

Aus dem interdisziplinärem Brustzentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Realisierung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen
im Versorgungsalltag von Mammakarzinom-Patientinnen
des Brustzentrums der Charité Berlin**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Gruber

aus Wriezen

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Schneider, M.P.H.
 2. Prof. Dr. med. U. Bick
 3. Prof. Dr. I. Schreer

Datum der Promotion: 24.02.2012

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	I
II.	Abkürzungsverzeichnis.....	V
III.	Tabellenverzeichnis.....	VI
IV.	Abbildungsverzeichnis.....	VII
1.	Einleitung.....	1
1.1.	Das Mammakarzinom.....	1
1.1.1.	Definition, Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.2.	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms.....	3
1.2.1.	Radiotherapie des duktales Carcinoma in situ (DCIS).....	3
1.2.2.	Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie eines invasiven Karzinoms.....	3
1.2.3.	Technik und Dosis der Gesamtbrustbestrahlung.....	4
1.2.4.	Radiotherapie nach Mastektomie.....	5
1.2.5.	Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses.....	5
1.2.6.	Radiotherapie des lokal weit fortgeschrittenen Tumors und bei primärer Inoperabilität.....	6
1.3.	Brustzentren.....	7
1.3.1.	Definition, Hintergrund und funktionelles Konzept.....	7
1.3.2.	Die multidisziplinäre Tumorkonferenz.....	8
1.4.	Versorgungsforschung.....	10
1.4.1.	Definition und Ziele.....	10
1.4.2.	Aktueller Forschungsbedarf.....	10
1.5.	Ziel der Arbeit.....	12
1.5.1.	Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen der Arbeit.....	12
2.	Methodik der Untersuchung.....	14
2.1.	Studiendesign.....	14
2.1.1.	Definition des Untersuchungszeitraums und des Settings.....	14
2.2.	Definition der Studienpopulation.....	15
2.2.1.	Einschlusskriterien.....	15
2.2.2.	Ausschlusskriterien.....	15
2.3.	Erhebungsdaten.....	16
2.4.	Erhebungsinstrumente.....	17

2.4.1.	Digitale Patientendaten und Krankenakten	17
2.4.2.	Nachsorgeanschreiben an weiterbehandelnde Praxen.....	17
2.4.3.	Telefoninterviews	18
2.4.4.	Nachsorgeanschreiben an radiotherapeutische Einrichtungen	18
2.5.	Datenerfassung und Datenauswertung.....	19
2.5.1.	Dateneingabe	19
2.5.2.	Codierung und Kategorisierung	19
2.5.2.1.	Definition des Alters	19
2.5.2.2.	Definition des Operationsdatums und der Operationsmethode.....	19
2.5.2.3.	Definition der Erstdiagnose.....	19
2.5.2.4.	Tumorhistologie	20
2.5.2.5.	Erhalt einer Bestrahlung und Bestrahlungszeitraum	22
2.5.2.6.	Bestrahlungsdosis und Dosisaufsättigung	22
2.5.2.7.	Bestrahlungslokalisation	22
2.5.2.8.	Definition einer Abweichung von der Tumorkonferenzempfehlung und der Variable Tumorkonferenzempfehlung	22
2.5.2.9.	Abweichungsursachen.....	23
2.5.2.10.	Weitere Therapien	23
2.5.2.11.	Definition der Erhebung der Rezidivraten	23
2.6.	Statistische Auswertung.....	24
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Patientencharakteristika	26
3.1.1.	Alter der Patientinnen.....	26
3.1.2.	Histopathologische Befunde	28
3.1.3.	Strahlentherapeutische Befunde und Rücklaufquote der Anschreiben	32
3.2.	Umsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen	34
3.3.	Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenz- empfehlungen.....	36
3.3.1.	Einfluss des Alters auf die Nichtkonformität.....	36
3.3.2.	Einfluss des Tumorstadiums auf die Nichtkonformität.....	38
3.3.3.	Weitere Einflussfaktoren auf die Nichtkonformität mit den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen.....	40

3.4.	Ursachen für die Abweichung von den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen	46
3.4.1.	Ursachen.....	46
3.4.2.	Einflussfaktoren auf die Ablehnung einer Strahlentherapie	47
3.5.	Rezidivraten	49
3.5.1.	Beobachtungszeitraum und Lokalrezidivhäufigkeit.....	49
3.5.2.	Einfluss von Empfehlungskonformität auf das rezidivfreie Überleben.....	49
3.6.	Weitere Einflussfaktoren auf das Rezidivaufreten	51
3.6.1.	Einfluss des Gradings auf das Rezidivaufreten.....	52
3.6.2.	Einfluss der pT-Klassifikation auf das Rezidivaufreten	54
3.6.3.	Einfluss des Tumorstadiums auf das Rezidivaufreten	56
3.6.4.	Einfluss des Nodalstatus auf das Rezidivaufreten	57
3.6.5.	Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Rezidivaufreten.....	58
3.6.6.	Einfluss der Strahlentherapie auf das Rezidivaufreten	59
4.	Diskussion	61
4.1.	Diskussion der Methoden und Studiendurchführung	62
4.1.1.	Nachsorgeanschriften an weiterbehandelnde Praxen.....	62
4.1.2.	Nachsorgeanschriften an weiterbehandelnde externe radiotherapeutische Einrichtungen.....	63
4.1.3.	Telfoninterviews.....	64
4.1.4.	Diskussion der vollständigen Erfassung der Nachsorgedaten.....	65
4.2.	Diskussion der Patientencharakteristika	67
4.3.	Diskussion der Umsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen.....	69
4.3.1.	Diskussion der Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen.....	71
4.4.	Diskussion der Ursachen für die Abweichungen von den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen.....	73
4.5.	Diskussion der Rezidivraten und deren Einflussgrößen	77
4.6.	Kritisches Fazit und Ausblick.....	79
4.6.1.	Zukünftige Fragestellungen.....	80
4.6.2.	Lösungsansätze zur Steigerung der Umsetzungsrate	81
5.	Zusammenfassung.....	84

6. Literaturverzeichnis	86
7. Anhang	97
7.1. Anschreiben an weiterbehandelnde Praxen	97
7.2. Anschreiben an radiotherapeutische Einrichtungen.....	98

II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BET	brusterhaltende Therapie
CI	Konfidenzintervall
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DCO-Fälle	Death Certificate Only-Fälle
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
GKR	Gemeinsames Krebsregister
HER2	human epidermal growth receptor 2
HR	Hazard Ratio
IBZ	interdisziplinäres Brustzentrum
MDAs	Medizinische Dokumentationsassistenten
ODSeasy [®]	Onkologische Dokumentationssystem Easy
o. g.	oben genannten
OR	Odds Ratio
PASW	Predictive Analysis Software
pos.	positiv
RFÜ	rezidivfreie Überlebenszeit
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SPSS [®]	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TK	Tumorkonferenz
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
vs.	gegen
Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorstadieneinteilung für Mammatumoren nach UICC und AJCC	21
Tabelle 2: Alter der Patientinnen (n=1903).....	26
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen je Altersgruppe (n=1903)	27
Tabelle 4: Postoperative tumorhistologische Befunde der Patientinnen (n=1792)*	28
Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen je Tumorstadium (n=1792)*	31
Tabelle 6: Strahlentherapeutische Befunde (n=1310)*	33
Tabelle 7: Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen (n=1903).....	34
Tabelle 8: Überblick über das Alter der empfehlungskonformen Patientinnen (n=1799) und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen (n=104)	37
Tabelle 9: Überblick über die Tumorstadien der empfehlungskonformen Patientinnen (n=1799) und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen (n=104)	39
Tabelle 10: Weitere Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der Konferenzempfehlungen.....	41
Tabelle 11: Multiple logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen (n=1903)	44
Tabelle 12: Einflussfaktoren auf die Ablehnung einer Strahlentherapie	47
Tabelle 13: Beobachtungszeitraum	49
Tabelle 14: Lokalrezidivfreies Überleben bei empfehlungskonformen Patientinnen und nicht- empfehlungskonformen Patientinnen	50
Tabelle 15: Prädiktoren für das Lokalrezidivaufreten (univariate Cox-Regression)	51
Tabelle 16: Prädiktoren für das Lokalrezidivaufreten (multivariate Cox-Regression).....	52
Tabelle 17: Lokalrezidivfreies bei unterschiedlichem Tumorgrading	54
Tabelle 18: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlicher pT-Klassifikation der- Tumoren	55
Tabelle 19: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlichem Tumorstadium	56
Tabelle 20: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlichem Nodalstatus.....	58
Tabelle 21: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus	59
Tabelle 22: Lokalrezidivfreies Überleben bei Erhalt bzw. Nichterhalt einer adjuvanten Strahlentherapie	60

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm über die Altersverteilung der Patientinnen (n=1903).....	27
Abbildung 2: Überblick über die prozentuale Verteilung der histologischen Tumorsubtypen der Patientinnen (n=1903)	30
Abbildung 3: Überblick über die prozentuale Verteilung des Gradings der invasiven Karzinome (n=1564)	31
Abbildung 4: Überblick über die prozentuale Verteilung der Tumorstadien (n=1792).....	32
Abbildung 5: Überblick über die Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen (n=1903).....	35
Abbildung 6: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen je Operationsjahr	35
Abbildung 7: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen je Altersgruppe	36
Abbildung 8: Box-Whisker-Plot für das Alter der empfehlungskonformen Patientinnen und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen.....	38
Abbildung 9: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen je Tumorstadium.....	39
Abbildung 10: Box-Whisker-Plot für das Tumorstadium der empfehlungskonformen Patientinnen und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen.....	40
Abbildung 11: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen im Bezug zur pT-Klassifikation der Tumoren	43
Abbildung 12: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen im Bezug zum Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie	43
Abbildung 13: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen im Bezug zum Erhalt einer adjuvanten Hormontherapie.....	44
Abbildung 14: Ursachen für die Nichtumsetzung (n=104) der Tumorkonferenzempfehlungen ..	46
Abbildung 15: Ablehnung einer Strahlentherapie in Bezug zur Operationsmethode (n=52).....	48
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für empfehlungskonforme und nicht-empfehlungskonforme Patientinnen.....	50
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlichem Tumorgrading.....	54
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlicher pT-Klassifikation der Tumoren.....	55
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlichem Tumorstadium	57

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlichem Nodalstatus	58
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlicher Hormonrezeptorexpression der Tumoren	59
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit bzw. ohne adjuvante Strahlentherapie.....	60

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung zur Umsetzung der interdisziplinären Tumorkonferenzempfehlungen zur Strahlentherapie des Mammakarzinoms, möglichen Einflussgrößen und Auswirkungen auf das Rezidivauftreten.

1.1. Das Mammakarzinom

1.1.1. Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Das Mammakarzinom ist ein maligner Tumor, der definitionsgemäß von den Milchgängen (duktales Karzinom) oder von den Drüsenläppchen (lobuläres Karzinom) ausgeht. Anhand einer möglichen Tumorinvasivität lässt sich das Carcinoma in situ vom Karzinom bzw. anhand der Lokalisation des Tumors das duktales (mit 80% häufigste Form) vom lobulären Carcinoma in situ/Karzinom abgrenzen (Goerke 2008). Ferner gibt es noch weitere spezielle Differenzierungsformen.

In den westlichen Industrieländern ist das Mammakarzinom mit einem Anteil von 29% die häufigste Krebsneuerkrankung und zugleich die häufigste Krebstodesursache der Frau (RKI 2010). Weltweit waren im Jahr 2002 1,51 Millionen Frauen an Brustkrebs erkrankt, wobei jährlich 411.000 Frauen daran verstarben (Parkin et al. 2005). In Deutschland beschreibt das Robert-Koch-Institut, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren, eine Prävalenz (Häufigkeitsrate) von etwa 242.000 Frauen für das Jahr 2006.

Die Brustkrebsinzidenz (Neuerkrankungsrate) ist in Deutschland seit 1980 bis etwa in das Jahr 2000 stetig angestiegen, seitdem ist nach Angaben des Robert-Koch-Instituts die Neuerkrankungsrate gleichbleibend. Dabei nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit steigendem Alter zu. Jedoch gibt es erste Hinweise, dass in Deutschland mit den Änderungen im Verordnungsverhalten der Hormonersatztherapie die Inzidenz sinkt (Katalinic A, Rawal R 2008). Im Jahre 2006 erkrankten etwa 58.000 Frauen neu an Brustkrebs.

Seit der Etablierung des Mammographie-Screening-Programmes haben sich die Überlebenaussichten auf Grund einer früheren Krankheitsdetektion verbessert (RKI 2010). Derzeit wird die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland mit 83% bis 87% angegeben. Das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken beträgt 10,9% (1 von 9 Frauen).

Seit einigen Jahren erzielte man substantielle Fortschritte in der Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms. Dennoch versterben in der Bundesrepublik Deutschland jährlich etwa 18.000 Frauen (RKI 2010). Untch et al. (2003) formulieren diese Tatsache noch etwas präziser: „Alle 11

min trifft diese Diagnose eine Frau in Deutschland und alle 27 min stirbt eine Frau an den Folgen des Tumors.“

Forschungen basieren v. a. auf der Identifizierung von möglichen Risikofaktoren für die Brustkrebsentstehung. Zu den allgemeinen Risikofaktoren für weiblichen Brustkrebs gehören (Stabenow 2001; Haag et al. 2007/2008; McPherson et al. 2000):

- Genetische Prädisposition (BRCA 1, BRCA 2 und BRIP 1-Genmutation)
- Atypische duktale Hyperplasie und Carcinoma in situ
- Höheres Alter → 70% der Brustkrebspatientinnen sind älter als 50 Jahre
- Späte Menopause
- Früher Wachstumsschub in der Adoleszenz
- Hormonsubstitution in den Wechseljahren
- Nullipara oder höheres Alter bei Erstgeburt
- Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe → kaukasische Frauen haben ein höheres Risiko für Brustkrebs als andere ethnische Gruppen
- Lifestyle-Faktoren wie Adipositas in der Postmenopause/Senium, Nikotinabusus, Bewegungsmangel, kalorienreiche Ernährung, Umweltfaktoren → diskutiert wird die Belastung der natürlichen Umwelt durch Östrogene, radioaktive Strahlung
- Höherer Sozialstatus → mögliche Erklärungen sind ein damit assoziiertes oft höheres Alter bei Erstgeburt, Nullipara, höherer Gebrauch von Hormonersatztherapie

Diese Risikofaktoren legen die Vermutung nahe, dass die Ätiologie dieser Krebserkrankung multifaktoriell ist und das Mammakarzinom eine multimodale Diagnostik und Therapie bedarf. Entscheidend für den Verlauf der Erkrankung sind eine verbesserte Früherkennung und optimierte Therapien, die sich an bestehenden Leitlinien orientieren, sowie eine stärkere Interdisziplinarität in der Behandlung. Die Berücksichtigung dieser Faktoren könnte die Sterblichkeit um insgesamt bis zu 50% senken (Untch et al. 2003; Nyström et al. 1993; Alexander et al. 1994; Diedrich 2003).

1.2. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Im Rahmen der multimodalen Behandlung des Mammakarzinoms spielt die lokoregionäre Therapie (Radiotherapie) neben der seit Jahren etablierten systemischen Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie und Immuntherapie) eine große Rolle. In den letzten 30 Jahren hat sich die Strahlentherapie des Mammakarzinoms mit dem Wandel des gebräuchlichen Operationsverfahrens von der radikalen Mastektomie (Komplettentfernung des Brustdrüsengewebes mit der Mamille) zur brusterhaltenden Operation als Standardverfahren ebenfalls verändert (Burger 2002). Da sich diese Arbeit mit der Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen auseinandersetzt, soll im Folgenden die Strahlentherapie des Mammakarzinoms auf der Grundlage der aktuellen Leitlinie näher erläutert werden.

1.2.1. Radiotherapie des duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Die Einführung des Mammographie-Screenings führte zu einer häufigeren Früherkennung von intraduktalen nicht invasiven Läsionen. Das DCIS ist charakterisiert durch eine inhärente, aber nicht obligate Tendenz zur Progression in ein invasives Karzinom (WHO 2003). Einige Studien konnten zeigen, dass nach brusterhaltender Operation eines DCIS durch postoperative Radiatio die Rate an invasiven und nicht-invasiven In-Brust-Rezidiven gesenkt werden kann (Fischer et al. 1993; Houghton et al. 2003; Julien et al. 2000). Die Nachbestrahlung wird daher im Allgemeinen empfohlen. Ihre Unterlassung sollte stets kritisch geprüft werden. Wong et al. (2006) konnten zeigen, dass auch bei Patienten mit vermeintlich günstigen Risikofaktoren eine beträchtliche Anzahl an Rückfällen auftritt. Der Wert für eine Boost-Bestrahlung des DCIS konnte bisher nicht gezeigt werden. Bei nahen oder nicht in sano resezierten Resektionsrändern könne diese allerdings erwogen werden (Sautter-Bihl et al. 2007).

1.2.2. Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie eines invasiven Karzinoms

Die Radiatio der Brust nach brusterhaltendem Operationsverfahren bei invasivem Karzinom stellt heute den Goldstandard der lokoregionären Therapie dar (Kurtz 2002; Clarke et al. 2005; NCCN 2007; NHMRC 2001; EBMG 2006; SIGN 2005; Van de Steene et al. 2004; Kreienberg et al. 2008). Dieses Behandlungskonzept stützt sich auf viele prospektive, randomisierte Studien. Sie belegen, dass ähnliche Überlebensraten für Frauen, die mastektomiert wurden, wie für Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Therapie (BET) und anschließender Radiotherapie erzielt werden (Chow 2002; Fisher et al. 2002; Jacobson et al. 1995; Arriagada et al. 1996;

Veronesi et al. 2002; Van Dongen et al. 1992; Blichert-Toft et al. 1992). Der wesentliche Benefit einer sogenannten adjuvanten Bestrahlung nach BET besteht in der Senkung des In-Brust-Rezidivs. So ergab die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group für 7300 Frauen mit BET eine 5-Jahres-Lokalrezidivreduktion von insgesamt 19%. Diese Erkenntnis wird auch durch zahlreiche andere Studien belegt (Vinh-Hung 2004; Veronesi et al. 2001; Shafiq et al. 2007; Van de Steene et al. 2000; Van de Steene et al. 2004). Neben der lokalen Tumorkontrolle bewirkt die Strahlentherapie auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (Kreienberg et al. 2008; Sautter-Bihl et al. 2007; Clarke et al. 2005; Van de Steene et al. 2000; Van de Steene et al. 2004; Whelan et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass durch die Bestrahlung die Überlebensraten mit dem Ausmaß der prozentualen Lokalrezidivreduktion korrelieren (Clarke et al. 2005). Dabei ist zu erwähnen, dass die Reduktion der Lokal- und/oder Regionärrezidive zwar altersunabhängig ist, aber besonders junge Patienten mit einem eher hohen Rezidivrisiko von einer Bestrahlung profitieren (Kreienberg et al. 2008; de Bock et al. 2006; Clarke et al. 2005; Fyles et al. 2004; Hughes et al. 2004; Zhou et al. 2004). Die Studien von Clarke et al. (2005) und Peto (2006) konnten resümieren, dass statistisch betrachtet durch vier verhinderte Lokalrezidive ein brustkrebsbedingter Todesfall im Verlauf von 15 Jahren vermieden werden kann. Basierend auf dieser Feststellung ist heute die adjuvante Bestrahlung nach BET in der Regel nicht mehr wegzudenken. Dies gelte sogar für Patientinnen mit günstigen Prognosefaktoren (Winzer et al. 2010).

1.2.3. Technik und Dosis der Gesamtbrustbestrahlung

Das Bestrahlungsfeld soll die gesamte verbliebene Restbrust und die angrenzende Thoraxwand umschließen. Die Bestrahlung erfolgt mit Hilfe eines Tangentialstrahlers mit Photonen (Sautter-Bhli et al. 2007). Die Gesamtdosis sollte 50/50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung von 1,8-2,0 Gy fünfmal pro Woche betragen (Kreienberg et al. 2008; Clarke et al. 2005; EBCTCG 2000; EBMG 2006; NCCN 2007; NHMRC 2001; SIGN 2005; Whelan et al. 2002). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) das Rezidivrisiko ebenfalls senkt und besonders bei jungen Patientinnen effektiv ist (Lorenzo et al. 2009; Bartelink et al. 2001; Bartelink et al. 2007; Polgar et al. 2002; Romestaing et al. 1997). Aktuell wird eine Dosisaufsättigung des Tumorbettes für alle Patientinnen empfohlen. Ausgeschlossen werden von dieser Empfehlung können Frauen, die älter als 60 Jahre sind, mit kleinen Tumoren und einem geringen Risiko für ein Lokalrezidiv (Kreienberg et al. 2008; Sautter-Bihl et al. 2007). Die Boost-Dosis sollte 10-16 Gy in konventioneller Fraktionierung betragen (Antonini et al. 2007; Bartelink et al. 2007). Durchgeführt werden kann die Boost-Bestrahlung mit Hilfe einer 3-D-

konformalen, externen Bestrahlung (Photonen/Elektronen), einer Brachytherapy, durch intraoperative Elektronenbestrahlung oder durch eine Röntgen-Weichstrahltherapie (Reitsamer et al. 2004; Resch et al. 2002; Sauer et al. 2005; Sautter-Bihl et al. 2007). Die Boost-Bestrahlung ist die derzeit einzige Indikation für eine Teilbrustbestrahlung vor oder nach der Homogenbestrahlung bei BET. Sie sollte ansonsten nur in Rahmen von kontrollierten klinischen Studien durchgeführt werden (Kreienberg et al. 2008, NCCN 2007, Sauer et al. 2005, Sauer et al. 2007). Kürzlich konnten Smith et al. (2011) zeigen, dass auch die alleinige Brachytherapie nach BET im Rahmen einer Teilbrustbestrahlung zunehmend angewendet wird.

1.2.4. Radiotherapie nach Mastektomie

Die Bestrahlung der Thoraxwand nach radikaler Brustentfernung (Mastektomie) konnte in Analogie zur BET eine Verbesserung in der Tumorkontrolle sowie in der Mortalität zeigen (Clarke et al. 2005; EBMG 2006; Gebski et al. 2006; NCCN 2006; NCCN 2007; Peto 2006; Shafiq et al. 2007; Whelan et al. 2007). Insbesondere wird das Gesamtüberleben positiv bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko beeinflusst (Clarke et al. 2005; Jagsi et al. 2009). Dabei reagieren besonders strahlensensibel Patientinnen, die von mehr als drei positiven Lymphknoten befallen sind (Kreienberg et al. 2008; Peto 2006; Truong et al. 2004). Des Weiteren ist eine Nachbestrahlung bei folgenden Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv nach Mastektomie indiziert: eine nicht im Gesunden erfolgte Tumorresektion und ein großer Primärtumor von mehr als 5 cm Durchmesser (Kreienberg et al. 2008, NCCN 2007, SIGN 2005, Truong et al. 2004).

1.2.5. Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses

Der axilläre Lymphknotenstatus ist der wichtigste Prognosefaktor im Rahmen der Brustkrebserkrankung. Insofern ist es von Bedeutung, nicht nur über eine mögliche Lymphknotenpositivität, sondern auch über die Anzahl an befallenen Lymphknoten Informationen zu haben (Chow 2002). Eine Axillabestrahlung wird nur bei positivem Sentinel-Befall und nicht erfolgter oder unvollständiger Axilladisektion bzw. bei einem verbliebenen Resttumor in der Axilla empfohlen (Kreienberg et al. 2008; Louis-Sylvestre et al. 2004; NCCN 2007; SIGN 2005; Truong et al. 2004). Die aktuelle S3-Leitlinie von 2008 empfiehlt bei mehr als drei positiven, axillären Lymphknoten, bei Befall des Levels III der Achselhöhle und bei einer bestehenden Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege. Diese ist mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy zu applizieren.

1.2.6. Radiotherapie des lokal weit fortgeschrittenen Tumors und bei primärer Inoperabilität

Das Mammakarzinom metastasiert in der Regel frühzeitig bevorzugt in die Knochen, in die Lunge, in die Pleura, in die supraklavikulären Lymphknoten, in die Leber und in das ZNS. Die palliative Bestrahlung wird vor allem eingesetzt, um eine Operabilität (<Stadium IIIb) zu erzielen bzw. zur Schmerzlinderung bei Metastasen. Besonders gute analgetische und stabilisierende Ansprechraten seien bei Knochenmetastasen zu erwarten (Steenland et al. 1999; Tong et al. 1982). Dabei steht im Vordergrund der Metastasenbestrahlung die Symptomlinderung, nicht die Heilung.

Bei Patientinnen mit operablem, lokal fortgeschrittenen Tumor (Stadium IIIa) sollte postoperativ eine Chemotherapie mit einer Strahlentherapie kombiniert angeboten werden oder sie sollte als primäre systemische Therapie mit anschließender Operation und einer Strahlentherapie erfolgen (Kreienberg et al. 2008; Kaufmann et al. 2003; NCCN 2007; Shenkier et al. 2004; Truong et al. 2004). Dabei richtet sich die Indikation zur Bestrahlung nach primärer neoadjuvanter (präoperativer) Chemotherapie nach der prätherapeutischen T- und N- Klassifikation des Tumors.

1.3. Brustzentren

1.3.1. Definition, Hintergrund und funktionelles Konzept

Ein Brustzentrum ist ein medizinisches Zentrum, das den Behandlungsschwerpunkt auf die Diagnostik und Therapie aller Erkrankungen der weiblichen Brust, insbesondere von Brustkrebskrankungen, und gelegentlich auch der männlichen Brust legt.

Mit der Einführung von so genannten Brustzentren soll eine qualitätsgesicherte Behandlungskette von der Diagnose über die Therapie von Brustkrebs etabliert werden. Hintergrund dieser Überlegungen ist neben der stetig wachsenden Inzidenz dieser Erkrankung die Feststellung, dass in Deutschland im Vergleich zum Ausland offenbar die Mortalität nicht gesenkt werden konnte. Infolgedessen erfordere dieser Aspekt ein „klinisch-wissenschaftliches Umdenken“ (Brucker et al. 2003). Die 5-Jahres-Überlebensraten in Europa vergleichend, nehme Deutschland nur den 11. Rang unter 23 an der EURO CARE-4 Studie teilnehmenden Ländern ein (Sant et al. 2009). Des Weiteren konnte die von der Deutschen Krebshilfe initiierte Studie „Die an Brustkrebs erkrankte Frau im Medizinbetrieb“ die defizitäre Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Deutschland aufzeigen und auch aus Sicht der Patientinnen veranschaulichen. Angesichts dieser Tatsachen sollte zukünftig mit der Einführung von Brustzentren durch Zentralisierung (Fallzahl/Zeitraum/Krankenhaus), Spezialisierung (Fallzahl/Zeitraum//Operator), Interdisziplinarität, umfassendes Qualitätsmanagement und Zertifizierung der Zentren die Brustkrebsversorgung in Deutschland optimiert werden. Die Notwendigkeit zur Schwerpunktbildung durch Zentralisierung ergibt sich gerade durch den Wandel vom uni- zum multidisziplinären Vorgehen im Rahmen der Brustkrebsbehandlung (Brucker et al. 2003).

Nach den Vorgaben der EUSOMA, der DGS und der DKG werden folgende Kriterien an ein Brustzentrum gestellt:

- Mindestens 150 neu diagnostizierte Brustkrebskrankungen sollen im Brustzentrum jährlich behandelt werden.

Um den Einfluss von Zentralisierung und von Spezialisierung auf das Outcome von Mammakarzinompatientinnen zu untersuchen, ist es vor allem notwendig ein vollständiges klinisches Krebsregister zu führen und auch einheitliche Tumordokumentationen voranzutreiben. In Deutschland sei die Versorgungsqualität immer noch schwer zu beurteilen, da es häufig noch an einer einheitlichen Dokumentation und an vollständigen Nachsorgedaten der Patientinnen mangle (Brucker et al. 2003; Winzer, Bellach 2010). Gerade in diesem Punkt kann die

Zentralisierung einen großen Beitrag zur Messbarkeit der Versorgung von Brustkrebspatientinnen leisten.

- Eine Mindestanzahl von 50 Operationen pro Operateur ist jährlich gefordert.

Sainsbury et al. (1995) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mindestfallzahl pro Operateur und der Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate feststellen.

- Im Brustzentrum muss die Therapie den aktuellen Leitlinien entsprechen.

Aktuelle Leitlinien sollen für eine einheitliche Brustkrebsbehandlung an den unterschiedlichen Zentren sorgen und geben gleichzeitig der Patientin das Gefühl optimal behandelt zu werden.

- Das Therapieregime soll individuell mit der Patientin in einem multidisziplinären Rahmen erstellt werden.
- Einmal wöchentlich sollen multidisziplinäre Fallkonferenzen durchgeführt werden.

Alle Studien behaupteten, dass die eruierten signifikanten Überlebensvorteile im Zusammenhang mit der Interdisziplinarität der Zentren stehen (Brucker et al. 2003). Der Begriff Interdisziplinarität bezeichnet die Interaktion zwischen den verschiedenen Berufsgruppen (z. B. Ärzte und Krankenschwestern). Multidisziplinarität bezieht sich auf die verschiedenen Fachdisziplinen, die im Brustzentrum „unter einem Dach“ kooperieren. Zum Kernteam eines Zentrums zählen Gynäkologen, Radiologen, Chirurgen und Pathologen. Innerhalb dieser Disziplinen ergeben sich interdisziplinäre Schnittstellen mit den Hämatologen/Onkologen, Strahlentherapeuten, Psychoonkologen, plastischen Chirurgen, Humangenetikern und der physikalischen Medizin.

Am Beispiel des Mammakarzinoms ließe sich zeigen, dass die Versorgung von Betroffene in zertifizierten Brustzentren nachhaltig zu einer flächendeckenden Qualitätsverbesserung der Mammakarzinombehandlung in Deutschland geführt habe (Beck et al. 2007). Zum einen soll die Zertifizierung der Brustzentren ein optimales Qualitätsmanagement der Versorgung von an Brustkrebs erkrankten Frauen garantieren und zum anderen soll die Verwendung der aktuellen S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms eine möglichst maximale Behandlungsqualität erzielen.

