Langer F, Luck HJ, Kreipe HH. [Morphological response to therapy of breast carcinoma]. *Pathologie* 2004; 25: 455-460.
- [68] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940-1949.
- [69] Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurlteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 223-228.
- [70] Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12: 320-327.
- [71] Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, Bastert G, Otto HF. [Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54: 552-558.
- [72] Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Conolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; (74): 1746-1751.
- [73] EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Manual for clinical research and treatment in breast cancer. Excerpta Medica, Almere, Netherlands 2000.
- [74] Nothacker M, Leigemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, Version 1.00 ed. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31 <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007:1-273

# 11 Anhang

## 11.1 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (nach 390)

### T-Klassifikation

TX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 mm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a–T4d
T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch <i>nicht</i> die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut
T4c	Vorliegen von T4a und T4b
T4d	Inflammatorisches Karzinom

### pT-Klassifikation

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

Die Größenangaben der T-Klassifikation werden angewandt.

**N-Klassifikation**

NX regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht

Berücksichtigt wird nur der „klinische Befall“, bestimmt durch die klinische Untersuchung oder bildgebende Verfahren, ausgenommen Lymphszintigraphie. Befunde an Sentinel-Node-Biopsie werden stets als pN eingeordnet und in der klinischen N-Klassifikation nicht berücksichtigt.

Definition der regionären Lymphknoten (s. Tab. 11.1)

Ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Tabella 11.1. N: regionäre Lymphknoten.

	Axilla		
Mammaria	tumorfrei	Tumorbefall, beweglich	Tumorbefall, fixiert
Tumorfrei	N0	N1	N2a
Tumorbefallen	N2b	N3b	N3b

N3a: klinischer Befall ipsilateraler infraklavikulärer Lymphknoten

N3c: klinischer Befall ipsilateraler supraklavikulärer Lymphknoten

**pN-Klassifikation** (s. Tab. 11.2)

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

pN1mi: Ausschließlich Mikrometastasen  $\leq 2$  mm Größe

*Table 11.2.* pN: Lymphknotenmetastasen > 2 mm (axillär und/oder Mammaria) in Abhängigkeit von der Lokalisation.

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

pN3c: Befall supraklavikulärer Lymphknoten  
pN3a: Befall infraklavikulärer Lymphknoten

### M-Fernmetastasen

MX Fernmetastasen wurden nicht untersucht

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

### UICC-Stadienverteilung (s. Tab. 11.3)

*Table 11.3.* UICC-Stadien I–IV nach (390).

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1mic, T1	N0	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
Stadium III	A	T3	N0	M0
		T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N0	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IV	C	Alle T	N3	M0
		Alle T	Alle N	M1

## 11.2 Frauen- und Patientinneninformation: „Was muss ich wissen?“ – Fragenversion

*U.-S. Albert, I. Naß-Griegoleit, P. Schmidt, H. Schulte, J. Doherty,  
S. Heywang-Köbrunner*

### **Allgemeine Fragen**

Kann ich zur Untersuchung/Besprechung einen Freund/Freundin/PartnerIn, Angehörigen mitbringen?

Haben Sie etwas dagegen, wenn ich die Besprechung aufnehme?

Ich möchte noch eine „zweite Meinung“ hören – können Sie mir da weiterhelfen?

Gibt es irgendwelche Bücher, Broschüren, in denen ich nachlesen kann?

Sind Sie zu mir ehrlich?

Gibt es irgendwelche Organisationen, an die ich mich wenden kann für weitere Informationen (Internet/Telefon/Broschüren)?

In allem was Sie mir erzählen, wieviel Ungewissheit ist daran?

Ich hatte bereits eine Operation an der Brust – verkleinert, vergrößert (Prothese), Gewebprobe – was ist für mich dadurch anders?

Was ist, wenn ich die „Schulmedizin“ ablehne, und mich auf „Alternativ-Methoden“ verlasse?

Können Sie mir weiterhelfen, ich

- habe Angst vor Schmerzen
- habe nicht mehr richtig geschlafen
- mache mir Sorgen
- fühle mich gestresst
- weiß gar nicht, was ich zuerst tun soll
- bin unsicher
- vergesse vor Aufregung ...

Kann ich selbst entscheiden?

Kann ich die Untersuchungen, Maßnahmen ablehnen?

Was passiert, wenn ich gar nichts mache?

### **Zur Durchführung von Untersuchungen**

Was passiert da?

Was sind die Risiken?

Was ist der Vorteil?

Ist die Untersuchung oder der Test, den Sie vorschlagen, experimentell oder konventionell?

Wer wird die Untersuchungen durchführen?

Bin ich durch die Maßnahmen bei meinen alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt?

Was für andere Optionen oder Alternativen habe ich?

Wann wird das Ergebnis vorliegen?

Wie sicher sind Sie, dass das Ergebnis dieses Tests richtig ist?

Kann ich mir eine zweite Meinung einholen?

Wie finde ich einen Arzt/Krankenhaus/Berater oder Beraterin, mit der ich gut zu-rechtkomme?

**Risikofaktoren**

Gibt es generelle Risikofaktoren für alle Frauen?

Ab welchem Alter steigt das Risiko?

Habe ich bestimmte Risikofaktoren, die mich von anderen Frauen unterscheiden?

Wie hoch ist mein Risiko, Brustkrebs zu bekommen?

Worauf muss ich achten?

Kann ich selbst etwas dagegen tun?

Welchen „Früherkennungsleitplan“ würden Sie mir empfehlen?

Welchen Beitrag zur Risikominimierung leistet:

- Gesunde Ernährung – welche?
- Bewegung – welche?
- Rauchen?
- Alkohol – was ist mäßig?
- Vitamine, Immunstärkungsmittel?
- Stress-Entspannungsmethoden und Ähnliches?

Wenn man Hormone einnimmt, bekommt man davon dann Brustkrebs?

Spielt es eine Rolle, wann in meiner Familie Brustkrebs auftrat?

Habe ich ein genetisches Risiko?

Wo werden genetische Tests gemacht?

Was passiert, wenn ich genetisch belastet bin?

Sollte ich darüber meine Tochter informieren?

Gibt es spezialisierte Zentren an die Sie mich überweisen können?

**Selbstuntersuchung**

Kann man durch diese Selbstuntersuchung Brustkrebs feststellen?

Hat die Selbstuntersuchung auch Risiken?

Welche Veränderungen kann ich überhaupt selbst entdecken?

Können Sie mir zeigen, wie ich mich selbst am besten untersuche?

Welche Veränderungen sind normal?

Auf welche Veränderungen muss ich achten?

Bei welchen Symptomen soll ich einen Arzt/Ärztin aufsuchen?

Soll ich meine Brust auch vor dem Spiegel ansehen. Wie und worauf soll ich achten?

An wen wende ich mich, wenn ich Veränderungen feststelle?

Sind diese Veränderungen dann auch gleich Brustkrebs?

Wann ist der beste Zeitpunkt für eine Selbstuntersuchung?

Wenn ich regelmäßig selbst untersuche, kann ich dann auf andere Methoden (Mammographie) verzichten?

Kann ich auch ganz kleine Knoten tasten?

Kann ich feststellen, ob die Knoten gut- oder bösartig sind?

**Ärztliche Tastuntersuchung**

Wie häufig sollte die ärztliche Untersuchung von Brust und Achselhöhle durchgeführt werden?

Was bringt die ärztliche Tastuntersuchung?  
Kann jeder Arzt diese Untersuchungen durchführen?

### **Mammographie**

Ab welchem Alter soll ich regelmäßig Mammographien durchführen?  
Wie häufig empfehlen Sie mir eine Mammographie?  
Welche Risiken haben sie?  
Gibt es Alternativen dazu?  
Wie hoch ist das Risiko, dass sich durch regelmäßige Mammographien Brustkrebs entwickelt?  
Wie hoch ist die Strahlenbelastung?  
In letzter Zeit habe ich soviel schlechtes über die Mammographie gehört, die Aufnahmen sollen falsch sein und die Ärzte nicht qualifiziert, wie soll ich da Vertrauen haben?  
Ist die Untersuchung schmerzhaft?  
Wie lange dauert die Untersuchung?  
Wer führt die Untersuchung durch?  
Wie viele Mammographien führen Sie selbst durch?  
Können Sie große Brüste mammographieren?  
Können Sie Vergrößerungsaufnahmen machen?  
Woran erkenne ich, dass ich eine qualifizierte Mammographie bekomme?  
Wer bezahlt die Mammographie?  
Wann erhalte ich das Ergebnis?  
Wie sicher ist das Ergebnis?  
Kann ich einen schriftlichen Befund bekommen?  
Kann ich die Mammographiebilder erhalten?  
Sind weitere Untersuchungen notwendig?  
Warum muss die Brust immer 2 x geröntgt werden?  
Können Sie mir erklären, was in der Mammographie zu sehen ist?  
Warum werden noch zusätzliche Aufnahmen zu den zwei Standardbildern gemacht?

### **Sonographie**

Wer macht die Sonographie?  
Woran erkenne ich, dass die Untersuchung qualifiziert durchgeführt wird?  
Gibt es eine Strahlenbelastung?  
Was kann man in der Sonographie sehen?  
Gibt es Risiken?  
Was sind die Grenzen dieser Methode?  
Ist die Sonographie schmerzhaft?  
Wann bekomme ich das Ergebnis der Untersuchung?  
Wann macht man eine Sonographie und wann eine Mammographie?  
Hat die Methode Nebenwirkungen?  
Was sehen Sie in den Bildern?  
Wie verlässlich ist die Sonographie?

Wenn ich regelmäßig eine Sonographie mache, kann ich dann auf andere Methoden verzichten (ärztliche Tastuntersuchung, Selbstuntersuchung oder Mammographie)?  
Wer bezahlt die Sonographie?

### **Magnetresonanztomographie**

Woran erkenne ich, dass die Untersuchung qualifiziert durchgeführt wird?  
Gibt es eine Strahlenbelastung? Gibt es Nebenwirkungen des MRT-Kontrastmittels?  
Was zeigt die Mamma-MRT oder Kernspintomographie der Brust?  
Gibt es Kontraindikationen und Risiken?  
Was sind die Grenzen der MR-Mammographie?  
Wann ist eine MR-Mammographie sinnvoll?  
Welche Nebenwirkungen hat die MR-Mammographie?  
Wie zuverlässig ist die MR-Mammographie?  
Wann wird Mamma-MRT erstattet?

### **Abklärungsbedürftiger Befund**

Was für eine Untersuchung empfehlen Sie?  
Was für Verfahren gibt es?  
Wie lange wird die Prozedur bis zum Ergebnis dauern?  
Gibt es Alternativen?  
Wie schmerzhaft ist die Untersuchung?  
Wer führt diese Untersuchung durch?  
Brauche ich dazu eine Betäubung?  
Müssen davor Medikamente abgesetzt werden?  
Welche Risiken gibt es?  
Bin ich krank geschrieben?  
Wie lange dauert der „minimale“ Eingriff? Wird die Brust dadurch kleiner? Bleibt danach ein „Loch“ in der Brust?  
Verändert sich durch den Eingriff mein Empfinden in der Brust?  
Habe ich danach Schmerzen?  
Muss ich auf etwas besonderes achten?  
Muss ich dazu ins Krankenhaus?  
Wann erhalte ich das Ergebnis?  
Wie sicher ist das Ergebnis dann?  
Bleiben Narben zurück?  
Wann muss die Untersuchung gemacht werden?  
Wie schnell muss ich mich entscheiden? Kann ich die Untersuchung auch zu einem späteren Zeitpunkt machen?  
Wie lange darf der Zeitabschnitt sein?  
Wer kann mich weiter beraten?  
Gibt es Frauen, die bereits diese Untersuchung haben machen lassen, mit denen ich selber sprechen kann?  
Gibt es weitere Informationen, auch zum Nachlesen?  
Habe ich Zeit zum Überlegen und noch mit anderen darüber zu sprechen?

Wenn im Ergebnis Brustkrebs festgestellt wird – hat der Krebs dann schon gestreut durch die Probenentnahme?

### **Offene Biopsie**

Wie lange wird das Ganze dauern?

Wie lange muss ich im Krankenhaus bleiben?

Wie lange kann ich nicht arbeiten?

Werde ich krankgeschrieben?

Wann erhalte ich das Ergebnis?

Wer erklärt mir das Ergebnis?

Wie kann ich sicher sein, dass das, was auf den Bildern verändert ist, auch tatsächlich in der Operation entfernt wurde?

Wie sieht das kosmetische Ergebnis aus nach einer solchen Operation?

Ist meine Brust kleiner?

Habe ich danach eine „Delle“?

Wie sehe ich nach der Operation aus?

Ist die Brustwarze normal und reagiert auf Empfindungen?

Habe ich eine überschießende Narbenbildung?

Brauche ich Wunddrainageschläuche?

