

Aus dem Charité Centrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
Direktor: Professor Dr. med. Achim Schneider

Habilitationsschrift

Organzentren in der Onkologie: Interdisziplinäre Integration am Beispiel der Senologie

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christiane Richter-Ehrenstein
geboren in Düsseldorf

Eingereicht : Juli 2011
Dekanin: Frau Professor Dr. med. Annette Grüters- Kieslich
1. Gutachter: Herr Professor Dr. med. Wolfgang Janni
2. Gutachter: Herr Professor Dr. med. Bernd Gerber

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Eigene Arbeiten	10
2.1.	Interdisziplinäre Forschung zu klinisch-pathologischen Fragestellungen	
2.1.1.	„Die diagnostische Genauigkeit und Wertigkeit von Stanzbiopsien in der Behandlung des Brustkrebs; eine Serie von 542 Patienten.“	
2.1.2.	„Das solide neuroendokrine Karzinom der Brust: Metastase oder primärer Tumor?“	12
2.2.	Grundlagen orientierte Forschung zu angiogenetischen Prozessen	14
	„Endotheliale Vorläuferzellen bei Brustkrebspatientinnen.“	
2.3.	Strukturprozessanalyse und Entwicklung eines Behandlungspfades chirurgische Versorgung von Brustkrebspatientinnen	17
	„Klinischer Behandlungspfad für die Mammachirurgie: Pfadcontrolling und Effekte“	
2.4.	Sektorenübergreifende, interprofessionelle Zusammenarbeit am Beispiel der Entwicklung einer Berufsbegleitenden Ausbildung zur „Breast care nurse“	19
	„Breast care nurse“. Die Pflegespezialistin im Brustzentrum.	
3.	Diskussion	21
4.	Zusammenfassung	26
5.	Literaturangaben	27
6.	Danksagung	35
7.	Erklärung	36

1. Einleitung

In Deutschland erkrankten im Jahr 2006 zirka 58.000 Frauen an Brustkrebs. Mit einem Anteil von 29% ist Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen mit zirka 17.000 Sterbefällen im Jahr 2006 (Abbildung 1) [1].

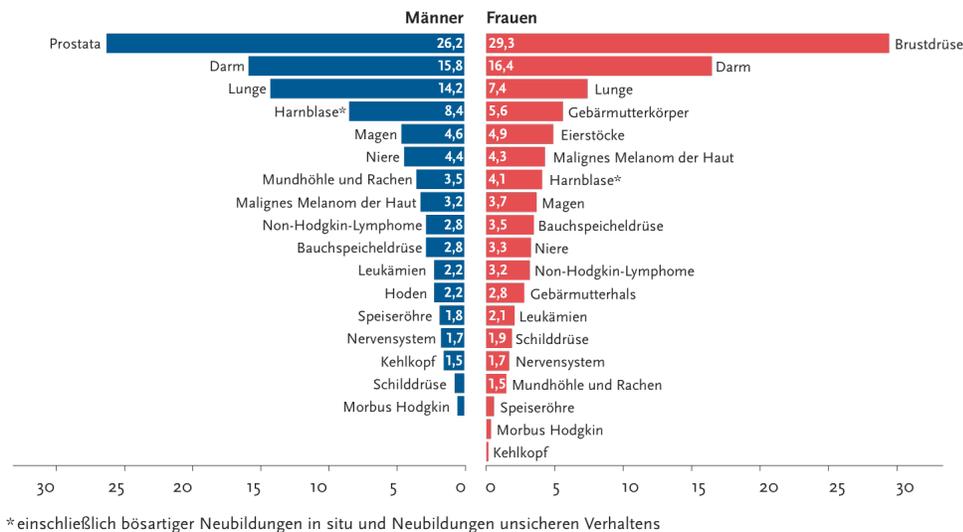


Abbildung 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2006; Quelle: Schätzung der Dachdokumentation im Robert-Koch Institut, 7.Auflage, Robert-Koch-Institut 2010

Die altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz ist in Deutschland zwischen 1980 und 2004 um insgesamt ca. 50% gestiegen (Abbildung 2). Seit 1990 ist eine Inzidenzsteigerung nur noch im Altersbereich zwischen 45-69 Jahren zu beobachten [1]. In den USA wurde ein Abfall der Brustkrebsinzidenz seit dem Jahr 2003 beobachtet [3]. In einer Reanalyse der SEER-Database zeigte sich die deutliche Inzidenzabnahme vor allem für Östrogenrezeptor positiven Tumoren mit 14,5% in der Altersgruppe der 50-69jährigen Frauen. Östrogenrezeptor negative Karzinome sanken im gleichen Zeitraum um 2,1% [4].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 63 Jahren und damit deutlich niedriger als bei den meisten anderen Krebserkrankungen. Zwischen zehn und zwölf von hundert Frauen erkrankten im Laufe ihres Lebens an einem bösartigen Tumor der Brustdrüse in Deutschland [1].