1.3.2. Die multidisziplinäre Tumorkonferenz

Die einmal wöchentlich zu erfolgende Tumorkonferenz (TK) bildet das „Kernstück“ der multidisziplinären Kooperation in einem Brustzentrum. Alle wesentlichen Fachdisziplinen nehmen an dieser Konferenz teil und garantieren somit, dass alle Therapieentscheidungen gemeinsam getroffen werden. Dieses Vorgehen zielt darauf ab, die Brustkrebsbehandlung zu vereinheitlichen, aber gleichzeitig individuell für jede Patientin ein Höchstmaß an Versorgung zu

gewährleisten, die sich stets an den aktuell, evidence-basierten Leitlinien orientiert (Séroussi et al. 2007).

Hier wird jeder Patient besprochen. Sollte sich die bisherige Diagnostik einer Patientin als unvollständig herausstellen, so werden dieser Patientin weitere Untersuchungen empfohlen und der Patientenfall wird noch mal erneut vorgestellt. Die Entscheidung ist bindend, es sei denn, bisher unbekannte Nebendiagnosen stellen eine Kontraindikation dar. Dieses Vorgehen ist entscheidend für die Qualität der Therapie einer Patientin.

Die Fallkonferenz erfolgt sowohl prä- als auch postoperativ und getroffene Therapieentscheidungen werden dokumentiert. Nicht nur die Dokumentation, auch das Diskutieren in einem Raum verhindert den Verlust von wichtigen Patienteninformationen zwischen den Konferenzmitgliedern. Von den gemeinsamen Diskussionsrunden können alle Mitglieder profitieren und z. Bsp. durch die Erwähnung neuer Studien sich fortbilden (Kaufmann 2004; Ruhstaller et al. 2006). Patientinnen profitieren von der Tumorkonferenz durch eine häufigere Aufnahme in Studien. Ferner haben sie die Garantie, eine individuelle Therapieempfehlung zu erhalten und in den Prozess der Therapiefindung involviert zu werden (Houssami 2006).

Das primäre Ziel der gemeinsamen Tumorkonferenz, die Versorgung von Brustkrebspatientinnen so optimal wie möglich zu gestalten, wird umso eher erreicht, je früher man interdisziplinär konferiert. Dies verhindere eine zusätzliche, unnötige Diagnostik und spare wertvolle Zeit für alle Beteiligten (Ruhstaller et al. 2006).

1.4. Versorgungsforschung

1.4.1. Definition und Ziele

Die Bundesärztekammer definiert die Versorgungsforschung als ein „grundlagen- und anwenderorientiertes, fachübergreifendes Forschungsgebiet, welches die Versorgung Einzelner und ganzer Bevölkerungsgruppen mit gesundheitsrelevanten Dienstleistungen und Produkten unter Alltagsbedingungen untersucht“. Des Weiteren trage sie zur Neuentwicklung oder zur Verbesserung vorhandener Versorgungskonzepte bei, indem sie die Umsetzung dieser Konzepte begleite und erforsche. Die Versorgungsforschung orientiert sich an dem Leitbild der „lernenden Versorgung“ mit dem Ziel, die Kranken- und Gesundheitsversorgung als ein System zu entwickeln, Optimierungsprozesse zu fördern und entsprechende Risiken zu mindern (Gerst 2005).

Zu den Hauptzielen der Versorgungsforschung zählt die Feststellung des Status quo, diese Versorgung zu bewerten und zu hinterfragen, um mittels einer Analyse der Ursachen gegebenenfalls Veränderungen herbeizuführen. Besonders betrachtet werden sollen im Sinne der Versorgungsqualität Unter-, Über- oder Fehlversorgungsbereiche (Höffken 2006). Diese Herangehensweise könne Lernprozesse fördern und Erkenntnisse vermitteln, wie sie eine randomisierte Studie nicht zeigen könnte (Black 1996). Bei der Erreichung dieser Ziele sei die Versorgungsforschung dem Hauptanliegen der Humanität, der Qualität, der Patienten- und Mitarbeiterversorgung und der Wirtschaftlichkeit gleichermaßen verpflichtet (Bundesärztekammer 2006).

Für die klinische Forschung ist die Versorgungsforschung durchaus von Bedeutung, denn die Erfassung und vor allem die Hinterfragung der Routineversorgung führt eventuell zu neuen Betrachtungsweisen eines Krankheitsbildes, die Anstöße für die klinische Forschung herbeiführen können. Höffken (2006) formuliert diese Feststellung noch präziser, indem er sagt: „Versorgungsforschung ist mehr als die bisher (so erfolgreich) betriebene Therapieforschung.“

1.4.2. Aktueller Forschungsbedarf

Ein hervorragendes Anwendungsgebiet der Versorgungsforschung stellen Krebserkrankungen dar. Zum einen, da sie in der Bevölkerung häufig vorkommen, mit vielen Gesundheitskosten verbunden sind und weltweit im Fokus der Forschung stehen. Zum anderen erfordern Tumorerkrankungen ein interdisziplinäres Vorgehen und es mangelt oft an der Übertragbarkeit von in Studien erprobten therapeutischen Vorgehensweisen auf Patientinnen in höherem Alter.

Auf Grund der hohen Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland ist man im Rahmen der Versorgungsforschung zunehmend an der Versorgungslage und Therapiequalität des Mammakarzinoms interessiert. Bisher gibt es jedoch nur wenige Daten zur Versorgungslage des Mammakarzinoms und der flächendeckenden Umsetzung von Tumorkonferenzempfehlungen basierend auf nationalen und internationalen Leitlinien. Insbesondere fehlt es an Studien, die die Einhaltung der interdisziplinären Tumorkonferenzempfehlung an Brustzentren beim Mammakarzinom untersucht haben.

Es genügt aber nicht zu sagen, welches therapeutische Vorgehen als bestes angesehen wird, und dieses einer großen Patientenanzahl anzubieten, wie es in einem Brustzentrum der Fall ist, um eine Qualitätsverbesserung zu vermuten. Es ist daher von großer Bedeutung, in regelmäßigen Abständen den aktuellen Status quo der Versorgung zu prüfen und auch besonders zu hinterfragen, ob wirklich alle Patientinnen nach diesen auf aktuellen Leitlinien basierten Tumorkonferenzempfehlungen therapiert werden bzw. warum eventuell nicht. Nur so könne verifiziert werden, ob ein therapeutisches Vorgehen nach etablierten Leitlinien auch zur erhofften Verbesserung der Brustkrebsversorgung geführt hat (Wöckel et al. 2010).

Auf dem 25. Deutschen Krebskongress postulierte Prof. Dr. Klaus Höffken, dass wahrscheinlich nur jede zweite Patientin die Therapie erhalte, die gemessen am aktuellen wissenschaftlichen Stand anzuraten wäre (Zylka-Menhorn 2002).

1.5. Ziel der Arbeit

1.5.1. Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen der Arbeit

Zielsetzung und Fragestellungen

Im Hinblick auf den dargestellten aktuellen Forschungsbedarf war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Realisierung der Tumorkonferenzempfehlungen zur lokoregionären Therapie für Mammakarzinompatientinnen des interdisziplinären Brustzentrums der Charité (IBZ) zu erfassen. Dabei sollten die eventuellen Abweichungen von den Therapieempfehlungen der IBZ-Tumorkonferenz des Zeitraumes November 2003 bis Dezember 2008 herausgearbeitet und analysiert werden. Im Rahmen der Versorgungsforschung soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von Mammakarzinompatientinnen leisten.

Zur Beantwortung dieser Hauptfragestellung wurden folgende weitere Fragen sowie Arbeitshypothesen formuliert:

1. Wie hoch ist die reale Umsetzungsrate der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen im Versorgungsalltag von Mammakarzinompatientinnen des interdisziplinären Brustzentrums der Charité?
2. Besteht für die eventuellen Abweichungen von den Konferenzempfehlungen ein Zusammenhang in Bezug zum Alter der Mammakarzinompatientinnen?
3. Besteht für die eventuellen Abweichungen von den Konferenzempfehlungen ein Zusammenhang in Bezug zum Tumorstadium der Mammakarzinompatientinnen?
4. Gibt es weitere Parameter, die einen signifikanten Einfluss auf die Nichtbeibehaltung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen haben?
5. Welcher kausale Zusammenhang lässt sich für die Abweichung von den Tumorkonferenzempfehlungen zur lokoregionären Therapie eruieren?
6. Wie hoch sind die Rezidivrate und das 5 Jahre lokalrezidivfreie Überleben des Gesamtkollektives?
7. Welchen Einfluss hat die Empfehlungskonformität auf das rezidivfreie Überleben?
8. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Rezidivaufreten und dem Patientenalter, dem TNM-Status, dem Grading und dem Hormonrezeptorstatus der Mammatumoren?

Hypothesen

1. Die Umsetzungsrate der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen der Mammakarzinompatientinnen des interdisziplinären Brustzentrums der Charité beträgt 95%.
2. Bei Mammakarzinompatientinnen mit hohem Alter (>80 Jahre) wird signifikant häufiger von den Tumorkonferenzempfehlungen abgewichen.
3. Bei Mammakarzinompatientinnen mit höherem Tumorstadium (\geq Stadium III) wird signifikant häufiger von den Tumorkonferenzempfehlungen abgewichen.
4. Der Erhalt von weiteren adjuvanten Therapien hat einen signifikanten Einfluss auf die Nichtbeibehaltung der Tumorkonferenzempfehlungen.
5. Die Abweichungen kommen vor allem durch eine Ablehnung der Therapie seitens der Patientinnen zustande. Die Therapieablehnung wird vom Patientenalter signifikant beeinflusst.
6. Die Rezidivrate des Gesamtkollektives beträgt nach 10 Jahren 13,3%. Nach 5 Jahren beträgt das lokalrezidivfreie Überleben 93,3%.
7. Empfehlungskonforme Patientinnen haben nach 5 Jahren ein signifikant höheres lokalrezidivfreies Überleben als nicht-empfehlungskonforme Patientinnen.
8. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rezidivaufreten und dem Patientenalter, dem TNM-Status, dem Grading und dem Hormonrezeptorstatus der Mammatumoren.

2. Methodik der Untersuchung

2.1. Studiendesign

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung wurde anhand von digitalen Patientendaten und verfügbaren Krankenunterlagen der am Brustzentrum der Charité Berlin operierten Mammakarzinompatientinnen der Erhalt einer Strahlentherapie im Vergleich zur Tumorkonferenzempfehlung analysiert. Um die Versorgung der Patientinnen mit einer Strahlentherapie festzustellen, eignet sich die prospektiv angelegte digitale ODSeasy -Datenbank des Brustzentrums. Zum einen enthält die Datenbank alle am Brustzentrum behandelten Patientinnen. Zum anderen werden hier alle Tumorkonferenzbeschlüsse zeitgleich dokumentiert. Des Weiteren bot es sich an, fehlende Patienteninformationen durch Telefoninterviews und mit Hilfe von Anschreiben an weiterbehandelnde Praxen und an radiotherapeutischen Einrichtungen zu vervollständigen.

2.1.1. Definition des Untersuchungszeitraums und des Settings

Analysiert wurden die Daten aller Brustkrebspatientinnen, die von November 2003 (Erstzertifizierung) bis Dezember 2008 erstdiagnostiziert und anschließend am Brustzentrum der Charité Berlin operiert wurden. Für die Vervollständigung und Auswertung der Strahlenbriefe wurde mit allen drei strahlentherapeutischen Standorten der Charité - dem Campus Mitte, dem Campus Benjamin Franklin und dem Campus Virchow-Klinikum - kooperiert. Außerdem wurden alle zur Verfügung stehenden Strahlenbriefe von externen, deutschlandweiten radiotherapeutische Einrichtungen ausgewertet.

2.2. Definition der Studienpopulation

Wir untersuchten die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen von Patientinnen mit primärem, nicht metastasiertem Brustkrebs. Insgesamt wurden im o. g. Zeitraum 2041 primäre Mammakarzinomfälle in unserer Einrichtung operiert. Unter Einbezug der von uns formulierten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein definiertes Gesamtkollektiv von 1903 Patientinnen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes erkrankten 68 Patientinnen beidseits an Brustkrebs. In die Stichprobe wurden sowohl Frauen als auch Männer mit diagnostiziertem Brustkrebs eingeschlossen. Auf Grund des geringen Männeranteils von nur 0,7% (n=14) am Gesamtkollektiv wird in der Arbeit der Begriff Patientinnen verwendet.

2.2.1. Einschlusskriterien

Folgende Patientinnen wurden in die zu untersuchende Studienpopulation eingeschlossen:

- Patientinnen mit diagnostisch gesichertem primärem Brustkrebs, die im Zeitraum von November 2003 bis Dezember 2008 erstdiagnostiziert wurden
- Patientinnen aller Altersklassen
- Patientinnen mit invasiven Mammatumoren und mit In-situ-Karzinomen
- Patientinnen, die die gesamte operative Therapie am Brustzentrum der Charité durchführen ließen

2.2.2. Ausschlusskriterien

Entsprechend wurden folgende Patientinnen nicht in das Gesamtkollektiv eingeschlossen:

- Patientinnen, die nicht im o. g. Zeitraum erstdiagnostiziert wurden
- Patientinnen mit dem histologischen Subtyp eines Phylloides tumor oder Sarkoms
- Patientinnen, die die operative Therapie am Brustzentrum der Charité nicht abschlossen
- Primärmetastasierte Patientinnen

Patientinnen, bei denen auf Grund eines Klinikwechsels der Erhalt oder Nichterhalt einer Bestrahlung trotz intensiver Recherche nicht eruierbar war

2.3. Erhebungsdaten

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für jede Patientin aus der Datenbank des ODSeasy-Programms wurden für unsere Studie geeignete Patientinnen und deren Daten selektiert. Für jede Patientin wurden folgende Parameter erhoben:

- Patientenspezifische Angaben
 - Geburtsdatum, Alter, ODSeasy-Nummer

- Angaben zur Erstdiagnose
 - Datum der histologischen Sicherung, Lokalisation des Befundes

- Operationsdaten
 - Operationsdatum, Operationsmethode, postoperative Tumorhistologie (Tumortyp, TNM-Staging, Grading, Resektionsrand, Hormonrezeptorexpression, Lymphgefäß- und Veneninvasion)

- Angaben zur Strahlentherapie
 - Erhalt einer Bestrahlung, Lokalisation, Zeitraum, Gesamtdosis, Dosisaufsättigung (Boost), lokoregionäre Tumorkonferenzempfehlung

- Angaben zur Abweichung von der Therapieempfehlung
 - Abweichung, Ursachen für die Abweichung

- Angaben zu weiteren Therapien
 - Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie, Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie, Erhalt einer adjuvanten Hormontherapie

- Angaben zum Auftreten eines Lokalrezidivs
 - Letztes Nachsorgedatum, Rezidivauftreten, Rezidivdatum

2.4. Erhebungsinstrumente

2.4.1. Digitale Patientendaten und Krankenakten

Jeder Patient, der in der Tumorkonferenz vorgestellt wurde, wurde in die Datenbank des ODSeasy aufgenommen. Für jede Patientin konnten somit anamnestische Angaben wie das Geburtsdatum, das Datum der Erstdiagnose und das Operationsdatum mit entsprechender Tumorphistologie aus der Datenbank entnommen werden. Die Datenbank wird regelmäßig von Medizinischen-Dokumentations-Assistenten (MDAs) gepflegt und aktualisiert. Der Tumorkonferenzbeschluss zur lokoregionären Therapie wird zeitgleich zur entsprechenden Konferenz für jede Patientin von den konferierenden Ärzten dokumentiert. Hierbei wird zum einen erfasst, ob einer Patientin überhaupt eine Bestrahlung empfohlen wurde und in welchem Bestrahlungsfeld diese eventuell erfolgen sollte. Neben diesen Beschlüssen werden auch die erfolgten Therapien der Patientinnen im ODSeasy dokumentiert. So konnten die eingetragenen Tumorkonferenzempfehlungen sowie eventuell erfolgte Strahlentherapien der Patientinnen mit Hilfe des Programms nachverfolgt werden. Bei unvollständigen oder fehlenden Informationen zum Erhalt einer Bestrahlung und/oder deren Durchführung wurden diese Angaben mit Hilfe von Patientenakten vervollständigt.

2.4.2. Nachsorgeanschriften an weiterbehandelnde Praxen

Ziel war das Vorliegen eines zu mindestens 90% vollständigen strahlentherapeutischen Datensatzes, um eine fundierte Datengrundlage zu haben. Zur Vervollständigung der Nachsorgedaten der Patientinnen erstellten wir eine Liste mit allen weiterbehandelnden Gynäkologen, Hausärzten bzw. Onkologen bis einschließlich Dezember 2008. Einerseits konnten die weiterbehandelnden Ärzte durch das ODSeasy-Programm und andererseits durch die im Klinikum benutzte Software von SAP in Erfahrung gebracht werden. Wir entwarfen ein entsprechendes Anschreiben (siehe Anhang), mit dessen Hilfe wir Informationen zum letzten Nachsorgedatum, zum eventuellen Auftreten eines Lokalrezidivs und zur Metastasierung eruierten. Des Weiteren wurden Informationen zur Durchführung einer Chemo-, Hormon- und Strahlentherapie nachgefragt. Das Anschreiben wurde an alle weiterbehandelnden Ärzte versandt. Ein Einverständnis mit dieser Befragung seitens der Patientinnen konnte als gegeben vorausgesetzt werden, da jeder Patient mit dem Abschluss seines Behandlungsvertrages am Brustzentrum der Charité einwilligte, dass seine Patientendaten anonym im Rahmen der Forschung genutzt werden dürfen. In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Angaben zum Nachsorgebefund und zur Strahlentherapie berücksichtigt.

2.4.3. Telefoninterviews

Mit Patientinnen, bei denen der reale Erhalt einer Strahlentherapie nach dem Tumorkonferenzbeschluss trotz o. g. Bemühungen zur Vervollständigung der strahlentherapeutischen Informationen nicht nachverfolgbar war, führten wir Telefoninterviews durch. Es wurde zwischen Juni und August 2009 versucht, diese Patientinnen zu kontaktieren. In einem 5-minütigen Telefoninterview wurde anhand von standardisierten Fragen der Erhalt einer Strahlentherapie auf der Grundlage der vorher beschlossenen Tumorkonferenzempfehlung erfragt. Weiterhin wurde versucht, zu eruieren, in welcher Einrichtung die Bestrahlung stattfand, wenn diese nicht in unserem Brustzentrum erfolgt war. Einige Patientinnen, die die Therapie abgelehnt hatten, gaben freiwillig Gründe für diese Entscheidung an. Diese wurden entsprechend dokumentiert. Auf Grund des sensiblen Themas Brustkrebs lehnten wir es ab, Patientinnen, die trotz entsprechender Empfehlung nicht bestrahlt wurden, direkt nach Ursachen zu befragen. Nach anfänglichem Versuch stellte sich heraus, dass die meisten Patientinnen sich weigerten nähere Gründe zu benennen bzw. sich nicht mehr erinnern konnten.

2.4.4. Nachsorgeanschriften an radiotherapeutische Einrichtungen

Fehlende Informationen zur Strahlentherapie der Patientinnen wurden zunächst vervollständigt, indem an allen drei Campi der Charité in der radiotherapeutischen Datenbank nach entsprechenden Strahlenbriefen gesucht wurde. Konnte durch die o. g. Telefoninterviews in Erfahrung gebracht werden, in welcher Einrichtung sich einige Patientinnen extern der Charité bestrahlen ließen, so wurden diese radiotherapeutischen Abteilungen angeschrieben. Dazu entwarfen wir ein entsprechendes Anschreiben (siehe Anhang), in dem der Erhalt einer Bestrahlung, der Bestrahlungszeitraum, die Bestrahlungslokalisation und die Bestrahlungsdosis sowie der Erhalt einer Dosisaufsättigung erfragt wurden.

2.5. Datenerfassung und Datenauswertung

2.5.1. Dateneingabe

Die Dateneingabe in das ODSeasy-Programm erfolgte durch eine MDA. Von mir wurden diese Daten anschließend mit Hilfe der o. g. Methoden vervollständigt bzw. auf Vollständigkeit überprüft. Anschließend ist eine Exceldatenbank angefertigt worden, in die alle für unsere Untersuchung relevanten Parameter jeder Patientin übertragen wurden. Die fertige Datei wurde dann zur statistischen Auswertung in das Programm SPSS (PASW 16) überführt.

2.5.2. Codierung und Kategorisierung

2.5.2.1. Definition des Alters

Das Alter der Patientinnen wurde definiert als das Alter zum Zeitpunkt der Operation. Da wir die Abhängigkeit einer Nichtumsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen vom Alter untersuchten, bot es sich an das Alter der Patientinnen in Altersgruppen zu kategorisieren. Im Abstand von jeweils zehn Jahren, beginnend bei den unter 35-jährigen Patientinnen, nahmen wir die Einteilung in Altersgruppen vor. Die älteste Altersgruppe bildete die Gruppe der über 85-jährigen Patientinnen.

2.5.2.2. Definition des Operationsdatums und der Operationsmethode

Als Operationsdatum wurde das Datum der Erstoperation in unserer Einrichtung definiert. Ebenfalls wurde erfasst, ob die Patientinnen nachresektiert wurden.

Zur Registrierung der Variable Operationsmethode kategorisierten wir diese als BET und Ablatio unabhängig davon, ob eine axilläre Lymphadenektomie stattgefunden hat.

Die Einteilung in BET schloss folgende Operationsverfahren mitein: Keilresektionen, Lumpektomie, Segmentresektion, Quadrantektomie, hautsparende Mastektomie mit Mamillenerhalt, subkutane Mastektomie und Teilmastektomie. Die nicht-brusterhaltende Therapie (Ablatio mammae) erfasste radikale und erweiterte Mastektomien. Nur die endgültige Operationsmethode wurde für die Kategorisierung berücksichtigt. Hatte ein Patient beispielsweise eine BET und anschließend eine abladierende Operation, so wurde die Ablatio mammae als definitivste Operationsmethode dokumentiert.

2.5.2.3. Definition der Erstdiagnose

Als Datum der Erstdiagnose definierten wir das Datum der histologischen Sicherung des aus der Diagnostik vorher beschriebenen Tumorbefundes. Die histologische Sicherung erfolgt in

unserem Brustzentrum stets durch eine offene Biopsie oder Stanzbiopsie. Sofern uns das Datum der externen Biopsie vorlag, registrierten wir dieses Datum ebenfalls als Erstdiagnose. Die Lokalisation des Tumorbefundes bei Erstdiagnose wurde bei der Datenerfassung mitberücksichtigt. Neben der möglichen Lokalisation des Tumors in der rechten oder linken Brust registrierten wir auch bilaterale Tumorbefunde. Unabhängig davon, ob die Tumoren der Patientinnen mit beidseitigem Brustkrebs synchron oder asynchron auftraten, erfassten wir diese Patientinnen jeweils als zwei Patientenfälle in unserer Datenbank. Dieses Vorgehen erscheint angemessen, da wir keine Überlebensanalysen durchführen wollten.

2.5.2.4. Tumorhistologie

Wir dokumentierten nach der zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung gültigen 6. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumoren nach UICC und AJCC die jeweilige postoperative Tumorhistologie und den postoperativ klassifizierten histologischen Tumortyp der Patientinnen. Dementsprechend registrierten wir für jede Patientin das Tumorstadium, die pT-Klassifikation (Tx, T0, Tis, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4a, T4b, T4c, T4d), den möglichen regionären Lymphknotenbefall (Nx, N0, N1mi, N1a, N1b, N1c, N2a, N2b, N3a, N3b, N3c) und den Metastasierungsstatus (Mx, M0, M1).

Für die spätere Auswertung bot es sich an, die pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten vereinfacht nach der entsprechenden Anzahl der befallenen Lymphknoten zu erfassen. Hierfür subsumierten wir in die Kategorie 1-3 Lymphknoten die als pN1mi, pN1a, pN1b bzw. pN1c klassifizierten Lymphknoten. In die Kategorie 4-9 befallene Lymphknoten teilten wir die mit pN2a bzw. pN2b klassifizierten regionären Lymphknoten ein. In die Gruppe 10 und mehr befallene Lymphknoten subsumierten wir alle als pN3a, pN3b bzw. pN3c befundeten Lymphknoten.

Auf Grund der Untersuchung der möglichen Einflussfaktoren auf das Nichtumsetzen der radiotherapeutischen Therapieempfehlung bot es sich an, diese Tumorhistologien in Tumorstadien zusammenzufassen. Folgende Kategorisierungen nahmen wir entsprechend der UICC vor:

Tabelle 1: Tumorstadieneinteilung für Mammatumoren nach UICC und AJCC

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0,T1 ¹	N1	M0
	T2	N0	
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stadium IIIA	T0,T1 ¹	N2	M0
	T2	N2	
	T3	N1,N2	
Stadium IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

¹ T1 schließt T1 mit ein.

Quelle: Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg). UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2002.

In der deskriptiven Darstellung wurden ebenfalls die histologischen Tumorsubtypen der Patientinnen kategorisiert. Wir unterschieden die nicht-invasiven Tumoren, das invasiv duktales Karzinom, das invasiv lobuläre Karzinom, das invasiv duktales gemischte Karzinom, das invasiv lobulär gemischte Karzinom, das invasiv duktales Karzinom zusammen auftretend mit dem invasiv lobulären Karzinom und eine Gruppe, in der alle anderen seltenen histologischen Subtypen des Mammakarzinoms zusammengefasst sind. Diese Einteilung nahmen wir im Nachhinein auf Grund der ermittelten deskriptiven Häufigkeitsanalyse des Vorkommens der einzelnen Tumortypen in unserem Patientenkollektiv vor.

Ebenfalls erfassten wir das Grading (Gx, G1, G2, G3, G4), die mögliche Venen- und Lymphgefäßinvasion (Vx, V0, V1, Lx, L0, L1) sowie die Angaben zur Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression (ER-, ER+, PR-, PR+) sowie zur Überexpression bzw. Genamplifikation von HER2/neu (human epidermal growth receptor 2, erb-B2, c-erbB2) der Mammatumoren. Die Her2/neu Amplifikation wurde, entsprechend der etablierten Scores, als 1+, 2+, 3+ bzw. als Score 0 bei fehlender Expression registriert. Von einer fehlenden Her2/neu Amplifikation wurde demzufolge bei einem Score 0 und Score 1+ bzw. bei einem Score 2+ (nach negativem FISH-Test) ausgegangen. Eine schwache Überexpression von Her2/neu wurde bei einem Score 2+ (nach positivem FISH-Test) und eine starke Überexpression bei einem Score 3+ angenommen. Im Hinblick auf die Untersuchung der Rezidivraten der Patientinnen war für uns die Dokumentation des Resektionsstatus anhand der zuletzt durchgeführten Operation

innerhalb eines halben Jahres von besonderer Bedeutung. Dieser wurde in die Kategorien R0, R1, R2 und Rx eingeteilt.

2.5.2.5. Erhalt einer Bestrahlung und Bestrahlungszeitraum

Unter dieser Variablen erfassten wir, ob die Patientinnen überhaupt eine Strahlentherapie erhalten haben. Wir unterteilten die Wertelabels wie folgt: „ja“ bzw. „nein“.

Den Bestrahlungszeitraum definierten wir vom ersten Tag der Bestrahlung bis zum letzten Tag der Bestrahlung. Sofern auch eine Dosisaufsättigung durchgeführt wurde, legten wir den letzten Tag des Boostes als letzten Bestrahlungstag fest. In der Auswertung rechneten wir zur Vereinfachung mit vollen Monaten. Wobei ein Monat mit 30 Tagen festgelegt wurde.

2.5.2.6. Bestrahlungsdosis und Dosisaufsättigung

Wir erfassten die jeweilige Dosis der Homogenbestrahlung und der eventuellen Dosisaufsättigung (Boost) in Gray. Unter der Variable Dosisaufsättigung dokumentierten wir auch eventuelle intraoperative Bestrahlungen.

2.5.2.7. Bestrahlungslokalisation

Gemäß den Erfassungsmöglichkeiten in der digitalen Datenbank ODSeasy des Brustzentrums entschieden wir uns, die kategoriale Einteilung der Variable Bestrahlungslokalisation in unserer Arbeitsdatei gleichermaßen zu gestalten. Wir unterschieden in die Kategorien „Brust“; „Brust und Lymphabflusswege“; „Thoraxwand“; „Thoraxwand“ und „Lymphabflusswege“.

2.5.2.8. Definition einer Abweichung von der Tumorkonferenzempfehlung und der Variable Tumorkonferenzempfehlung

Wir definierten eine Abweichung von der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlung zum einen, wenn die entsprechende Empfehlung, eine Strahlentherapie durchführen zu lassen, innerhalb von 6 Monaten nicht umgesetzt wurde. Zum anderen definierten wir eine Abweichung von der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlung, wenn eine Strahlentherapie von Seiten der konferierenden Ärzte nicht beschlossen wurde, die Patientin allerdings trotzdem eine Strahlentherapie beanspruchte. Demnach wurde die lokoregionäre Tumorkonferenzempfehlung als binäre Variable mit den Wertelabels Empfehlung einer Strahlentherapie „ja“ bzw. „nein“ registriert.

2.5.2.9. Abweichungsursachen

Die Kategorien der von uns erfassten Abweichungsursachen ordneten wir zum einen nach den im ODSeasy-Programm des Brustzentrums möglichen Eingabevorgaben. Hier unterschieden wir für die deskriptive Darstellung folgende Wertelabels: „*hohes Alter*“ und „*Multimorbidität der Patientin*“. Entsprechend der Möglichkeit für die konferierenden Ärzte, im Freitext des Programms individuelle Ursachen für eine Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlung trotz entsprechender Leitlinienindikation vorzunehmen, kategorisierten wir weitere Wertelabels entsprechend als: „*Bestrahlung kontraindiziert*“; „*vom der Patientin abgelehnt*“ und „*palliative Situation*“. Individuelle Abweichungsursachen erfassten wir unter Bemerkungen. Konnte die Ursache für eine Abweichung von der Tumorkonferenzempfehlung nicht eruiert werden, so wurde auch dies in einer entsprechenden Kategorie erfasst.

2.5.2.10. Weitere Therapien

Der Erhalt weiterer Therapien zur Behandlung des Brustkrebses wurde in unserer Arbeitsdatei miterfasst. Da wir jedoch den Schwerpunkt im Rahmen unserer Untersuchung auf die Umsetzung der strahlentherapeutischen Tumorkonferenzempfehlung legten, führten wir lediglich die Inanspruchnahme weiterer Therapien wie eine adjuvante Chemo- bzw. Hormontherapie oder neoadjuvante Chemotherapie auf, ohne weitere Therapieeinzelheiten.