Muss ich Medikamente absetzen?

Kann ich danach noch schwanger werden und stillen?

Verändert sich die Brustempfindlichkeit?

Wie ist es mit Sex?

Habe ich Schmerzen nach der Operation?

Welche Möglichkeiten der sportlichen Betätigung habe ich nach der Operation?

Gibt es Einschränkungen?

### **Histologisches Ergebnis benigner Befund**

Ändert sich etwas in meinem „Früherkennungsleitplan“?

Muss ich nun Untersuchungen häufiger durchführen lassen?

Habe ich ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung?

Habe ich ein erhöhtes Risiko, jetzt Brustkrebs zu bekommen?

Wie häufig sollte ich Früherkennungsmaßnahmen jetzt durchführen?

Ist durch die Narben die Mammographie noch zu beurteilen?

Ist durch die Narben die Sonographie noch zu beurteilen?

Wie sicher ist das Ergebnis?

Woran erkenne ich, dass der Pathologe qualifiziert ist?

### **Brustkrebs**

Wie sicher ist das Ergebnis?

Wie sicher sind Sie, dass das Ergebnis korrekt ist?

Gibt es spezielle Zentren für die Behandlung von Brustkrebs?

Wie sind meine Chancen?

Was wird als nächster Schritt getan?

Was für einen Tumor habe ich?

Wo genau ist er?  
Wie groß ist der Tumor?  
Hat der Krebs bereits gestreut?  
Warum bekomme ich Brustkrebs?  
Wie geht es jetzt weiter?  
Bin ich hormonrezeptorpositiv oder -negativ?  
Was heißt das?  
Brauche ich noch weitere Untersuchungen?  
Welche Sorte von Untersuchungen?  
Warum benötige ich sie?  
Was glauben Sie, kommt bei den weiteren Untersuchungen heraus?  
Kann ich weiter arbeiten?  
Benötige ich vor der Operation eine Medikamentenbehandlung?  
Kann durch die Operation der Krebs entfernt werden?  
Kann der Krebs vor der Operation „verkleinert“ werden?  
Was für Vorteile hat die Operation?  
Was wird dabei genau gemacht?  
Wie viel wird von der Brust entfernt?  
Wie sieht meine Brust nach der Operation aus?  
Haben Sie Bilder von Frauen, die bereits eine solche Operation bekommen haben?  
Habe ich nach der Operation noch „Gefühl“ in der Brust?  
Entfernen Sie die Brustwarze?  
Welche weiteren Behandlungsoptionen gibt es?  
Werden Sie immer ehrlich mit mir sein?  
Gibt es irgendwelche Behandlungszentren, die andere Behandlungen machen, die ich sonst hier nicht bekomme?  
Gibt es Alternativen, die mir helfen können?  
Was passiert, wenn ich nichts mache?  
Muss ich eine spezielle Diät einnehmen?  
Kann Stress Krebs auslösen?  
Wo bekomme ich noch eine andere medizinische Meinung?  
Wie kann ich sicher sein, dass der Krebs nicht schon viel weiter fortgeschritten ist?  
Wer kann mir in dieser Situation weiterhelfen?  
Wie kann ich mir jetzt selbst helfen?  
Was soll ich meiner Familie sagen?  
Was und wie sage ich es meinem Partner?  
Was und wie sage ich es meinem Sohn oder Tochter?  
Kann ich noch schwanger werden und stillen?  
Wie lange lebe ich noch?  
Wer betreut mich?  
Können Sie mir eine Ansprechperson nennen, die mich beraten kann?  
Ich möchte gerne mit jemandem sprechen, der bereits Brustkrebs hatte?  
Gibt es Ansprechpartnerinnen in meiner Nähe?

### 11.3 Spezialisierte Zentren für Familiäre Brust- und Eierstockkreberkrankungen

#### Zentrum Berlin

Charité – Universitätsklinikum  
Medizinische Fakultät der  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Institut für Radiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: (0 30 ) 4 50 56 52 72  
*Prof. Dr. med. U. Bick*

#### Zentrum Dresden

Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ an der TU Dresden  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
Tel.: (03 51) 4 58 28 64  
*Prof. Dr. med. W. Distler*

#### Zentrum Düsseldorf

Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität  
Tumorrisikosprechstunde Frauenklinik  
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf  
Tel.: (02 11) 8 11 75 40  
*Dr. med. C. Nestle-Krämling*

#### Zentrum Hannover

Kliniken der medizinischen Hochschule  
Institut für Zell- und Molekularpathologie  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover  
Tel.: (05 11) 5 32 45 29  
*Prof. Dr. med. B. Schlegelberger*

#### Zentrum Heidelberg

Institut für Humangenetik  
Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg  
Tel.: (0 62 21) 56 50 87  
*Prof. Dr. med. C. R. Bartram*

#### Zentrum Kiel

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Michaelisstraße 16, 24105 Kiel

Tel.: (04 31) 5 97 20 71  
*Prof. Dr. med. W. Jonat*

Zentrum Köln  
Medizinische Einrichtungen der  
Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Kerpener Straße 34, 50931 Köln  
Tel. (02 21) 47 88 65 09  
*Prof. Dr. med. R. Schmutzler*

Zentrum Leipzig  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Institut für Humangenetik  
Philip-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig  
Tel.: (03 41) 9 72 38 00  
*Prof. Dr. med. U. Froster*

Zentrum München  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Frauenklinik und Poliklinik  
Ismaningerstraße 22, 81675 München  
Tel.: (0 89) 41 40 74 06  
*Prof. Dr. med. A. Meindl*

Zentrum Münster  
Universitätsklinikum Münster  
Institut für Humangenetik  
Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster  
Tel.: (02 51) 8 35 54 24  
*Prof. Dr. med. P. Wieacker*

Zentrum Ulm  
Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm  
Tel.: (07 31) 50 05 85 20  
*Prof. Dr. med. R. Kreienberg*

Zentrum Würzburg  
Julius-Maximilian-Universität  
Medizinische Genetik im Institut für Humangenetik  
Am Hubland, 97074 Würzburg  
Tel.: (09 31) 8 88 40 84  
*Prof. Dr. med. T. Grimm*

## 11.4 Basisdatensatz Krebserkrankungen

Version 6.0 Stand 03/07


 DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT e.V.
 
 Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
 
 Deutsche Krebshilfe
 Bogen 1

## DIAGNOSEDATEN

---

**Einwilligung zur Meldung an das Klinische und Epidemiologische Krebsregister**      Liegt vor       Liegt nicht vor       Abgelehnt

---

Patientenidentifikationsnummer:       Krankenkasse:

Telefon:       Name:

Meldende Institution:       Geburtsname:       Geschlecht: w/m   
(Klinik, Abteilung, Station)

Vorname:

Geburtsdatum:      Tag        Monat        Jahr          Staatsangehörigkeit

Straße:

PLZ:       Ort:

Stempel

---

**Tumordiagnose: (ICD-10)**

Diagnose-Datum:      Tag        Monat        Jahr

Diagnosesicherheit: (Bitte die höchste Stufe angeben)       **k**=klinisch; **z**=zytologisch; **h**=histologisch  
 **a**=autoptisch; **d**=DCO; **s**=sonstiges; **x**=unbekannt

---

**Hauptlokalisation:** (Lokalisation des Primärtumors nach ICD-O)

**Nebenlokalisation:** (Befall benachbarter Organe - Infiltration, bitte keine Fernmetastasen)

**Seitenlokalisation**

**R** = rechts  
**L** = links  
**B** = beidseits  
**S** = Systemerkrankung  
**M** = Mittellinienzone  
**X** = unbekannt

---

**Frühere Tumorerkrankung(en)?**    ja       nein       unbekannt       **Jahr**

Wenn ja, welche?  
 (Wenn diese einen längeren Zeitraum zurückliegen und keine retrospektive Dokumentation möglich ist)

1.

2.

3.

---

**Diagnoseanlaß:**            **T** = Tumorsymptome; **F** = Krebsfrüherkennung (KFU); **S** = Selbstuntersuchung;  
**C** = Screening; **L** = Langzeitbetreuung/Nachsorge; **A** = andere Untersuchungen;  
**X** = unbekannt

---

Chemotherapie in der Anamnese:      ja       nein

Strahlentherapie in der Anamnese:      ja       nein

Wichtige Begleiterkrankungen:

---

Mehrlingseigenschaften?      ja       nein

Familiäre Häufung von Tumorerkrankungen?      ja       nein

---

Diagnosedaten Seite 1/3

**Tumorhistologie** (nach ICD-0-3)

Pathologisches Institut:

Histologie-Einsendenummer:

**Histologie** Datum: Tag   Monat   Jahr     (Histo-Code ICD-0-3)  **G**

Histologie-Klartext:

Anzahl der untersuchten Lymphknoten  befallen  Sentinellymphknoten  befallen

**Lymphgefäßinvasion:**

**L0** = keine Lymphgefäßinvasion

**L1** = Lymphgefäßinvasion

**LX** = nicht beurteilbar

**Veneninvasion:**

**V0** = keine V.

**V1** = mikroskopische V.

**V2** = makroskopische V.

**VX** = nicht beurteilbar

**Klinischer TNM: (6. Auflage)**

TNM: y  c **T**  **C**  c **N**  **C**  c **M**  **C**

**Pathologischer TNM: (6. Auflage)**

TNM: y  p  **T**  p  **N**  p  **M**

**Ann Arbor Klassifikation:**

Stadium	Extralymphatisch	Milz	Knochen	Knochen- mark	Lunge	Leber	Gehirn	Pleura	Peri- toneum	Neben- niere	Haut	Andere
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1-4 = Stadium I-IV X = Unbekannt	K = Kein Befall E = Befall X = Unbekannt	N = Organe nicht befallen			B = Organe befallen			X = Unbekannt				
A/B-Kategorie	A = Kategorie A	B = Kategorie B		X = Unbekannt								

**Anderes Stadium**

(Binet, FAB, CML, Durie und Salmon)

**Lokale Beurteilung der Residualklassifikation nach Abschluß der Primärtherapie**

**LR0** = kein lokaler Residualtumor

**Gesamtbewertung der Residualklassifikation nach Abschluß der Primärtherapie**

**R0** = kein Residualtumor

**R1** = mikroskopischer R.

**R2** = makroskopischer R.

**RX** = nicht beurteilbar

**Lokalisation von Fernmetastasen**

Datum der diagnostischen Sicherung

<input type="text"/>	Tag <input type="text"/>	Monat <input type="text"/>	Jahr <input type="text"/>	Kurzschlüssel <input type="text"/>
<input type="text"/>	Tag <input type="text"/>	Monat <input type="text"/>	Jahr <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Tag <input type="text"/>	Monat <input type="text"/>	Jahr <input type="text"/>	<input type="text"/>

**Allgemeiner Leistungszustand** (nach ECOG/Karnofsky u.a. (tumorspezifisch) )

- 0 = Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
- 1 = Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich
- 2 = Gefähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
- 3 = Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- 4 = Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
- X = Unbekannt

**Vorgesehene Maßnahmen**

(Bitte die Therapie in  ankreuzen und die Intention in  ankreuzen!)

**Geplante Therapien:**

	<input type="checkbox"/>	<b>N</b>	<b>A</b>	<b>K</b>	<b>P</b>
Operation	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bestrahlung	<input type="checkbox"/>				
Chemotherapie	<input type="checkbox"/>				
Hormontherapie	<input type="checkbox"/>				
Knochenmarkstransplantation	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stammzelltransplantation	<input type="checkbox"/>				
Antikörper/Immuntherapie	<input type="checkbox"/>				
Schmerztherapie	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychoonkologie	<input type="checkbox"/>				
andere (supportive) Therapie	<input type="checkbox"/>				

**Intention**

- N** = neoadjuvant
- A** = adjuvant
- K** = kurativ
- P** = palliativ

**Welche?**

**Wiedervorstellung zur weiteren onkologischen Behandlung**

Tag <input type="text"/>	Monat <input type="text"/>	Jahr <input type="text"/>
--------------------------	----------------------------	---------------------------

**Ort der Wiedervorstellung**

Zentrumsspezifische Items oder Klartext

Datum  Unterschrift Arzt

Datum  Unterschrift Dokumentar/in

**Verschüsselungsanweisungen****Histopathologisches Grading**

1 = G1 (Gut differenziert)  
 2 = G2 (Mäßig differenziert)  
 3 = G3/G4 (Schlecht differenziert)

L = Low grade (G1/G2)  
 H = High grade (G3)

X = GC (Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden)  
 O = GO (Grading nicht vorgesehen)

Das histopathologische Grading ist für die verschiedenen Tumoren nicht einheitlich. Im allgemeinen gelten die oben angeführten Codes. Bei einigen Tumoren ist jedoch die Auswahl der Notationen eingeschränkt: Urologische Tumoren, Tumoren des Corpus uteri, Ovarialtumoren, Melanome der Konjunktiva und der Uvea. Für folgende Tumoren ist ein histopathologisches Grading nicht vorgesehen:

Schilddrüse  
 Pleuramesotheliom  
 Hoden  
 Melanom der Haut  
 Trophoblasttumoren der Schwangerschaft  
 Retinoblastom

**Gleason-Score**

Gleason hat 1966 eine nach mikroskopischen Kriterien bewertete Börsartigkeitskala zur Beurteilung von Zellen aufgestellt, die mit der Einteilung des Börsartigkeitsgrades (Grading) des TNM-Systems G1 bis G3 korreliert.