Die altersstandardisierte Mortalität verringerte sich in den letzten Jahren (Abbildung 2). Diese Entwicklung betraf vor allem Frauen unter 60 Jahren. Dieser Trend wurde in den USA ebenso wie in Europa beobachtet [5].

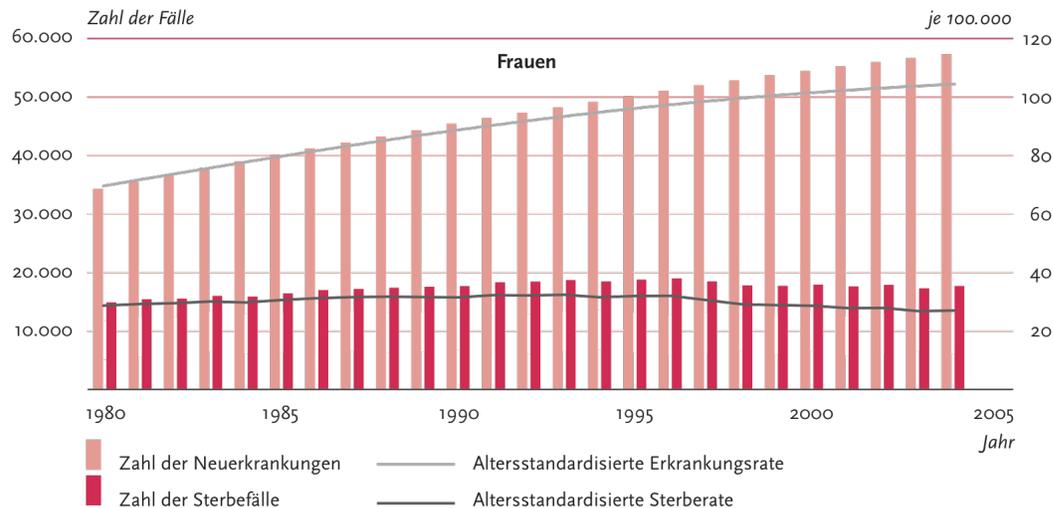


Abbildung 2: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterberaten sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard), Deutschland 1980-2004, ICD -10 C50, Quelle: Robert-Koch-Institut 2010

Im Jahr 2004 lebten in Deutschland etwa 386.500 Frauen bei denen in den vorangegangenen zehn Jahren Brustkrebs festgestellt wurde [1].

Neben den verbesserten Überlebensaussichten trägt vor allem die Zunahme der Erkrankungsraten in der Altersgruppe der 50-69jährigen Frauen zum Anstieg der Gesamtprävalenz bei. Inwieweit der Trend der Inzidenzsenkung in Deutschland in gleichem Umfang wie in den Vereinigten Staaten zu beobachten sein wird, steht noch nicht fest. Demographische Veränderungen tragen hierbei nur wenig zu Prävalenz bei.

Nach Projektion der Raten von 2006 auf das Jahr 2010 ergeben sich 59.500 neu aufgetretene Brustkrebskrankungen bei Frauen in Deutschland. Bei der Annahme zuletzt unveränderter Inzidenz- und Überlebensraten ergäbe sich für das Jahr 2010 eine 10-Jahres-Prävalenz von 416.000 Frauen [1].

Die Zahl neu auftretender Brustkrebskrankungen wird in den nächsten Jahren durch das mittlerweile bundesweit eingeführte Mammographie-Screening beeinflusst werden. Das

Programm zielt auf die frühzeitige Entdeckung von Frühstadien von Krebserkrankungen der Brustdrüse, um durch eine früher einsetzende Therapie die Sterblichkeit an Brustkrebs zu senken [6,7]. In der Altersgruppe der 50-69 jährigen Frauen, die gleichzeitig auch Zielgruppe des Mammographie-Screening-Programms ist, wird sich der Anstieg in den nächsten Jahren vermutlich fortsetzen und die daraus resultierenden Prävalenzdaten für das Jahr 2010 sind als deutliche Unterschätzung zu werten.