2.5.2.11. Definition der Erhebung der Rezidivraten

Zur korrekten statistischen Auswertung definierten wir als Beginn des Beobachtungszeitraums das Datum der Erstoperation. Das Ende des Beobachtungszeitraums wurde als das Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung festgelegt. Dieses wurde entsprechend, soweit die Nachsorge in unserem Brustzentrum erfolgt bzw. die weiterführende Patientennachsorge nachverfolgbar ist, für jede Patientin in der digitalen Datenbank dokumentiert. Wir beendeten die Aktualisierung der letzten Nachsorgedaten in unserer Arbeitsdatei im Juni 2010. Als Ereignis registrierten wir das Datum des Auftretens eines Lokalrezidivs. Als zensiertes Ereignis definierten wir das Datum der letzten Nachsorge ohne Rezidiv.

2.6. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software SPSS Version 16.0 für Windows. Die Daten wurden sowohl deskriptiv als auch konfirmatorisch ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen explorativen Ansatz, so dass die Ergebnisse keinen „beweisenden“ Charakter haben. Auf Grund dessen erfolgte keine Bonferroni-Adjustierung der p-Werte. Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen. Bei entsprechendem Zutreffen der festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit wurde die Alternativhypothese angenommen.

Deskriptionen der Daten erfolgten mit Hilfe üblicher Lage- (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum) und Streuungsmaße (Standardabweichung) für quantitative Variablen sowie absolute und relative Häufigkeiten für kategorielle Erhebungen. In der deskriptiven Darstellung der Daten wurden eventuell fehlende Werte einiger Parameter in Tabellen aufgeführt, jedoch in der grafischen Darstellung nicht berücksichtigt.

Für die konfirmatorischen Analysen in Hinblick auf die Hauptfrage der Arbeit „die reale Umsetzung der strahlentherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen und deren Einflussgrößen“ wurden für Vergleiche zwischen den zwei Gruppen – empfehlungskonforme Patientinnen und nicht-empfehlungskonforme Patientinnen – der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Tests für quantitative und der Chi-Quadrat Test nach Pearson bzw. der Test auf linearen Trend für kategorielle Variablen mit ordinaler Struktur durchgeführt. Zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte zwischen den strahlentherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen und dem realen Bestrahlungserhalt wurde der Kappa-Koeffizient berechnet. Bezüglich des Rezidivauftritts wurden der nicht-parametrische Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

Zur Identifizierung von unabhängigen, signifikanten Einflussgrößen auf eine Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen bzw. auf die Ablehnung einer Strahlentherapie wurden diese univariat getestet. Mit Parametern, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Abweichung von den Tumorkonferenzempfehlungen hatten, wurde anschließend eine multivariate Testung mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden somit die Effekte der jeweils unabhängigen Variablen bezüglich der binären, abhängigen Variable Abweichung von der Tumorkonferenzempfehlung „ja/nein“ untersucht. Als Prädiktoren sind die signifikanten Parameter aus der univariaten Testung eingesetzt worden. Zur Schätzung der Stichprobenfehler wurden 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Als Effektmaß zur

Abschätzung der Einflusschancen auf die Umsetzung und Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen verwendeten wir die Odds Ratio (OR).

Zur Analyse des rezidivfreien Überlebens wurde der Einfluss von Empfehlungskonformität, Alter, Tumorhistologie und Bestrahlungserhalt auf das Eintreten eines Endpunktes (Lokalrezidiv) uni- und multivariat mittels Cox-proportionalen Hazard-Modells berechnet. Entsprechend dienten die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls zur Schätzung des Stichprobenfehlers und die Angabe des Hazard Ratios als Maß für die Stärke des eventuellen Zusammenhangs zwischen den Prädiktoren und der rezidivfreien Überlebenszeit (RFÜ). Die multivariate Statistik wurde jeweils in Vorwärts- und Rückwärtsselektion durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

3.1.1. Alter der Patientinnen

In der folgenden Abbildung 1 wird die Altersverteilung der insgesamt 1903 in unserer Studie eingeschlossenen Patientinnen dargestellt. Das durchschnittliche Alter lag bei 59,9 (23-96) Jahren, der Median bei 62 Jahren (Tab.2). Nimmt man eine Einteilung nach Altersgruppen vor, so ergibt sich, wie erwartet, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit der Diagnose Brustkrebs zwischen 55 Jahre und 74 Jahre alt waren. 26,5% der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 55 Jahre und 64 Jahre alt. 30,3% der Patientinnen waren im Alter zwischen 65 Jahren und 74 Jahren an Brustkrebs operiert worden (Tab.3).

Tabelle 2: Alter der Patientinnen (n=1903)

Median (in Jahren)	Mittelwert (in Jahren)	Standard- abweichung (in Jahren)	Minimum (in Jahren)	Maximum (in Jahren)
62	59,99	12,230	23	96

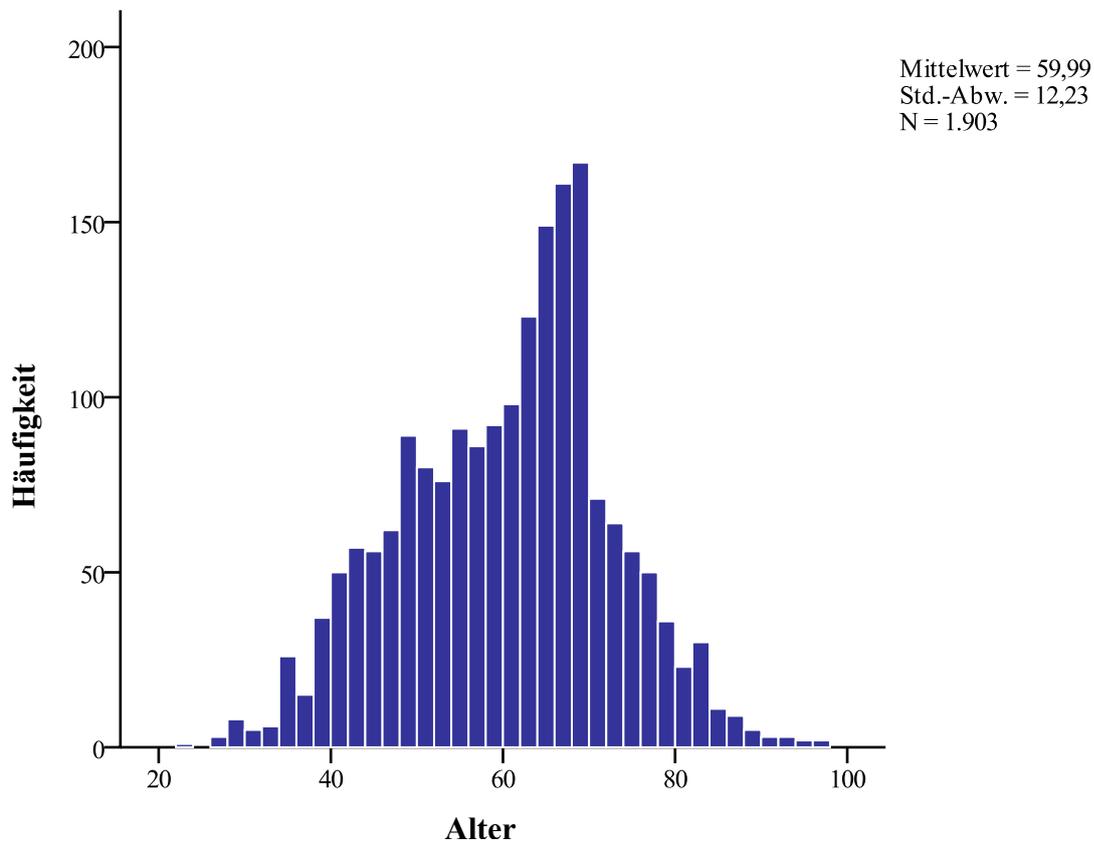


Abbildung 1: Histogramm über die Altersverteilung der Patientinnen (n=1903)

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen je Altersgruppe (n=1903)

	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Patientinnen	1903	100
Altersgruppen		
< 35 Jahre	34	1,8
35-44 Jahre	201	10,6
45-54 Jahre	383	20,1
55-64 Jahre	504	26,5
65-74 Jahre	577	30,3
75-84 Jahre	174	9,1
>85 Jahre	30	1,6

3.1.2. Histopathologische Befunde

Im Median betrug die Zeit zwischen der Erstdiagnose und der Operation unserer Patientinnen 15 Tage. Es wurden 1263 (66,4%) Patientinnen brusterhaltend operiert. Eine Mastektomie wurde bei 640 (33,6%) Patientinnen durchgeführt. Im Folgenden sollen nun die wesentlichen histologischen Tumorbefunde der Mammakarzinompatientinnen dargestellt werden (Tab.4).

Tabelle 4: Postoperative tumorhistologische Befunde der Patientinnen (n=1792)*

Patientencharakteristika	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Resektionsrand		
R0	1753	97,8
R1	36	2,0
Rx	3	0,2
pT-Klassifikation		
Tis	228	12,7
T1	838	46,8
T2	580	32,4
T3	97	5,4
T4	49	2,7
Keine Angabe	0	0
Nodalstatus		
Negativ	1124	62,7
1-3 pos. LK	353	19,7
4-9 pos. LK	124	6,9
>10 pos. LK	80	4,5
Keine Angabe	111	6,2
Fernmetastasen		
M0	1516	84,6
Mx	276	15,4
Lymphgefäßinvasion		
Positiv	310	17,3
Negativ	955	53,3
Keine Angabe	527	29,4
Veneninvasion		
Positiv	26	1,5
Negativ	803	44,8
Keine Angabe	963	53,7

	<i>Invasiver Karzinome</i> n=1564	<i>Nicht- invasiver Karzinome</i> n=228	<i>Invasiver Karzinome</i> Häufigkeit (%)	<i>Nicht-invasiver Karzinome</i> Häufigkeit (%)
Grading				
G1	328	32	21,0	14,0
G2	830	37	53,1	16,2
G3	406	93	25,9	40,8
Gx	0	66	0	29,0
Östrogenrezeptorexpression (ER)				
Negativ	262	36	16,8	15,8
Positiv	1298	130	83,0	57,0
Keine Angabe	4	62	0,2	27,2
Progesteronrezeptorexpression (PR)				
Negativ	477	61	30,5	26,7
Positiv	1081	106	69,1	46,5
Keine Angabe	6	61	0,4	26,8
Her2neu Amplifikation (nach Fish-Test bei Her2neu++)				
Negativ	1246	32	79,7	14,0
Positiv	300	21	19,2	9,2
Keine Angabe	18	175	1,1	76,8

* Nicht eingeschlossen sind die Befunde von Patientinnen mit Z.n. neoadjuvanter Chemotherapie, die sich zum Operationszeitpunkt in der Tumorremission befanden.

Insgesamt waren 68 Patientinnen beidseits erkrankt, wobei in 61 (89,7%) Fällen die Erkrankung zeitgleich diagnostiziert wurde. Bei 930 (48,9%) Patientinnen war der Tumorbefund in der rechten Brust lokalisiert, bei 973 (51,1%) Patientinnen in der linken Brust. Abbildung 2 zeigt die prozentuale Verteilung der histologischen Tumorsubtypen.

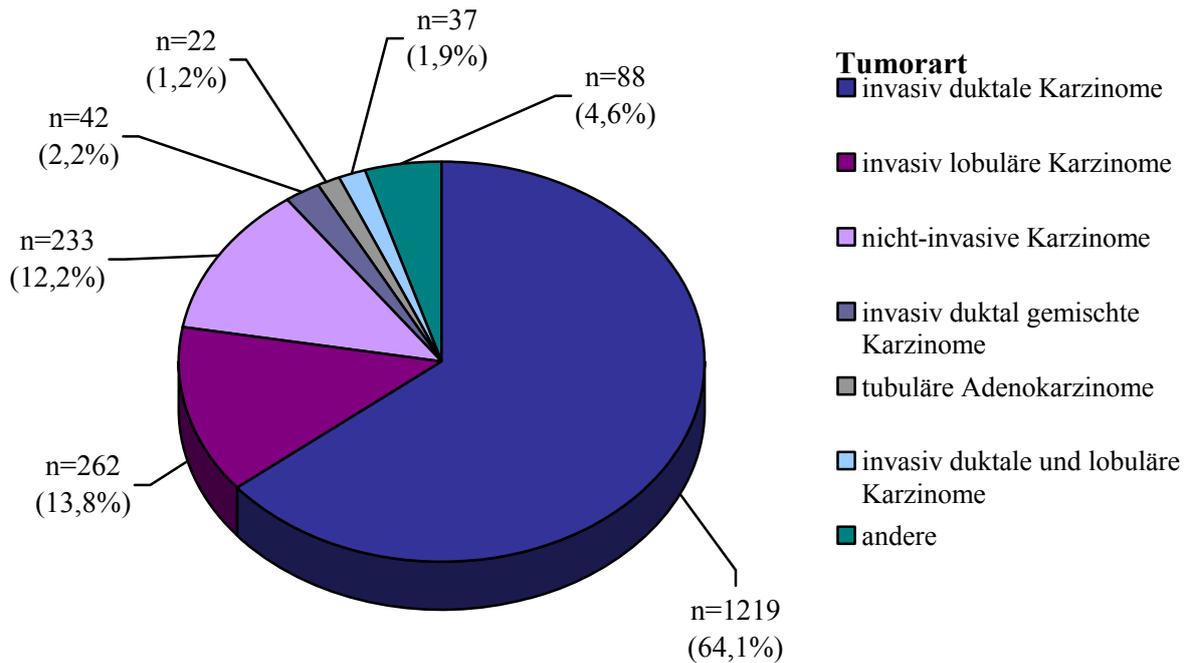


Abbildung 2: Überblick über die prozentuale Verteilung der histologischen Tumorsubtypen der Patientinnen (n=1903)

Beim überwiegenden Teil der Patientinnen (64,1%) wurde ein invasiv duktales Karzinom postoperativ histopathologisch befundet. Zu den anderen selten diagnostizierten histopathologischen Tumorbefunden zählt das invasiv papilläre Karzinom (0,5%); das muzinproduzierende Adenokarzinom (0,7%); das muzinöse Adenokarzinom (1,5%); das Adenokarzinom mit apokriner Metaplasie (0,8%); das medulläre Karzinom (0,3%); das undifferenzierte/anaplastische Karzinom (0,4%) und mit 0,4% aller Tumoren das invasiv lobulär gemischte Karzinom.

Die untere Abbildung 3 stellt den Differenzierungsgrad der invasiven Karzinome dar. Dabei wird deutlich, dass bei 25,9% (n=406) der Patientinnen eine geringe (G3) Zelldifferenzierung diagnostiziert wurde. 53,1% (n=830) der Tumoren wurden als G2 und 21,0% (n=328) als G1 befundet.

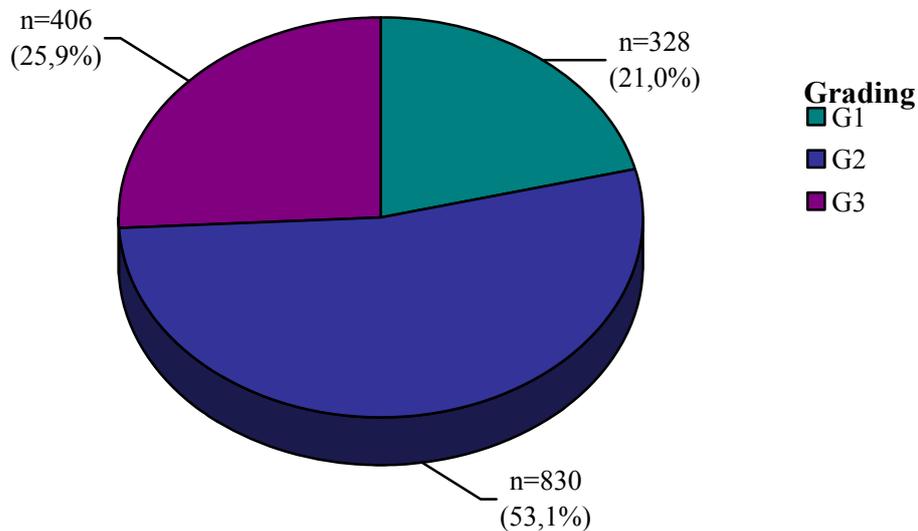


Abbildung 3: Überblick über die prozentuale Verteilung des Grading der invasiven Karzinome (n=1564)

Die Tabelle 5 und die Abbildung 4 geben einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Tumorstadien. Hierbei waren 35,3% (n=633) der Tumoren als Tumorstadien I, 25,9% (n=464) als Tumorstadium IIa und 12,7% (n=228) der Tumoren als Tumorstadium 0 klassifiziert worden.

Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen je Tumorstadium (n=1792)*

Tumorstadium	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
0	228	12,7
I	633	35,3
IIa	464	25,9
IIb	191	10,7
IIIa	142	7,9
IIIb	31	1,7
IIIc	80	4,5
IV	0	0
Keine Angabe**	23	1,3

* Nicht eingeschlossen sind die Befunde von Patientinnen mit Z.n. neoadjuvanter Chemotherapie, die sich zum Operationszeitpunkt in der Tumorremission befanden.

** Diese fehlenden Tumorstadien ergeben sich im Falle einer Nx-Histologie.

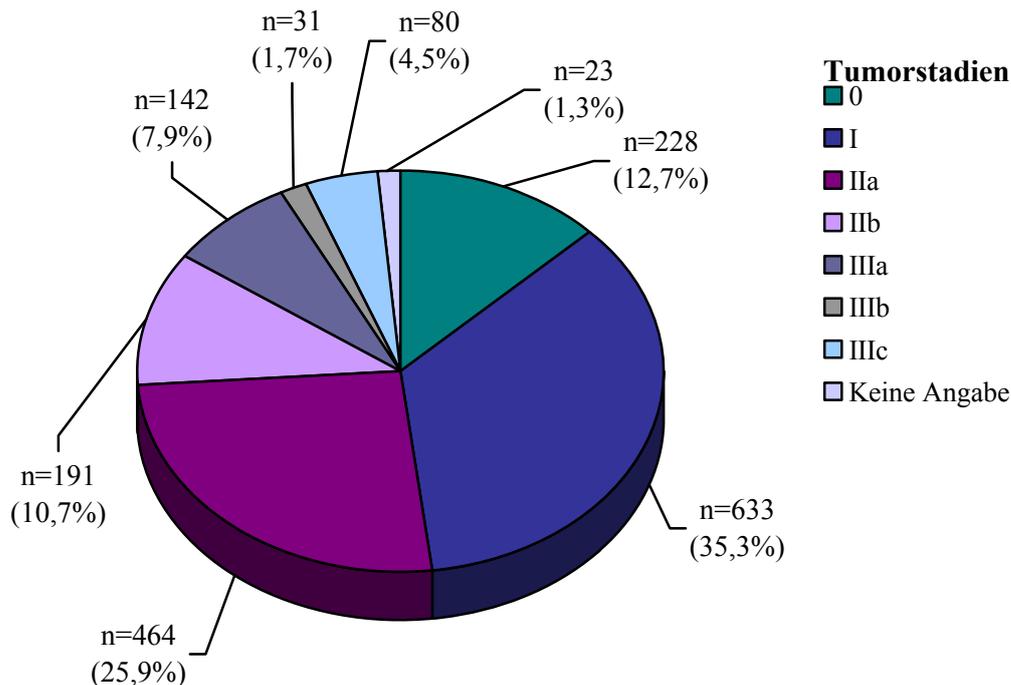


Abbildung 4: Überblick über die prozentuale Verteilung der Tumorstadien (n=1792)

3.1.3. Strahlentherapeutische Befunde und Rücklaufquote der Anschreiben

Letztendlich lagen uns nach den o. g. Methoden zur Vervollständigung der radiotherapeutischen Therapien in 1310 Fällen die kompletten Strahlenbriefe zur Auswertung vor. Von den 2139 Anschreiben an weiterbehandelnde Praxen konnte ein Rücklauf von 55,6% erzielt werden. Auf der Grundlage der Telefoninterviews wurden 163 Anschreiben an strahlentherapeutische Praxen versendet. Hiervon wurden 121 (74,2%) der Anschreiben vollständig beantwortet.

Insgesamt haben 1355 (71,2%) Patientinnen eine Strahlentherapie erhalten. Die Patientinnen wurden durchschnittlich 5,6 Wochen bestrahlt. Den Briefen der Strahlentherapeuten war zu entnehmen, dass 65,5% der Patientinnen eine wie in den aktuellen Leitlinien empfohlene Bestrahlungsdosis von 50 Gy erhalten haben und in 53,9% (n=706) der Bestrahlungen eine Dosisaufsättigung durchgeführt wurde. Die einzelnen Bestrahlungsdosen sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Strahlentherapeutische Befunde (n=1310)*

	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Strahlentherapie		
ja	1355	71,2
nein	548	28,8
Bestrahlungsfeld		
Brust	964	73,6
Brust+ Lymphabflüsse	123	9,4
Thoraxwand	127	9,7
Thoraxwand+Lymphabflüsse	93	7,1
Nur Lymphabflüsse	3	0,2
Bestrahlungsdosis in Gy		
<40	3	0,2
45	17	1,3
50	1247	95,2
54	37	2,8
55	6	0,5
Boost		
ja	706	53,9
nein	604	46,1
Boost in Gy (n=706)		
<5	5	0,7
10	349	49,4
12	4	0,6
15	39	5,5
>15	296	41,9
intraoperativ	13	1,9

* Aufgeführt sind die Angaben der 1310 vollständig vorliegenden Strahlenbriefe

3.2. Umsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen

Die lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen (n=1903) wurden insgesamt in 104 Patientenfällen nicht umgesetzt. Dies entspricht einer Gesamtabweichung von 5,5%.

Tabelle 7 demonstriert detailliert die Zusammensetzung der Abweichungsrate.

Es wurden 1441 Empfehlungen formuliert, eine Strahlentherapie durchführen zu lassen. Diese wurde in 95 Patientenfällen nicht umgesetzt. Von den 462 Empfehlungen, eine adjuvante Strahlentherapie nicht durchführen zu lassen, unterzogen sich neun Patientinnen trotzdem einer Radiotherapie.

Zusammenfassend wurden im Zeitraum zwischen November 2003 und Dezember 2008 die lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen am Brustzentrum der Charité in hohem Maße (94,5%) von den Patientinnen umgesetzt (Abb.5). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test $p < 0,0005$) zwischen den beiden Variablen Tumorkonferenzempfehlung und Bestrahlungserhalt. Ebenfalls stellte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der Empfehlung und der Therapieumsetzung durch Berechnung des Kappa-Koeffizienten (0,859) dar.

Tabelle 7: Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen (n=1903)

			Bestrahlungserhalt		Gesamt
			ja	nein	
Tumorkonferenzempfehlungen lokoregionäre Therapie	ja	Anzahl	1346 (93,4%)	95 (6,6%)	1441 (100%)
		Anteil an den Gesamtbeschlüssen n=1903 in %	70,7%	5,0%	75,7%
	nein	Anzahl	9 (1,9%)	453 (98,1%)	462 (100%)
		Anteil an den Gesamtbeschlüssen n=1903 in %	0,5%	23,8%	24,3%
Gesamt		Anzahl	1355 (71,2%)	548 (28,8%)	1903 (100%)
		Anteil an den Gesamtbeschlüssen n=1903 in %	71,2%	28,8%	100%

Chi-Quadrat-Test: $p < 0,0005$

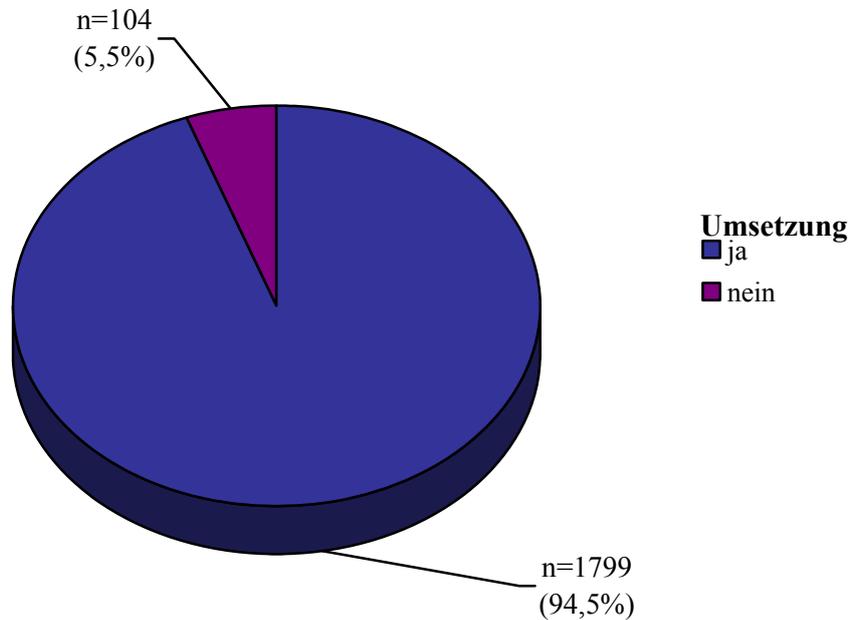


Abbildung 5: Überblick über die Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen (n=1903)

Betrachtet man die Abweichungen von den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen je Operationsjahr der Patientinnen (Abb.6), so zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der relativen Abweichungshäufigkeit der einzelnen Jahre (Chi-Quadrat-Test $p=0,456$).

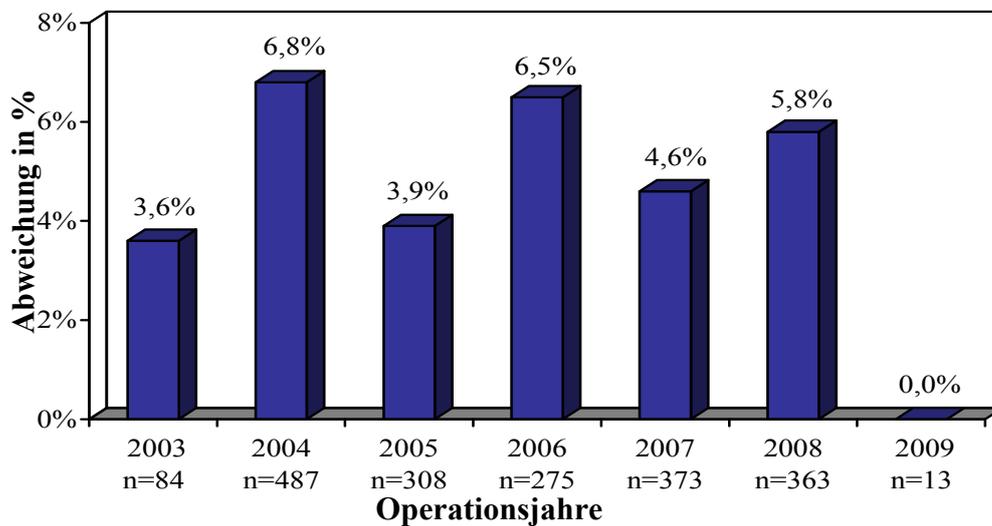


Abbildung 6: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen je Operationsjahr

3.3. Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen

3.3.1. Einfluss des Alters auf die Nichtkonformität

Die Auswertung, ob das Alter der Patientinnen einen Einfluss auf die Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlung hatte, zeigte einen signifikanten Zusammenhang (Mann-Whitney-Test $p < 0,0005$). Des Weiteren stellte sich ein hochgradig linearer Trend dar. Mit zunehmendem Alter der Patientinnen wurde häufiger die TK-Empfehlung nicht umgesetzt (Abb.7, Tab.8). Aus der Patientengruppe der >85 Jährigen gehörten 23,3% zu den nicht-empfehlungskonformen Patientinnen. Allerdings sind auch viele junge Patientinnen (<35 Jahre) von dem Tumorkonferenzbeschluss abgewichen. Hier waren es immerhin 8,8% bei insgesamt 34 Patientinnen in dieser Altersgruppe.

Demzufolge kann unsere Hypothese, dass mit zunehmendem Alter der Patientinnen häufiger von den lokoregionären TK-Empfehlungen abgewichen wird, anhand unserer Ergebnisse belegt werden.

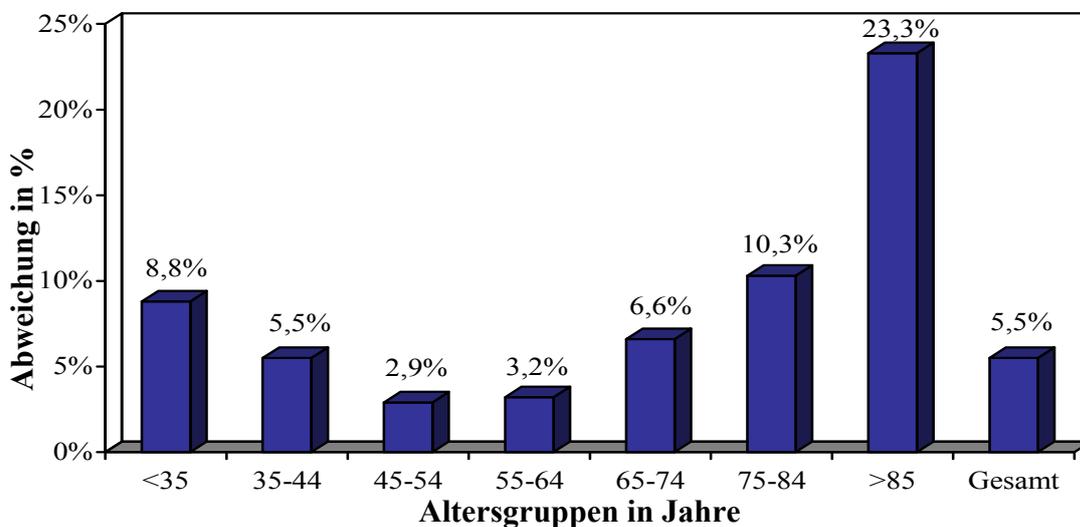


Abbildung 7: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen je Altersgruppe

Tabelle 8: Überblick über das Alter der empfehlungskonformen Patientinnen (n=1799) und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen (n=104)

Parameter	empfehlungskonforme Patientinnen	nicht-empfehlungskonforme Patientinnen	p-Wert Mann-Whitney-Test
Alter			<0,0005
Median	61	67	
(Mittelwert; Standard- abweichung)	(59,72; 12,058)	(64,64; 14,161)	
Minimum	23	31	
Maximum	96	90	
Altersgruppen			<0,0005
<35 Jahre	31 (91,2%)	3 (8,8%)	
35-44 Jahre	190 (94,5%)	11 (5,5%)	
45-54 Jahre	372 (97,1%)	11 (2,9%)	
55-64 Jahre	488 (96,8%)	16 (3,2%)	
65-74 Jahre	539 (93,4%)	38 (6,6%)	
75-84 Jahre	156 (89,7%)	18 (10,3%)	
> 85 Jahre	23 (76,7%)	7 (23,3%)	

Sowohl der Median des Alters der nun bezogen auf die Empfehlungskonformität getrennt dargestellten Patientinnen als auch die Verteilung in den Altersgruppen zeigte erkennbare Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Die nicht-empfehlungskonformen Patientinnen waren mit einem medianen Alter von 67 Jahren im Vergleich zu den empfehlungskonformen Patientinnen mit einem medianen Alter von 61 Jahren merklich älter (Abb.8). Der durchgeführte Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben zeigte einen signifikanten Altersunterschied der beiden Patientengruppen in Bezug zur Abweichung von den TK-Empfehlungen und bestätigte somit, dass das Alter der beiden Vergleichsgruppen im Median verschieden war.