G1 = Gleason-Score 2 - 4  
 G2 = Gleason-Score 5 - 7  
 G3 = Gleason-Score 8 - 10

**CLL (nach Binet)**

OA = Stadium A  
 OB = Stadium B  
 OC = Stadium C

**Stadium A:**

Hb > 100 g/l bzw. > 6,2 mmol/l, Thrombozyten > 100 x 10<sup>9</sup>/l, weniger als 3 vergrößerte Lymphknotenregionen

**Stadium B:**

Wie A, aber 3 oder mehr vergrößerte Lymphknotenregionen

**Stadium C:**

Hb ≤ 100 g/l bzw. < 6,2 mmol/l, Thrombozyten < 100 x 10<sup>9</sup>/l, unabhängig von der Zahl der vergrößerten Lymphknotenregionen

**CLL (nach Rai)**

00 = Stadium 0  
 01 = Stadium 1  
 02 = Stadium 2  
 03 = Stadium 3  
 04 = Stadium 4

**Stadium 0:**

Lymphozytose im peripheren Blut ≥ 15 000, im Knochenmark ≥ 40%

**Stadium 1:**

Stadium 0, zusätzlich Lymphknotenvergrößerung

**Stadium 2:**

Stadium 0 oder 1, zusätzlich Hepato- und/oder Splenomegalie

**Stadium 3:**

Stadium 0, 1 oder 2, zusätzlich Anämie (Hb < 110 g/l bzw. < 6,3 mmol/l oder Hämatokrit < 33%)

**Stadium 4:**

Stadium 0, 1, 2 oder 3, zusätzlich Thrombopenie (< 100 x 10<sup>9</sup>/l)

**Chronische Myeloische Leukämie (CML)**

OC = Chronische Phase  
 OA = Akzelerierte Phase  
 OB = Blastenphase

**Akute Leukämie (nach FAB)**

Die akute Leukämie wird nach der FAB-Klassifikation verschlüsselt. Dabei kennzeichnen M1-M7 Subtypen der akuten nicht-lymphatischen Leukämie.

L1- L3 solche der akuten lymphatischen Leukämie (ALL):

L1 = L1 Vorw. kleinzellige ALL  
 L2 = L2 Großzellig-heterogene ALL  
 L3 = L3 Burkittzell-Leukämie  
 00 = M0 Blastär-undifferenzierte AML  
 10 = M1 Akute myeloblastische L. ohne Ausreifung  
 20 = M2 Akute myeloblastische L. mit Ausreifung  
 2B = M2-Baso Akute myeloblastische L. mit Ausreifung und basophilen Blasten  
 30 = M3 Akute Promyelozyten-L. o.n.A. 3H = M3-hyper- Hypergranuläre akute Promyelozyten-Leukämiegranulär  
 3V = M3- (M3-hypogranulär) Mikrogranuläre akute Promyelozyten-variant Leukämie  
 40 = M4 Akute myelomonozytäre Leukämie  
 4E = M4-Eo Akute myelomonozytäre L. mit Eosinophilie  
 50 = M5 Akute Monozystenleukämie o.n.A.  
 5A = M5a Akute Monoblasten-Leukämie  
 5B = M5b Akute promonozytär-monozytäre Leukämie  
 60 = M6 Akute Erythroleukämie  
 70 = M7 Akute Megakaryozyten-Leukämie

**Multiples Myelom (nach Durie und Salmon)**

Multiple Myelome werden nach der Klassifikation von Durie und Salmon erfasst. Man unterscheidet dabei drei Stadien sowie ein Supplement für die Nierenfunktion:

**Stadium (erste Stelle)**

1 = Stadium 1  
 2 = Stadium 2  
 3 = Stadium 3

**Stadium 1:**

Alle der folgenden Kriterien erfüllt:

Hämoglobin > 100 g/l bzw. > 6,2 mmol/l  
 Serumkalzium normal (≤ 12 mg/dl bzw. ≤ 3,0 mmol/l)  
 Röntgenbild normal oder höchstens ein solitäres Plasmozytom  
 Paraproteinkonzentration IgG < 5 g/dl IgA < 3 g/dl  
 Bence-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h

**Stadium 2:**

Kriterien von Stadium 1 und 3 nicht erfüllt.

**Stadium 3:**

Eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:  
 Hämoglobin < 85 g/l bzw. < 5,2 mmol/l  
 Serumkalzium > 12 mg/dl bzw. > 3,0 mmol/l  
 ausgedehnte Osteolysen  
 Paraproteinkonzentration: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl  
 Bence-Jones-Proteinurie > 12 g/24 h

**Nierenfunktion (zweite Stelle)**

A = Normale Nierenfunktion (Serumkreatinin < 2 mg/dl)  
 B = Gestörte Nierenfunktion (Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl)

**Lokalisation von Fernmetastasen**

PUL = Lunge PLE = Pleura  
 OSS = Knochen PER = Peritoneum  
 HEP = Leber ADR = Nebennieren  
 BRA = Hirn SKI = Haut  
 LYM = Lymphknoten OTH = Andere Organe  
 MAR = Knochenmark GEN = Generalisierte Metastasierung

Verschlüsselungsanweisung

Version 6.0 Stand 03/07



Bogen 2  
**VERLAUFSDATEN**

**Untersuchungs-Datum:** Tag   Monat   Jahr     stationär  ambulant

**Zustand nach Primärtherapie**  **Beginn der Primärtherapie** Tag   Monat   Jahr

**Zustand nach Rezidivtherapie**  **Beginn der Rezidivtherapie** Tag   Monat   Jahr

(Bitte die Therapie in  ankreuzen und die Intention in  eintragen)

Therapien:	Primärtherapie		Rezidivtherapie		Therapie			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	aktuelle		geplante	
Operation	<input type="checkbox"/>							
Bestrahlung	<input type="checkbox"/>							
Chemotherapie	<input type="checkbox"/>							
Hormontherapie	<input type="checkbox"/>							
Knochenmarkstransplantation	<input type="checkbox"/>							
Stammzellentransplantation	<input type="checkbox"/>							
Antikörper/Immuntherapie	<input type="checkbox"/>							
Schmerztherapie	<input type="checkbox"/>							
Psychoonkologie	<input type="checkbox"/>							
andere (supportive) Therapie	<input type="checkbox"/>							

**Welche?**

Intention **N** = neoadjuvant **A** = adjuvant **K** = kurativ **P** = palliativ

**Untersuchungsanlaß:**

palliative Betreuung  Nachsorge  Therapie

Diagnostik  ärztl. Betreuung/onk. Beratung  Symptome

Zweitmeinung  Planung

**Allgemeiner Leistungszustand** (nach ECOG/Karnofsky u.a. (tumorspezifisch)

**Untersuchungen:**

Körperliche Untersuchungen  CT  Mammographie

Röntgen  Kernspintomographie (NMR)  Chirurgische Exploration

Labor  Szintigraphie  Histo-/Zytologie

Sonographie  PET

Doppler  Endoskopie

**Gesamtbeurteilung des Tumorstatus:**

Tumorfrei

Vollremission (Verschwinden des Tumors/Resttumors durch Radiatio und/oder Chemo)

Teilremission (Rückgang aller Tumormanifestationen um mind. 50%)

no change (Tumorrückgang < 50% oder Zunahme < 25%)

Progression (Tumorzunahme > 25% und/oder Fortschritt der Tumorerkrankung)

Beurteilung nicht möglich -> Grund:

**Tumorausbreitung:**

**T** = Tumornachweis; **K** = kein Tumornachweis; **R** = Rezidiv; **F** = fraglicher Befund

(Bitte die TU-Ausbreitung in )

und die Nachweisuntersuchungen in  eintragen!)

Primärtumor

regionäre LK

- Nachweisuntersuchung**
- KU** = Körperl. Untersuchung
  - RÖ** = Röntgen
  - LA** = Labor
  - SO** = Sonographie
  - DO** = Doppler
  - CT** = Computertomographie
  - NM** = Kernspintomographie
  - SZ** = Szintigraphie
  - PT** = Positronen-Emissions-Tomo.
  - EN** = Endoskopie
  - MA** = Mammographie
  - CH** = Chirur. Exploration
  - HI** = Histo-/Zytologie

Fern LK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Leber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hirn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pleura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Knochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nebenniere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Peritoneum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Milz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ovar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Knochenmark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tag	Monat	Jahr
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Andere, welche?

**Abweichungen von Leitlinien:**

ja  nein

Begründung:

**Interdisziplinäre Fallvorstellung durchgeführt:**

ja  nein

Begründung:

Version 6.0 Stand 03/07



DEUTSCHE  
KREBSGESELLSCHAFT e.V.



Arbeitsgemeinschaft  
Deutscher Tumorzentren



Deutsche  
Krebshilfe

Bogen 3  
**OPERATIVE  
THERAPIE**

**Mikroskopische Sicherung der Malignität vor Operation**

H = Ja, Histologie; Z = Ja, Zytologie; K = Keine mikroskopische Sicherung der Malignität; X = Unbekannt

**Operationen**

**Ziel: K = Kurativ; P = Palliativ; D = Diagnostisch**

	Tag	Monat	Jahr	Ziel
1.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	OPS-2006 <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Name des Operateurs: <input type="text"/>			
2.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	OPS-2006 <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Name des Operateurs: <input type="text"/>			
3.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	OPS-2006 <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Name des Operateurs: <input type="text"/>			
4.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	OPS-2006 <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Name des Operateurs: <input type="text"/>			
5.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	OPS-2006 <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Name des Operateurs: <input type="text"/>			

**Komplikationen** j/n

**Welche?**

Version 6.0 Stand 03/07

DEUTSCHE  
KREBSGESELLSCHAFT E.V.Arbeitsgemeinschaft  
Deutscher TumorzentrenDeutsche  
Krebshilfe

Bogen 4

# STRAHLEN THERAPIE

Zielgebiet/Seite	Applik.Art	
1 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<b>P</b> = Percutan (Tele/Brachytherapie) <b>K</b> = endokavitäre Kontakttherapie <b>I</b> = interstitielle Kontakttherapie <b>M</b> = Metabolische Th. (radionuclide) <b>A</b> = afterloading
2 <input type="text"/>	<input type="text"/>	
3 <input type="text"/>	<input type="text"/>	
4 <input type="text"/>	<input type="text"/>	

	Beginn	Ende				
	Tag	Monat	Jahr	Tag	Monat	Jahr
1	<input type="text"/>					
2	<input type="text"/>					
3	<input type="text"/>					
4	<input type="text"/>					

	Gesamtdosis (Gy/Gbq)
1	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>
4	<input type="text"/>

**Intention:** kurativ  palliativ  adjuvant  neoadjuvant

**Beendigung der Strahlentherapie**

Abbruch wegen Nebenwirkungen  reguläres Ende  Pat. verw. Therapie

**Nebenwirkungen nach CTC (Common Toxicity Criteria)**  
 (0 = keine; 1 = gering/leicht; 2 = mäßig/deutlich; 3 = stark/ausgeprägt; 4 = lebensbedrohlich; X = Grad der Nebenwirkungen unbekannt)

Laborwerte <input type="checkbox"/>	Gastrointestinaltrakt <input type="checkbox"/>	Herz/Kreislauf <input type="checkbox"/>	Lunge/Kehlkopf <input type="checkbox"/>
Niere/Blase <input type="checkbox"/>	Nervensystem <input type="checkbox"/>	Sinnesorgane <input type="checkbox"/>	Endokrines System <input type="checkbox"/>
Haut/Allergie <input type="checkbox"/>	Fieber/Infektion <input type="checkbox"/>	Allgemeinsymptome <input type="checkbox"/>	Allgemeinzustand <input type="checkbox"/>
			Sonstige <input type="checkbox"/>

Version 6.0 Stand 03/07



Bogen 5  
**SYSTEMISCHE  
THERAPIE**

Chemotherapie       Hormontherapie       Antikörper/ Immuntherapie

**Intention:**  kurativ       palliativ       adjuvant       neoadjuvant

**Protokoll:**       **Zyklen:** geplant  durchgeführt

Beginn 

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Substanzen	Dosisreduktion		Einzeldosis	Menge der Absolutdosis	Einheit
	Ja	Nein			
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Unterbrechung:** vom 