Brustkrebs verursacht damit nach wie vor die meisten krebsbedingten Todesfälle bei Frauen. Nicht nur dies, sondern auch die zunehmende Zahl von Frauen mit der Diagnose Brustkrebs, die geheilt werden oder langfristig therapeutisch betreut werden, stellt hohe gesundheitspolitische und ökonomische Anforderungen. Die Diagnose und Therapie von Brustkrebs ist hiermit ein gesellschaftspolitisches und gesundheitspolitisches Thema von größter Wichtigkeit.

Im Jahr 2000 erarbeitete die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) ein Konzept für interdisziplinäre, sektorenübergreifende und evidenzbasierte Versorgungsstrukturen in der Onkologie [8].

Ziele dieses Konzeptes wurden wie folgt formuliert:

- Verbesserung der Ergebnisse und der Qualität in der Onkologie durch
 - o Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie
 - o Leitlinienkonforme Therapieempfehlungen
 - o Interdisziplinarität
 - o Sektorenübergreifendes Arbeiten
 - o Prozessoptimierung
 - o Transparente Prozessdarstellung
 - o Qualitätsmanagement
 - o Dokumentation
 - o Ressourcenoptimierung

Das Organkrebszentrum stellt die interdisziplinäre, organspezifische Versorgung der erkrankten Patienten dar. Dieses ist mit der Einführung der Brustzentren als erstes Organkrebszentrum 2003 in Deutschland erfolgt [9]. Seit deren Einführung 2003 wurden bisher 195 Brustzentren

zertifiziert, die 84% der an Brustkrebs erkrankten Frauen versorgen [10]. Im Kontext der anderen Krebsentitäten kommt dem Organkrebszentrum „Brust“ eine klare Vorreiterrolle zu.

Die Zertifizierung von Brustzentren als zentraler Qualitätsnachweis erfolgt in Deutschland nach einem durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Senologie erarbeiteten Fachkatalogs [11,12,13,14]; zum anderen wird die Strukturqualität gemäß DIN-ISO 9001-2000 überprüft.

Die Einführung der Brustzentren hat zu einer Veränderung der Versorgungsqualität der in Zentren behandelte Patientinnen geführt. Benchmarking- Projekte zeigen eine Verbesserung in Bezug auf Qualitätsindikatoren der Prozess- und Strukturqualität [15]. So lag beispielsweise die Häufigkeit der primären Axilladisektion beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS) 2007 in Hessen in den zertifizierten Zentren bei 1,9%, in den nicht zertifizierten Zentren bei 9,7% [10]. Inwieweit die Prozessqualität jedoch direkte Rückschlüsse auf die Behandlungsqualität und im weiteren Sinne auf die Ergebnisqualität zulässt ist zur Zeit noch nicht abschließend geklärt [16,17,18].

Evidenz zur Hypothese über leitlinienkonforme Therapieempfehlungen in zertifizierten Brustzentren liefert die kürzlich vorgestellte BRENDA (Quality of Breast Cancer Care under Evidence-based Guidelines) Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass im untersuchten Zeitraum von 1992-2005 in deutschen Brustzentren eine leitliniengerechte Therapie mit einer größeren Überlebenschance verbunden war, als eine in einem oder mehreren Punkten von den Leitlinien abweichende Therapie [19]. Dieses steht im Einklang mit Daten von Hébert-Croteau publiziert 2005, der einen signifikanten Überlebensvorteil für leitlinienkonforme Therapie in der Behandlung des Mammakarzinoms zeigen konnte [20].

In diesen Kontext ist die Durchführung von Studien zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms einzuordnen [21], die gemäß Anforderungskatalog der DKG Voraussetzung für die erfolgreiche Zertifizierung eines Brustzentrums ist.

Zentrales Anliegen dieser onkologischen Versorgungsstrukturen ist es, die Versorgung von onkologischen Patienten durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unter Berücksichtigung der leitlinienkonformen Behandlung deutlich zu verbessern.

Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen und stellen ein wesentliches Instrument zur Förderung von Qualität und Transparenz medizinischer Versorgung dar. Hauptziel medizinischer Leitlinien ist es, unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen gute klinische Praxis zu fördern. Darüber hinaus können aus Leitlinien Indikatoren für Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität abgeleitet werden, an denen die Qualität der Versorgung gemessen werden kann. Grundlage der Brustkrebsbehandlung in Deutschland ist die S3 Leitlinie der DKG und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [22] sowie die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Onkologie (AGO) Mamma der DKG [23].