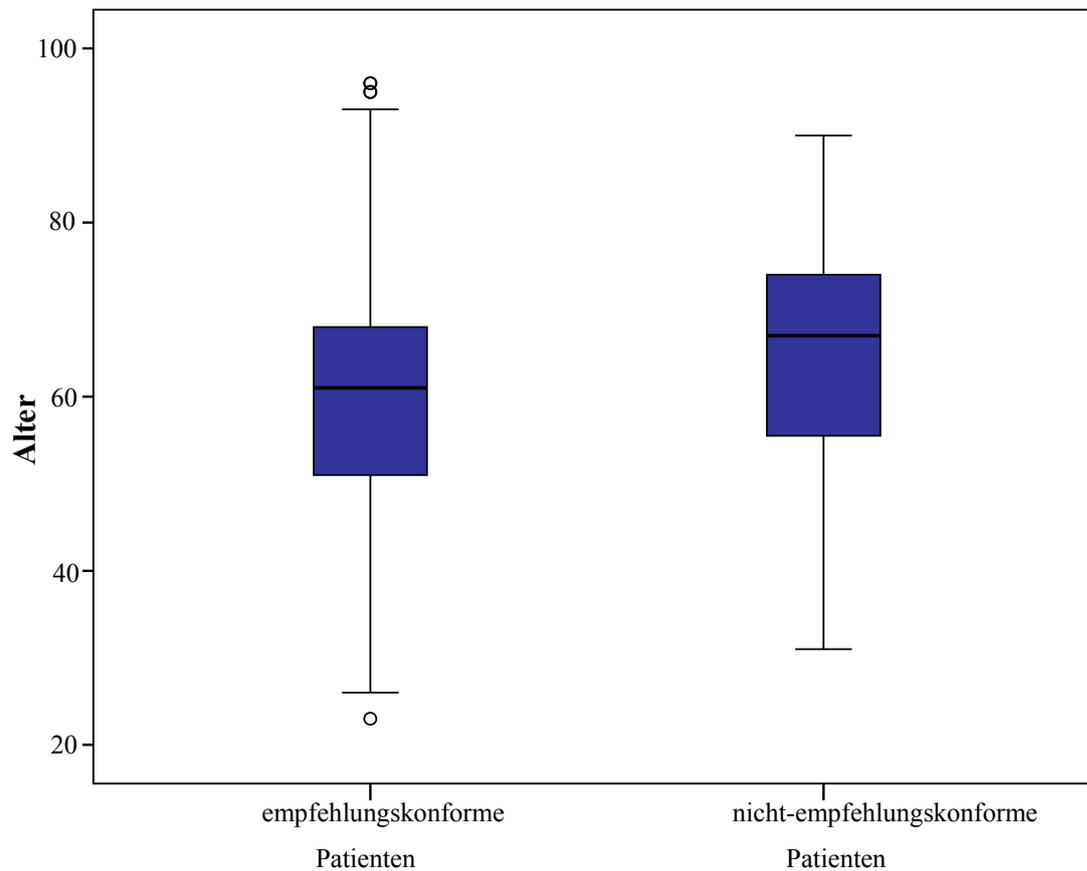


Abbildung 8: Box-Whisker-Plot für das Alter der empfehlungskonformen Patientinnen und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen

3.3.2. Einfluss des Tumorstadiums auf die Nichtkonformität

Die Auswertung, ob das Tumorstadium der Patientinnen einen Einfluss auf die Nichterfüllung der Tumorkonferenzempfehlungen hatte, zeigte keinen signifikanten Zusammenhang (Mann-Whitney-Test $p=0,177$). Ein höheres Tumorstadium ging nicht mit einer häufigeren Nichtumsetzung der TK-Empfehlungen einher (Abb.9, Tab.9). Demzufolge kann die Hypothese, mit höheren Tumorstadien der Patientinnen wird häufiger von den TK-Empfehlungen abgewichen, anhand unserer Ergebnisse nicht angenommen werden.

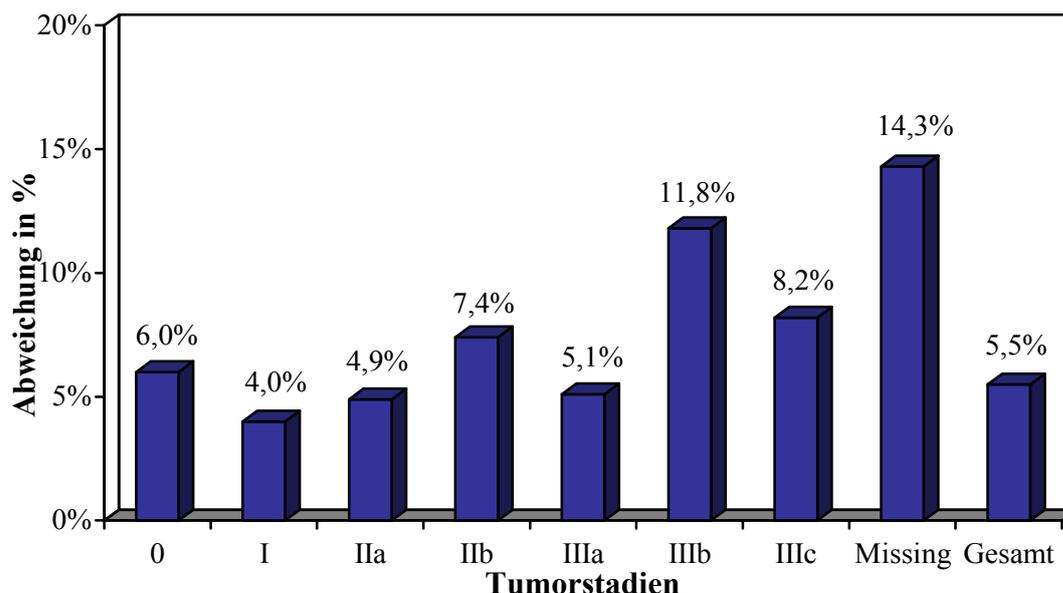


Abbildung 9: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen je Tumorstadium

Tabelle 9: Überblick über die Tumorstadien der empfehlungskonformen Patientinnen (n=1799) und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen (n=104)

Parameter	empfehlungskonforme Patientinnen	nicht-empfehlungskonforme Patientinnen	p-Wert Mann-Whitney-Test
Tumorstadium			0,177
0	219 (94,0%)	14 (6,0%)	
I	631 (96,0%)	26 (4,0%)	
IIa	468 (95,1%)	24 (4,9%)	
IIb	187 (92,6%)	15 (7,4%)	
IIIa	150 (94,9%)	8 (5,1%)	
IIIb	30 (88,2%)	4 (11,8%)	
IIIc	78 (91,8%)	7 (8,2%)	
Keine Angabe	36 (85,7%)	6 (14,3%)	

Das mediane Tumorstadium der nun auf Empfehlungskonformität getrennt dargestellten Patientinnen zeigte keine erkennbaren Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Der durchgeführte Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben demonstrierte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Tumorstadien der beiden Vergleichsgruppen in Bezug zur Abweichung von den TK-Empfehlungen. Es wurde demnach nicht bestätigt, dass das Tumorstadium der beiden Vergleichsgruppen im Median verschieden war (Abb.10).

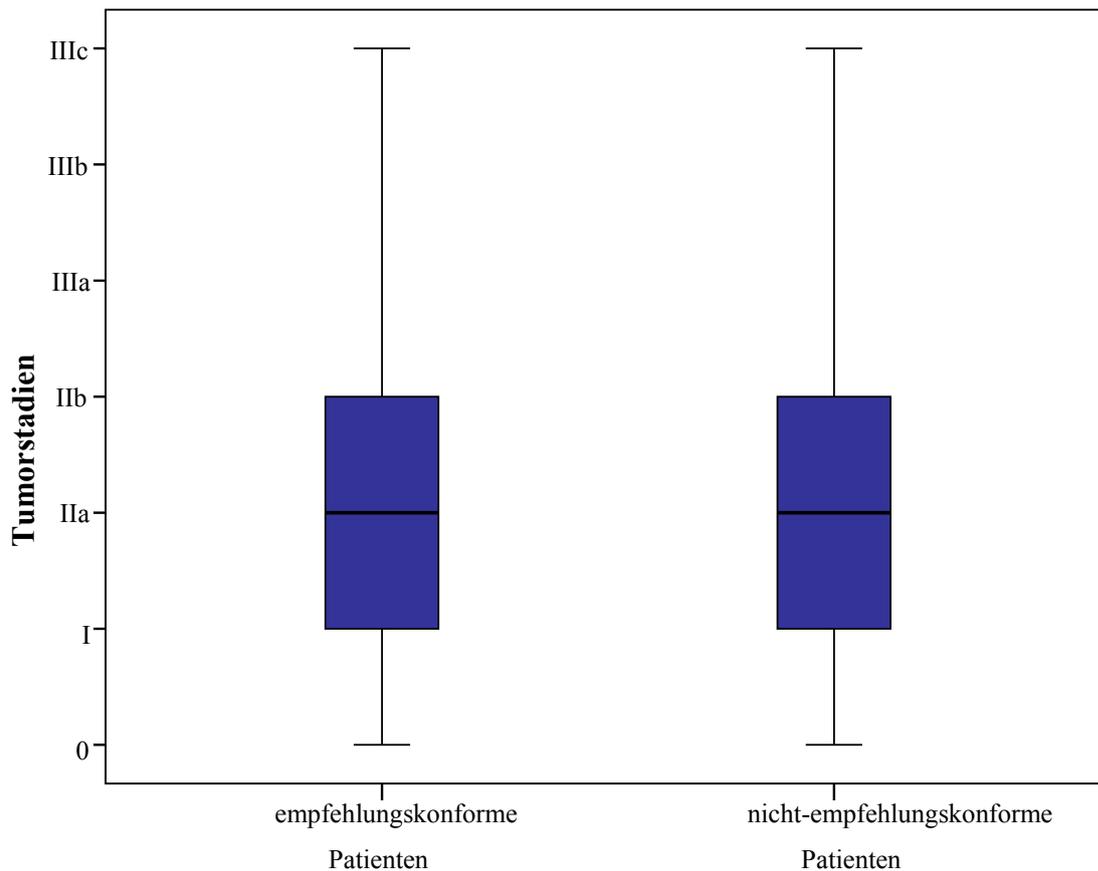


Abbildung 10: Box-Whisker-Plot für das Tumorstadium der empfehlungskonformen Patientinnen und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen

3.3.3. Weitere Einflussfaktoren auf die Nichtkonformität mit den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen

Zur Ermittlung weiterer Einflussgrößen auf die Nichtumsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen wurden die Parameter Operationsmethode, Resektionsrand, Fernmetastasen, Hormonrezeptorexpression (ER, PR, Her2neu), pT-Klassifikation, Grading, Anzahl befallener Lymphknoten, Tumorinvasion der Lymphgefäße sowie der venösen Gefäße und weitere Therapien der Patientinnen, wie die neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie und adjuvante Hormontherapie univariat getestet. Tabelle 10 zeigt einen Überblick über die getesteten Einflussgrößen.

Tabelle 10: Weitere Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der Konferenzempfehlungen

Parameter	empfehlungs- konforme Patientinnen n=1799	nicht- empfehlungskonforme Patientinnen n=104	p-Wert Chi-Quadrat- Test
Operationsmethode			0,996
BET	1194 (94,5%)	69 (5,5%)	
Ablatio	605 (94,5%)	35 (5,5%)	
Resektionsrand			0,771
R0	1755 (94,6%)	101 (5,4%)	
R1	39 (92,9%)	3 (7,1%)	
Rx	5 (100%)	0 (0%)	
Fernmetastasen			0,467
M0	272 (95,4%)	13 (4,6%)	
Mx	1527 (94,4%)	91 (5,6%)	
Östrogenrezeptor- expression (ER)			0,852
Negativ	320 (95,0%)	17 (5,0%)	
Positiv	1413 (94,7%)	79 (5,3%)	
Keine Angabe	66 (89,2%)	8 (10,8%)	
Progesteronrezeptor- expression (PR)			0,657
Negativ	567 (95,1%)	29 (4,9%)	
Positiv	1166 (94,6%)	66 (5,4%)	
Keine Angabe	66 (88,0%)	9 (12,0%)	
Her2neu Amplifikation			0,053
Negativ	1280 (94,7%)	71 (5,3%)	
Positiv	332 (95,1%)	17 (4,9%)	
Keine Angabe	187 (92,1%)	16 (7,9%)	
pT-Klassifikation			0,024
T0	15 (100%)	0 (0%)	
Tis	219 (94,0%)	14 (6,0%)	
T1	845 (95,8%)	37 (4,2%)	
T2	568 (93,7%)	38 (6,3%)	
T3	103 (92,0%)	9 (8,0%)	
T4	46 (88,5%)	6 (11,5%)	
Keine Angabe	3 (100%)	0 (0%)	
Grading			0,063
G1	340 (92,1%)	29 (7,9%)	
G2	855 (95,2%)	43 (4,8%)	
G3	506 (95,3%)	25 (4,7%)	
Keine Angabe	98 (93,3%)	7 (6,7%)	

Nodalstatus			0,466
Negativ	1129 (95,3%)	56 (4,7%)	
1-3	361 (94,8%)	20 (5,2%)	
4-9	129 (93,5%)	9 (6,5%)	
>10	79 (91,9%)	7 (8,1%)	
Keine Angabe	101 (89,4%)	12 (10,6%)	
Lymphgefäßinvasion			0,996
Positiv	315 (94,6%)	18 (5,4%)	
Negativ	955 (94,6%)	55 (5,4%)	
Keine Angabe	529 (94,5%)	31 (5,5%)	
Veneninvasion			0,778
Positiv	30 (96,8%)	1 (3,2%)	
Negativ	785 (94,2%)	48 (5,8%)	
Keine Angabe	984 (94,7%)	55 (5,3%)	
Neoadjuvante Chemotherapie			0,374
Ja	107 (96,4%)	4 (3,6%)	
Nein	1692 (94,4%)	100 (5,6%)	
Adjuvante Chemotherapie			0,027
Ja	389 (96,8%)	13 (3,2%)	
Nein	1410 (93,9%)	91 (6,1%)	
Adjuvante Hormontherapie			<0,0005
Ja	675 (97,0%)	21 (3,0%)	
Nein	1124 (93,1%)	83 (6,9%)	

Die Testung ergab, dass neben dem Alter der Patientinnen auch die pT-Klassifikation sowie der Erhalt einer adjuvanten Chemo- und/oder Hormontherapie einen Einfluss auf die Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen hatten. Patientinnen mit einem höhergradig klassifiziertem pT (T3/T4) wichen häufiger von den Empfehlungen der Tumorkonferenz ab (Abb.11).

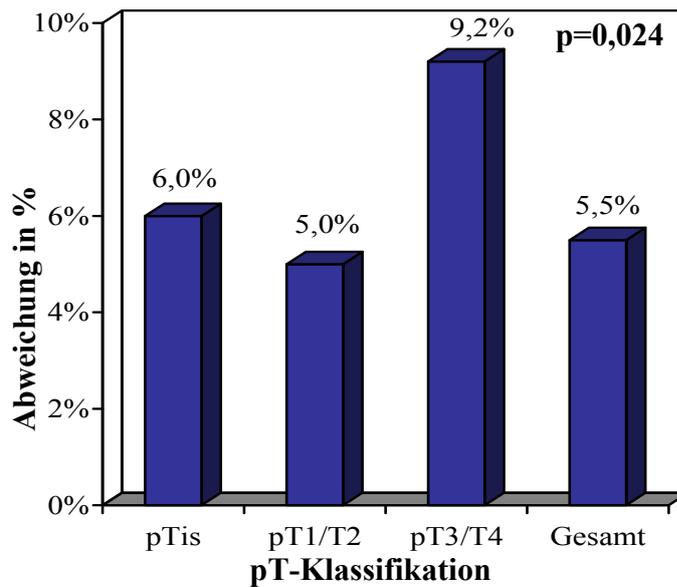


Abbildung 11: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen im Bezug zur pT-Klassifikation der Tumoren

Die folgenden Abbildungen 12 und 13 demonstrieren die prozentuale Abweichung von den Tumorkonferenzempfehlungen bezogen auf den Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie bzw. adjuvanten Hormontherapie. Die von uns aufgestellte Arbeitshypothese, dass weitere adjuvante Therapien einen signifikanten Einfluss auf die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlung haben, kann somit angenommen werden.

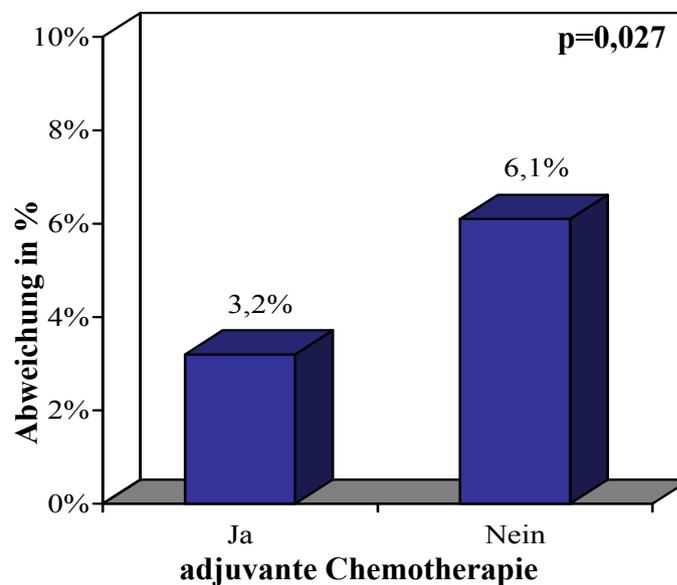


Abbildung 12: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen im Bezug zum Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie

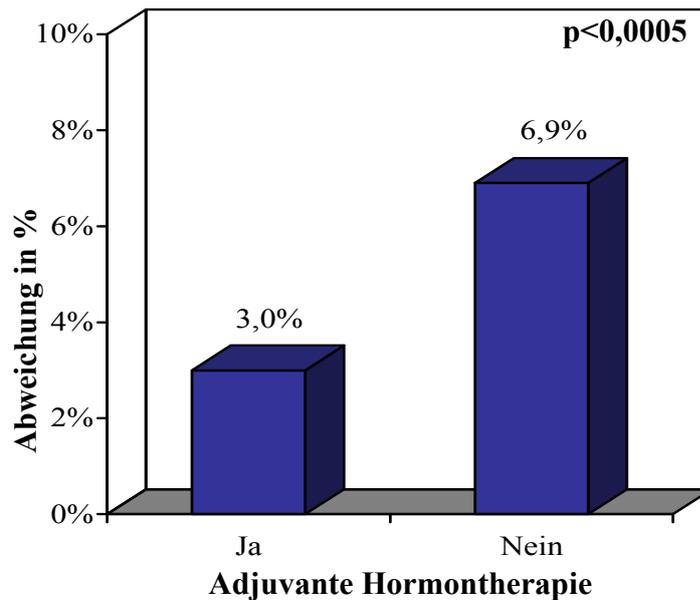


Abbildung 13: Abweichung von den lokoregionären TK-Empfehlungen im Bezug zum Erhalt einer adjuvanten Hormontherapie

Parameter, die nach univariater Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Nichtumsetzung der TK-Empfehlungen hatten, wurden multivariat getestet (Tab.11).

Tabelle 11: Multiple logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen (n=1903)

Parameter		% -Rate der Nichtumsetzung je Subgruppe	OR	95% Konfidenzintervall		p-Wert
				Untere Grenze	Obere Grenze	
Alter (in Jahren)		5,5% (1903)	1,04	1,02	1,05	<0,0005
pT-Klassifikation	Tis	6,0% (233)	1			0,219
	T1	4,2% (882)	0,82	0,43	1,56	0,543
	T2	6,3% (606)	1,19	0,62	2,27	0,604
	T3	8,0% (112)	1,71	0,70	4,17	0,241
	T4	11,5% (52)	1,75	0,61	4,99	0,295
Adjuvante Chemotherapie	ja	3,2% (402)	1			0,301
	nein	6,1% (1501)	1,38	0,75	2,56	
Adjuvante Hormontherapie	ja	3,0% (696)	1	1,49	3,98	<0,0005
	nein	6,9% (1207)	2,44			

Anmerkungen

OR= adjustierte Odds Ratios. Die Referenzkategorie hat den Wert 1.0

Es erwiesen sich in der multiplen logistischen Regressionsanalyse nach Vorwärts- und Rückwärtsselektion das Alter der Patientinnen und der Erhalt einer adjuvanten Hormontherapie als unabhängige, signifikante Einflussfaktoren. Bei Patientinnen, die keine adjuvante Hormontherapie erhalten haben, stieg die Chance, von der Tumorkonferenzempfehlung abzuweichen, um den Faktor von $OR=2,44$ (95%CI 1,49-3,98). Je Altersjahr der Patientinnen erhöhte sich die Chance, von der Tumorkonferenzempfehlung abzuweichen, um 4%.

3.4. Ursachen für die Abweichung von den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen

3.4.1. Ursachen

Insgesamt konnte in 52,9% der 104 Abweichungen von den Tumorkonferenzempfehlungen eine Ursache eruiert werden (Abb.14). Hierbei kam es in der Hälfte der Abweichungsfälle zu einer Nichtbeibehaltung der Tumorkonferenzempfehlung auf Grund einer Ablehnung der vorgeschlagenen Strahlentherapie seitens der Patientin. Dies entspricht bezogen auf die Gesamtabweichungsrate (5,5%) einer Ablehnungsquote der Strahlentherapie von 2,75%. Des Weiteren führten drei patientenindividuelle Ursachen zu einer Abweichung. Eine Patientin entschloss sich nach dem Tumorkonferenzbeschluss auf eigenen Wunsch doch noch zur Mastektomie. Eine weitere Patientin setzte die Empfehlung nicht um, da sie sich wegen einer Erkältung nicht in der Lage fühlte. Die dritte Patientin überschritt den Adjuvanszeitraum für eine Strahlentherapie.

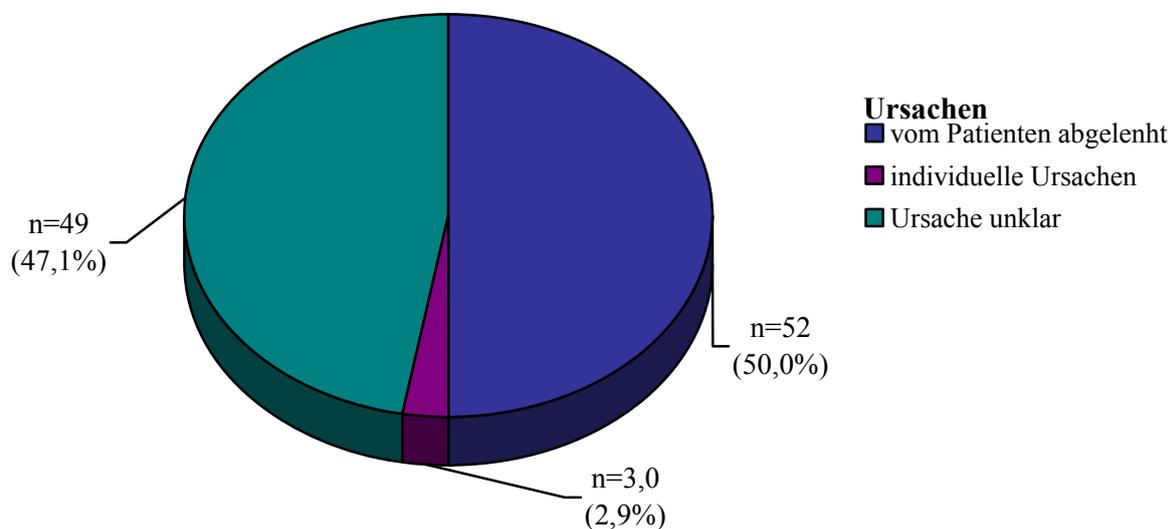


Abbildung 14: Ursachen für die Nichtumsetzung (n=104) der Tumorkonferenzempfehlungen

3.4.2. Einflussfaktoren auf die Ablehnung einer Strahlentherapie

Hinsichtlich der Tatsache, dass die Hälfte der Patientinnen, die von der Tumorkonferenzempfehlung abgewichen sind, eine Strahlentherapie ablehnte, bot es sich an, diese Patientengruppe detaillierter zu untersuchen. Hierzu testeten wir mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests univariat, ob die Parameter Patientenalter, einseitige bzw. beidseitige Erkrankung, Operationsmethode und das Operationsjahr einen signifikanten Einfluss auf die Ablehnung einer Strahlentherapie hatten (Tab.12).

Tabelle 12: Einflussfaktoren auf die Ablehnung einer Strahlentherapie

Parameter	Strahlentherapie ablehnende Patientinnen (n=52)	Strahlentherapie nicht-ablehnende Patientinnen (n=52)	p-Wert Chi-Quadrat-Test
Altersgruppen			0,594
< 35 Jahre	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
35-44 Jahre	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
45-54 Jahre	7 (63,6%)	4 (36,4%)	
55-64 Jahre	9 (56,3%)	7 (43,7%)	
65-74 Jahre	16 (42,1%)	22 (57,9%)	
75-84 Jahre	11 (61,1%)	7 (38,9%)	
>85 Jahre	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
Operationsmethode			0,007
BET	41 (59,4%)	28 (40,6%)	
Ablatio	11 (31,4%)	24 (68,6%)	
Operationsjahr			0,817
2003	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
2004	14 (42,4%)	19 (57,6%)	
2005	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
2005	10 (55,6%)	8 (44,4%)	
2007	10 (58,8%)	7 (41,2%)	
2008	11 (52,4%)	10 (47,6%)	
Beidseitige Erkrankung			0,141
Ja	6 (75,0%)	2 (25,0%)	
Nein	46 (47,9%)	50 (52,1%)	

Die univariate Testung ergab, dass lediglich die Operationsmethode (Abb.15) einen signifikanten Einfluss auf die Ablehnung einer Strahlentherapie hatte (Chi-Quadrat-Test $p=0,007$). Im Gegensatz zu unserer hypothetischen Annahme, beeinflusste das Patientenalter die Therapieablehnung nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p=0,594$).

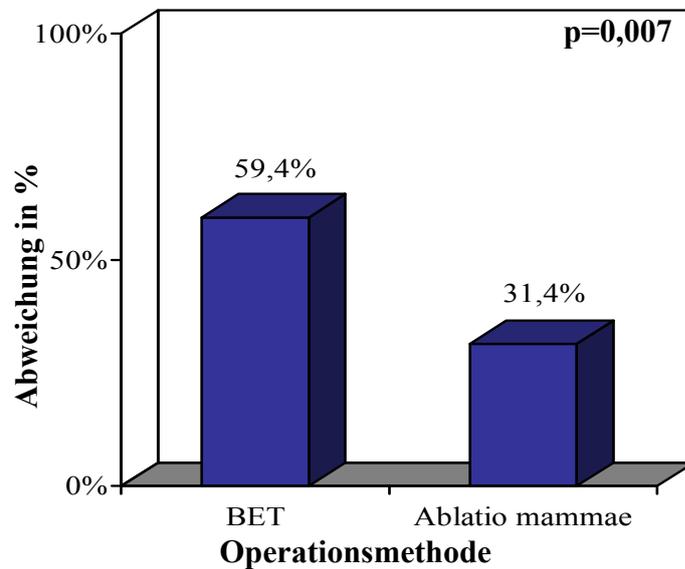


Abbildung 15: Ablehnung einer Strahlentherapie in Bezug zur Operationsmethode (n=52)

3.5. Rezidivraten

3.5.1. Beobachtungszeitraum und Lokalrezidivhäufigkeit

Der mediane Beobachtungszeitraum unserer Patientinnen betrug 2,18 Jahre. Maximal wurden die Patientinnen 6,39 Jahre nachbeobachtet (Tab.13). Innerhalb unseres Beobachtungszeitraums (Operationsdatum bis 30.06.2010) ereigneten sich im Gesamtkollektiv (n=1903) 70 Lokalrezidive. Dies entspricht einer Gesamtrezidivrate von 3,7%. Das 5-Jahres-RFÜ unserer Patientinnen betrug 92,5%.

Im Folgenden sollen nun die untersuchten rezidivfreien Überlebensraten und deren mögliche Einflussgrößen grafisch mittels Kaplan-Meier Kurven veranschaulicht werden. Von den 1903 Patientinnen des Gesamtkollektivs war im Beobachtungszeitraum in 106 (5,6%) Patientenfällen ein lost to follow-up zu verzeichnen, so dass insgesamt zur Untersuchung der Rezidivraten 1797 Patientinnen in die Berechnung miteinbezogen wurden.