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

 bis 

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Gründe der Unterbrechung:**

**Beendigung der Systemischen Therapie:** Datum 

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

reguläres Ende       Abbruch wegen Nebenwirkungen       Patient verweigert Therapie

sonstige Gründe

**Erfolg:**  Vollremission       Teilremission       keine Änderung

Progression       nicht beurteilbar       unbekannt

**Nebenwirkungen:** Bitte WHO-Grade (0 - 4; X = unbekannt) eintragen!

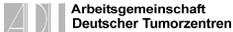
Hb <input type="text"/>	Leuko <input type="text"/>	Granuloz <input type="text"/>	Thrombo <input type="text"/>
GOT/GPT <input type="text"/>	AP <input type="text"/>	Schleimh. <input type="text"/>	Übelkeit <input type="text"/>
Kreatinin <input type="text"/>	Proteinurie <input type="text"/>	Hämaturie <input type="text"/>	Lunge <input type="text"/>
Haut <input type="text"/>	Haar <input type="text"/>	Infektionen <input type="text"/>	Herzrhythmus <input type="text"/>
Periph. Nerven <input type="text"/>	Obstipation <input type="text"/>	Schmerzen <input type="text"/>	Herzfunktion <input type="text"/>
Blutungen <input type="text"/>	Diarrhoe <input type="text"/>	Fieber <input type="text"/>	Perikarditis <input type="text"/>
Bilirubin <input type="text"/>	Harnstoff <input type="text"/>	Allergie <input type="text"/>	Bewußtsein <input type="text"/>

**WHO-Grade:**  
0 = Keine Nebenwirkungen, 1 = Geringe Nebenwirkungen, 2 = Allgemeinbefinden verschlechtert,  
3 = Unterbrechung notwendig, 4 = Stationäre Krankenhausbehandlung notwendig, X = Nebenwirkungen unbekannt

Gleichzeitig Strahlentherapie?  ja       nein

Version 6.0 Stand 03/07		Bogen 6							
 DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT E.V.	 Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren	 Deutsche Krebshilfe	<b>ABSCHLUSS DATEN</b>						
<b>Nachsorge abgeschlossen:</b>	<input type="checkbox"/>	Letzter Kontakt	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">Tag</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Monat</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Jahr</td> </tr> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">       </td> </tr> </table>	Tag	Monat	Jahr			
Tag	Monat	Jahr							
<b>Nachsorge abgebrochen:</b>	<input type="checkbox"/>	Letzter Kontakt	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">Tag</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Monat</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Jahr</td> </tr> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">       </td> </tr> </table>	Tag	Monat	Jahr			
Tag	Monat	Jahr							
Patient wünscht keine weitere Nachsorge	<input type="checkbox"/>								
Patient ist nicht mehr erschienen	<input type="checkbox"/>								
<b>Gesamtbeurteilung des Tumorstatus</b>									
<input type="checkbox"/> Tumorfrei <input type="checkbox"/> Vollremission ( Verschwinden des Tumors/Resttumors durch Radiatio und/oder Chemo) <input type="checkbox"/> Teilremission (Rückgang aller Tumormanifestationen um mindestens 50%) <input type="checkbox"/> no change (Tumorrückgang <50% oder Zunahme < 25%) <input type="checkbox"/> Progression (Tumorstadium >25% und/oder Fortschritt der Tumorerkrankung) <input type="checkbox"/> Beurteilung nicht möglich									
<b>Vitalstatus:</b>		Datum	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">Tag</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Monat</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Jahr</td> </tr> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">       </td> </tr> </table>	Tag	Monat	Jahr			
Tag	Monat	Jahr							
<b>Patient verstorben:</b>		Todesdatum	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">Tag</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Monat</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Jahr</td> </tr> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">   </td> <td style="width: 20px; text-align: center;">       </td> </tr> </table>	Tag	Monat	Jahr			
Tag	Monat	Jahr							
Todesursache tumorbedingt	<input type="checkbox"/>	fraglich	<input type="checkbox"/>						
andere Todesursache	<input type="checkbox"/>	unbekannt	<input type="checkbox"/>						
<b>Autopsie durchgeführt?</b>									
	<input type="checkbox"/>	J = Ja; N = Nein; X = Unbekannt							
_____	_____	_____	_____						
Datum	Unterschrift Arzt	Datum	Unterschrift Dokumentar/in						
Abschlussdaten			Seite 1/1						

Version 6.0 Stand 03/07



Bogen 7  
**AUTOPSIEDATEN**

Datum der Autopsie:

Tag		Monat		Jahr		
<input type="text"/>						

**TNM-Klassifikation** <sup>y</sup> <sup>r</sup> aT  ( <sup>m</sup> ) <sup>r</sup> aN  <sup>r</sup> aM

**Ann Arbor Klassifikation: Pathologisch**

Stadium <input type="text"/>	Extralymphatisch <input type="text"/>	Milz <input type="text"/>	Knochen <input type="text"/>	Knochenmark <input type="text"/>	Lunge <input type="text"/>	Leber <input type="text"/>	Gehirn <input type="text"/>	Pleura <input type="text"/>	Peritoneum <input type="text"/>	Nebenniere <input type="text"/>	Haut <input type="text"/>	Andere <input type="text"/>
1-4 = Stadium I-IV X = Unbekannt	K = Kein Befall E = Befall X = Unbekannt	N = Organe nicht befallen		B = Organe befallen			X = Unbekannt					

**Sonstige Klassifikation**  Stadium:

Bitte Klartext, falls nicht oben verschlüsselt

**Tumorhistologie**

Pathologisches Institut:

**Histologie** Datum: 

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

 G

Anzahl der untersuchten Lymphknoten  befallen

**Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa):**

L0 = keine Lymphgefäßinvasion  L1 = Lymphgefäßinvasion  LX = nicht beurteilbar

**Veneninvasion:**

VO = keine V.  V1 = mikroskopische V.  V2 = makroskopische V.  VX = nicht beurteilbar

**Tumorausbreitung:** T = Tumornachweis; K = kein Tumornachweis; R = Rezidiv; F = fraglicher Befund; X = unbekannt

(Bitte die TU-Ausbreitung in  eintragen!)

Primärtumor <input type="text"/>	regionäre LK <input type="text"/>	<b>Fernmetastasen:</b>		Fern LK <input type="text"/>	Knochen <input type="text"/>
		Lunge <input type="text"/>	Nebenniere <input type="text"/>		
		Leber <input type="text"/>	Peritoneum <input type="text"/>		
		Hirn <input type="text"/>	Milz <input type="text"/>		
		Pleura <input type="text"/>	Ovar <input type="text"/>		
		Haut <input type="text"/>	Knochenmark <input type="text"/>		

Andere, welche?

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift Arzt \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift Dokumentar/in \_\_\_\_\_

## 12 Literatur

1. Adami HO, Bergström R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer* 1985;55:643–7.
2. Adewuyi-Dalton R, Bradburn J. What Patient Information Doesn't Tell You: A Patient Evaluation of Breast Cancer Information Materials. Centre for Health Information Quality (CHIQ), Report Series 3. Winchester, UK 1998;10.
3. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:1473–8.
4. Adzersen KH, Eustachi A, Gerhard I. Stellungnahme zu Umwelt, Ernährung und Brustkrebs. Arbeitsgemeinschaft Naturheilkunde und Umweltmedizin (NATUM). *Frauenarzt* 1999;10:1233–9.
5. AGRE.E Collaborative group. Guideline development in Europe: an international comparison. The Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe Collaborative Group. *Int J Technol Assess Health* 2000;16:1039–49.
6. Albert US, Bock K, Duda VF, Hadji P, Hofmann W, Ramaswamy A et al. Der falsch-negative Befund der ultraschallgestützten Stanzbiopsie von Herdbefunden der Brust: Liefert die immunhistochemische Analyse mit dem Epithelial-Membrane-Antigen einen diagnostischen Zugewinn. *Acta Chir Austriaca* 2001;33:301.
7. Albert US, Koller M, Lorenz W, Schulz KD. Report über die Entwicklung der Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: Methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen. *Gesundh ökon Qual manag* 2002; in press.
8. Albert US, Kreienberg R, Schulz KD. Prävention und Brustkrebs-Früherkennung. *Der Onkologe* 2002;8:797–807.
9. Albert US, Nass-Griegoleit I, Davis E, Doherty J. Früherkennung von Brustkrebs – Der Hausarzt in der Pflicht. *Der Hausarzt* 2000;12:38–42.
10. Albert US, Schulz KD. Aktuelle Entwicklung der Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland und im internationalen Vergleich. *Der Onkologe* 2002;8:1040–52.
11. Albert US, Schulz KD. Leitlinien – Unterstützung oder Reglementierung ärztlicher Entscheidung? *Gynäkologie* 2002;35:1065–72.
12. Alexander FE, Anderson TJ, Brown, et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994;70:542.
13. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. 14 years follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *The Lancet* 1999;353:1903–8.
14. Allen DC. Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer. Berlin Heidelberg New York, Springer 2000;50–5.
15. Altenhofen L, Brech W, Brenner G, et al. Beurteilung klinischer Messgrößen des Qualitätsmanagements. Hrsg. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin. Gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. *ÄZQ* 2001.
16. American College of Radiology A. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS™), 3. ed. ed. Reston VA: American College of Radiology, 1998.
17. American College of Radiology A. ACR standard for performance of the ultrasound examination. Reston VA: American College of Radiology, 1998.
18. American Joint Committee on Cancer. Breast. (1997). In American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed., Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1997;171–80.

19. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. 1996;14:671–679. *J Clin Oncol* 1996;14:671–9.
20. Andersen J, Poulsen HS. Immunohistochemical oestrogen receptor determination in paraffinembedded tissue: prediction of response to hormonal treatment in advanced breast cancer. *Cancer* 1989;64:1901–8.
21. Anderson E, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE. Efficacy of Double Reading Mammograms in Breast Screening. *Clinical Radiology* 1994;49:248–51.
22. Anderson TJ. Breast cancer screening: principles and practicalities for histopathologists. *Rec Adv Histopathol* 1989;14:43–61.
23. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *Br Med J* 1991;297:943–8.
24. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: Updated results from the Malmö mammographic screening program. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:63–7.
25. Anonymus. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389–99.
26. Antinnen I, Pamilo M, Soiva M, Roiha M. Double Reading of Mammography Screening Films – One Radiologist or Two? *Clin Radiol* 1993;48:414–21.
27. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland., 3. Aktualisierte Auflage ed. Saarbrücken: Braun Druck, Riegelsbrg, 2002.
28. Arbeitskreis Konstanzprüfung. Konstanz- und Abnahmeprüfung für die Mammographie DIN 6868-7 und 6868-52. Beschluß der Sitzung des Arbeitskreises am 10.01.2000. Erlangen: Deutsche Röntgen-Gesellschaft, 2000.
29. Argyis C, Schön DA. Organisational learning. II. Theory, method, and practice. Reading, Mass.: Addison-Wesley 1996.
30. Armstrong JS, Davies JD. Laboratory handling of impalpable breast lesions: a review. *J Clin Pathol* 1991;44:89–93.
31. Ausschluß Mammadiagnostik. Beschluß der Sitzung des Ausschluß Mammadiagnostik der DRG vom 21.01.2000. Frankfurt: Deutsche Röntgengesellschaft, 2000.
32. Azavedo E, Svane G, Auer G. Stereotactic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non palpable lesions. *Lancet* 1989;1:1033–6.
33. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Leitlinien-IN-FO. Schriftenreihe der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung Bd.1. München: Zuckschwerdt:3-4 1999;1:3–4.
34. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Das DISCERN-Handbuch. Qualitätskriterien für Patienteninformationen über Behandlungsalternativen. Schriftenreihe der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung Bd.3. München: Zuckschwerdt 2000;3.
35. Baines CJ, Miller AB, Wall C, et al. Sensitivity and specificity of first screen mammography in the Canadian National Breast Screening Study: A preliminary report from five centers. *Radiology* 1986;160:295–8.
36. Baines CJ, To T. Changes in breast self examination behaviour achieved by 89,835 participants in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1990;66:570–6.
37. Baines CJ, Vidmar M, McKeow-Eyssen G, Tibishiriani R. Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the canadian national breast screening study. *Cancer* 1997;80:720–4.
38. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does This Patient have Breast Cancer? The Screening Clinical Breast Examination: Should it be done? How? *JAMA* 1999;282:1270–80.
39. Baxter N. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care. 2001update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164:1837–46.