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist ein Hauptmerkmal der Arbeit eines Organkrebszentrums. In Abbildung 3 wird am Beispiel des interdisziplinären Brustzentrums der Charité exemplarisch die sektorenübergreifende Fachdisziplinen vereinende Struktur aufgezeichnet.

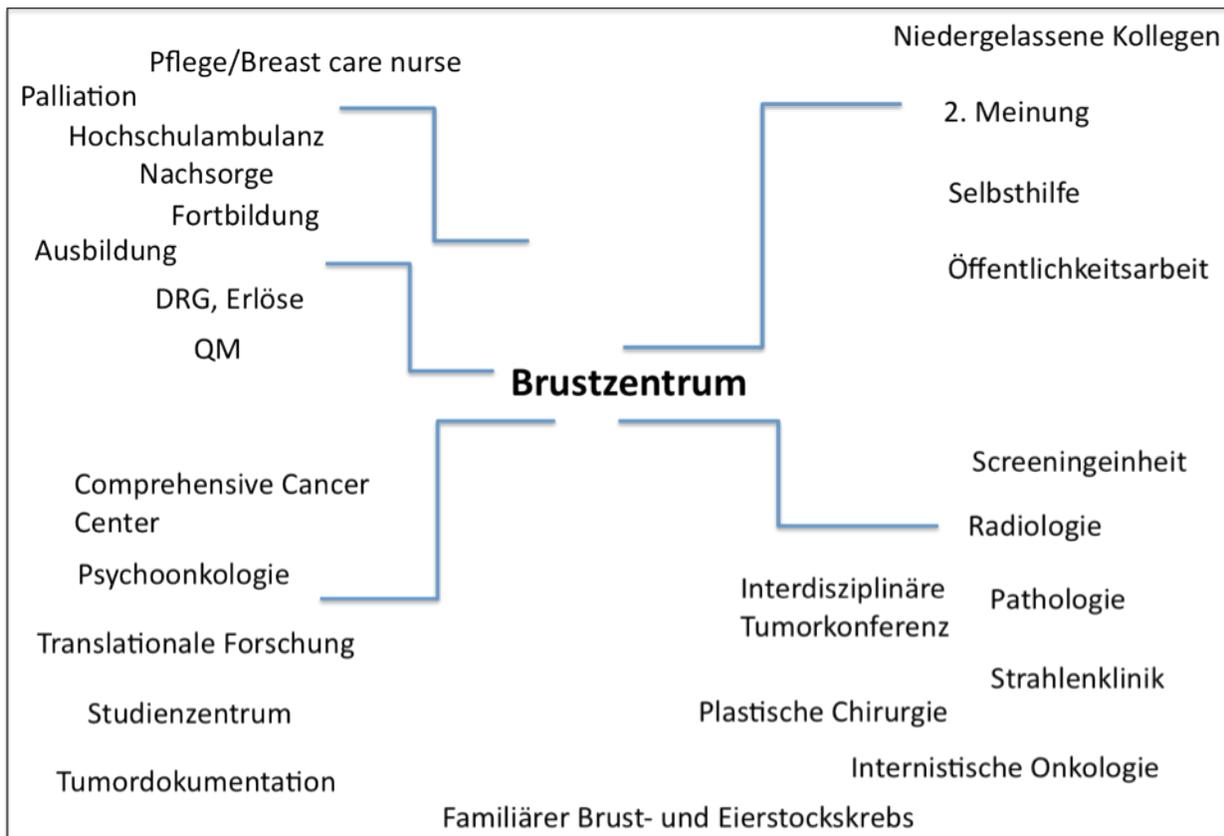


Abbildung 3: Interdisziplinäre Struktur des Brustzentrums der Charité

Das Drei-Stufen-Modell, das 2007 von der DKG als onkologische Versorgungsstruktur erarbeitet wurde beschreibt die Organkrebszentren als Säulen, die das Dach und die übergeordnete Struktur trägt [24].

Ausgehend von dieser Beschreibung wurde Abbildung 4 graphisch entwickelt [24].