Tabelle 13: Beobachtungszeitraum

	Median (in Jahren)	Mittelwert (in Jahren)	Standard- abweichung (in Jahren)	Minimum (in Jahren)	Maximum (in Jahren)
Beobachtungs- zeit in Jahren	2,18	2,50	1,758	0,02	6,39

3.5.2. Einfluss von Empfehlungskonformität auf das rezidivfreie Überleben

Die Rezidivrate der 1799 empfehlungskonformen Patientinnen betrug im Beobachtungszeitraum 3,3% (59 Lokalrezidive) gegenüber einer Rezidivrate von 10,6% (11 Lokalrezidive) unter den 104 nicht-empfehlungskonformen Patientinnen. Der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (RFÜ) zwischen den empfehlungskonformen Patientinnen und den nicht-empfehlungskonformen Patientinnen zeigte deutliche Unterschiede. Das 5-Jahres-RFÜ betrug 93,3 % für die empfehlungskonformen Patientinnen und 75,4% für die nicht-empfehlungskonformen Patientinnen (Tab.14). Die nachfolgende Kaplan-Meier Grafik stellt die unterschiedlichen lokalrezidivfreien Überlebensraten der beiden Patientengruppen dar (Abb.16).

Die durchgeführte univariate Cox-Regression konnte bei einem Signifikanzniveau von 5% ein statistisch signifikant unterschiedliches Risiko zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs nachweisen ($p < 0,0005$; HR=4,056; 95%CI (2,13-7,72)). Diese Ergebnisse lassen eine Bestätigung unserer Alternativhypothese, dass es einen

signifikanten Unterschied zwischen den empfehlungskonformen und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen bezüglich des Rezidivauftritts gibt, zu.

Tabelle 14: Lokalrezidivfreies Überleben bei empfehlungskonformen Patientinnen und nicht-empfehlungskonformen Patientinnen

	Insgesamt (n=1797)	empfehlungskonforme Patientinnen	nicht-empfehlungskonforme Patientinnen
5-Jahres-RFÜ	92,5%	93,3%	75,4%
Mittelwert	6,082 Jahre	6,117 Jahre	5,060 Jahre

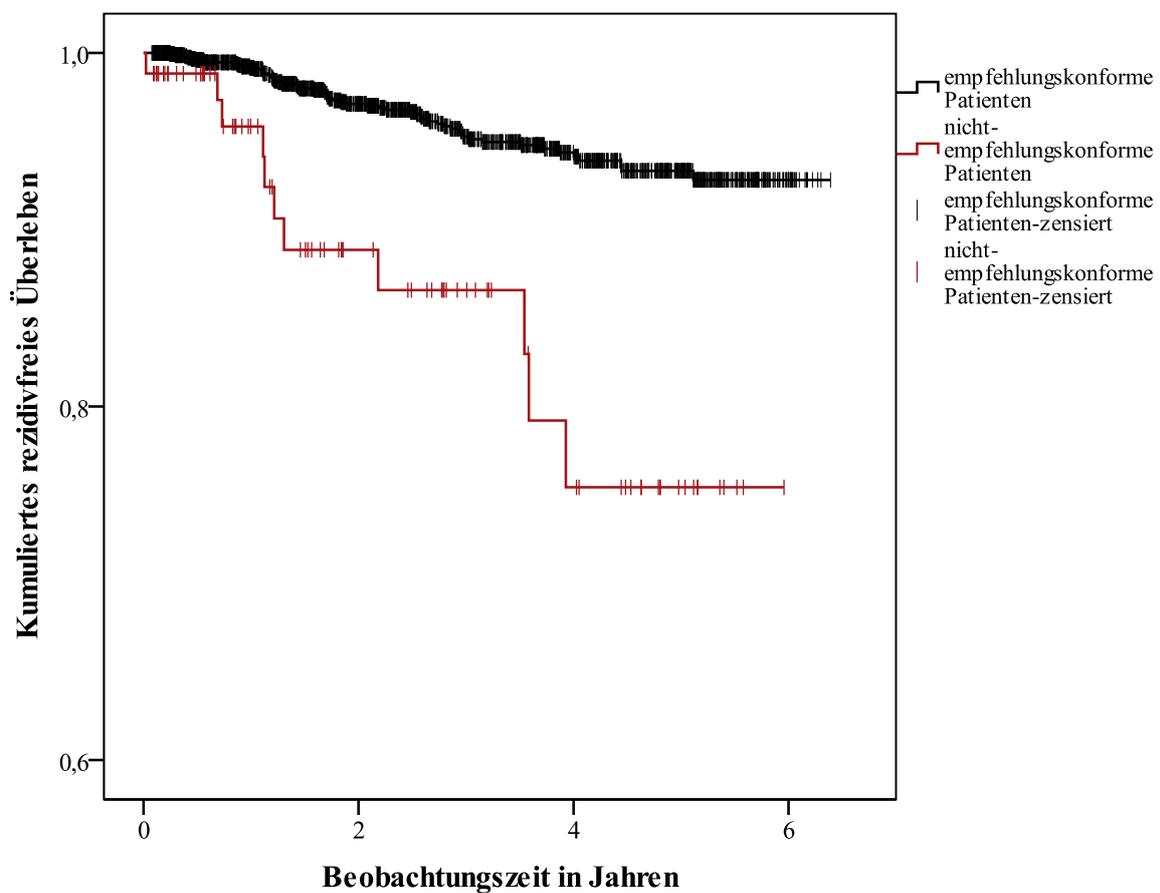


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für empfehlungskonforme und nicht-empfehlungskonforme Patientinnen

3.6. Weitere Einflussfaktoren auf das Rezidivauftreten

Zur Beantwortung der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Rezidivauftreten und dem Patientenalter, dem TNM-Status, dem Grading und der Hormonrezeptorexpression der Tumoren sowie dem Bestrahlungserhalt gab, wurde ein möglicher signifikanter Zusammenhang mittels des nichtparametrischen univariaten Cox-Modells untersucht. Signifikante Parameter aus der univariaten Statistik wurden als Nächstes multivariat getestet. Die nachfolgenden Tabellen 15 und 16 geben die Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regression wieder. Parameter, die einen signifikanten Einfluss auf das Rezidivauftreten hatten, werden anschließend bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeit näher analysiert und jeweils in der Kaplan-Meier Kurve veranschaulicht.

Tabelle 15: Prädiktoren für das Lokalrezidivauftreten (univariate Cox-Regression)
(Analyse n=1797)

Parameter		% -Rate der Rezidive je Subgruppe	HR	95% Konfidenzintervall		p-Wert
				Untere Grenze	Obere Grenze	
Empfehlungs-konformität	Ja	3,4% (1711)	1			<0,0005
	Nein	12,8% (86)	4,06	2,13	7,72	
Alter	<35 Jahre	6,4% (31)	1			0,556
	35-44 Jahre	4,2% (192)	0,65	0,14	3,07	0,587
	45-54 Jahre	3,8% (371)	0,57	0,13	2,51	0,456
	55-64 Jahre	4,1% (487)	0,63	0,15	2,70	0,534
	65-74 Jahre	3,3% (543)	0,58	0,13	2,49	0,463
	75-84 Jahre	4,0% (151)	0,72	0,14	3,57	0,687
	>85 Jahre	9,1% (22)	2,66	0,37	18,94	0,328
Grading	G1	1,4% (351)	1			<0,0005
	G2	2,9% (854)	2,07	0,79	5,41	0,137
	G3	6,9% (495)	5,46	2,13	13,98	<0,0005
pT-Klassifikation	Tis	2,8% (214)	1			0,029
	T1	2,9% (849)	1,16	0,48	2,83	0,742
	≥T2	5,2% (716)	2,14	0,91	5,08	0,083
Tumorstadien	0	2,8% (214)	1			0,009
	I	2,2% (630)	0,88	0,34	2,29	0,797
	II	4,8% (647)	1,87	0,78	4,48	0,160
	III	6,0% (268)	2,73	1,07	6,99	0,036
Nodalstatus	Negativ	2,9% (1109)	1			0,007
	1-3 pos. LK	6,0% (366)	2,20	1,28	3,78	0,004
	4-9 pos. LK	5,3% (132)	1,98	0,87	4,49	0,102

	>10 pos. LK	7,1% (84)	3,08	1,29	7,36	0,012
Hormonrezeptor -expression (ER/PgR)	Positiv	2,8% (1434)	1			<0,0005
	Negativ	8,2% (294)	3,07	1,85	5,081	
Her2neu Amplifikation	Negativ	4,6% (731)	1			0,721
	+	3,1% (550)	0,78	0,44	1,41	0,418
	++	2,5% (80)	0,53	0,13	2,20	0,381
	+++	4,8% (250)	0,99	0,51	1,91	0,974
Adjuvante Strahlentherapie	Ja	3,2% (1346)	1			0,022
	Nein	6,0% (451)	1,76	1,08	2,84	

Anmerkungen

HR= adjustierte Hazard Ratios. Referenzkategorie hat den Wert 1.0

Die univariate Testung zeigte einen signifikanten Einfluss der Empfehlungskonformität, des Tumorgradings, der pT-Klassifikation, des Tumorstadiums, des Nodalstatus, der Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorexpression und der adjuvanten Strahlentherapie auf das Lokalrezidivaufreten.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich nach Vorwärts- und Rückwärtsselektion die Empfehlungskonformität und das Tumorgrading als unabhängige, signifikante Einflussfaktoren (Tab.16). Patientinnen, die von den Tumorkonferenzempfehlungen abgewichen sind, hatten ein 5,02-mal größeres Risiko gegenüber empfehlungskonformen Patientinnen, ein Lokalrezidiv zu erleiden.

Tabelle 16: Prädiktoren für das Lokalrezidivaufreten (multivariate Cox-Regression)
(Analyse n=1797)

Parameter		% -Rate der Rezidive je Subgruppe	HR	95%		p-Wert	
				Untere Grenze	Obere Grenze		
Empfehlungs- konformität	Ja	3,4% (1711)	1			<0,0005	
	Nein	12,8% (86)	5,02	2,50	10,05		
Grading	G1	1,4% (351)	1			<0,0005	
	G2	2,9% (854)	2,22	0,77	6,46		0,142
	G3	6,9% (495)	6,75	2,37	19,24		<0,0005
pT-Klassifikation	pTis	2,8% (214)	1			0,370	
	T1	2,9% (849)	0,70	0,32	1,54	0,370	
	≥ T2	5,2% (716)	0,84	0,42	1,23	0,420	

Tumorstadium	0	2,8% (214)	1			0,495
	I	2,2% (630)	3,27	0,42	25,33	0,256
	II	4,8% (647)	3,45	0,45	26,58	0,234
	III	6,0% (268)	6,02	0,60	60,88	0,128
Nodalstatus	Negativ	2,9% (1109)	1			0,051
	1-3 pos. Lk	6,0% (366)	2,16	1,21	3,86	0,009
	4-9 pos. Lk	5,3% (132)	1,61	0,66	3,90	0,296
	>10 pos. Lk	7,1% (84)	2,04	0,83	5,00	0,121
Hormonrezeptor-expression (ER/PgR)	Positiv	2,8% (1434)	1			0,185
	Negativ	8,2% (294)	1,51	0,82	2,77	
Adjuvante Strahlentherapie	Ja	3,2% (1346)	1			0,249
	Nein	6,0% (451)	1,45	0,77	2,71	

Anmerkungen

HR= adjustierte Hazard Ratios. Die Referenzkategorie hat den Wert 1.0

3.6.1. Einfluss des Gradings auf das Rezidivaufreten

Betrachtet man die Rezidivhäufigkeit, so traten 34 Rezidive (6,9%) unter den 495 Patientinnen mit gering differenzierten, invasiven Brusttumoren auf. Des Weiteren gab es 25 Rezidive (2,9%) bei den 854 Patientinnen mit invasiven G2-Tumoren und 5 (1,4%) Rezidive bei den 351 Patientinnen mit invasiven G1-Tumoren.

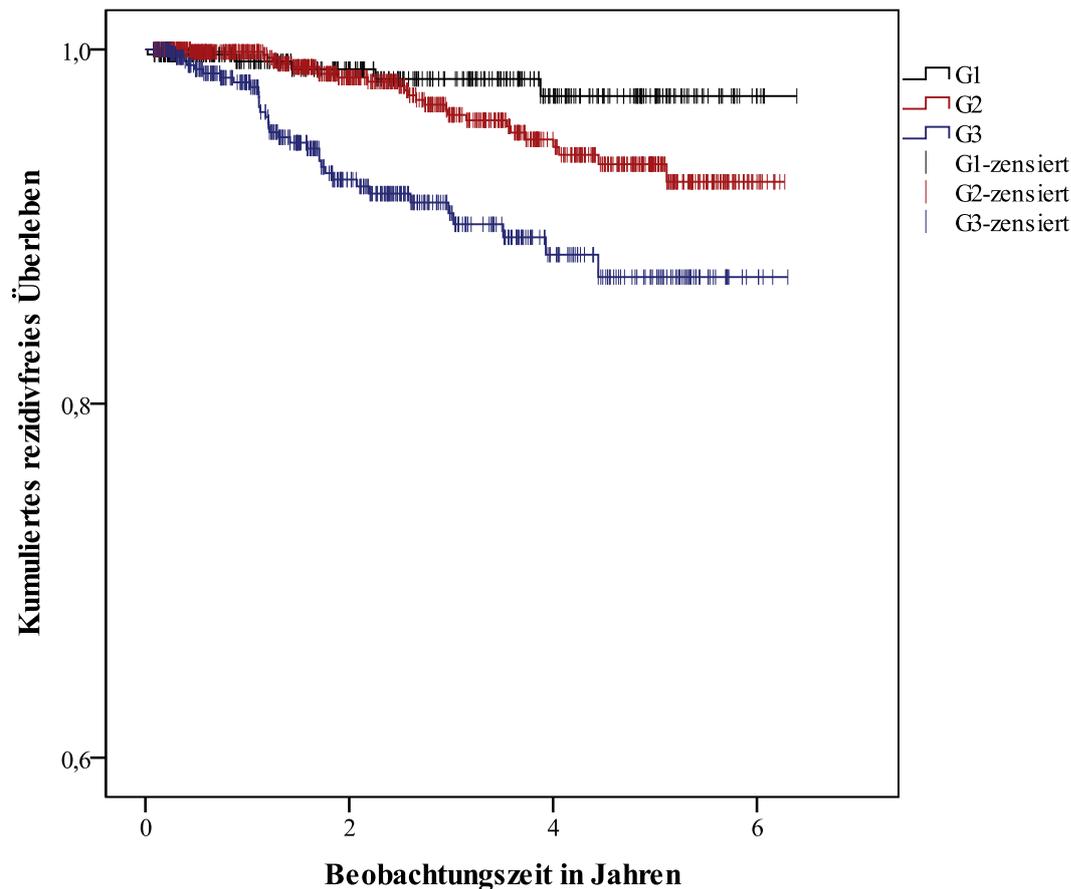
Die Cox-Regression ergab ein signifikant unterschiedliches Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs zwischen den Patientinnen mit unterschiedlich befundetem Grading in der Tumorhistologie ($p < 0,0005$). Je schlechter das Tumorgrading war, desto größer war das Risiko eines Lokalrezidivauftritts, wobei sich das Risiko beim G2 befundenen Tumor gegenüber einem G1-Tumor nicht signifikant unterschied ($p = 0,142$).

Das 5-Jahres-RFÜ betrug 97,4 % für Patientinnen mit G1-Tumoren und 87,1% für Patientinnen mit G3-Tumoren (Tab.17). Patientinnen mit G3-Tumoren hatten ein 5,46-fach erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu Patientinnen mit G1-Tumoren.

Die nachfolgende Kaplan-Meier Grafik stellt die unterschiedlichen rezidivfreien Überlebensraten der Patientinnen mit unterschiedlichem Tumorgrading dar (Abb.17).

Tabelle 17: Lokalrezidivfreies bei unterschiedlichem Tumorgrading

	G1-Tumor	G2-Tumor	G3-Tumor
5-Jahres-RFÜ	97,4%	93,5%	87,1%
Mittelwert	6,282 Jahre	6,040 Jahre	5,766 Jahre

**Abbildung 17:** Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlichem Tumorgrading

3.6.2. Einfluss der pT-Klassifikation auf das Rezidivauftreten

Betrachtet man die Rezidivhäufigkeit, so traten 2 Rezidive (13,3%) unter den 15 Patientinnen mit einem als T0 klassifizierten Brusttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie auf. Des Weiteren gab es 6 Rezidive (2,8%) bei den 214 Patientinnen mit pTis-Tumoren, 25 (2,9%) Rezidive bei den 849 Patientinnen mit pT1-Tumoren und 37 (5,2%) Rezidive bei 716 \geq pT2-Tumoren. Im univariaten Cox-Modell erwies sich die pT-Klassifikation als signifikanter Parameter bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs ($p=0,029$). Vergleicht man das rezidivfreie Überleben der einzelnen Patientengruppen mit unterschiedlicher pT-Klassifikation,

dann fällt auf, dass zum einen mit zunehmender Tumorgröße das rezidivfreie Überleben sinkt (Abb.18). Zum anderen nimmt auch die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs ab (Tab.18). Tumoren mit mehr als 2 cm Größe (\geq pT2) hatten gegenüber pTis-Tumoren ein 2,14-mal so großes Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln.

Tabelle 18: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlicher pT-Klassifikation der Tumoren

	pTis-Tumor	pT1-Tumor	\geq pT2-Tumor
5-Jahres-RFÜ	94,3%	94,7%	89,9%
Mittelwert	6,029 Jahre	6,153 Jahre	5,868 Jahre

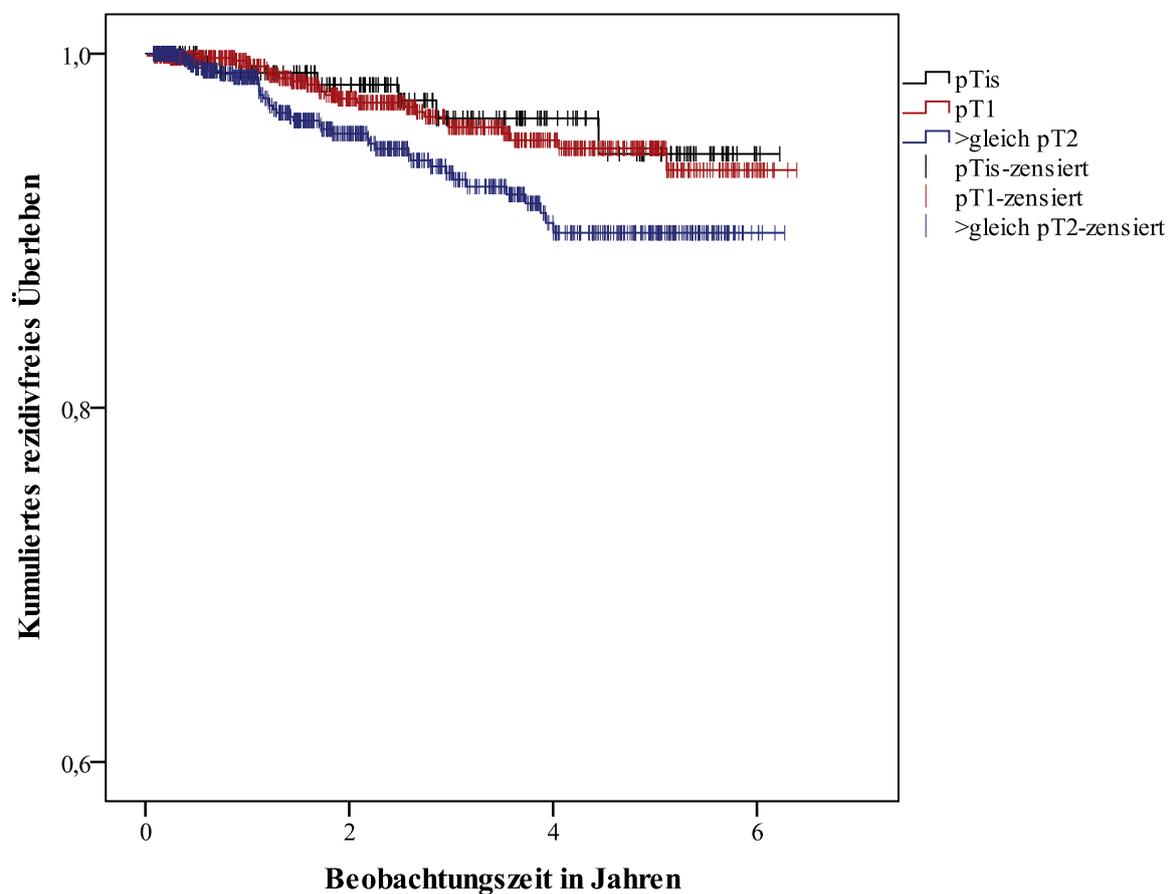


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlicher pT-Klassifikation der Tumoren

3.6.3. Einfluss des Tumorstadiums auf das Rezidivaufreten

16 (6,0%) Lokalrezidive entfielen auf die 268 Tumoren mit einem Tumorstadium III, 31 (4,8%) Rezidive auf die 647 Tumoren mit einem Tumorstadium II, 14 (2,2%) der Rezidive auf die 630 Tumoren mit einem Tumorstadium I und 6 (2,8%) Lokalrezidive auf die 214 Tumoren mit einem Tumorstadium 0. Das Auftreten eines Lokalrezidivs stellte sich als signifikant abhängig von dem klassifizierten Tumorstadium dar ($p=0,009$). Vergleicht man das rezidivfreie Überleben der einzelnen Patientengruppen mit unterschiedlichem Tumorstadium, dann fällt auf, dass zum einen mit zunehmendem Tumorstadium das rezidivfreie Überleben sank. Zum anderen nahm auch die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs ab (Tab.19). So betrug beispielsweise das 5-Jahres-RFÜ 95,5% für Patientinnen mit einem Tumorstadium I und 89% für Patientinnen mit einem Tumorstadium III (Abb.19).

Tabelle 19: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlichem Tumorstadium

	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III
5-Jahres-RFÜ	94,3%	95,5%	91,0%	89,0%
Mittelwert	6,029 Jahre	6,202 Jahre	5,944 Jahre	5,552 Jahre

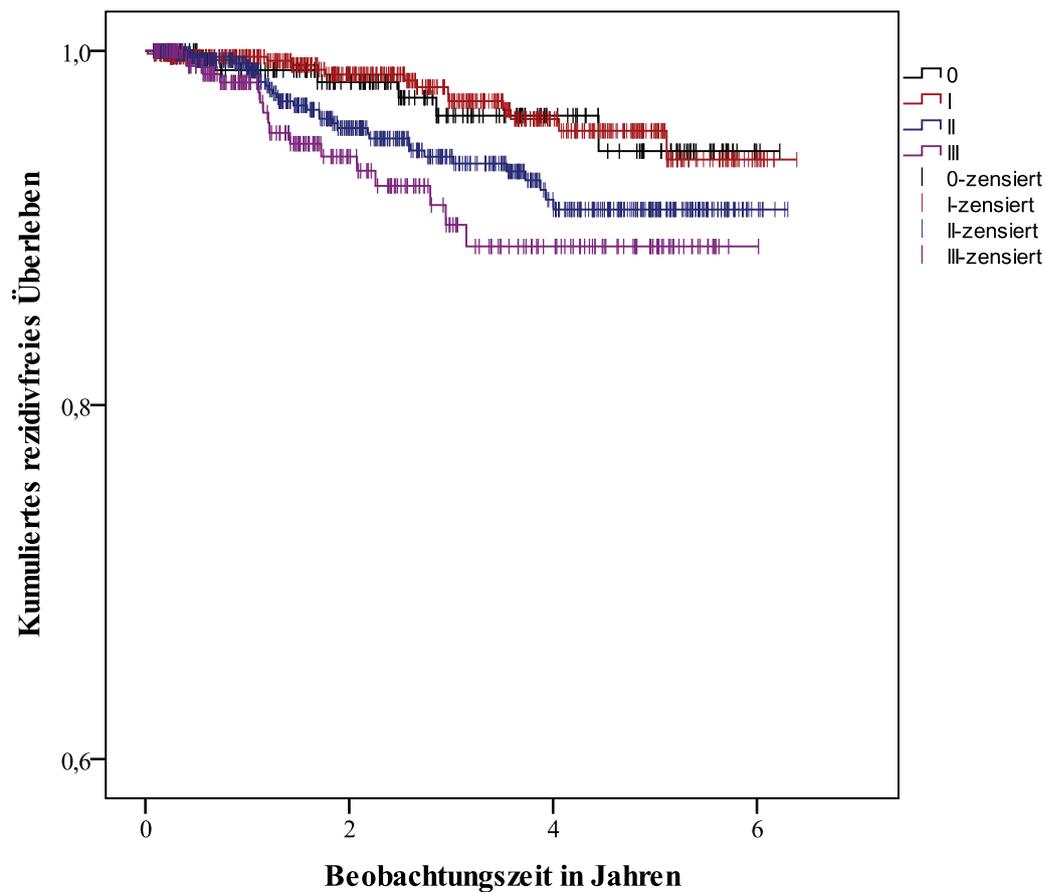


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlichem Tumorstadium

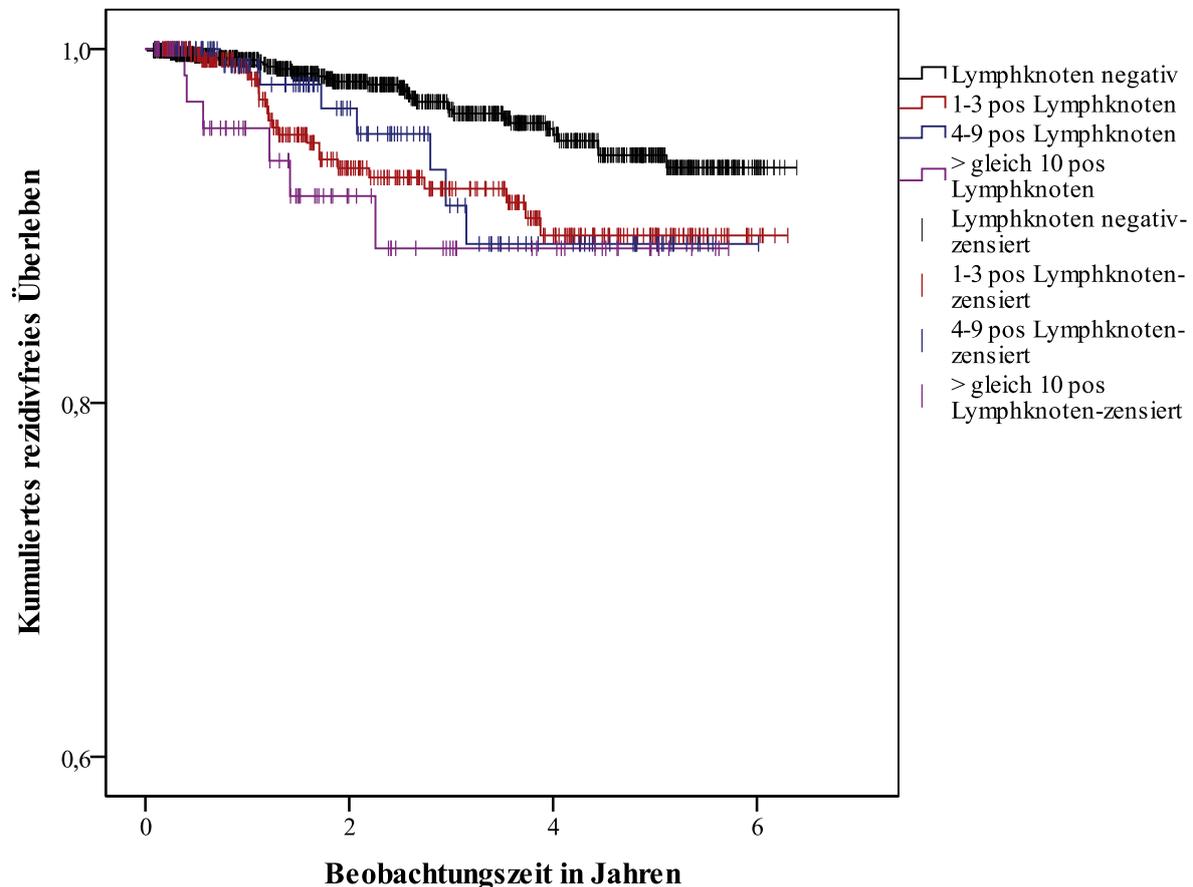
3.6.4. Einfluss des Nodalstatus auf das Rezidivaufreten

Auch der Prognosefaktor Anzahl der befallenen Lymphknoten hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Lokalrezidivs ($p=0,007$). Unter den 1109 Patientinnen, bei denen keine Lymphknoten befallen waren, traten 32 (2,9%) Rezidive auf. 22 (6,0%) Rezidive waren bei den 366 Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten zu verzeichnen, 7 (5,3%) Rezidive bei den 132 Patientinnen mit 4-9 positiven Lymphknoten sowie 6 (7,1%) Lokalrezidive bei den 84 Patientinnen mit mehr als 10 positiven Lymphknoten.

Tabelle 20 und Abbildung 20 geben einen Überblick über das jeweilige lokalrezidivfreie Überleben. Es ist festzustellen, dass das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben in der Patientengruppe, in der mindestens 10 Lymphknoten als positiv diagnostiziert wurden, nicht wesentlich schlechter war (88,9%) als in dem Patientenkollektiv mit 1-3 positiven Lymphknoten (89,5%).

Tabelle 20: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlichem Nodalstatus

	LK negativ	1-3LK	4-9 LK	>10 LK
5-Jahres-RFÜ	94,0%	89,5%	89,0%	88,9%
Mittelwert	6,162 Jahre	5,849 Jahre	5,609 Jahre	5,221 Jahre

**Abbildung 20:** Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlichem Nodalstatus

3.6.5. Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Rezidivaufreten

Die Progesteron- und Östrogenrezeptorexpression der Tumoren erwies sich als statistisch signifikanter Parameter in Bezug auf die rezidivfreie Zeit. Bei Patientinnen mit positivem Östrogen und/oder positivem Progesteronrezeptorbefund (n=1434) traten insgesamt 41 (2,8%) Rezidive und bei Negativität beider Rezeptoren (n=294) 24 (8,2%) Rezidive auf. Die univariate Cox-Regression bestätigte in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit einen jeweils signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Hormonrezeptorentitäten ($p < 0,0005$). Patientinnen, bei denen beide Rezeptoren negativ waren, hatten ein 3,07-mal so hohes Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden, gegenüber Patientinnen, bei denen mindestens einer der beiden Rezeptoren exprimiert war. Tabelle 21 und Abbildung 21 geben einen Überblick über das

jeweilige rezidivfreie Überleben. Es zeigt sich, dass die durchschnittliche rezidivfreie Zeit bei Patientinnen mit Rezeptorpositivität länger war.