40. Bässler R. Mamma. In: Pathologie Band 4, 2te ed., edited by Remmele W, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 1997.
41. Beam CA, Conant EF, Sickles EA, Guse C. The value of consensus reading in screening mammography. *Radiology* 1999;213:239–40.
42. Beam CA, Layde PM, Sullivan DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists. Findings from a national sample. *Arch Intern Med* 1996;156:209–13.
43. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 4th ed., New York: Oxford University Press 1994.
44. Beaulieu MD. Breast self-examination revisited. Shanghai Study. *Can Fam Physician*. 1998;44:57–8.
45. Bellach BM, Stein HE. Die Neue Gesundheitspolitik der Europäischen Union – Erfahrungen, Anforderungen, Perspektiven. Urban und Vogel; München 1999.
46. Bender HG, Schnurch HG, Beck L. Breast cancer detection: age-related significance of findings on physical exam and mammography. *Gynecol Oncol* 1988;1:166–75.
47. Berkowitz JE, Gatewood O, Goldblum LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990;174:199–210.
48. Berkvist L, Tabar L, Adami HO, Persson I, Bergström R. Mammographic parenchymal patterns in women receiving noncontraceptive estrogen treatment. *Am J Epidemiol* 1989;3:503–10.
49. Berlin L. The Missed Breast Cancer Redux: Time for Educating the Public about the Limitation of Mammography? *AJR* 2001;1131–3.
50. Bero L, Grilli R, Grimshaw J, Harvey E, Oxman A, Thomson M. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998;317:465–8.
51. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 1996;334:745–51.
52. Bick U. Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. *Radiologe* 1997;37:591–3.
53. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast screening trial. First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39–49 years at randomisation. *Cancer* 1997;80:2091–9.
54. Black N, Murphy M, McKnee M, Sanderson C, Askham J, Merta T. Consensus development methods: a review of best practice creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 1999;4:236–48.
55. Blanks RG, Wallis MG, Given-Wilson RM. Observer variability in cancer detection during routine repeat (incident) mammographic screening in a study of two versus one view mammography. *J Med Screen* 1999;6:152–8.
56. Blichert-Toft M, Dyreborg U, Bogh L, Kiaer H. Nonpalpable breast lesions: mammographic wire-guided biopsy and radiologic-histologic correlation. *World J Surg* 1982;6:119–25.
57. Bloomston M, D'Angelo P, Galliano D, Butler JJR, Dean R, Rosemurgy AS. One hundred consecutive advanced breast biopsy instrumentation procedures: complications, costs, and outcome. *Ann Surg Oncol* 1999;6:195–9.
58. Bobo J, Lee N, Thames S. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995–1998. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:976.
59. Bodai BI, Boyd B, Brown I, Wadley H, Zannis VJ, Holzmann M. Total cost comparison of 2 biopsy methods for nonpalpable breast lesions. *Am J Manag Care* 2001; 7:527–38.
60. Boulton M, Fitzpatrick R, Swinburn C. Qualitative research in health care: II. A structured review and evaluation of studies. *J Eval Clin Pract* 1996;2:171–9.

61. Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, Nasca P, Weinstein A, Caplan L. Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large case-control study. *Int J Epidemiol* 1997;26:915–23.
62. Boyd N, Martin L, Stone J, Greenberg C, Minkin S, Yaffe M. Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* 2001;3:314–21.
63. Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:488–96.
64. Böcker W, Meister P, Heitz PU, Breitfellner G, Baumann R, Helpap B et al. Leitlinien für die Pathologie – Anhang zu den Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening. 1997;18:71–88. Bericht der Arbeitsgruppe Pathologie der Europäischen Gemeinschaft. *Pathologie* 1997;18:71–88.
65. Bradburn J, Maher J, Adewuyi-Dalton R, Grunfeld E, Lancaster T, Mant D. Developing clinical trial protocols: the use of patient focus groups. *Psycho-Oncol* 1995;4:107–12.
66. Braendle W, Schulz KD. Hormone und Mammakarzinom: Konsensus-Meeting Berlin 1997. *Aktuelle Onkologie* 1998;100; München, Bern, Wien, New York, Zuckschwerdt.
67. Breast MRI Protocol. Study 6883 of the National Cancer Institute, Washington D.C., August 27, 1996. 1996.
68. Brekelmans CT, van Gorp JM, Peeters PH. Histopathology and growth of interval breast carcinoma. Characterisation of different subgroups. *Cancer* 1996;78:1220–8.
69. Brekelmans CT, Wester P, Faber JAJ, Peeters PH, Collette HJ. Age specific sensitivity and sojourn time in a breast cancer screening program (DOM) in the Netherlands: a comparison of different methods. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:68–71.
70. Brem RF, Behrmdt VS, Sanow L, Gatewood OM. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR* 1999; 172:1405–7.
71. Brennan F. Health informatics and community health: support for patients as collaborators in care. *Methods Inf Med* 1999;38:274–8.
72. Brisson J, Brisson B, Cote G, Maunsell E, Beruber S, Robert J. Tamoxifen and mammographic breast density. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000;9:911–5.
73. Broeders M, Ponti A, Perry N, Perry N. Summary table of key performance indicators. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C., Törnberg S, Schouten J. *European Guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition, Januar 2001, Luxembourg: Office for Official Publication of the European Communities* 2001.
74. Buchberger W, De Koekkoek-Doll P, Springer P, et al. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR* 1999;173:921–7.
75. Buiji-van der Wade T, Verkoojen H, Pijnappel R, Klinkenbijl J, Borel I, Peeters P, et al. Cost comparison between stereotactic large-core-needle biopsy versus surgical excision biopsy in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2001;37:1736–45.
76. Bundesamt. S. Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Dtl. Stuttgart. Metzler Poeschel 1997.
77. Bundesamt für Statistik. Todesursachenstatistik in Deutschland., Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4 ed. Stuttgart: Metzler Poeschel, 1997.
78. Bundesanzeiger. Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie) in der Fassung vom 26. April 1976, zuletzt geändert am 25. Mai 1994 §25 Abs2 und 3 SGB V. *Bundesanzeiger* 1994;160.
79. Bundesanzeiger. Bundesanzeiger der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungsrichtlinie) in der Fassung vom

- 26.4.1976 geändert am 21.6.2002, Bundesanzeiger Nr. 86 v. 5.10.2002. Dt Ärztebl 2002; 99:B2258–B2261.
80. Bundesärztekammer. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Dt Ärztebl 1997;94:A2154–A2155.
  81. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg). Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg) Leitlinien zur Qualitätssicherung der Magnetresonanztomographie. Dt Ärztebl 2000;39:2557–62.
  82. Bundesärztekammer KBH. Änderung der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie gemäß §135 Abs. 2, SGB 5 §135 Abs 2 SGB V, Anlage 3 BMV/EKV. Dt Ärztebl 2002;99:B738, A886–B742, A890.
  83. Burbank F. Stereotactic Breast Biopsy of Atypical Ductal Hyperplasia and Ductal Carcinoma in Situ lesions: Improved accuracy with directional, vacuumassisted biopsy. *Radiology* 1997;202:843–7.
  84. Burrell HC, Sibbering DM, Wilson A, Pinder SE, et al. Screening Intervall Breast Cancers: Mammographic Features and Prognostic Factors. *Radiology* 1996;199:811–7.
  85. Byrne C, Schairer C, Wolfe J. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1622–9.
  86. Cabana MD, Rand CS, Owe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458–65.
  87. Cady B, Michaelsen JS. The Life-Sparing Potential of Mammographic Screening. *Cancer* 2001;91:1699–703.
  88. Cangiarella J, Gross J, Symmans WF, Waisman J, et al. The incidence of positive margins with breast conserving therapy following mamotome biopsy for microcalcification. *J Surg Oncol* 2000;74:263–6.
  89. Caplan LS. Disparities in breast cancer screening: is it ethical? *Public Health Rev* 1997;25:31–41.
  90. Carter CL. Relation of tumor size, lymphnode status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 1998;63:81–7.
  91. Chare M, Fowers CI, O'Brien CJ, Dawson A. Image-guided core biopsy in patients with breast disease. *Br J Surg* 1996;83:1415–6.
  92. Charnock D, Sheppard S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Commun Health* 1999;53:105–11.
  93. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287:734–41.
  94. Chow C, Venzon O, Jones E, Premkumar A, O'Shaughnessy J, Zujewski J. Effect of tamoxifen on mammographic density. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention* 2000;9:917–21.
  95. Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Vourtsi A, Panoulis K, Kelekis D, Creatsas G. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002;9:110–6.
  96. Ciatto S, Roselli-del-Turco M, Catarzis M, et al. The diagnostic role of breast echography. *Radiol Med (Torino)* 1994;88:221.
  97. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2002;10:611–9.
  98. Colacurci N, Formaro F, deFranciscis P, Mele D, Palmero M, delVecchio W. Effect of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001;76:451–5.
  99. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338–43.
  100. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with bre-

- ast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713–27.
101. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59.
  102. Committee on Quality Assurance in Mammography W. Guidelines of the American College of Radiology. 1999.
  103. Council of Europe (Hrsg). Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practice. Recommendation Rec (2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum. Strasbourg Cedex: Council of Europe Publishing, 2002.
  104. Council of Europe. Recommendation NO. R (97) 17 on the development and implementation of quality improvement systems (QIS) in health care. Strasbourg: Council of Europe, 1997.
  105. Cretin S. Putting clinical guidelines into practice in: Margolis CZ, (1999). In: Cretin S. Implementing clinical practice guidelines. Chicago: AHA Press.
  106. Damascelli B, Frigerio LF, Lanocita R, Patelli G, et al. Stereotactic excisional breast biopsy performed by interventional radiologists using the advanced breast biopsy instrumentation system. *Br J Radiol* 1998;71:1003–111.
  107. Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy. *Pathologe* 1997;18:53–9.
  108. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH. Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Processes. Scott, Foresman and Company, USA 1975.
  109. Dempsey P, Rubin E. The roles of needle biopsy and periodic follow-up in the evaluation and diagnosis of breast lesions. *Semin Roentgenol* 1993;28:252–8.
  110. Dent DM, Kirkpatrick AE, Mc Googan E, Chetty U, Anderson TJ. Stereotaxic localization and aspiration cytology of impalpable breast lesions. *Clin Radiol* 1989;40:380–2.
  111. Denton ER, Field S. Just how valuable is double reporting in screening mammography? *Clin Radiol* 1997;52:466–8.
  112. Department of Health Medical Devices Directorate. Evaluation of specimen radiography cabinets: reports and guidance notes. Blue book (MDD/91/ 13) London: Department of Health 1991;1–33.
  113. Dershaw D, Eddens G, Liberman L, Deutch BM, Abramson AF. Sonographic and clinical findings in women with palpable breast disease and negative mammography. *Breast Dis* 1995;8:13.
  114. Desch CE, Benson AB, Smith PJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312.
  115. Deutsche Krebsgesellschaft. Koordination: Informationszentrum für klinische Studien (ISTO), in Qualitätssicherung in der Onkologie-Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen – Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. edited by Hermanek P, München Bern Wien New York, Zuckschwerdt Verlag 2000;124–63.
  116. Deutsche Röntgengesellschaft. Empfehlungen des Ausschusses Magnetresonanztomographie für Qualitätsanforderungen der MRT der Mamma. Jahresbericht 1995;43:59–61.
  117. Deutsche Röntgengesellschaft. Empfehlungen der DRG: Leitlinien Mammadiagnostik, Leitlinie Mammaintervention. 2002.
  118. Dey I. Qualitative research. A user-friendly guide for social scientists. Routledge, London, New York. 1993.

119. Die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998. 2002.
120. DISCERN-Online. DISCERN-Online – Qualitätskriterien für Patienteninformationen. 2002.
121. Dodd G, Fry K, Delany W. Pre-operative localization of occult carcinoma of the breast. In: Nealon TF. Management of the patient with cancer. Philadelphia: Saunders, 1965:88–113.
122. Dowlatshahi K, Yaremko ML, Kluskens LF, Jokich PM. Nonpalpable breast lesions: Findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991;185:639–40.
123. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146–51.
124. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast cancer disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258–65.
125. EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening – non-operative diagnosis. chap.6, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed., edited by Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities 2001;159–72.
126. EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening – open biopsy and resection specimens. chap.7, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed., edited by Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities 2001;173–211.
127. Eccles M, Clapp Z, Grimshaw J, Adams P, Higgins B, Purves I, et al. North of England evidence-based guidelines development project: methods of guideline development. *BMJ* 1996;312:760–6.
128. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403–10.
129. Elston CW, Ellis IO. *The Breast*. 3rd ed. London, Churchill Livingstone 1998.
130. Engel J, Ludwig S, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D. Cancer prevention and the contribution of cancer registries. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:331–9.
131. Engel J, Baumert J, Dirschedl P, Sauer H, Hölzel D. Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München. *Geburtsh Frauenheilk* 2000;60:155–64.
132. Engel J, Baumert J, Hölzel D. Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland – Zeit zum Handeln. *Radiologe* 2000;40:177–83.
133. Engel J, Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Hölzel D. Mammographie-Screening in Deutschland – kritische Anmerkungen zu dem geplanten Erprobungsmodell. *Onkologie* 1999;5:1111–5.
134. Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, et al. Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 2001;38:578–85.
135. Engel J, von Klot-Heydenfeldt S. Früherkennung des Mammakarzinoms in Deutschland wirkungslos? *Der Onkologe* 1999;5:933–4.
136. Entwistle VA, Sheldon TA, Sowden AJ, Warr IS. Supporting consumer involvement in decision making: what constitutes quality in consumer health information? *Int J Qual Health Care* 1996;8:425–37.
137. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Manual for clinical research and treatment in breast cancer. 4 ed. Almere, Netherlands, Excerpta Medica 2000.