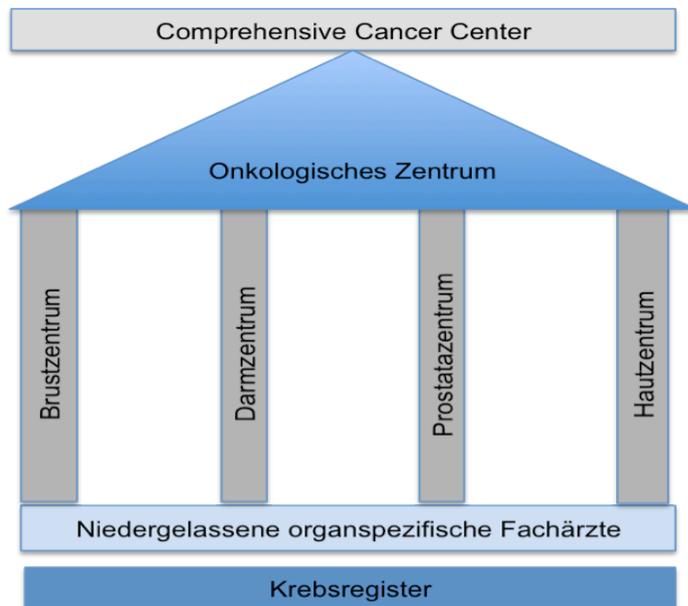


Abbildung 4: Drei-Stufen Modell der onkologischen Versorgung in Deutschland; modifiziert aus [24].

Die Organkrebszentren, hier exemplarisch für die Charité dargestellt, übernehmen die organspezifische Versorgung in Diagnose und Therapie der betroffenen Patientin/en. Das Onkologische Zentrum als Organisationsstruktur, das mindestens zwei Tumorentitäten kompetent vertritt, stellt verschiedene Bereiche wie Tumordokumentation, Studienmanagement, Öffentlichkeitsarbeit, Qualitätsmanagement und anderes zur Verfügung. Es wird separat durch die DKG zertifiziert.

Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, gehört das Interdisziplinäre Brustzentrum zum Comprehensive Cancer Center der Charité. Die 11 ernannten Comprehensive Cancer Center in Deutschland, die durch die Deutsche Krebshilfe gefördert werden und sich einer internationaler Begutachtung stellen müssen, übernehmen die Aufgabe der Koordinierung zentraler Dienste wie Öffentlichkeitsarbeit und Psychoonkologische Beratung unter anderem, aber zeichnen sich vor

allem durch die Förderung und Initiierung translationaler Forschungsprojekte sowie die Erarbeitung nationaler Therapiestandards aus [24].

2. Eigene Arbeiten

2.1. Interdisziplinäre Forschung zu klinisch-pathologischen Fragestellungen

2.1.1. Arbeit 1: „Die diagnostische Genauigkeit und Wertigkeit von Stanzbiopsien in der Behandlung des Brustkrebs; eine Serie von 542 Patienten.“

Die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der chirurgisch tätigen Ärztin und der Pathologie ist Grundbaustein einer qualitativ hochwertigen Therapie. Das Brustzentrum der Charité versorgte in den letzten Jahren zwischen 350- 400 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. Alle Patientinnen, die zur diagnostischen Abklärung in der radiologischen Abteilung zur ultraschallgestützten Stanzbiopsie oder zur vakuumgesteuerten Saugbiopsie behandelt wurden, wurden interdisziplinär in der präoperativen Konferenz besprochen. Hier wird die Konkordanz der radiologischen und pathologischen Ergebnisse im Einzelfall diskutiert. Zudem werden alle primär systemischen Fälle in diesem Kontext besprochen. Im Rahmen dieser Konferenz stellte sich die Frage inwieweit das pathologische Ergebnis der Stanzbiopsie mit dem Ergebnis der chirurgischen Exzision übereinstimmt. Dieses ist in Anbetracht vor allem der primär systemischen Therapie von besonderer Bedeutung [25].

Es wurden 567 Stanzbiopsien der Charité der Jahre 2004 und 2005 ausgewertet. Aus diesem Kollektiv wurden die Daten konsekutiv von 542 Patientinnen ausgewertet, bei denen eine zusätzliche chirurgische Exzision erfolgte. Es zeigten sich folgende Ergebnisse; 488 Patientinnen zeigten ein Karzinom in der Stanzbiopsie. In der chirurgischen Exzision konnte in 99,6% (486 Patientinnen) dieses Ergebnis bestätigt werden. In 30% der Patientinnen wurde ein DCIS präoperativ nicht diagnostiziert, jedoch in der Exzisionsbiopsie gefunden. Sowohl der Östrogen- als der Progesteronrezeptor zeigte eine hohe Übereinstimmung zwischen Stanzbiopsie und Exzisionsbiopsie. Der Her2neu Status differierte in nahezu 45% der Fälle in unserem Kollektiv. Zusammenfassend kann die Stanzbiopsie die Diagnose eines Mammakarzinoms mit großer Sicherheit treffen; hingegen gibt es im Bereich des duktales Carcinoma in situ als auch in der Diagnostik des Her2neu Status Verbesserungsbedarf.