Tabelle 21: Lokalrezidivfreies Überleben bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus

	ER/PgR positiv	ER/PgR negativ
5-Jahres-RFÜ	94,3%	84,6%
Mittelwert	6,161 Jahre	5,453 Jahre

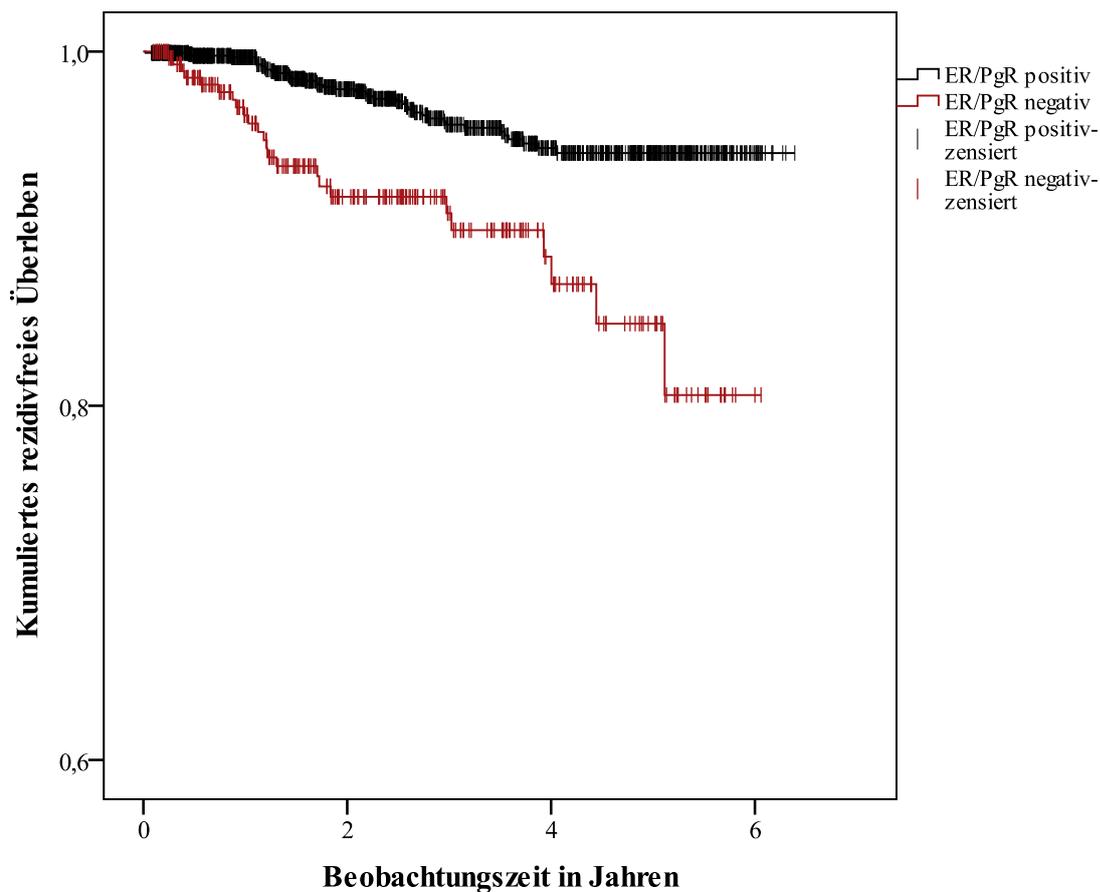


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit unterschiedlicher Hormonrezeptorexpression der Tumoren

3.6.6. Einfluss der Strahlentherapie auf das Rezidivaufreten

Neben den bereits beschriebenen prognostischen Parametern erwies sich auch der Bestrahlungserhalt im Cox-Modell als signifikante Einflussgröße auf das Rezidivaufreten ($p=0,022$; $HR=1,76$; $95\%CI(1,08-2,84)$). In der Patientengruppe ($n=1346$), die eine Bestrahlung erhielt, traten insgesamt 43 (3,2%) Lokalrezidive auf. 27 (6,0%) Rezidive gab es in der Patientengruppe ohne Erhalt einer Strahlentherapie ($n=451$). Patientinnen ohne Brustbestrahlung hatten ein um 1,76-fach höheres Risiko, ein Rezidiv zu bekommen, im Vergleich zu den

Patientinnen mit erfolgter Strahlentherapie. Durchschnittlich betrug die Zeit bis zum Rezidivaufreten bei Patientinnen, die eine adjuvante Strahlentherapie hatten, 6,2 Jahre und bei Patientinnen, die nicht bestrahlt wurden, 5,5 Jahre (Tab.22). Die 5-Jahres-lokalrezidivfreie Zeit betrug bei Patientinnen mit erfolgter Bestrahlung 93,9% und bei Patientinnen, die keine adjuvante Bestrahlung hatten, 88,7%. Diese Tatsache widerspiegelt die folgende Kaplan-Meier Grafik (Abb.22).

Tabelle 22: Lokalrezidivfreies Überleben bei Erhalt bzw. Nichterhalt einer adjuvanten Strahlentherapie

	Adjuvante Strahlentherapie	Keine adjuvante Strahlentherapie
5-Jahres-RFÜ	93,9%	88,7%
Mittelwert	6,164 Jahre	5,549 Jahre

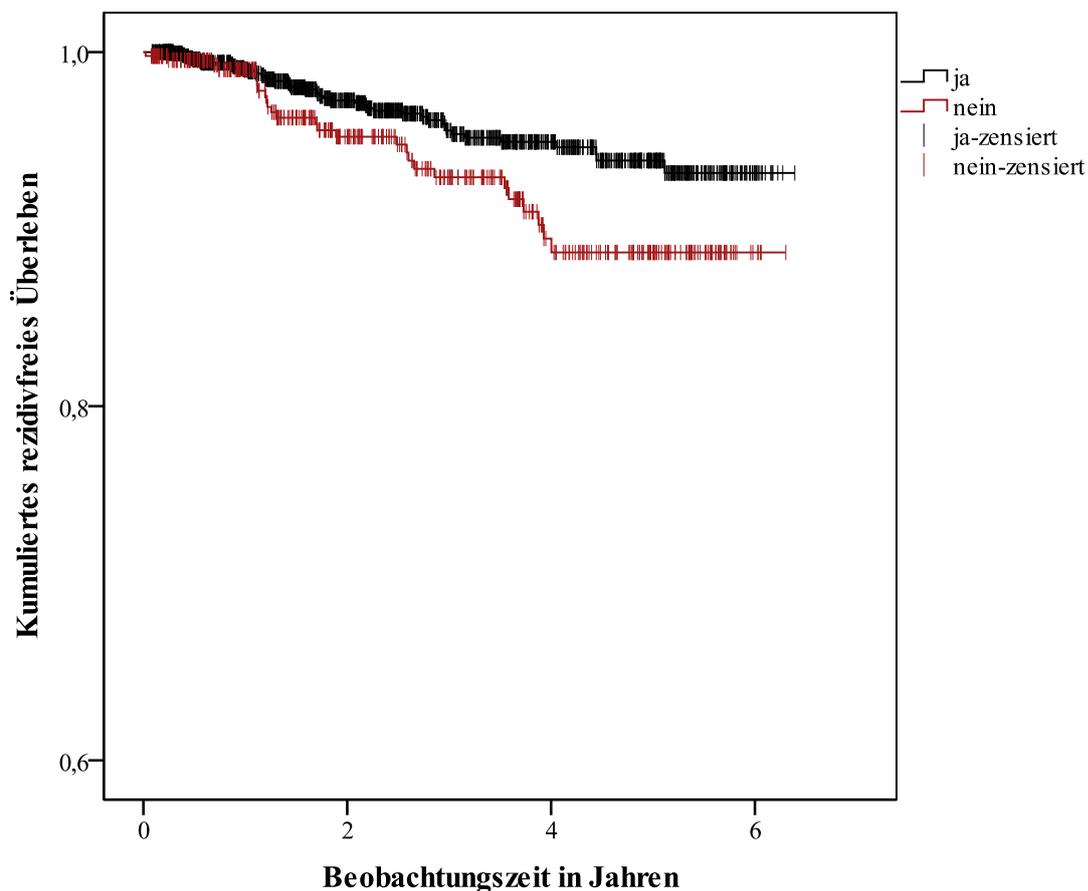


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve rezidivfreies Überleben für Patientinnen mit bzw. ohne adjuvante Strahlentherapie

4. Diskussion

Tumorkonferenzen sind seit einigen Jahren weltweit ein essentieller Bestandteil in der interdisziplinären Behandlungsstrategie von Krebserkrankungen, insbesondere gynäkologischer Tumoren. Sie leisten einen Beitrag auf interdisziplinärer Ebene, um die Versorgung von Krebspatienten zu vereinheitlichen. Einige Studien untersuchten bereits die Bedeutung von interdisziplinären Tumorkonferenzen und deren Vorteile in der Patientenversorgung (Ruhstaller et al. 2006; Santoso et al. 2004; Gatcliffe, Coleman 2008; Gross 1987). Wir analysierten erstmalig die Umsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen im Versorgungsalltag des Mammakarzinoms am Patientenkollektiv des Brustzentrums der Charité vor dem Hintergrund, dass es in Deutschland nur wenige gesicherte Daten über die Versorgungsrealität von Brustkrebspatientinnen gibt (Jackisch et al. 2006). Die wenigen bisherigen Studien beschränkten sich in der Regel auf gastrointestinale Tumorarten. Demzufolge kann unsere Studie als Pilotstudie in Deutschland betrachtet werden.

Ziel war es zum einen, die reale Umsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen für Brustkrebspatientinnen und deren Einflussgrößen zu eruieren. Zum anderen zielte diese Studie darauf ab, Ursachen für mögliche Abweichungen von den Empfehlungen zu erfassen sowie den möglichen Einfluss auf das Patientenoutcome zu analysieren. Unsere Studie sollte die gegenwärtige strahlentherapeutische Versorgungssituation unserer Patientinnen abbilden und auf dieser Grundlage zur zukünftigen Optimierung der Versorgung von Brustkrebspatientinnen beitragen.

4.1. Diskussion der Methoden und Studiendurchführung

Die in dieser retrospektiven Studie durchgeführte Untersuchung ermöglichte zum einen eine repräsentative Beschreibung der histopathologischen und therapeutischen Charakteristika der Mammakarzinompatientinnen unseres Brustzentrums. Zum anderen ermöglichte unser Studiendesign eine differenzierte Analyse der Umsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen sowie die Erfassung möglicher Konsequenzen für das Patientenoutcome. Ein großer Vorteil dieser retrospektiven Analyse liegt in der nahezu vollständigen Erfassung aller Patientenfälle des Beobachtungszeitraumes. Demzufolge konnten wir durch die große Patientenfallzahl weitestgehend repräsentative Ergebnisse erzielen. Des Weiteren leistet die Analyse einer großen Stichprobe einen Beitrag zur externen Validität der Studie.

Um die Versorgung der Patientinnen mit einer Strahlentherapie festzustellen, bot es sich ebenfalls an, die prospektiv angelegte digitale Datenbank ODSeasy des Brustzentrums zu nutzen. Zum einen enthält die Datenbank alle am Brustzentrum behandelten Patientinnen und zum anderen werden hier alle Tumorkonferenzbeschlüsse zeitgleich dokumentiert. Dies gewährleistet, dass wichtige Beschlüsse so aktuell wie möglich erfasst werden.

Insbesondere konnte durch die prospektive Vervollständigung der strahlentherapeutischen Datensätze mit Hilfe von Telefoninterviews mit den Patientinnen sowie mittels Anschreiben an weiterbehandelnde Praxen und deutschlandweiten radiotherapeutischen Einrichtungen eine besonders vollständige und fundierte Datengrundlage geschaffen werden. Der quantitativ methodische Ansatz der Untersuchung gewährleistet eine bessere Objektivität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse, als dies bei qualitativen Methoden der Fall wäre. Vor allem der Einschluss aller primären, nicht metastasierten Brustkrebsfälle des Untersuchungszeitraums, das heißt sowohl der invasiven als auch nicht-invasiven Mammakarzinomfälle aller Altersklassen, erlaubte es, den Status quo der radiotherapeutischen Versorgung möglichst vieler Patientinnen einer bestimmten Erkrankungsgruppe im Sinne der Versorgungsforschung abzubilden. Allerdings wird die Einschätzung von wahren Behandlungseffekten einer empfehlungskonformen Therapie durch das retrospektive Studiendesign etwas limitiert.

4.1.1. Nachsorgeanschreiben an weiterbehandelnde Praxen

Sofern die Nachsorge der Patientinnen nicht bei uns im Brustzentrum erfolgt bzw. erfolgte, versuchten wir anhand eines klar strukturierten Anschreibens an ambulant weiterbehandelnde Ärzte die Patientendaten zu vervollständigen und zu aktualisieren. Indem wir in unserem

Anschreiben nicht nur den Verlauf bzw. den Erhalt einer Strahlentherapie erfragten, sondern uns auch nach weiteren Therapien bzw. wichtigen Nachsorgedaten der Patientinnen, im Sinne von eventuell aufgetretenen Metastasen oder eines Rezidivs, erkundigten, ermöglichten wir es, den aktuellen und weitestgehend vollständigen Status quo aller Patientinnen zu erfassen. Bei der Analyse der Anschriften trat teilweise das Problem der Vergleichbarkeit auf Grund unvollständiger Angaben auf. Zum Teil waren die therapeutischen Auskünfte nur sehr unpräzise oder gar nicht dokumentiert. Eine Vereinheitlichung der Datensätze und somit Vergleichbarkeit konnte durch eine Kodierung mittels einer standardisierten Datenschlüssel erreicht werden. Demzufolge ergaben sich für einige Angaben allerdings fehlende Werte. Schlussfolgernd ist von einer gewissen Informations-Bias auf Grund schwer lesbarer, unpräziser Informationen sowie von einem Selektionsbias wegen fehlender Informationen auszugehen. Um Verzerrungen durch unpräzise Angaben etwas entgegenzuwirken, wurde die Auswertung der Antworten durch Personen mit medizinischer Kenntnis durchgeführt.

Ferner fiel eine nur zufrieden stellende Rücklaufquote (55,6%) der Anschriften an weiterbehandelnden Praxen auf. Diese ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass ambulant weiterbehandelnden Ärzten sehr häufig entweder die Zeit fehlt oder ihnen der Aufwand zu groß ist, um auf ein entsprechendes Anschreiben, insbesondere von Patientinnen, die vor langer Zeit an Brustkrebs erkrankt waren, zu antworten. Wir versuchten dieses Problem zu minimieren, indem wir ein recht kurzes und klar strukturiertes Anschreiben verfassten. Zum anderen gab es nicht nur die Möglichkeit, per Postweg dieses zu beantworten, sondern auch per Fax. Wir bevorzugten es, unsere schriftliche Befragung an alle weiterbehandelnden Ärzte standardisiert vorzunehmen, ohne zuvor nach uns noch fehlenden Angaben zu selektieren. Dies vereinfachte unsererseits die einheitliche Auswertung der Angaben, es erhöhte jedoch etwas den bürokratischen Aufwand der Adressaten für die Beantwortung. Zukünftig sollten diese Aspekte zur Steigerung der Rücklaufquote von Anschriften berücksichtigt werden.

4.1.2. Nachsorgeanschriften an weiterbehandelnde externe radiotherapeutische Einrichtungen

Auffällig war, dass die Rücklaufquote (74,2%) von Anschriften an weiterbehandelnde strahlentherapeutische Einrichtungen deutlich höher ausfiel als von Anschriften an ambulante weiterbehandelnde Praxen. Die höhere Akzeptanz der Kurzfragebögen ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass etwas gezielter die Einrichtungen angeschrieben wurden. Die Information, bei welcher externen, radiotherapeutischen Einrichtung eine Brustbestrahlung erfolgt war, stammte direkt von den Patientinnen. Demnach wurden diese Praxen nur nach in ihrer

Einrichtung durchgeführten Strahlentherapien befragt. Demgegenüber erfolgte die Adressierung der Anschreiben an ambulant weiterbehandelnde Ärzte aus den zuvor in unserem Datensystem des Brustzentrums erfassten externen Adressen, welche sich zum Zeitpunkt des Anschreibens bereits geändert haben konnten. Die Befragung zur radiotherapeutischen Therapie wurde ebenfalls präziser beantwortet. Um die gleichen Voraussetzungen für die Beantwortung zu gewährleisten, wurde auch hier ein standardisiertes Schreiben versendet.

4.1.3. Telfoninterviews

Einen zentralen Stellenwert in der Vervollständigung der strahlentherapeutischen Patientendaten hatten die 5-minütigen Telefoninterviews. Es wurde versucht alle Patientinnen, bei denen uns trotz der Anschreiben an weiterbehandelnde ambulante Praxen der Erhalt einer Strahlentherapie weiterhin unklar war, anzurufen. Die Akzeptanz der Anrufe war bei den Patientinnen in der Regel hoch. Die meisten Patientinnen empfanden es als sehr positiv, dass trotz externer Nachsorge und einer jahrelang zurückliegenden Operation unmittelbar Kontakt mit ihnen als Patienten aufgenommen wurde. Andererseits konnten einige Patientinnen auf Grund von Tod oder Wohnortwechsel nicht mehr erreicht werden. Zur Gewährleistung gleicher Beantwortungsvoraussetzungen wurde in einem quantitativen Interview in exakt gleichem Wortlaut sowie gleicher Reihenfolge anhand von uns konzipierter Fragen interviewt. Das standardisierte Vorgehen schränkte andererseits die Flexibilität der Befragung ein. Diese Tatsache erwies sich insofern als Nachteil, als man so nur schwer die Ursachen für eine eventuelle Nichtdurchführung der Strahlentherapie, trotz Empfehlung der Tumorkonferenz, eruieren konnte. An dieser Stelle wären offene Fragen angebracht gewesen. Allerdings konnte nach anfänglichen Versuchen festgestellt werden, dass die Akzeptanz von Nachfragen bezüglich einer Nichtdurchführung der Therapie beispielsweise aus persönlicher Ablehnung gering war. Gerade dieser Aspekt zeigt, wie sensibel und aktuell das Thema Brustkrebs ehemaliger Betroffener auch noch nach Jahren ist. Hingegen gab es auch einige Patientinnen, die trotz des Erlebens einer Brustkrebserkrankung sich an durchgeführte Strahlentherapien nicht erinnern konnten. An dieser Stelle, kann nur spekuliert werden, ob dies auf Grund eines Verdrängungsprozesses oder eines wirklichen Vergessens zustande kam. Dies ist zu akzeptieren. Es ist davon auszugehen, dass die direkte telefonische Befragung der Patientinnen zu gewissen Verzerrungseffekten geführt hat. Möglicherweise gaben manche Patientinnen eine von Ihnen als erwünscht eingeschätzte Antwort zum Erhalt einer Strahlentherapie an. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, wäre es, zukünftig die Patientinnen direkt anzuschreiben. Dieses Vorgehen ermöglicht es, gezielter nach den weiterbehandelnden Ärzten zu fragen und diese

wiederum gezielter zu kontaktieren. Des Weiteren können die Patientinnen unbefangener auf die Fragen eingehen, als dies oft in einem persönlichen Gespräch der Fall ist. Andererseits stellt sich die Frage, inwieweit man onkologisch erkrankte Patienten noch zusätzlich mit bürokratischem Aufwand belasten möchte.

4.1.4. Diskussion der vollständigen Erfassung der Nachsorgedaten

Natürlich sind für die Beurteilung der Versorgungsrealität möglichst exakte und vollständige Nachsorgedaten der Patientinnen notwendig. Die Arbeit von Hölzel und Schubert-Fritschle (2008) zeigte, dass die Studiensituation und die Versorgungsrealität verschiedene Welten sein können. In der Onkologie sind Krebsregister durch kooperative Dokumentation aller Versorgungsträger vorrangig für die Transparenz der Versorgung zuständig. Allerdings wird die vollständige Erfassung der Nachsorgedaten oft im Sinne der notwendigen, ständigen Rückinformation kaum gewährleistet. Dies erschwert die Versorgungsforschung zunehmend.

Auch in unserer Studie stießen wir auf fehlende Informationen zu Nachsorgedaten, vor allem bezüglich der Todesmeldungen oder des Wohnortwechsels der Patientinnen. Dieser Aspekt erschwerte v. a. die Vervollständigung der strahlentherapeutischen Daten mittels Telefoninterviews, bei unvollständiger Übermittlung der Totenscheine. Ein weiteres Problem stellt die zunehmende Nachsorge der Patientinnen außerhalb der operativen Einrichtung dar. Demzufolge reicht es nicht aus, nur mit dem eigenen Klinikregister zu arbeiten, um die reale Versorgung zu untersuchen. Daher kontaktierten wir weiterbehandelnde Praxen und konnten so die Qualität unserer Daten erhöhen. Dies war nur insoweit möglich, wie die in unserem Klinikregister hinterlegten weiterbehandelnden Ärzte dem aktuellen Stand entsprachen. In zukünftigen Studien bietet sich v. a. in Hinblick auf die Überlebensanalyse die direkte Zusammenarbeit mit dem Krebsregister und Einwohnermeldeämtern an. Offensichtlich erhöht die vollständige Rückmeldung der Todesfälle über die Krebsregister und der lebenden Patientinnen über das Einwohnermeldeamt die qualitative Aussage der Studienergebnisse (Winzer, Bellach 2010). Da wir jedoch keine Überlebensanalysen vorgenommen haben, sollte die fehlende Zusammenarbeit in unserer Studie keinen gravierenden Einfluss auf die Datengrundlage gehabt haben.

Um zukünftig noch besser die Versorgungssituation von Krebspatienten, zum Beispiel mit einer Strahlentherapie, beurteilen zu können, ist ein kooperatives bevölkerungsbezogenes Zusammentragen von Befunden, Behandlungsdaten und Langzeitergebnissen für die Gewährleistung einer aussagekräftigen Verlaufsbeobachtung notwendig (Hölzel, Schubert-Fritschle 2008). Anhand unserer mäßigen Rücklaufquote (55,6%) von Anschreiben an

weiterbehandelnde Ärzte wird die immer noch sich schwierig gestaltende Kooperation mit anderen medizinischen Einrichtungen deutlich. Wichtig ist ein Zugriff auf deutschlandweite Patientendaten, die einer einheitlichen Dokumentationsvorlage unterliegen. Der Zugriff der Daten sollte in pseudoanonymisierter Form möglich sein und dank heutiger Technologien auch in Hinblick auf das Zeitmanagement gut realisierbar. Der alleinige Glaube an die Qualität reiche nicht aus, sie müsse überprüfbar werden (Engel et al. 2002)!

4.2. Diskussion der Patientencharakteristika

Die Auswertung der Altersverteilung unseres Patientenkollektives ergab ein medianes Erkrankungsalter von 62 Jahren. Vergleicht man diese Daten mit den epidemiologischen Angaben des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Stabenow, Eisinger 2001), welches ein medianes Erkrankungsalter ohne DCO-Fälle von 61,3 Jahren angibt, so ähneln sich die Ergebnisse. Die meisten Erkrankungsfälle traten in unserem Kollektiv zwischen 55 und 74 Jahren auf. Das GKR beschreibt die höchste Inzidenz bei den 55- bis 69-Jährigen Patientinnen. Dies bestätigte sich in unserer Altersverteilung. Unsere Ergebnisse bilden somit die demografische Situation ab.

Betrachtet man die Verteilung der histologischen Tumortypen unserer Arbeit mit denen des GKR, so sind diese vergleichbar. Die größte histologische Subgruppe bilden die invasiv duktales Karzinome (64,1% vs. 69,7% GKR), gefolgt von den invasiv lobulären Karzinomen (13,8% vs. 11,6% GKR). Auffällig ist, dass der Anteil an nicht-invasiven Karzinomen in unserer Studie mehr als doppelt so groß war (12,2% vs. 5,8% GKR). Diese Tatsache kann mit der zunehmenden Früherkennung von Tumoren seit der Etablierung des Mammographiescreenings erklärt werden. Entsprechend ist auch der Anteil der nicht-invasiven Tumorstadien gestiegen (12,7% vs. 6,1% GKR). Stabenow und Eisinger (2001) beschreiben in dem Bericht des GKR für die Jahre 1997-99 im Vergleich zu den Jahren 1977-79 eine Verschiebung in die prognostisch günstigeren Tumorstadien. In unserer Studienpopulation betrug der Anteil von Tumoren in den Stadien I und II insgesamt 71,9%. Unsere Ergebnisse können somit die Feststellung des GKR unterstreichen. Allerdings sind sie vor dem Hintergrund zu bewerten, dass primärmetastasierte Patientinnen nicht in das Studienkollektiv miteingeschlossen waren und somit ein Stadium IV in unserem Patientenkollektiv nicht vorkommen konnte. Unsere histologischen Angaben beruhten auf der postoperativen Stadieneinteilung (pTNM). Interessanterweise greift das GKR zur Verringerung nicht klassifizierbarer Stadien auch auf die klinische Stadieneinteilung (cTNM) zurück bzw. verwendet Algorithmen, um auch nicht vollständige Angaben nutzen zu können. Auf Grund dessen, ist in unserer Deskription der Studienpopulation ein höherer Anteil nicht klassifizierbarer Tumorstadien vorhanden.

Die Verteilung der Lokalisation der Mammatumoren ergab in unserer Arbeit eine häufigere Betroffenheit der linken Brustdrüse (51,1%) als der rechten Brustdrüse. Das GKR konnte für die von ihm untersuchten Jahre 1977-79, 1987-89 und 1997-99 sogar eine signifikante Bevorzugung der linksseitigen Brustdrüse feststellen. In unserer Erfassung der Lokalisation des Tumors sind

allerdings auch die beidseits erkrankten Fälle als zwei Patientenfälle enthalten, so dass unsere Angaben zur Lokalisation des Tumors etwas zu hoch sein könnten.

Beschreibt man die Versorgungslage von Mammakarzinompatientinnen in Deutschland im Jahre 2004, so erhielten von den adjuvant behandelten Patientinnen 79% eine Strahlentherapie (Jackisch et al. 2006). Vergleichbar waren es in unserer Studie 71,2% der Patientinnen, die eine Strahlentherapie durchführen ließen. Auch die operativen Daten unserer Patientinnen sind mit denen der Versorgungsstudie des Jahres 2004 von Jackisch et al. (2006) vergleichbar. 66,4% der Patientinnen wurden brusterhaltend operiert vs. 62% in der Studie von 2004.

Die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zwischen der empfehlungskonformen und nicht-empfehlungskonformen Patientengruppe wird etwas durch die unterschiedlichen Absolutzahlen der beiden Gruppen erschwert.

4.3. Diskussion der Umsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen

Bisher gibt es nur wenige Daten bzw. Studien, die belegen, dass die seit Jahren etablierten Tumorkonferenzen als Bestandteil der interdisziplinären Versorgung von Tumorpatienten wirklich deren Versorgung beeinflussten.

Wo liegen Optimierungschancen, um die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen weiter zu erhöhen? Auf dieser Ebene der Versorgungsforschung fehlen immer noch elementare Daten zur Verbesserung der Versorgungsqualität. Schließlich reicht es nicht aus, nur eine adäquate Therapie nach aktuellem bestem Wissen im Sinne von etablierten Leitlinien zu empfehlen. Die Effektivität einer Therapie und somit auch das Patientenoutcome hängen primär auch von deren Umsetzung ab. Dieser Zusammenhang klingt banal, jedoch fehlt es an Daten, die dies belegen. Der Qualitätsindikator Strahlentherapie eignet sich, um wertvoll zur Versorgungsqualität beizutragen, weil er wie anhand anderer Qualitätsindikatoren erklären könne, wie ein besseres Versorgungsergebnis erzielt und ein schlechteres vermieden werden kann (Engel et al. 2002).

Insgesamt wurden in unserem Patientenkollektiv 94,5% der Tumorkonferenzempfehlungen umgesetzt. Dies entspricht annähernd unserer hypothetischen Annahme einer 5%igen Abweichung. Dieses erfreuliche Ergebnis zeigt, dass sich diese durchaus auch zeitintensiven interdisziplinären Tumorkonferenzen rentieren. Die in hohem Maße erfolgte Umsetzung der Empfehlungen, unterstreicht die Bedeutung der interdisziplinären Tumorkonferenz für die Versorgung von Brustkrebspatientinnen. Die erste amerikanische Studie, die untersuchte, inwieweit Tumorkonferenzempfehlungen wirklich umgesetzt werden, war die Arbeit von Petty und Vetto (2002). Sie prüften die Umsetzungen der Konferenzempfehlungen auf diagnostischer, therapeutischer und palliativer Ebene. Verglichen mit unseren Ergebnissen konnten Petty und Vetto (2002) eine Umsetzung der therapeutischen Empfehlungen von nur 83% eruieren. Allerdings ist der Vergleich etwas schwierig zu führen, denn sie untersuchten die Realisierung aller therapeutischen Empfehlungen. Es ist also zum einen möglich, dass die Verwirklichung von radiotherapeutischen Empfehlungen generell höher ist als die der anderen Therapieoptionen. Zum anderen kann sich die Compliance der Patientinnen in den letzten Jahren, z. B. auf Grund verbesserter Technologien, merklich erhöht haben. Des Weiteren gibt es bisher noch keine Studie, die die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen nur bei Mammakarzinompatientinnen untersucht hat. Bislang gibt es nur eine deutsche Studie, die im Nebenendpunkt die Umsetzung der Therapieempfehlungen einer gynäkologischen Online-Tumorkonferenz untersucht hat. Diese Arbeit beschreibt insgesamt eine Umsetzung der

Empfehlungen von 98% (Chekerov et al. 2008). Jedoch wurden diese in nur 78% der Empfehlungen vollständig umgesetzt. Wie Petty und Vetto (2002) betrachteten auch sie eine heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen. An dieser Stelle ist demnach ein Vergleich unserer Daten mit denen anderer schwierig zu führen. Lutterbach et al. (2005) untersuchten an der Freiburger Universitätsklinik die Umsetzung der interdisziplinären Hirnkonzferenz. Sie konnten feststellen, dass 91% der Konferenzempfehlungen realisiert wurden. Auch sie prüften alle Diagnose- und Therapieempfehlungen. Smith et al. (1979) beschrieben eine Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen von 95%. In der Arbeit von Scholnik et al. (1986) wurden 66% der Patienten entsprechend der Konferenzempfehlungen behandelt. Zusammenfassend gibt die bisherige Literatur eine Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen zwischen 66-95% an. Demnach kann unsere Umsetzungsrate im oberen Bereich der bisher publizierten Umsetzungsraten eingeordnet werden.