138. Erel CT, Seyisoglu H, Sentürk ML, Akman C, Ersavasti G, Benian A, et al. Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1996;25:51–7.
139. European Commission. European guidelines for quality assurance in mammography screening. 3rd ed. Office for Official Publications of the European Communities 2001.
140. European Network of Cancer Registries (ENCR). Guidelines on confidentiality in populations-based cancer registration in the European Union, IACR, European Commission ed. Lyon, France: IACR, 2002:1–19.
141. Evans A. Hormone replacement therapy and mammographic screening. *Clin Radiol* 2002;57:563–4.
142. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597–603.
143. Extermann M, Balducci L, Lyman G. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:1709–17.
144. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:193–8.
145. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 2nd ed. EORTC Study Group on Quality of Life, Brussels 1999.
146. Fazenzy B, Muhm M, Berzlanovich A, Zielinski C, Marosi C. Informed consent and responsibility for patient education in oncology. Review of Austrian and German jurisprudence. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:92–9.
147. Feig SA. Strategies for improving sensitivity of screening mammography for women aged 40 to 49 years (Editorial). *JAMA* 1996;276:73–4.
148. Feinstein A. The architecture of clinical research. Saunders, Philadelphia 1985.
149. Ferzli GS, Hurwitz JB, Puza T, Van Vorst-Bilotti S. Advanced breast biopsy instrumentation: a critique. *J Am Coll Surg* 1997;185:145–51.
150. Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1026–33.
151. Fletcher SW, Black W, Harris R, et al. Report of the International Workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644–56.
152. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, et al. Body size indices and breast cancer risk before and after menopause. *Int J Cancer* 1996;67:181–6.
153. Frischbier HJ, Hoeffken W, Robra BP. Mammographie in der Krebsfrüherkennung. Enke, Stuttgart 1994.
154. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, et al. Randomised study of mammography screening – preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:49–56.
155. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and Benefits in Age Group 40–49 Years. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1997;22:49–51.
156. Gad A. Pathology in breast cancer screening: a 15year experience from a Swedish programme. In: Gad A, Rosselli del Turco M (eds). *Breast Cancer Screening in Europe*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1993;87–101.
157. Gail M, Constantino J. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:334–5.
158. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1829–46.
159. Gainsford C. Clear print guidelines. London: RNIB Publishing Operations, 2001.
160. Gajdos C, Levy M, Herman Z, Herman G, Bleiweiss IJ, Tartter PI. Complete removal of nonpalpable breast malignancies with a stereotactic percutaneous vacuum-assisted biopsy instrument. *J Am Coll Surg* 1999;189:237–40.

161. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:207–19.
162. Gallagher HS. Breast specimen radiography: obligatory, adjuvant and investigative. *Am J Clin Pathol* 1975;64:749–55.
163. Gastrin G, Miller AB, To T, et al. Incidence and mortality from breast cancer in the Mama Program for breast cancer screening in Finland, 1973–1986. *Cancer* 1994;21:68–74.
164. General Medical Council. Protecting patients, guiding doctors. Seeking patients consent: the ethical considerations. 2002.
165. Geraedts M, Selbmann HK, Ollenschläger G. Beurteilung der methodischen Qualität klinischer Messgrößen. *ZaeFQ* 2002;96:91–6.
166. Geraedts M, Selbmann H. Konzepte des Qualitätsmanagements. In: Rennen-Allhoff B SD. *Handbuch Pflegewissenschaften*. Weinheim: Juventa, 2000:707–23.
167. Gerardts M, Reiter A. Evaluation der Qualitätsindikatoren in der operativen Gynäkologie sowie Empfehlungen für die Modifikation des Erhebungsbogens und der Indikatoren. Düsseldorf: Heinrich Heine Universität, 2001.
168. Gesundheitsministerkonferenz. Patientenrechte in Deutschland heute. (72. Gesundheitsministerkonferenz Juni 1999). 1999.
169. Gillis CR, Hole D. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in west of Scotland. *BMJ* 1996;312:145–8.
170. Godolphin W, Towie A, McKendry R. Evaluation of the quality of patient information to support informed shared decision making. *Health Expect* 2001;4:235–42.
171. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817–27.
172. Goodwin J, Freemann J, Freemann D, Nattinger A. Geographic variations in breast cancer mortality: do higher rates imply elevated incidence or poorer survival. *Am J Public Health* 1998;88:458–60.
173. Gordon PB, Goldenberg SL, Chan NHL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer* 1995;76:626–30.
174. Gøtzsche PC, Olsen O. Is Screening for Breast Cancer with Mammography justifiable? *The Lancet* 2000;355:129–34.
175. Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340–2.
176. Grilli R, Magrini N, Penna G, Mura G, Liberati A. Practice guideline developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *The Lancet* 2000;355:103–6.
177. Grol R. Successes and failure in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001;39:1146–54.
178. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, et al. Optimal methods for guideline implementation: Conclusions from Leeds Castle meeting. *Med Care* 2001;39:1185–92.
179. Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors – which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:958–65.
180. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25–31.
181. Hargie O, Tourish D. *Handbook of Communication Audits for Organisations*. Routledge, London, GB 2000.
182. Harvey BJ, Miller AB, Baines C, Corey PN. Effect of breast self examination techniques on the risk of death from breast cancer. *Can Med J* 1997;157:1205–12.

183. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474–81.
184. Heimann C, Bernstein J, vandenBerg D, Ingles S, Salane M, Ursin G. Genetic determinants of mammographic density. *Breast Cancer Res* 4:R5. *Breast Cancer Res* 2002;4.
185. Hellriegel KP, Schulz KD. Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen. *Münch Med Wschr* 1996;138:99–101.
186. Helou A, Lorenz W, Ollenschläger G, Reinauer H, Schwartz FW. Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. *ZaeFQ* 2000;94:330–9.
187. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge IJH, et al. Benefit of Screening Mammography in Women Aged 40–49: A New Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:87–92.
188. Heywang-Köbrunner SH, Hynh AT, Viehweg P, Hanke W, Requardt H, Paprosch I. Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:876–81.
189. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Küchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast – accuracy, value, controversies, solutions. *Europ J Radiol* 1997;24:94–108.
190. Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Decker T, Böcker W. Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur J Radiol* 2003; in press.
191. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. *Bildgebende Mammadiagnostik.*, 2. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2003.
192. Heywang-Köbrunner SH. Planung der Deutschen Röntgengesellschaft und des Berufsverbandes zur Qualitätssicherung bei Mammographie. *Radiologe* 2001;41:352–8.
193. Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG, Boné B, Casselman J, Coulthard A, et al. International Investigation of breast MRI: results of a multicenter study (11 sites) concerning diagnostic parameters of contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Europ Radiol* 2001;11:531–46.
194. Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, et al. Minimally invasive stereotactic vacuum core breast biopsy. *Eur Radiol* 1998;8:377–85.
195. Hill D, White V, Jolley D, et al. Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-Analysis of studies investigating breast self examination and extent of disease in patients with breast cancer. *Br Med J* 1988;297:271–5.
196. Hoffmann-Goetz L, Clarke JN. Quality of breast cancer sites in the World Wide Web. *Can J Public Health* 2000;91:281–4.
197. Hoffrage U, Kurzenhäuser S, et al. Wie kann man die Bedeutung medizinischer Testbefunde besser verstehen und kommunizieren? *ZaeFQ* 2003;94:713–9.
198. Holland JC. *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press 1998.
199. Holmberg L, Ekblom A, Calle E, Mokdad A, Byers T. Breast cancer mortality in relation to self-reported use of breast self-examination. A cohort study of 450,000 women. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:137–40.
200. Horster D. „Der Apfel fällt nicht weit vom Stamm.“ Moral und Recht in der postchristlichen Moderne. Frankfurt: Suhrkamp-Verlag 1995.
201. Hunt KA SE. Effect of obesity on screening mammography: outcomes analysis of 88,356 consecutive examination. *AJR* 2002;174:1251–5.
202. Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, et al. Development, standardisation and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *Radiology* 1999;213:370.
203. International Agency Registries Cancer (IACR). *GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.*, Version 1 ed. Lyon: IACR Press, 2001.

204. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed of stereotactic breast biopsy: Improved reliability with 14-gauge directional, vacuumassisted biopsy. *Radiology* 1997;204:485–8.
205. Jackman RJ, Marzini FA Jr, Nowels KW. Percutaneous removal of benign mammographic lesions: comparison of automated large-core and directional vacuum-assisted stereotactic biopsy techniques. *AJR* 1998;171:1325–30.
206. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990;177:305.
207. Jadad AR, Haynes RB, Hunt D, Browman DP. The Internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *Can Med Assoc J* 2000;162:362–5.
208. Janda M, Obermaier A, Haidinger G, Waldhoer T, Tutuc C. Austrian women's attitudes toward and knowledge of breast self-examination. *J Cancer Educ* 2000;15:91–4.
209. Jasad RH, Bouton MS. Initial 300 consecutive stereotactic core-needle breast biopsies by a Surgical Group. *Am J Surg* 1994;168:533–7.
210. Jasienska G, Thune I. Lifestyle, hormones and risk of breast cancer. *BMJ* 2001;322:586–7.
211. Joensuu H, et al. Late mortality from pt1N0M0 breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:2183–9.
212. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations J. Primer on indicator development and application. Measuring quality in health care. Illinois: Oakbrooke Terrace, 1990.
213. Josley S, West M. Racial differences in breast cancer survival. *Cancer* 2000;88:114–23.
214. Kaiser's Permanente-Southern California (KPSC). Screening for breast cancer. Pasadena (CA): Kaiser's Permanente Southern California, 2001.
215. Kan L, Ollovotto I, Burhenne J. Standardized abnormal interpretation and cancer detection ratios to assess reading volume and reader performances in a breast screening program. *Radiology* 2000;215:563–7.
216. Kaste SC, Hudson MM, Jones DJ, Fryrear R, Greenwald CA, Fleming ID, et al. Breast masses in women treated for childhood cancer: incidence and screening guidelines. *Cancer* 1998;82:784–92.
217. Kaufmann Z, Garstin W, Hayes R, Michell MJ, Baum M. The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement therapy. *Clin Radiol* 1991; 43: 389–92.
218. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355:270–4.
219. Kerlikowske K, Barclay J. Outcomes of modern screening mammography. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:105–11.
220. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996;276:33–43.
221. Kerlikowske K, Salzman, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing Screening Mammography in Women Aged 70 to 79 Years. Impact on Life Expectancy and Cost-effectiveness. *JAMA* 1999;282:2156–63.
222. Kerr D. World summit against cancer for the new millennium. The Charter of Paris. *Ann Oncol* 2000;11:253–4.
223. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: Detection with screening US – diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207: 191–9.
224. Koller M, Lorenz W. Quality of life: A deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95:481–8.
225. Kopans DB. Review of stereotactic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions. *Radiology* 1993;189:665–9.

226. Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2002;45:223–33.
227. Kuhl CK, Schmutzler R, Leitner CC, et al. Breast MR screening in women with familial breast cancer (carriers of breast cancer susceptibility genes): preliminary results of the first and second screening round. *Radiology* 1999;213:455.
228. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe HH, et al (Hrsg). *Lehrbuch Evidenzbasierter Medizin in Klinik und Praxis*. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2000.
229. La Raja RP, Saber AA, Sickles A. Early experience in the use of the Advanced Breast Biopsy Instrumentation: a report of one hundred twenty-seven patients. *Surgery* 1999;125:380–4.
230. Lancaster JM, Carney ME, Futreal PA. BRCA 1 and 2 – A genetic link to familial breast and ovarian cancer. *Medscape Womens Health* 1997;2:7.
231. Lash TL, Silliman RA, Guadagnoli E, Mor EV. The effect of less than definitive care on breast carcinoma recurrence and mortality. *Cancer* 2000;89:1739–47.
232. Laya MB, Callagher JC, Schreiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196:433–7.
233. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:643–9.
234. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al. The independent associations of parity, age at first full-term pregnancy and duration of breast feeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 2002;42:963–73.
235. Leach M. Assessing contrast enhanced MRI as a method of screening women at genetic risk of breast cancer: study design, methodology and analysis. *Proc ISMRM* 1998;226.
236. Leibman AJ, Frager D, Choi P. Experience with breast biopsies using the Advanced Breast Biopsy Instrumentation system. *AJR* 1999;172:1409–12.
237. Leivo T, Salminen T, Sintonen H, et al. Incremental cost-effectiveness of double-reading mammograms. *Breast Cancer Res Treat* 1999;54:261–7.
238. Lendvai-Viragh K, Ritzkowsky D. Änderung des Drüsenkörpers der Mammae nach Hormontherapie. *Akt Radiol* 1994;4:264–7.
239. Lerch M, Diercks ML. DISCERN: Ein Weg zu mehr Qualität bei Gesundheitsinformation. *ZaeFQ* 2000;94:779–80.
240. Levin F, Lucchini F, La Vecchia C, Negri E. Trends in Mortality from Cancer in the European Union, 1955–1994. *Lancet* 1999;354:742.
241. Lewin K. *Feldtheorie in den Sozialwissenschaften*. Huber, Bern 1963.
242. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. Stereotaxic core biopsy of impalpable spiculated breast masses. *AJR* 1995;165:551–4.
243. Liberman L, Gougoutas CA, Zakoeski MF, La Trenta LR, Abramson AF, Morris EA, et al. Calcifications highly suggestive of malignancy: comparison of breast biopsy methods. *AJR* 2001;177:165–72.
244. Liberman L, Sama M. Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *AJR* 2000;175:53–8.
245. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, et al. Calcification retrieval at stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology* 1998;208:251–60.
246. Linden M, Gothe H, Ryser M. Information the family physician gives his patient to take home. Utilization, contents and origin of printed information. *MMW Fortschr Med* 1999;141:30–3.
247. Lindfors KK, Rosenquist CJ. Needle core biopsy guided with mammography: A study of cost-effectiveness. *Radiology* 1994;190:217–22.
248. Linver MN, Paster SB. Mammography outcomes in a practice setting by age: prognostic factors, sensitivity, and positive biopsy rate. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:113–7.

249. Lofgren M, Andersson I, Lindholm K. Stereotactic fin-needle aspiration for cytologic diagnosis of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1990;154:1191–5.
250. Lohr KN. The quality of practice guidelines and the quality of health care. Guidelines in health care. Report of a WHO Conference January 1997. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, 1998.
251. London SJ, Connelly JL, Schnitt SJ, et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267:941–4.
252. Longnecker MP. Alcohol consumption in relation to risk of breast cancer: meta analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994;5:73–82.
253. Lorenz W. Outcome: Definition and methods of evaluation. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS et al (eds) *Surgical research. Basic principles and clinical practice*, 3rd ed. Springer, New York 1998;513.
254. Lorenz W, Koller M. Empirically-based concepts of outcome and quality of life in medicine. In: Gimmler A, Ch.Lenk, G.Aumüller (editors). *Health and quality of life. Philosophical, medical and cultural aspects*. Münster: LIT-Verlag 2002.
255. Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gangjour A, Helou A, et al. *Das Leitlinien Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin*. ZaeFO95:1–84.
256. Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, Nies C. Second step: Testing – Outcome measurements. *World J Surg* 1999;23:768.
257. Lundström E, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001;4:42–8.
258. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Soderqvist G, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:722.
259. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:348–52.
260. Madjar H. *Kursbuch Mammasonographie*. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1999.
261. Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, Oberstein A, Prömpeler HJ, Pfeleiderer A. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:185–90.
262. Madjar H, Mundinger A, Lattermann U, Gufler H, Prömpeler HJ. Phantomuntersuchungen von Ultraschallgeräten zur Qualitätsverbesserung in der Mammadiagnostik. *Ultraschall in Med* 1996;17:85–95.
263. Madjar H, Rickard M, Jellins J, Otto R. IBUS Guidelines for the Ultrasonic Examination of the Breast. *Eur J Ultrasound* 1999;9:99–102.
264. Madjar H, Sauerbrei W, Prömpeler HJ, Wolfarth R, Gufler H. Color doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions. *Gynecol Oncol* 1997;64:392–403.
265. Madjar H. Mehrstufenkonzept AK Mammasonographie DEGUM. *Ultraschall in Med* 2002;23:62–3.
266. Mansour E, Gray R, Shatila A, Tormey D, Cooper M, Osborne C, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten year analysis – an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:3486–92.
267. Margolis CZ. Methodology matters VII. Clinical practice guidelines: methodological considerations. *Int J Qual Health Care* 1997;9:303–6.
268. Marks J, Goldberg D, Hilier V. Determinants of the ability of general practitioners to detect psychiatric illness. *Psychol Med* 1979;9:337–53.
269. Martin DK, McKneally MF. Qualitative research. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS, McPeck B, Spitzer WO., eds. *Surgical research. Basic principles and clinical practice*. New York: Springer 1998;235–41.

270. Marugg RC, van der Mooren MJ, Hendriks JH, Rolland R, Ruijs S. Mammographic changes in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Eur Radiol* 1997;7:749–55.
271. Maskarinec G, Meng L, Ursin G. Ethnic differences in mammographic densities. *Int J Epidemiol* 2001;30:959–65.
272. Matthews BD, Williams GB. Initial experience with the advanced breast biopsy instrumentation system. *Am J Surg* 1999;177:97–101.
273. McCredie M, Paul C, Skegg DC, Williams S. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 1998;76:182–8.
274. McNicholas M, Heneghan JP, Milner MH, Tunney T, Hourihane JB, MacErlaine DP. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *Am J Roentgenol* 1994;163:311–5.
275. medCERTAIN-Projekt. medCERTAIN-Projekt. 2002.
276. Meyer JE, Smith DN, Di Piro PJ, et al. Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device. *Radiology* 1997;204: 575–6.
277. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. Large core needle biopsy: nonmalignant breast abnormalities evaluated with surgical excision or repeat core biopsy. *Radiology* 1998;206:717–9.
278. Miller B E. Breast cancer risk assessment in patients seen in a gynecology-oncology clinic. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:389–93.
279. Miller AB, To T, Baines CB, et al. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:37–41.
280. Miller J, Petrie J. Development of practice guidelines. *The Lancet* 2000;355:82–3.
281. Minckwitz von G, Brunnert K, Costa S, Friedrichs K, Gerber B, Harbeck N, et al. Evidenzbasierte Empfehlung zur Primärbehandlung von Mammakarzinomen. Der Konsensus der AGO-Organisationskommission „Mamma“. *Zentralbl Gynäkol* 2002;124: 293–303.
282. Minckwitz von G, Costa S, Brunnert K, Dall P, Nitz U, Diel I, et al. Evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung von lokoregionär und fernmetastasierten Mammakarzinom. Konsensus der AGO-Organisationskommission „Mamma“. *Zentralbl Gynäkol* 2002;124:282.
283. Morris J, et al. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res* 1998; 7:85–91.
284. Mühlhäuser I, et al. Mammographic-Screening: Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz als Grundlage der Kommunikation mit der Frau. *ZaeFQ* 2000;94:721–31.
285. Müller-Schimpfle M OKCC. Einfluss von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie. *Radiologe* 1997;37:718–25.
286. Nass-Griegoleit I, et al. Brustkrebs-Früherkennung – Ältere Frauen verstärkt zur Teilnahme an der Untersuchung motivieren. *Frauenarzt* 2002;43:257–60.
287. National Breast Cancer Centre R. Risk factors for breast cancer: a guide for general practitioners, Australia. 1997.
288. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1973–1997. 2000.
289. National Cancer Institute. PDQ Prevention of breast cancer. 1999.
290. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guideline for the management of early breast cancer, second edition ed. Commonwealth of Australia, 2001.
291. NHS Breast Screening Programme. Guidelines for Cytology Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening: Report by Cytology Sub-Group of the National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology. NHSBSP Publication 1993;22.

292. NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (vol NHSBSP Publication No. 50). Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes 2001.
293. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973–8.
294. Nyström L. How effective is screening for breast cancer?: Reduction in mortality should not be the only marker of success. *BMJ* 2000;321:647–8.
295. O’Conner A, Rostom A, Fiset V, Tetroe J, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H, et al. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *BMJ* 1999;319:731–40.
296. O’Connor AM, Griffiths CJ, Underwood MR, Eldridge S. Can postal prompts from general practitioners improve the uptake of breast screening? A randomised controlled trial in one east London general practice. *J Med Screen* 1998;5:49–52.
297. O’Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wol C, Rochard F, et al. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:96–8.
298. O’Malley MS, Fletcher SW. Screening for breast cancer with breast self-examination: A critical review. *J Am Med Assoc* 1987;257:2197–203.
299. Oktay JS. Psychosocial aspects of breast cancer. *Lippincott’s Prim Care Pract* 1998;2:149–59.
300. Ollenschläger G. Qualitätssicherung in der Medizin – wem nützt das? *Med Klin Wochenschr* 2000;95:536–8.
301. Orel SG, Schnall MD, Newman RW, Powell CM, Torosian MH, Rosato EF. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology* 1994;193:97–102.
302. Organising Committee and Collaborators. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years. *Int J Cancer* 1996;68:693–9.
303. Ottawa Charter for Health Promotion. Ottawa Charter for Health Promotion. 1986.
304. Otten J, van Deyck J, Peer P, et al. Long-term breast cancer screening in Nijmegen, the Netherlands: The nine rounds from 1975–1992. *J Epidemiol Commun Health* 1996;50:353–8.
305. Palmieri C. Breast Cancer Screening: Screening has to be combined with good surgical and oncological services. *BMJ* 2000;321:567.
306. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193:359–64.
307. Parker SH, Jobe WE. *Percutaneous Breast Biopsy*. Raven Press New York (Eds) 1993.
308. Parker SH, Klaus AJ, McWey PJ, et al. Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a handheld device. *AJR* 2001.
309. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403–7.
310. Paul C, Skegg DC, Spears G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1990;46:366–73.
311. Pearlstone DP, Pearlstone MM, Vassilopoulou-Sellin R, Singletary SE. Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:208–17.
312. Peer P, Holland R, Hendriks J, Mravunac M, Verbeek A. Age-Specific Effectiveness of The Nijmegen Population-Based Breast Cancer-Screening Program: Assessment of Early Indicators of Screening Effectiveness. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:436–41.
313. Peer P, van Dijck J, Hendriks J, et al. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 1993;71:3547–51.
314. Peeters P, Verbeek A, Hendriks J, Holland R, Mravunac M, Vooijs GP. The occurrence of interval cancers in the Nijmegen screening programme. *Br J Cancer* 1989;59:929–32.

315. Perleth M. Bewertung von Leitlinien für die klinische Praxis. In: Perleth M., Antes G (Hrsg) Evidenzbasierte Medizin – Wissenschaft im Praxisalltag. (1998) München, MMV Medizin Verlag 1998;66–74.
316. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. European Communities Publication, Luxembourg 2001;3rd Edition.
317. Perry NM. Quality assurance in the diagnosis of breast disease (EUSOMA Working Party). *Eur J Cancer* 2001;37:159–72.
318. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimes on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997;15:3201–7.
319. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390–5.
320. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at age 20–69 years. *Lancet* 2000;355:1822.
321. Pfaff H, Klein J. Organisationsentwicklung im Gesundheitswesen. *Med Klin* 2002;97:309–15.
322. Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, Lange RC, Carter D, Tocine I. Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy. *AJR* 2000;175:1047–50.
323. Philpotts LE, Shaheen N, Carter D. Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun. *AJR* 1999;172:683–7.
324. Pilote L, Tager IB. Outcomes research in the development and evaluation of practice guidelines. *BMC Health Serv Res* 2002;2:7.
325. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 study. *Cancer* 1998;82:678–88.
326. Pisano ED, Fajaro LL, Sneige N, et al. RDOG 5: Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Sonographically and Stereotactically – guided Fine Needle Aspiration for Nonpalpable Lesion. *Radiology* 1999;213:289.
327. Poilpot S, Sebastien C, Buffet M, Akker M, Kujas A, Villet R. Stereotactic excisional nonpalpable breast lesions using the advanced breast biopsy instrumentation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:142–7.
328. Portincasa G, Lucci E, Navarra GG, Donato S, Parpanesi R, Garcea D. Initial experience with breast biopsy utilizing the Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI). *J Surg Oncol* 2000;74:201–3.
329. Potterton AJ, Peakman DH, Young IR. Ultrasound demonstration of small breast cancers detected by mammographic screening. *Clin. Radiol.* 1994;49:808–13.
330. Prentice R, Thompson D, Clifford C, Gorbach S, Goldin B, Byar D. Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:129–34.
331. Prout MN. Breast cancer risk reduction: what do we know and where should we go? *Medscape Womens Health* 2000;5.
332. Rand T, Heytmanek G, Seifert M, Wunderbaldinger P, Kreuzer S, Schneider B, et al. Mammography in women undergoing hormone replacement therapy: possible effects revealed at routine examination. *Acta Radiol* 1997;38:228–31.
333. Rebner M, Chesbrough R, Gregory N. Initial experience with the advanced breast biopsy instrumentation device. *AJR* 1999;173:221–6.
334. Reinauer H. Entwicklung und Implementierung von ärztlichen Leitlinien im Gesundheitswesen. *Diabetes und Stoffwechsel* 2001;10:213–8.
335. Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score. (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologie* 1987;8:138–40.

336. Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis CL. Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *AJR* 1998;171:611–3.
337. Reynolds P, Hurley S, Torres M, Jackson J, Boyd P, Chen V. Use of coping strategies and breast cancer survival: result from the black/white cancer survival study. *Am J Epidemiol* 2000;152:940–9.
338. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistic Review, 1973–1996. National Cancer Institute. Bethesda, Maryland, USA 1999.
339. Rimer B, Bluman LG. The psychosocial consequences of mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2002;22:131–8.
340. Rissanen T, Pamilo M, Suramo I. Ultrasonography as a guidance method in the evaluation of mammographically detected nonpalpable breast lesions of suspected malignancy. *Acta Radiologica* 1998;39:292–7.
341. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990;335:241–6.
342. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 1998;16:1642–9.
343. Rogers EM. Innovativeness and adopter categories. In: *Diffusion of Innovations*. Free Press, San Francisco 1995.
344. Rosen P, Synder S, Robbins G. Specimen radiography for nonpalpable breast lesions found by mammography: procedures and results. *Cancer* 1974;34:2028–33.
345. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 1st ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997.
346. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. A long term follow-up study of survival in stage I and stage II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:355–66.
347. Rosen PP, Oberman HA. *Tumors of the mammary gland (vol Fasc.7)*. 3rd ser.ed. Washington D.C., AFIP 1993.
348. Royal New Zealand College of General Practitioners (RNZCGP). Early detection of breast cancer. 1999. Wellington, New Zealand: 1999:1–61.
349. Rubin E, Mennemeyer S, Desmned R, Urist M, Waterbor J, Hersin M et al. Reducing the Cost of Diagnosis of Breast Carcinoma. *Cancer* 2001;91:324–32.
350. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. 2001;Bd. I; Bd. II:11;47–45;96.
351. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Joston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 1995;345:1265–70.
352. Sarfati MR, Fox KA, Warneke JA. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: an analysis of 258 consecutive aspirates. *Am J Surg* 1994;168:529–31.
353. Schmidt RA, Newstead GM, Linver MN, Winkler MA, Metz CE, Nishikawa RM. Mammographic Screening Sensitivity of General Radiologists: Effect of Double Reading. *Radiology* 1998;209:392.
354. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746–51.
355. Schnitt SJ, Wang HH. Histologic sampling of grossly benign breast biopsies: how much is enough? *Am J Surg Pathol* 1989;13:505–12.
356. Schreer I, Frischbier HJ. Breast Cancer Screening Projects: Results. In: *Radiological Diagnosis of Breast Disease*, ed.: M. Friedrich, E.A. Sickles 1997;333–46.
357. Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Lang N, Bautz W. Mammographisch/ stereotaktisch gezielte Vakuum-/Exzisionsbiopsie. *Radiologe* 2001;41:379–84.
358. Schulz-Wendtland R, Bauer M, Auer M, Krämer S, Büttner A, Lang N. Stereotaxie – Eine Methode zur Punktion, Stanzbiopsie und Markierung kleinster mammographischer Herdbefunde. *Gyn Prax* 1994;18:505–18.

359. Schulz-Wendtland R, Krämer S, Döinghaus K, Säbel M, Lang N, Bautz W. Die Bedeutung der Röntgen-Mammographie für das Mammakarzinom-Screening. *Röntgenpraxis* 1997;50:103–9.
360. Schulz-Wendtland R, Krämer S, Mitze M, Klammer J, Döinghaus K, Lang N, et al. Mammographische und histologische Größenausdehnung intraduktaler Karzinome der Brust im Vergleich. *RöFo* 1997;166:38.
361. Schulz KD. Ärztlich Konzertierte Aktion und 10 Punkte-Programm zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *ZaeFQ* 2000;94:421–2.
362. Schulz KD, Albert US. Konzertierte Aktion zur Brust-Früherkennung in Deutschland – Patientinnenrechte Brustkrebs. *J Menopause* 2001;4:34–5.
363. Schulz KD, Duda VF, Schreer I, Heywang-Köbrunner SH. Möglichkeiten der Brustkrebs-Früherkennung. *Gynäkologe* 1997;30:631–6.
364. Schulz KD, Kreienberg R, Albert US, Fischer R. Konzertierte Aktion zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Forum Dt Krebs Ges* 2001;6:21–5.
365. Schulz KD, Kreienberg R, Fischer R, Albert US, (Hrsg). Manual I und II zur Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. 2002.
366. Scottish Intercollegiate Guideline Network. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. Edinburgh: SIGN Publication, 1999.
367. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SCTN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Breast cancer in women. A national clinical guideline., no 29 ed. Edinburgh (Scotland), SIGN publication, 1998:1–64.
368. Segura JM, Castells X, Casamitjana M, Macia F, Ferrer F. Utilization of screening mammography as a preventive practice prior to initiating a population-based breast screening program. *J Clin Epidemiol* 2000;53:595–603.
369. Seltzer MH. The significance of breast complaints as correlated with age and breast cancer. *Am Surg* 1992;58:413–7.
370. Semiglazov VF, Moiseenko VM, Manikhas AG, et al. Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer. *Vopr Onkol* 1999;45:265–71.
371. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer: The Russian Federation / World Health Organisation Study. *Eur J Cancer* 1993;29:2039–46.
372. Sendag F, Terek M, Özenser K, Öztekin K, Bilgin O, Memis A. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001;76:445–50.
373. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer susceptibility genes? *Am J Hum Genet* 1997;60:486–95.
374. Shapiro S. Periodic Screening for Breast Cancer: The HIP Randomized Controlled Trial. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:27–30.
375. Shapiro S, Venet W, Strax P, Voenet L. Periodic Screening for Breast Cancer: the Health Insurance Plan Project and its Sequelae 1963–1986. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1988.
376. Sheppard S, Charnock D, Gann B. Helping Patients access high quality health information. *BMJ* 1999;319:764–6.
377. Sheth D, Wesen CA, Schroder D. The Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI) experience at a community hospital. *Am Surg* 1999;65:726–30.
378. Sickles EA. Breast Cancer Screening Outcomes in Women Ages 40–49: Clinical Experience With Service Screening Using Modern Mammography. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:99–104.

379. Sieber WJ, Kaplan RM. Informed adherence: the need for shared medical decision making. *Control Clin Trials* 2000;21:233–40.
380. Simon JR, Kalbhen CL, Cooper RA, Flisak ME. Accuracy and complication rates of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy: initial results. *Radiology* 2000;215:694–7.
381. Sittek H, Linsmeier E, Perlet C, et al. Preoperative marking and biopsy of nonpalpable breast lesions with a guidance system for the open Magnetom. *Radiologe* 2000;40:1098–105.
382. Slattery M. Does an Apple a Day Keep Breast Cancer Away? *JAMA* 2001;285:799–801.
383. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. [Guidelines for pathology – supplement to European guidelines for quality assurance in mammography screening. Report by the Pathology Working Group of the European Community]. *Pathologie* 1997;18:71–88.
384. Sloane JP, Böcker W, Holland R, et al. Leitlinien für die Pathologie – Anhang zu den Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening. *Pathologie* 1997;18:71–88.
385. Smart CR, Byrne C, Smith RA. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997;47:134–49.
386. Smathers RL. Advanced breast biopsy instrumentation device: Percentages of lesion and surrounding tissue removed. *AJR* 2000;175:801–3.
387. Smith-Warner SA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535–40.
388. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yuan SS, et al. Intake of Fruit and Vegetables and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2001;285:769–76.
389. Snead D, Bell JA, Dixon AR, Nicholson RI, Elston CW, Blamey RW et al. Methodology of immunohistological detection of oestrogen receptor in human breast carcinoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: a comparison with frozen section methodology. *23:233238. Histopathology* 1993;23:233–8.
390. Sobin L, Wittekind C. UICC. TNM Classification of malignant tumours, 6th ed. ed. New York: A. John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2002:131–41.
391. Solberg LI. Guideline implementation: What the literature does not tell us. *J Qual Improv* 2000;26:525–37.
392. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2002;41:171–5.
393. Stabenow R, Eisinger B. *Brustkrebs.*, 1 ed. Berlin: Medialis, 2001.
394. Stegers CM. Patientenaufklärung und der Grundsatz „primum nil nocere“ bei therapeutischen Alternativen. 2002.
395. Sterns EE, Zee B. Mammographic density changes in perimenopausal and postmenopausal women: is effect of hormone replacement therapy predictable? *Breast Cancer Res* 2000;59:125–32.
396. Stomper OC, Van Voorhis BJ, Ravnikar VA, Meyer JE. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990;174:487–90.
397. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Tumor development, histology and grade of breast cancers: Prognosis and progression. *Int J Cancer* 1996;66:413–4.
398. Tabar L, Fagerberg G, Day NE, et al. What is the optimal interval between mammographic screening examinations? – An analysis based in the latest results of the Swedish Two County breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547–51.
399. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995;75:2507–17.

400. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. 1999; 5: 199–204. *Swiss Surg* 1999;5:199–204.
401. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen M-F, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials. *Cancer* 2001;91:1742–31.
402. Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Borsa L, et al. The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *Eur J Cancer* 1996;32A:303–10.
403. Tartert P, Gajdos C, Rosenbaum-Smith S, Estabrook A, Rademaker A. The prognostic significance of Gail model risk factors for women with breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:11–5.
404. Thomas D, Gao D, Ray R, Wang W, Allison C, Chen F, et al. Randomized trial of breast-self-examination in Shanghai: Final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:000.
405. Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:355–65.
406. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1269–75.
407. Thurfjell EL, Lindgren JA. Breast cancer survival rates with mammographic screening: similar favorable survival rates for women younger and those older 50 years. *Radiology* 1996;201:421–6.
408. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Breast Cancer. Recommendation and Rationale, vol. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Rockville (MD): 2002:–9p.
409. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. 16 years mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast cancer. *Lancet* 1999;353:1090–114.
410. Vang J. The consensus development conference and the European experience. *Int J Technol Assess* 1986;2:65–76.
411. Wagner G, Hermanek P, Wittekind C, Sinn HP. Organspezifische Tumordokumentation. 30 Mammakarzinom. (2). AWMF. Ref Type: Internet Communication. Deutsche Krebsgesellschaft 2001.
412. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2776–8.
413. Warner E, Lockwood G, Trichler D, Boyd N. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a metaanalysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev* 1992;16:67–72.
414. Weinstein JN. The Missing Piece: Embracing Shared Decision Making to Reform Health Care. *Spine* 2000;25:1–4.
415. Welch HG. Informed Choices in Cancer Screening. *JAMA* 2002;285:2750–60.
416. Welch HG, Fisher ES. Diagnostic testing following screening mammography in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1389–92.
417. Wensing M, et al. Implementing guidelines and innovations in general practice: Which interventions are effective? An office system for organizing preventive services. *Br J Gen Pract* 1998;48:991–7.
418. WHO. Histological typing of breast tumours. WHO, 2nd. ed. Geneva 1981.
419. WHO. Health for all in the 21st century. Geneva: WHO, 2002.
420. WHO. National Cancer Control Programms: Policies and managerial Guidelines, 2nd ed. Geneva, Italy: Health and Development Networks (HDN), 2002.
421. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1269–75.
422. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation. WHO Public Health Paper 1968;34:345.

423. Winzer KJ, Filimonow S, Guski H, et al. The ABBI System as a possibility for evaluation non-palpable lesions. *Zentralbl Chir* 1998;123:57–62.
424. Wolfe JN. A study of breast parenchyma by mammography in the normal woman and those with benign and malignant disease of the breast. *Radiology* 89:201. *Radiology* 1967;89:201–5.
425. Won B, Jackson VP, Lazaridis CL, Reynolds HE. Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease. *AJR* 1999;173:227–9.
426. Woodman C, Threlfall Ag, Boggis C, Prior P. Is the three year breast screening interval too long? Occurrence of interval cancers in NHS breast screening programm's north western region. *Br Med J* 1995;310:224–6.
427. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA1, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088–90.
428. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research Expert Panel, Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research; Washington, DC, USA 1997.
429. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:529–34.
430. Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference [see comments]. *Cancer* 1999;86:2436–46.
431. Young KC, Wallis MG, Blanks RG, Moss SM. Influence of number of views and mammographic film density on the detection of invasive cancers: result from the NHS Breast Screening Programme. *Br J Radiol* 1997;70:482–8.
432. Zannis VJ, Aliano KM. The evolving practice pattern of the breast surgeon with disappearance if open biopsy for nonpalpable lesions. *Am J Surg* 2002;176:525–8.