Unsere Arbeit ist möglicherweise darin limitiert, dass wir generell erfassten, ob jemals eine Bestrahlungsempfehlung begonnen wurde umzusetzen oder nicht. Wir erfassten nicht die Therapieabbrucher, so dass unsere Umsetzungsrate möglicherweise als etwas zu hoch einzuschätzen ist. Retrospektiv ist die therapeutische Abbruchquote jedoch schwer zu erfassen. Die weiterbehandelnden Ärzte im niedergelassenen Bereich werden selbst oftmals nicht informiert, ob die Therapie auch bis zum Schluss stattfand. Und Patientinnen, deren Erkrankung schon sehr lange zurückliegt, können oder wollen sich häufig nicht an Details der Therapie erinnern. Es ist anzunehmen, dass der Versuch die individuellen Therapieentscheidungen für die Patientinnen transparenter zu gestalten ein Grund für die hohe Umsetzungsrate der Konferenzempfehlungen in unserem Patientenkollektiv war.

Des Weiteren untersuchten wir, ob sich die Abweichungen von den radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen über die Operationsjahre signifikant unterschieden. Dies konnte nicht festgestellt werden ($p=0,456$). Auch die Arbeit von Lutterbach et al. (2005) untersuchte, ob sich in ihrem Fall die Umsetzung der Konferenzempfehlungen in den Jahren 1998 bis 2000 sowie 2001 bis 2003 unterschied. Sie konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied konstatieren ($p=0,83$). Unter der Voraussetzung, dass sich über die Jahre die Tumorkonferenz des Brustzentrums der Charité weiterentwickelt hat und sich die Brustbestrahlungstechniken verbessert haben, hätte man sicherlich eine Abnahmetendenz der Abweichungen über die Jahre erwartet.

Trotzdem ist anzunehmen, dass die relativ hohe Umsetzungsrate auf verbesserte Bestrahlungstechniken, weniger Therapie Nebenwirkungen und ein wahrscheinlich erhöhtes Patientenbewusstsein für die Effektivität einer Strahlentherapie bezüglich der Beeinflussung der

Erkrankungsprognose zurückzuführen war. Die in hohem Maße erfolgte Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen weist darauf hin, dass die Entscheidungen der Tumorkonferenz wirklich die Patientenversorgung beeinflussen bzw. beeinflussten und in vielen Fällen ausschlaggebend für die endgültig angebotene Therapie waren.

4.3.1. Diskussion der Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der radiotherapeutischen Tumorkonferenzempfehlungen

Wir untersuchten, wie der soziodemographische Faktor das Patientenalter, die Tumorhistologie und weitere Therapien die Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen beeinflussten. Es ist in der Literatur weit verbreitet, dass ältere Patientinnen öfter untertherapiert werden als jüngere Patientinnen. Diese Tatsache ist auch seit längerem in der Behandlung von Brustkrebspatientinnen bekannt (August et al. 1994; Muss 2001). Da es bisher noch keine Studien gibt, die die Gründe bzw. Einflussfaktoren einer Umsetzung bzw. Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen untersucht haben, können wir an dieser Stelle nur mit den Arbeiten diskutieren, die die Leitlinienumsetzung für die Therapie des Mammakarzinoms überprüft haben.

Wir konnten eine seltenere Umsetzung der radiotherapeutischen Empfehlungen mit zunehmendem Patientenalter darlegen und damit unsere Alternativhypothese bestätigen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Feststellungen von Waldmann et al. (2008) überein. In dieser Arbeit zeigten nahezu alle Versorgungsindikatoren des Mammakarzinoms eine Altersabhängigkeit. Des Weiteren konnten die Arbeiten von Wöckel et al. (2010) sowohl in der multizentrischen retrospektiven 5-Jahres-Studie als auch in der retrospektiven 13-Jahres-Studie eine häufigere Abweichung von der Leitlinienempfehlung sowie eine höhere Anzahl an Leitlinienabweichungen im höheren Patientenalter belegen.

Interessanterweise konnten wir konstatieren, dass auch relativ viele junge Patientinnen (<35 Jahre) von dem Tumorkonferenzbeschluss abgewichen waren (8,8% (n=34) vs. 5,5% (n=1903)). Ebenso wurde in der Studie von Wöckel et al. (2010) im Vergleich zum Durchschnitt in der Gruppe der unter 35-jährigen eine häufigere Abweichung von der Leitlinienempfehlung beobachtet. Es ist zu spekulieren, ob dieses Ergebnis unserer Arbeit eventuell dadurch zustande kam, dass jüngere Frauen oft ein anderes Körperbild vertreten und eventuell aus Angst vor Strahlenschäden sich gegen die Durchführung einer Brustbestrahlung entschieden.

Die Untersuchung, ob Parameter der Tumorhistologie die Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen beeinflussten, ergab jediglich in der univariaten Testung einen signifikanten Einfluss der pT-Klassifikation der Tumoren. Unsere anfängliche Hypothese, dass

Mammakarzinompatientinnen mit höherem Tumorstadium (ab Stadium III) signifikant häufiger von der Tumorkonferenzempfehlung abweichen, konnte nicht bestätigt werden. Ebenfalls konnte die Arbeit von Celaya et al. (2006) keinen Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Compliance der Patientinnen, nach einer BET eine Radiatio durchführen zu lassen, eruieren. Patientinnen mit einer schlechteren Prognose auf Grund eines höheren Tumorstadiums, Hormonrezeptornegativität oder einer hohen Anzahl an befallenen Lymphknoten wichen laut unseren Ergebnissen nicht häufiger von den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen ab. Offensichtlich sind die Patientinnen in ihrer Therapieentscheidung unabhängig von ihrer histologischen Ausgangsprognose vor allem daran interessiert, das Risiko eines Rezidivauftritts zu minimieren (Silliman et al. 1997).

Erstaunlicherweise korrelierte die erhaltende Operationsmethode nicht mit einer selteneren Umsetzung der lokoregionären Therapieempfehlungen. Im Vergleich konnten Li et al. (2000) zeigen, dass immerhin 27% ihres Patientenkollektives (n=55) die sich an eine BET anschließende Brustbestrahlung nicht durchführen ließen. Demnach muss man davon ausgehen, dass die Wahl einer BET seitens der Patientin nicht unbedingt bedeutet, sich für eine anschließende Brustbestrahlung zu entscheiden. Unsere Ergebnisse implizieren jedoch, dass Patientinnen mit einer BET, die vorrangig eine Radiatio empfohlen bekamen, in der Regel diese durchführen ließen.

Nach multivariater Testung stellten sich nur das Patientenalter und der Erhalt einer adjuvanten Hormontherapie als unabhängige, signifikante Einflussgrößen einer Nichterfüllung der Tumorkonferenzempfehlungen heraus. Bei Patientinnen, die keine adjuvante Hormontherapie hatten, stieg die Chance, von der Tumorkonferenzempfehlung abzuweichen, um den Faktor von $OR=2,44$ ($p<0,0005$, $95\%CI$ 1,49-3,98). Dieses Ergebnis ist allerdings vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass es möglich ist, dass diese Patientinnen beide Therapiemöglichkeiten abgelehnt haben.

4.4. Diskussion der Ursachen für die Abweichungen von den lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen

Unsere Arbeit versuchte zum ersten Mal mögliche Einflussgrößen und Ursachen für eine Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen zu eruieren.

In der Erfassung möglicher Gründe einer Nichtumsetzung von Therapieempfehlungen sind grundsätzlich sowohl patienten- als auch arztbezogene Ursachen zu erwägen.

Es ist anzunehmen, dass Krebspatienten auf Grund der Schwere ihrer Erkrankung motivierter sind, eine empfohlene Therapie umzusetzen, als andere Patienten. Umso erstaunlicher ist es, dass in unserem Patientenkollektiv die Hälfte der insgesamt 104 Nichtumsetzungen der Therapieempfehlungen durch eine Therapieablehnung seitens der Patientinnen zustande kam. Unsere Arbeitshypothese (=Alternativhypothese), dass eine Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlung v. a. durch eine Ablehnung der Therapie durch die Patientin zustande kommt, konnten wir belegen. Wenn man bedenkt, dass vor allem ältere Brustkrebspatientinnen von den Empfehlungen abgewichen sind, so hätte man vermuten können, dass gerade ältere Patientinnen den Empfehlungen ihres Arztes „blind“ vertrauen. Einerseits, weil sie eventuell im Vergleich zu jüngeren Patientinnen weniger geneigt sind, die Therapie in Frage zu stellen. Andererseits ist es möglich, dass einige ältere Patientinnen es grundsätzlich ablehnen, sich in ihrem Alter einer belastenden Therapie zu unterziehen. Des Weiteren ist anzunehmen, dass ältere Patientinnen noch mehr Probleme haben, die Notwendigkeit und Durchführung einer Therapie, trotz aller Bemühungen seitens des Arztes, zu verstehen. Silliman et al. (1997) betonen in diesem Zusammenhang die Bedeutung der Arzt-Patienten-Interaktion in der Therapieentscheidung von älteren Brustkrebspatientinnen. Ferner spielen die Einschätzung persönlicher Reserven die vorgeschlagene Therapie umzusetzen eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Die Arbeit von Srokowski et al. (2008) setzte sich mit den Einflussfaktoren einer Beendigung einer Strahlentherapie der Brust auseinander. Demnach sind Brustkrebspatientinnen, die mastektomiert wurden sowie zur Zeit der strahlentherapeutischen Behandlung hospitalisiert waren, weniger geneigt eine Strahlentherapie zu vollenden. Ferner hätten Patientinnen aus dem ländlichen Wohngebiet eine höhere Odds Ratio, eine Strahlentherapie zu beenden, als Patientinnen aus dem städtischen Wohnbereich. Vor diesem Hintergrund wäre es zukünftig interessant zu prüfen, ob der Wohnort der Patientinnen einen Einfluss auf die Umsetzung der TK-Empfehlungen zur lokoregionären Therapie hat. Es konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass die Entfernung zur radiotherapeutischen Einrichtung in der Therapiewahl für

Brustkrebspatientinnen eine große Rolle spielt (Celaya et al. 2006; Nattinger et al. 2001; Athas et al. 2000). Dieser Aspekt begründete mit großer Wahrscheinlichkeit auch die Therapieablehnung einiger unserer außerhalb von Berlin wohnenden Patientinnen. In der Studie von Celaya et al. (2006) konnte an einem Patientenkollektiv aus New Hampshire mit der Diagnose Brustkrebs im Stadium I bzw. II gezeigt werden, dass die Wahl einer Radiatio nach BET seitens der Patientinnen neben der Entfernung des jeweiligen Wohnortes zur nächsten strahlentherapeutischen Einrichtung auch von der Diagnosestellung im Winter beeinflusst wird. Bei der Beurteilung des Einflussfaktors Entfernung zur Therapieeinrichtung muss allerdings auch immer die jeweilige Fahrzeit und finanzielle Lage der Patientinnen berücksichtigt werden. Hier erweist sich wiederum die Behandlung in einem Brustzentrum, an dem alle Disziplinen der Therapie „unter einem Dach“ vereint sind, als vorteilhaft für die Patientin. Sie kann sich in einer Einrichtung auf die Therapie ihrer Erkrankung einlassen, ohne belastende lange Fahrwege zwischen den Therapieterminen auf sich zu nehmen. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass die Zeit zwischen Diagnose und initialen Behandlung an einem multidisziplinären Zentrum verkürzt ist (Gabel et al. 1997). Dieser Aspekt ist von erheblichem Wert in der Behandlung einer so schwerwiegenden Erkrankung. Das Problem einer weiten Entfernung zur nächsten therapeutischen Einrichtung dürfte zumindest bei einer Weiterbehandlung am Brustzentrum auf Grund der mittlerweile flächendeckenden Versorgung mit Brustzentren in Deutschland nicht mehr als gegeben angesehen werden. Allerdings ist für schwerkranke Patientinnen außerhalb von Berlin auch die Entfernung zu unserem Brustzentrum unter Umständen eine Herausforderung. Wie in der Arbeit von Chekerov et al. (2008) ist zu vermuten, dass auch bei uns viele Patientinnen auf Grund einer möglichen Verschlechterung ihres klinischen Zustandes die vorgeschlagene Therapie nicht umsetzen konnten. In ihrer Untersuchung wurden 2% aller Therapieempfehlungen von den Patientinnen abgelehnt. Dies entspricht etwa unserer Ablehnungsrate von insgesamt 2,75%.

Eine Ablehnung der Radiatio kann sicherlich im Wesentlichen zum einen auf eine Unkenntnis über den Ablauf der Therapie trotz individueller Aufklärungsgespräche mit dem jeweiligen behandelnden Arzt, zurückgeführt werden. Zum anderen ist die Ablehnung seitens der Patientin auf dessen individuelle Gründe, z. B. aus Angst vor der Behandlung und/oder Nebenwirkungen, zurückzuführen. Es spiele jedoch auch der Familienstand des Patientinnen bei der Zustimmung zur Strahlentherapie eine Rolle (Celaya et al. 2006). Bezug nehmend auf das „Health Belief Model“ ist für die Compliance von Krebserkrankten zunächst die Akzeptanz der Diagnose eine entscheidende Voraussetzung (Becker 1974).

Wir untersuchten das Patientenalter, die Lokalisation der Erkrankung, das Operationsjahr und die Operationsmethode als potentielle Einflussgrößen auf die Ablehnung der Strahlentherapie. Hier erwies sich allerdings nur die Operationsmethode als signifikanter Parameter. Von den Patientinnen, die die TK-Empfehlungen nicht umgesetzt haben und brusterhaltend operiert wurden (n=69), haben 59,4% die sich anschließende Strahlentherapie abgelehnt. Es ist anzunehmen, dass sich einige Patientinnen aus ästhetischen Gründen für die brusterhaltende Operationsmethode entschieden haben und aus demselben Grund sich doch gegen eine Strahlentherapie entschieden.

Die Ergebnisse von Hamidi et al. (2010) und Ma et al. (2008), dass vor allem ältere Patienten die Strahlentherapie ablehnen, konnten wir nicht bestätigen. Unsere hypothetische Annahme, dass insbesondere das Patientenalter signifikant die Ablehnung der Therapie beeinflusst, muss daher verworfen werden. Auch das Operationsjahr der Patientinnen hatte keinen Einfluss auf die Ablehnung einer Strahlentherapie. Man hätte vermuten können, dass durch die jahrelange Etablierung der Brustbestrahlung als gängige Therapieoption und durch technische Verbesserungen in der Bestrahlungsdurchführung die Ablehnungsquote sinkt. Ebenfalls hätte erwartet werden können, dass Patientinnen mit beidseitiger Erkrankung auf Grund der zweimaligen Diagnosestellung geneigter sind, diese schwerer zu akzeptieren und somit eher eine Strahlentherapie abzulehnen. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Eine potentielle Schwäche der Arbeit liegt in der relativ hohen Anzahl (47,1%) an Abweichungsfällen, bei denen keine Ursache eruiert werden konnte. Wie sich jedoch beim Anschreiben an weiterbehandelnde Praxen zeigte, sind viele Patientinnen extern in der Weiterbehandlung. So kann insbesondere bei der Untersuchung eines Patientenkollektivs einer Großstadt wie Berlin bzw. eines Universitätsklinikums vermutet werden, dass einige Patientinnen die Therapie nicht verwirklichten auf Grund einer Einholung einer weiteren, externen Therapieempfehlung. Diese Möglichkeit besteht grundsätzlich, denn die interdisziplinären Therapieentscheidungen sind lediglich Empfehlungen. Jedoch ist weder der behandelnde Arzt noch die Patientin zwingend an diese Empfehlung gebunden.

Jede Patientin hat die freie Wahl, so viele Meinungen wie sie möchte einzuholen. Allerdings besteht dann umso mehr die Möglichkeit, dass die Therapieempfehlungen variieren, so dass die Entscheidung für oder gegen eine Therapie seitens der Patientin nicht unbedingt erleichtert wird. Inwiefern die Empfehlungen sich unterscheiden können, zeigt die Studie von Chang et al. aus dem Jahr 2001. In 43% der Fälle wurden die initialen Therapieempfehlungen von externen Ärzten durch Einholung einer Zweitmeinung am interdisziplinären Brustzentrum geändert. Allerdings untersuchten sie nicht, ob die Patientinnen anschließend entsprechend den

Konferenzempfehlungen handelten. Grundsätzlich besteht zum einen die Möglichkeit, dass die empfohlene Therapie trotz Beibehaltung der Empfehlung eines weiterbehandelnden Arztes ebenfalls nicht umgesetzt wird, wenn die Patientin die Therapie ablehnt oder diese aus systemischen Gründen, beispielsweise organisatorischer Art, doch nicht stattfindet. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass der weiterbehandelnde Arzt die Tumorkonferenzempfehlung der Patientin nicht weiterempfiehlt auf Grund von Komorbiditäten, Kontraindikationen oder einer subjektiven Ablehnung der Empfehlung auf der Grundlage seines Wissensstandes. Dennoch sei seitens des Arztes nicht die Unkenntnis über die jeweilige Therapieoption der Grund für ein Nichtanbieten einer Therapie für Brustkrebspatientinnen, sondern vielmehr die Patientenverweigerung, systemische Gründe und/oder Patientencharakteristika wie das Alter und Komorbiditäten (Bickell et al. 2003).

Es wäre wichtig, noch weitere soziodemographische Faktoren der Patientinnen, wie etwa deren Wohnort, deren Bildungsniveau, Familienstand in die Analyse der Umsetzung von Tumorkonferenzempfehlungen miteinzubeziehen. Diese seien in der Therapieentscheidung von Brustkrebspatientinnen relevant (Ballard-Barbash et al. 1996; Nold et al. 2000).

4.5. Diskussion der Rezidivraten und deren Einflussgrößen

Überlebens- und Ereignisraten und ihre Veränderung über die Zeit stellen die härtesten Kriterien der Versorgungsqualität dar. Vor diesem Hintergrund untersuchten wir den Outcomeparameter Lokalrezidivaufreten in unserem Patientenkollektiv in Abhängigkeit von der Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen.

Die bisherigen Studien, die die Realisierung der Tumorkonferenzempfehlungen analysierten, untersuchten diesen Outcomeparameter in diesem Zusammenhang nicht. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Strahlentherapie im Rahmen der Brustkrebsbehandlung das Risiko eines Lokalrezidivaufretens reduziert (Clarke et al. 2005; Smith et al. 2006; Fisher et al. 2002). Auch in unserer Studie korrelierte der Erhalt einer Strahlentherapie mit einem verringerten Rezidivrisiko ($p=0,022$).

Die Gesamtrezidivrate unseres Patientenkollektivs betrug in einem medianen Beobachtungszeitraum von 2,2 Jahren 3,7%, gegenüber einer Rezidivrate von 3,3% der empfehlungskonformen Patientinnen. Dies entspricht einer zu erwartenden Gesamtrezidivrate von etwa 16,8% bzw. 15% (empfehlungskonforme Patientinnen) in 10 Jahren. Folglich konnte unsere Arbeitshypothese, die von einer Gesamtrezidivrate von 13,3% in 10 Jahren ausging, nicht bestätigt werden.

Ein bedeutendes Ergebnis unserer Untersuchung ist, dass die Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen einen entscheidenden Einfluss auf das Rezidivaufreten hatte. Diese Feststellung bestätigt somit unsere hypothetische Annahme. Nicht-empfehlungskonforme Patientinnen hatten gegenüber den empfehlungskonformen Patientinnen ein um 5,02-fach erhöhtes Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden. Demnach unterschieden sich die 5-Jahres-RFÜ deutlich voneinander (93,3% vs. 75,4%). Aus diesen Ergebnissen lässt sich folglich ableiten, dass die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen einen entscheidenden Einfluss auf das Patientenoutcome hat. Die multidisziplinären Tumorkonferenzempfehlungen und deren Umsetzung münden in ein positiveres Patientenoutcome. Diese Feststellung sollte zukünftig sowohl für die Patientinnen als auch für die extern weiterbehandelnden Ärzte einen verstärkten Anreiz darstellen, die empfohlene Therapie umzusetzen bzw. weiterzuempfehlen.

Die Interpretation unserer Daten zum Rezidivaufreten ist durch die relativ kurze mediane Nachbeobachtungszeit von 2,18 Jahren limitiert. Demnach war es nicht möglich, die mediane rezidivfreie Überlebenszeit zu ermitteln. Wie bereits erwähnt, kann unsere Vorgehensweise die Daten zu komplettieren zu einer unvollständigen Erfassung aller aufgetretenen Lokalrezidive geführt haben. Des Weiteren ist es möglich, dass diese Ergebnisse schließlich nur eine

Bestätigung der Therapieempfehlungen basierend auf den aktuell geltenden Leitlinien sind und kein Indikator für ein längeres rezidivfreies Überleben bei Behandlung in einem Brustzentrum darstellen.

Untersuchungen, die sich mit der Umsetzung von Leitlinien auseinandersetzten, konnten einen Zusammenhang zwischen einer nicht leitlinienkonformen Therapie und einem erhöhten Risiko für ein Rezidivaufreten feststellen (Wöckel et al. 2010; Hébert-Croteau et al. 2004). Insbesondere konnte die BRENDA-Studie unter der Leitung von Rolf Kreienberg zeigen, wie wichtig eine leitlinienkonforme Therapie bei Brustkrebs ist: Leitlinienkonform therapierte Patientinnen zeigten ein signifikant höheres rezidivfreies Überleben ($p=0,0001$) sowie Gesamtüberleben ($p=0,0001$). Hier erwies sich die Leitlinienabweichung für die Strahlentherapie als stärkster Einflussfaktor auf beide Outcomeparameter (Wöckel et al. 2010).

Wie erwartet, zeigten sich die tumorspezifischen Prognoseparameter höheres Tumorstadium, höheres Tumorgrading, höhere pT-Klassifikation, zunehmende Anzahl befallener Lymphknoten, Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptornegativität als positive Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko eines Lokalrezidivauftritts in dieser Arbeit. Diese Ergebnisse sprechen für die Validität unserer Daten. Unsere Hypothese, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rezidivaufreten und TNM-Status, dem Grading und dem Hormonrezeptorstatus der Mammatumoren besteht, konnte somit belegt werden. Allerdings hatte das Patientenalter entgegen unserer Annahme keinen Einfluss auf das Rezidivaufreten in unserem Patientenkollektiv. Aus der Literatur ist bekannt, dass insbesondere Frauen unter 35 Jahren häufiger Rezidive erleiden und ihre Prognose unter anderem daher als ungünstiger angesehen werden kann (de Bock et al. 2006). Möglicherweise konnten wir diesen Zusammenhang nicht nachweisen, da die Anzahl an unter 35 Jährigen Patientinnen in unserem Patientenkollektiv mit einem Anteil von 1,8% ($n=34$) zu gering war, um einen signifikanten Einfluss nachzuweisen.

4.6. Kritisches Fazit und Ausblick

Die erhobenen Studienergebnisse lassen verschiedene Interpretationen zu. Es zeigte sich eine in hohem Maße erfolgte Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen in insgesamt 94,5% der Patientenfälle. Dieses erfreuliche Ergebnis sollte zukünftig weiter angestrebt bzw. noch verbessert werden.

Auf den ersten Blick erscheint die Umsetzungsrate der Empfehlungen recht hoch. Andererseits ist dieses Ergebnis vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz von Brustkrebskrankungen als noch nicht zufrieden stellend zu bewerten. Das heißt, dieses prozentuale Ergebnis impliziert eine hohe absolute Anzahl an Brustkrebspatientinnen, die jährlich immer noch nicht die Therapie umsetzen, die nach aktuellen Leitlinien die zu empfehlenswerteste Behandlungsoption darstellt. Andererseits erscheint es als nicht realisierbar, eine 100%ige Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen erreichen zu können. Wissend, dass viele Patientinnen die lokoregionäre Therapieempfehlung abgelehnt haben, ist es notwendig Strategien zu entwickeln, um noch mehr Patientinnen von der Umsetzung der Empfehlungen zu überzeugen. Letztendlich ist jedoch der freie Wille der Patientin für oder gegen eine Therapie zu akzeptieren. Die endgültige Umsetzung von Tumorkonferenzempfehlungen muss stets im Zusammenhang der aktuellen Situation der Patientin betrachtet werden. Daher sollte ein gewisser Prozentsatz an Noncompliance mit der Tumorkonferenzempfehlung akzeptiert werden. Empfehlungsrichtlinien können nicht die Verschiedenheit und Komplexität aller Situationen berücksichtigen.

Die Feststellung, dass eine Umsetzung der entsprechenden Tumorkonferenzempfehlung zur Strahlentherapie der Brust einen Beitrag zur Ergebnisqualität leistete, im Sinne einer positiven Beeinflussung des Rezidivauftritts, suggeriert, die Empfehlungskonformität zukünftig als Maß des Brustzentrums für Qualitätssicherung heranzuziehen. Hierzu sind weitere Studien notwendig, um entsprechende Referenz- oder Zielwerte im Sinne eines Qualitätsindikators zu etablieren. Einen wesentlichen Beitrag zur Erfassung der Realisierung der Tumorkonferenzempfehlungen können sektorübergreifende Krebsregister leisten. Des Weiteren ist die Zusammenarbeit mit weiterbehandelnden Ärzten aus dem ambulanten Bereich zu intensivieren, um ein reales Abbild der Empfehlungsumsetzungen zu erhalten.

Es konnte eine Abnahme der Empfehlungsrealisierung mit zunehmendem Patientenalter festgestellt werden. An dieser Stelle sollte bei der Interpretation dieser Erkenntnis bezüglich eines erhöhten Rezidivrisikos bei nicht-empfehlungskonformen Patientinnen kein direkter kausaler Zusammenhang geschlussfolgert werden. Eventuell hatte die Unfähigkeit von älteren Patientinnen, zum Zeitpunkt des Therapiebeginns auf Grund von Komorbiditäten die empfohlene

Therapie wahrzunehmen, einen größeren Einfluss auf die schlechtere Prognose als die strikte Nichtumsetzung der Konferenzempfehlung.

Schlussfolgernd legen unsere Studienergebnisse nahe, dass es sich lohnt die Tumorkonferenzempfehlungen zu befolgen. Sie untermauern die Bedeutung der interdisziplinären Tumorkonferenzen als integraler Bestandteil in der Versorgung von Mammakarzinompatientinnen. Durch Abgleich der aktuellen Versorgungssituation mit einer aktuell geltenden Therapieempfehlung lässt sich der Versorgungsalltag der Mammakarzinompatientinnen einschätzen. Der Glaube an die Qualität reicht jedoch nicht aus, es bedarf einer ständigen Überprüfung der Effektivität dieser Versorgungsinstrumente. Die von uns vorgestellte Herangehensweise bietet eine Möglichkeit, die Versorgung, hier insbesondere die radiotherapeutische Versorgung von Brustkrebspatientinnen, grundlegend zu bewerten.

4.6.1. Zukünftige Fragestellungen

Basierend auf den oben genannten Schlussfolgerungen ergeben sich weitere Fragestellungen, die in nächster Zeit einer eingehenden wissenschaftlichen Analyse unterzogen werden sollten.

- Weitere vertiefte Studien zur Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen, um die gewonnenen Ergebnisse vergleichbarer zu machen und eventuell zukünftig die Empfehlungsumsetzung als Maß des Brustzentrums für die Qualitätssicherung nutzen zu können
- Analoge Analyse der Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms
- Detaillierte Untersuchung weiterer Einflussfaktoren, insbesondere sozioökonomischer Einflussgrößen wie der Familienstand, der soziale Status, der Wohnort der Patientinnen, die die Therapieumsetzung seitens der Patientinnen beeinflussen können
- Eingehende Analysen weiterer Ursachen, die zu einer Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen führen, und Identifizierung von Barrierefaktoren seitens der Patientin als auch des weiterbehandelnden Arztes, um Verbesserungsmöglichkeiten aufzuzeigen und diese zukünftig in der Versorgung von Mammakarzinompatientinnen besser berücksichtigen zu können
- Prospektive bevölkerungsbezogene Studien zur Umsetzung der interdisziplinären Tumorkonferenzempfehlungen, um detailliertere Aussagen zum Einfluss der Umsetzung der Therapieempfehlungen auf das Patientenoutcome machen zu können, sowie zur besseren Einschätzung der Stärke des Einflusses

- Vertiefte Darstellungen und Analysen der Beeinflussung von Ergebnisparametern wie Mortalität und Rezidivraten durch die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen (beispielsweise zwecks Verdeutlichung der Vorteile einer Behandlung im interdisziplinären Brustzentrum für die Patientinnen und zur Steigerung ihrer Compliance)

4.6.2. Lösungsansätze zur Steigerung der Umsetzungsrate

Qualitätsmanagement bedeutet aus Fehlern zu lernen und diese zu korrigieren. In diesem Sinne ist es angebracht zu überlegen, wie die Umsetzungsrate der Tumorkonferenzempfehlungen weiter gesteigert werden kann.

Zunächst einmal ist es notwendig, die unterschiedlichen Dokumentationsverfahren zur Nachsorge der Patientinnen zu vereinheitlichen und die klinischen Krebsregister weiter auszubauen. Dies gewährleistet eine genauere Einschätzung der realen Umsetzung der Konferenzempfehlungen.

Auf Grund der Feststellung, dass die Arzt-Patienten-Interaktion eine wesentliche Einflussgröße für die Therapieentscheidung von älteren Brustkrebspatientinnen darstellt (Silliman Rebecca et al. 1997), lohnt es sich zu überlegen, ob Patientinnen zukünftig in die Tumorkonferenz involviert werden sollten. Bisher sind Patientinnen bei der Tumorkonferenz nicht anwesend. Offensichtlich ist es jedoch ein stärkeres Bedürfnis von Brustkrebspatientinnen in die Therapieentscheidungen miteinbezogen zu werden (Bruera et al. 2002). Um dies erfolgreich umzusetzen, sollten Patientinnen in die Konferenzbesprechung eingeladen werden (Choy et al. 2007). Dies hätte für die Patientinnen den Vorteil, dass sie sich mehr in den Entscheidungsprozess bezüglich ihrer Therapien miteinbezogen fühlen. Eventuell führt ein verbessertes Verständnis für eine beschlossene Therapie zu deren verstärkten Umsetzung.

Andererseits ist im Hinblick auf das Zeitmanagement die Involvierung von Patientinnen in die Tumorkonferenz nur schwer zu realisieren und somit ökonomisch nicht umsetzbar. Es könnten wichtige Diskussionsaspekte der Fachdisziplinen verloren gehen, um die nötige Zeit zur Therapieerklärung gegenüber den Patientinnen aufzubringen. Darüber hinaus kann bei Anwesenheit aller zu besprechenden Patientinnen die Anonymität des jeweiligen persönlichen Falls gegenüber anderen Patientinnen nicht mehr gewährleistet werden. Es wäre allerdings denkbar, nach den internen Besprechungen Zeit für die individuelle Patientin in der Plenumsrunde einzuplanen. Dann könnte die Patientin zeitgleich zum Therapiebeschluss über das weitere Vorgehen aufgeklärt werden und an das Team eventuelle Fragen stellen. Dies wird in Einzelfällen bereits umgesetzt.

Durch ein gesteigertes Bewusstsein für die Erwartungen und Wünsche der Patientinnen kann die Kommunikation und Interaktion zwischen den weiterbehandelnden Ärzten und ihren Patientinnen verbessert werden. Dies wiederum steigert die Patientenzufriedenheit bezüglich beschlossener Therapieempfehlungen und deren Umsetzung im Versorgungsalltag.

Insbesondere ist der Gruppe von Patientinnen, die immer noch eine bereits seit Jahren etablierte Therapie wie die Strahlentherapie im Rahmen der Brustkrebsbehandlung ablehnen, Aufmerksamkeit zu schenken. Diesen Patientinnen sollten noch intensiver die Vorteile der Therapie erörtert werden, denn der Glaube an die Effektivität der Therapieoption geht auch mit einer erhöhten Compliance einher. Es ist jedoch auch Aufgabe des zu behandelnden Arztes seine Empfehlungen entsprechend dem individuellen Patientenfall anzupassen. So ist es beispielsweise wichtig, einer Patientin, bei der sich a priori andeutet, dass sie grundsätzlich eine Radiatio der Brust ablehnt, eine Mastektomie anstelle eine BET zu empfehlen.

Die zweite wichtige Gruppe von Patientinnen sind die älteren Brustkrebspatientinnen, die, wie wir zeigen konnten, am häufigsten die Tumorkonferenzempfehlungen nicht umsetzten. Es ist zu schlussfolgern, dass insbesondere auf ihre Bedürfnisse stärker eingegangen werden sollte. In der Unterbreitung von Therapievorschlügen sollte besondere Rücksicht auf ihre Ängste und Probleme bezüglich der anstehenden Therapie genommen werden, stets im Bezug zu dem zu erwartenden Nutzen.

Allerdings ist es auch wichtig, dass weiterbehandelnde Ärzte im ambulanten Bereich die Überzeugung, dass die Tumorkonferenzempfehlung die Richtige ist, an die Patientinnen entsprechend weitergeben. Davis und von der Lippe fanden bereits 1968 heraus, dass der Optimismus und die Einstellung gegenüber der Effektivität einer Therapie direkt mit einer verbesserten Patientencompliance verbunden ist. Für eventuelle Unklarheiten zu Therapieempfehlungen ist es angezeigt, dass extern weiterbehandelnde Ärzte verstärkt Rücksprache mit dem operierenden Zentrum halten. Eine Möglichkeit dies zu realisieren stellt die in einem Pilotprojekt von Chekerov et al. (2008) erstmalig in Deutschland etablierte Online-Tumorkonferenz dar. Sie ermöglicht die schnelle Involvierung eventuell extern weiterbehandelnder Ärzte in die Konferenzdiskussion zur Therapieempfehlung. So können klinische Umstände, die zu einer konträren Therapieempfehlung im ambulanten Bereich führen, vermindert werden. Dies wiederum würde das Vertrauen in die Ärzte und deren Empfehlungen stärken.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt zur Steigerung der Umsetzungsrate ist die effektive Patientenlenkung. In diesem Sinne sind postoperative Kontaktaufnahmen z. B. per Anruf oder

E-Mail, insbesondere mit Patientinnen, die sich in die externe Nachsorge begeben, anzustreben. Dies hat zur Folge, dass die Patientinnen sich auch nach der Akutbehandlung gut betreut fühlen, an anstehende Therapien erinnert werden und auch das Brustzentrum ein feedback über die Umsetzung der Therapieempfehlungen erhält (Nazarian et al. 1974).

Eine weitere Möglichkeit, die Anzahl an Patientinnen, die eine effektive Therapie nicht umsetzen, zu minimieren, sei es aus ablehnenden Gründen oder aus systemischen Ursachen, könnten Case-Management-Krankenschwestern darstellen. Orientiert an den Beispielen in den USA gewinnt dieses Handlungskonzept auch zunehmend in Deutschland an Bedeutung. In einer Studie an verschiedenen Krankenhäusern in Texas konnte insbesondere ein Nutzen von so genannten „nurse case manager“ für ältere Brustkrebspatientinnen nachgewiesen werden. Besonders zeigte sich der Nutzen in einer Erhöhung der radiotherapeutischen Inanspruchnahme (Goodwin et al. 2003). Dies ist sicherlich ein Modell, das sich in Deutschland noch in den Anfängen befindet und auch unter personellen und somit finanziellen Aspekten betrachtet werden muss, jedoch stellt es eine Möglichkeit dar, die Versorgungsqualität vor allem älterer Brustkrebspatientinnen zu verbessern.

Abschließend ist zu sagen: So vielfältig wie die von uns in Ansätzen diskutierten Ursachen für eine Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen sind, so sehr bedarf es auch einer vielfältigen Herangehensweise, um zukünftig die Umsetzungsrate der Tumorkonferenzempfehlungen weiter zu steigern.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Realisierung der Tumorkonferenzempfehlungen zur Strahlentherapie des Mammakarzinoms im Versorgungsalltag der Patientinnen des Brustzentrums der Charité Berlin. Ein Ziel dieser retrospektiven Studie war es, mögliche Einflussfaktoren auf die Nichtumsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen sowie deren Auswirkungen auf das Rezidivauftreten zu eruieren.

Dazu wurden die Daten von am Brustzentrum der Charité Berlin operierten Brustkrebspatientinnen des Zeitraums 11/2003 bis 12/2008 analysiert. Eingeschlossen in das Patientenkollektiv (n=1903) waren alle primären, nicht metastasierten Mammakarzinompatientinnen, einschließlich Patientinnen mit In-Situ-Karzinomen. Anhand von digitalen Patientendaten und Krankenunterlagen wurde der reale Erhalt einer Strahlentherapie im Vergleich zur Tumorkonferenzempfehlung analysiert. Fehlende Daten wurden prospektiv mit Hilfe von Anschreiben an weiterbehandelnde Ärzte und radiotherapeutische Einrichtungen sowie mit Hilfe von Telefoninterviews mit den Patientinnen ermittelt. Eine Abweichung von der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlung wurde zum einen definiert, wenn die entsprechende Empfehlung, eine Bestrahlung durchführen zu lassen, nicht umgesetzt wurde. Zum anderen definierten wir eine Nichtumsetzung der Empfehlung, wenn trotz Nichtempfehlung eine Strahlentherapie beansprucht wurde.

Insgesamt wurden 94,5% der 1903 Tumorkonferenzempfehlungen umgesetzt ($p < 0,0005$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der relativen Abweichungshäufigkeit je Operationsjahr ($p = 0,456$). Mit zunehmendem Patientenalter wurde signifikant häufiger die Tumorkonferenzempfehlung nicht umgesetzt ($p < 0,0005$). Ferner wichen jüngere Patientinnen (<35 Jahre) häufiger als durchschnittlich von dem Tumorkonferenzbeschluss ab. Ein höheres Tumorstadium (\geq Stadium III) hatte keinen signifikanten Einfluss auf eine Abweichung von der Tumorkonferenzempfehlung. Nach multivariater Testung stellten sich nur das Patientenalter und der Erhalt einer adjuvanten Hormontherapie als unabhängige, signifikante Prädiktoren für die Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen heraus. Ursächlich kam eine Nichtumsetzung der Konferenzempfehlungen in der Hälfte der Abweichungsfälle durch eine Ablehnung der Strahlentherapie seitens der Patientinnen zustande (Anteil an Gesamtabweichungsrate 2,75%). Im Gegensatz zu unserer hypothetischen Annahme stellte sich das Patientenalter nicht als signifikanter Parameter für die Ablehnung der Therapie heraus. Lediglich die Operationsmethode zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Ablehnung einer Strahlentherapie ($p = 0,007$). Innerhalb des Beobachtungszeitraums ereigneten sich 70

Lokalrezidive. Dies entspricht einer Gesamtrezidivrate von 3,7% unseres Patientenkollektivs. Nach 5 Jahren betrug das lokalrezidivfreie Überleben der Patientinnen 92,5%. Die Umsetzung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlung hatte einen entscheidenden Einfluss auf das Rezidivaufreten ($p < 0,0005$). Nicht-empfehlungskonforme Patientinnen hatten gegenüber den empfehlungskonformen Patientinnen ein um 5,02-fach erhöhtes Risiko, ein Lokalrezidiv zu erleiden. Demnach unterschieden sich die 5-Jahres-RFÜ deutlich voneinander (93,3% vs. 75,4%). Wie erwartet, korrelierten die tumorspezifischen Prognoseparameter Tumorstadium, Tumorgrading, pT-Klassifikation, Anzahl befallener Lymphknoten und der Hormonrezeptorstatus der Mammatumoren mit dem Lokalrezidivaufreten. Das Patientenalter zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivaufreten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die in der interdisziplinären, lokoregionären Tumorkonferenz getroffenen Entscheidungen zur Strahlentherapie des Mammakarzinoms in hohem Maße realisiert werden. Tumorkonferenzempfehlungen spielen eine bedeutsame Rolle in der Versorgung von Brustkrebspatientinnen. Offensichtlich beeinflusst die Umsetzung der Tumorkonferenzempfehlungen das Patientenoutcome positiv. Unsere Ergebnisse unterstützen daher die institutionelle Bedeutung der Tumorkonferenzen im Rahmen der Versorgung von Brustkrebspatientinnen. Die hier vorgestellte Herangehensweise bietet eine Möglichkeit, die Versorgung, insbesondere die radiotherapeutische Versorgung von Brustkrebspatientinnen, grundlegend zu bewerten. Diese Ergebnisse schaffen damit die Grundlage, zukünftig die Empfehlungskonformität als Maß des Brustzentrums für Qualitätssicherung heranzuziehen. Hierzu sind weitere Studien notwendig, um entsprechende Referenz- oder Zielwerte im Sinne eines Qualitätsindikators zu etablieren. Barrierefaktoren, die zu einer Nichtumsetzung der Tumorkonferenzempfehlung führen, sollten in zukünftigen Studien noch intensiver analysiert werden, um weitere Optimierungsansätze für die Erhöhung der Umsetzungsrate zu schaffen und damit das Patientenoutcome weiter zu verbessern. Mögliche Lösungsansätze zur Steigerung der Umsetzungsrate stellen die verstärkte Involvierung von Patientinnen und externen Ärzten in die Tumorkonferenz, z. B. in Form einer Online-Konferenz, die weitere Etablierung von Case-Management-Krankenschwestern v. a. zur Unterstützung älterer Patientinnen dar.

Aus den Ergebnissen ist zu schlussfolgern, dass eine ständige Überprüfung der eigenen Qualitätsparameter z. B. im Sinne von Outcome-Aspekten wie der Umsetzung von Tumorkonferenzempfehlungen unumgänglich ist, um die Versorgungsqualität und den weiteren Erfolg in der Behandlung von Patientinnen an Brustzentren zu gewährleisten. Nichts ist so gut, dass es nicht noch besser gemacht werden könnte!

6. Literaturverzeichnis

- 1 Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years follow-up. *Br J Cancer* 1994;70:542-48.
- 2 Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-71.
- 3 Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-64.
- 4 Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC et al. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:269-71.
- 5 August DA, Rea T, Sondak VK. Age-related differences in breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 1994;1:45-52.
- 6 Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:716-26.
- 7 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
- 8 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
- 9 Becker MH (ed). *The Health Belief Model and Personal Health Behavior*. Health Education Monographs 1974;2:324-473.
- 10 Beckmann MW, Beck T, Fink D., Kreienberg, Menzel C. Klinische Umsetzung der Leitlinien in Brustzentren. *Breast Care* 2007;2:167-69.
- 11 Bickell NA, McEvoy MD. Physicians reasons for failing to deliver effective breast cancer care: a framework for underuse. *Med Care* 2003;41:442-46.

- 12 Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-8.
- 13 Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):19-25.
- 14 Brucker S, Krainick U, Bamberg M, et al. Brustzentren. Rationale, funktionelles Konzept, Definition und Zertifizierung. *Gynäkologe* 2003;36:862-77.
- 15 Bruera E, Willey JS, Palmer JL, Rosales M. Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions. *Cancer* 2002;94:2076-80.
- 16 Bundesärztekammer. Definition der Versorgungsforschung, 2006. (Accessed 17.05.2010, at <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=6.3289.3293.3294.>)
- 17 Burger D. Von der radikalen Mastektomie zum Sentinel – Ein Streifzug durch die Brustkrebstherapie. *Ars Medici Dossier IX*, 2002.
- 18 Butler Nattinger A. Quality of Care for Breast Cancer. *Medical Care* 2003;41:341-43.
- 19 Celaya MO, Rees JR, Gibson JJ, Riddle BL, Greenberg ER. Travel distance and season of diagnosis affect treatment choices for women with early-stage breast cancer in a predominantly rural population (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:851-6.
- 20 Chang JH, Vines E, Bertsch H, et al. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer* 2001;91:1231-7.
- 21 Chekerov R, Denkert C, Boehmer D, et al. Online tumor conference in the clinical management of gynecological cancer: experience from a pilot study in Germany. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1-7.
- 22 Chow E. Radiation treatment for breast cancer. Recent advances. *Can Fam Physician* 2002;48:1065-9.
- 23 Choy ET, Chiu A, Butow P, Young J, Spillane A. A pilot study to evaluate the impact of involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. *Breast* 2007;16:178-89.

- 24 Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
- 25 Davis MS, von der Lippe RP. Discharge from hospital against medical advice. A study of reciprocity in the doctor-patient relationship. *Social Science and Medicine* 1968;1:336.
- 26 De Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006;42:351-6.
- 27 Diedrich K. Brustkrebssterblichkeit lässt sich um 20% senken, Erfolge in der Brustkrebsbehandlung erfordern eine stärkere interdisziplinäre Zusammenarbeit. *Frauenarzt* 2003;44:10.
- 28 EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757-70.
- 29 EBMG. Evidence-Based Medicine Guidelines 2006. Duodecim Medical Publications Ltd 2006.
- 30 Engel J, Schubert-Fritschle G, Sauer H, Hölzel D. Disease-Management und Qualitätssicherung beim Mammakarzinom. *Der Gynäkologe* 2002;35:1094-1104.
- 31 EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000;36:2288-93.
- 32 Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- 33 Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.
- 34 Gabel M, Hilton NE, Nathanson SD. Multidisciplinary breast cancer clinics. Do they work? *Cancer* 1997;79:2380-4.

- 35 Gatliffe TA, Coleman RL. Tumor board: more than treatment planning— a 1-year prospective survey. *J Cancer Educ* 2008;23:235-7.
- 36 Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:26-38.
- 37 Gerst T. ToP III-Förderung der Versorgungsforschung: Zahlen, Daten, Fakten schaffen. *Dtsch Ärztebl* 2005;102:A 1334-38 [Heft 19].
- 38 Goerke K. In: Goerke K, Steller J, Valet A (Hrsg). *Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe*. 7. Auflage. München, Jena: ELSEVIER URBAN&FISCHER Verlag, 2008:453-59.
- 39 Goodwin JS, Satish S, Anderson ET, Nattinger AB, Freeman JL. Effect of nurse management on the treatment of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1252-9.
- 40 Gross GE. The role of the tumor board in a community hospital. *CA Cancer J Clin* 1987;37:89-92.
- 41 Haag P, Hanhart N, Müller M (Hrsg). *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*. 3. Auflage. Breisbach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2007/2008:90.
- 42 Hamidi M, Moody JS, Kozak KR. Refusal of radiation therapy and its associated impact on survival. *Am J Clin Oncol* 2010;33:629-32.
- 43 Hébert-Croteau N, Brisson JB, Latreille J, et al. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3685-93.
- 44 Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
- 45 Houssami N, Sainsbury R. Breast cancer: Multidisciplinary care and clinical outcomes. *Eur J Cancer* 2006;42:2480-91.
- 46 Höfken K. Versorgungsforschung- was ist das? *Onkologe* 2006;12:307-8.

- 47 Hölzel D, Schubert-Fritschle G. Evidenzbasierte Medizin in der Onkologie: spiegelt die Studienlage die klinische Realität wider? *Zentralbl Chir* 2008;133:15-19.
- 48 Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.
- 49 Jackisch C, Untch M, Chatsipiroios D, et al. Das Mammakarzinom: Versorgungslage und Therapiequalität in Deutschland 2004. *Zentralbl Gynakol* 2006;128:352-61.
- 50 Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-11.
- 51 Jagsi R, Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:236-43.
- 52 Julien J-P, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000;355:528-33.
- 53 Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:427-30.
- 54 Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003;21:2600-8.
- 55 Kaufmann CS. Letter to the editor. Breast Cancer is a team sport. *Breast J* 2004;10:469-72.
- 56 Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, et al. In: Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (Hrsg.). Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Juni 2004, (Accessed 01.05.2010, at <http://www.senologie.org/download/pdf/dl8xff7w.pdf>.)
- 57 Kreienberg R, Kopp I, Albert U, et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1.Aktualisierung 2008. AWMF-Register Nr. 032/045, (Accessed 26.04.2010, at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045_01.pdf.)

-
- 58 Kurtz J, EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-74.
- 59 Li BD, Brown WA, Ampil FL, et al. Patient compliance is critical for equivalent clinical outcomes for breast cancer treated by breast-conservation therapy. *Ann Surg* 2000;231:883-9.
- 60 Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al. Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1029-34.
- 61 Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22:97-101.
- 62 Lutterbach J, Pagenstecher A, Spreer J, et al. The brain tumor board: lessons to be learned from an interdisciplinary conference. *Onkologie* 2005;28:22-6.
- 63 Ma AM, Barone J, Wallis AE, et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2008;196:500-4.
- 64 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8.
- 65 Muss HB. Factors used to select adjuvant therapy of breast cancer in the United States: an overview of age, race, and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):52-5.
- 66 Nattinger AB, Kneusel RT, Hoffmann RG, Gilligan MA. Relationship of distance from a radiotherapy facility and initial breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1344-6.
- 67 Nazarian LF, Mechaber J, Charney E, Coulter MP. Effect of a mailed appointment reminder on appointment keeping. *Pediatrics* 1974;53:349-52.
- 68 Nold RJ, Beamer RL, Helmer SD, McBoyle MF. Factors influencing a women's choice to undergo breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy. *Am J Surg* 2000;180:413-18.
- 69 Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-8.
- 70 NCCN. Practice Guidelines in Oncology – Version 2. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>), USA 2006.

-
- 71 NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer-Version V.1. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, 2007.
- 72 NHMRC. Clinical Practice Guidelines. Management of early breast cancer. Clinical Practice Guidelines. National Health and Medical Research Council, 2001.
- 73 Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
- 74 Petty JK., Vetto JT. Beyond doughnuts: tumor board recommendations influence patient care. J Cancer Educ 2002;17:97-100.
- 75 Peto R. Highlights from the 2005/6 EBCTCG worldwide overview of every woman in all the trials in early breast cancer. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006; Abstract book 40.
- 76 Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. Strahlenther Onkol 2002;178:615-23.
- 77 Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M, et al. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. Strahlenther Oncol 2004;180:38-44.
- 78 Resch A, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Long term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/ HDR) for T1/T2 breast cancer. Radiother Oncol 2002;63:47-58.
- 79 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin, 2010. (Accessed 26.04.2010, at http://www.rki.de/cln_169/nn_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf.)
- 80 Robert Koch-Institut (Hrsg.) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, 2010. (Accessed 26.04.2010, at http://www.rki.de/cln_169/nn_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GB)

- [EDownloadsB/Krebspraevaleanz.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Krebspraevaleanz.pdf.](#))
- 81 Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
 - 82 Ruhstaller T, Roe H, Thürlimann B, Nicoll JJ. The multidisciplinary meeting: An indispensable aid to communication between different specialities. *Eur J Cancer* 2006;42:2459-62.
 - 83 Sainsbury R, Howard B, Rider L, Johnston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 1995;345:1265-70.
 - 84 Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45:931-91.
 - 85 Santoso JT, Schwertner B, Coleman RL, Hannigan EV. Tumor board in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:206-9.
 - 86 Sauer R, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. Accelerated partial breast irradiation: consensus statement of 3 German Oncology societies. *Cancer* 2007;110:1187-94.
 - 87 Sauer R, Wenz F, Vratislav S, et al. Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs. *Strahlenther Oncol* 2005;181:417-23.
 - 88 Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2007;183:661-6.
 - 89 Scholnik AP, Arnold DJ, Gordon DC, Wiggins JD, Voorhees EG. A new mechanism for physician participation in a tumor board. *Prog Clin Biol Res* 1986;216:337-43.
 - 90 Séroussi B, Bouaud J, Gligorov J, Uzan S. Supporting multidisciplinary staff meetings for guideline-based breast cancer management: a study with OncoDoc2. *AMIA Annu Symp Proc* 2007:656-60.
 - 91 Shafiq J, Delaney G, Barton MB. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007;84:11-7.

-
- 92 Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004;170:983-94.
- 93 SIGN. SIGN 84: Management of breast cancer in women. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.
- 94 Silliman RA, Troyan SL, Guadagnoli E, Kaplan SH, Greenfield S. The impact of age, marital status, and physician-patient interactions on the care of older women with breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1326-34.
- 95 Smith DE, Davis S, Polissar L. The hospital cancer program: its impact on care of the rural cancer patient. *Am Surg* 1979;45:730-7.
- 96 Smith BD, Gross CP, Smith GL, et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:681-690.
- 97 Smith GL, Xu Y, Buchholz TA, et al. Brachytherapy for accelerated partial-breast irradiation: a rapidly emerging technology in breast cancer care. *J Clin Oncol* 2011;29:157-65.
- 98 Srokowski TP, Fang S, Duan Z, et al. Completion of adjuvant radiation therapy among women with breast cancer. *Cancer* 2008;113:22-9.
- 99 Stabenow R, Eisinger B. Brustkrebs, Gemeinsames Krebsregister der Länder (Hrsg). Berlin, 1/2001. (Accessed 26.04.2010, at <http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/weitere/brustkrebs.pdf?start&ts=1206706949&file=brustkrebs.pdf>.)
- 100 Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-9.
- 101 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:893-9.
- 102 Truong PT, Olivetto IA, Whelan TJ, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004;170:1263-73.

- 103 Untch M, Georges B, Hepp H. Mammakarzinomstudien. Sinn und aktuelle Voraussetzungen in Deutschland. Ein Härtetest für die Hoffnung – eine Mutprobe für den Optimismus. *Gynäkologe* 2003;36:850-61.
- 104 Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A:801-5.
- 105 Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000;55:263-72.
- 106 Van de Steene J, Vinh-Hung V, Cutul B, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. *Radiothr Oncol* 2004;72:35-43.
- 107 Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997-1003.
- 108 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- 109 Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-21.
- 110 Waldmann A, Pritzkeleit R, Raspe H, Katalinic A. S3-Leitlinien-gerechte Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom. *Dtsch Ärzteblatt* 2008;105:337-43 [Heft 18].
- 111 Whelan T, Darby S, Taylor C, McGale P, Ewertz M. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. *ASCO Annual Meeting Educational Book*, 43rd Annual Meeting ASCO 2007:3-6.
- 112 Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-50.

-
- 113 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. IARC Press 2003; Lyon:9-112.
 - 114 Winzer KJ, Bellach J. Quality rating of follow-up examinations conducted on breast cancer patients. *Zentralbl Chir* 2010;135:257-61.
 - 115 Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010;46:95-101.
 - 116 Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg). UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6.Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2002.
 - 117 Wöckel A, Varga D, Atassi Z, et al. Impact of guideline conformity on breast cancer therapy: results of a 13-year retrospective cohort study. *Onkologie* 2010;33:21-8.
 - 118 Wöckel A, Kurzeder C, Geyer V, et al. Effects of guideline adherence in primary breast cancer-a 5-year multi-center cohort study of 3976 patients. *Breast* 2010;19:120-7.
 - 119 Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24:1031-6.
 - 120 Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:1264-74.
 - 121 Zylka-Menhorn V. Onkologie: Mehr Qualität und Transparenz gefordert. *Dtsch Ärztebl* 2002;99:A763-4 [Heft 12].

7. Anhang

7.1. Anschreiben an weiterbehandelnde Praxen



CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin
Charité Campus Mitte | 10117 Berlin

Klinik für Gynäkologie mit Hochschulambulanz

Direktor: Prof. Dr. Achim Schneider, M.P.H

Unser Zeichen:
Campus Mitte
Medizinische Dokumentation
Frau Doreen Kluge-Dörr
Tel. (030) 450 564 567
Fax (030) 450 564 7 564567

Sekretariat Brustzentrum
Unser Zeichen:
Frau Marina Hildebrandt
Tel. (030) 450 564 022
Fax (030) 450 564 922

achim.schneider@charite.de
www.charite.de/frauenklinik

Berlin, den

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

wir bitten Sie um Unterstützung und kollegiale Zusammenarbeit, bei der Evaluation der Therapieergebnisse bei Frauen mit Brustkrebs einschließlich DCIS.

Von unserer gemeinsamen Patientin Frau, geb. am ----, ---- haben wir die letzte Information über den gesundheitlichen Zustand der Patientin vor längerer Zeit oder gar nicht erhalten:

1. Lokalrezidiv* Nein / Ja (am - - . - - . - - - -)
2. Metastasierung* Nein / Ja (am - - . - - . - - - -)

Außerdem liegt uns keine oder nur eine teilweise Information zur durchgeführten adjuvanten Behandlung vor.

Könnten Sie uns bitte folgendes mitteilen (Sie brauchen hier nur die unterstrichenen Punkte zu beantworten):

1. Strahlentherapie Nein / Ja mit --- Gy im Bestrahlungsfeld -----Boost* Nein / Ja
mit --- Gy (Zeitraum: _____)
2. Hormontherapie* Nein / Ja
 - 2.1. Tamoxifen ab dem ----- für --- Monate bzw. bis -----
 - 2.2. Aromatasehemmer (-----) ab dem ----- für --- Monate bzw. bis -----
 - 2.3. Zoladex ab dem ----- für --- Monate bzw. bis -----
3. Chemotherapie* Nein / Ja mit folgender vollständiger Dosierung, wo durchgeführt?

* zutreffendes bitte unterstreichen

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Benjamin Franklin | Hindenburgdamm 30 | 12203 Berlin | Telefon +49 30 8445-0 | www.charite.de
Campus Mitte | Chariteplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

7.2. Anschreiben an radiotherapeutische Einrichtungen



CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin
Charité Campus Mitte | 10117 Berlin

Klinik für Gynäkologie mit Hochschulambulanz

Direktor: Prof. Dr. Achim Schneider, M.P.H

Unser Zeichen:
Campus Mitte
Medizinische Dokumentation
Frau Doreen Kluge-Dörr
Tel. (030) 450 564 567
Fax (030) 450 564 7 564567

Sekretariat Brustzentrum
Unser Zeichen:
Frau Marina Hildebrandt
Tel. (030) 450 564 022
Fax (030) 450 564 922

achim.schneider@charite.de
www.charite.de/frauenklinik

Berlin, den

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

wir bitten Sie um Unterstützung und kollegiale Zusammenarbeit, bei der Evaluation der Therapieergebnisse bei Frauen mit Brustkrebs einschließlich DCIS.

Uns liegen leider keine oder nur teilweise Informationen über die adjuvante Bestrahlung unserer gemeinsamen Patientin, geb. am --.--.--vor.

Wir möchten Sie daher bitten, uns Folgendes mitzuteilen:

Bestrahlung ja/nein mit ____Gy im Bestrahlungsfeld

Boost ja/nein, wenn ja, mit ____Gy

Zeitraum der Bestrahlung:

Ergänzen Sie bitte die fehlenden Angaben und senden Sie dieses Schreiben bitte an uns zurück.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Benjamin Franklin | Hindenburgdamm 30 | 12203 Berlin | Telefon +49 30 8445-0 | www.charite.de
Campus Mitte | Chariteplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

Selbständigkeitserklärung

Erklärung

„Ich, Carolin Gruber, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Realisierung der lokoregionären Tumorkonferenzempfehlungen im Versorgungsalltag von Mammakarzinom-Patientinnen des Brustzentrums der Charité Berlin selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikation

Poster

Gruber C, Badakhshi H, Hinkelbein M, et al. Ursachen der nicht durchgeführten Strahlentherapie beim Mammakarzinom, trotz Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz. Senologie 2010;7:124.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich für die Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie für die hilfreichen Anregungen bei meinem Betreuer Oberarzt Dr. med. Klaus-Jürgen Winzer sowie bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Achim Schneider bedanken.

Insbesondere danke ich allen Mitarbeitern der radiotherapeutischen Einrichtungen der Charité, Campus Mitte, Campus Benjamin Franklin, Campus Virchow Klinikum mit deren Hilfe eine fundierte Datengrundlage erzielt werden konnte. Besonders möchte ich den MDAs des Campus Charité Mitte meinen Dank aussprechen. Vor allem danke ich Kerstin Oehlschlegel, die mir stets zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt Oberarzt Dr. med. Harun Badakhshi der die Datenrekrutierung zu jederzeit tatkräftig unterstützt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank Andrea Stroux für die kompetente statistische Beratung sowie Herrn Ulrich Patz für die sprachliche Korrekturlesung der Arbeit und konstruktive Kritik.

Schließlich möchte ich einen ganz lieben Dank an meine Familie aussprechen, die mir den Weg für dieses Studium ebneten und immer an mich glaubten und für mich da sind. Ein liebes Dankschön gilt meinem Partner für die stundenlangen Formatierungshilfen und moralischen Unterstützungen.