Diagnostic Accuracy and Prognostic Value of Core Biopsy in the Management of Breast Cancer: A Series of 542 Patients

Christiane Richter-Ehrenstein, MD, Sylvia Müller, Aurelia Noske,
and Achim Schneider, MD

2.1.2. Arbeit 2: „Das solide neuroendokrine Karzinom der Brust: Metastase oder primärer Tumor?“

Im Zentrum für Brustkrebskrankungen stellen sich im Laufe des Jahres Patientinnen vor, die seltene Tumorentitäten aufweisen. Eine Literaturrecherche oder die Expertise der interdisziplinären Konferenz führt oft zu einem sinnvollen und das klinische Problem lösenden Ansatz. Da im besonderen für seltene Brusttumoren benigne wie maligne keine allgemein gültigen Leitlinien existieren, ist eine Sichtung der Literatur verpflichtend. Aus der klinischen Problematik einer von mir operierten Patientin erwuchs die nächste vorgestellte Arbeit. Sie stellte sich mit dem Verdacht auf ein beidseitiges Mammakarzinom vor. Die Stanzbiopsie ergab ein neuroendokrines Karzinom der Brust. Die durchgeführten Staginguntersuchungen (US Abdomen, Röntgen Thorax, Skelettszintigraphie) ergaben keinen Hinweis auf das Vorliegen einer metastasierten Erkrankung. Die Patientin wurde beidseits brusterhaltend mit Sentinelbiopsie operiert. Es stellte sich nun im Rahmen des weiteren Procederes die Frage inwieweit es sich bei dieser Erkrankung um einen primär neuroendokrinen Tumor der Brust oder um eine Metastase eines neuroendokrinen Karzinoms handelte. Das durchgeführte DOTATOC PET-CT zeigte Tumoren vereinbar mit einem neuroendokrinen Tumor des Jejunums mit Metastasen in Herz, Lymphknoten und der Brust. Die folgende Publikation wurde in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit dem Kollegen der Pathologie erstellt.

Es wurde an 9 neuroendokrinen Tumoren der Brust, die im Zeitraum zwischen 2003-2009 im Brustzentrum der Charité operiert wurden, die histopathologischen Untersuchungen durchgeführt, die nach WHO zur Diagnose eines primären neuroendokrinen Tumors der Brust gehören und so die Diagnose bestätigt [26]. Zusätzlich wurden zwei neue Marker (GCDFP-15 und Mammoglobin) für Epithelien der Brust sowohl an diesen Proben aber auch an 99 chirurgischen Exsdaten aus neuroendokrinen Tumoren des Intestinums untersucht. Es zeigte sich, dass neuroendokrine Tumoren der Brust durch die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren als auch durch das Vorliegen von GCDFP-15 und/oder Mammoglobin gekennzeichnet sind. Im Gegensatz dazu konnte in keinem der 99 Proben aus neuroendokrinen Tumoren des Intestinums die Marker GCDFP-15 oder Mammoglobin gezeigt werden. Alle neuroendokrinen Tumoren mämmaren als auch extramämmaren Ursprungs exprimierten Synaptophysin als auch Chromogranin A als Zeichen der neuroendokrinen Differenzierung.

Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors?

Christiane Richter-Ehrenstein · Juliane Arndt ·
Ann-Christin Buckendahl · Jan Eucker · Wilko Weichert ·
Atsuko Kasajima · Achim Schneider · Aurelia Noske

2.2. Grundlagen orientierte Forschung zu angiogenetischen Prozessen

Arbeit 3: „Endotheliale Vorläuferzellen bei Brustkrebspatientinnen.“

Angiogenese, die Formation neuer Blutgefäße, ist ein streng kontrollierter Prozess. Essentiell ist ihre Bedeutung in der Embryonalperiode, bei der Wundheilung, systemischen inflammatorischen Prozessen und bei zyklischen Veränderungen des Ovars und des Endometriums. Nicht weniger bedeutsam scheint die Angiogenese bei Tumorwachstum und Metastasierung zu sein [27,28]. Studien beim Mamma- Karzinom zeigten ein erhöhtes Risiko für Metastasierung sowie eine schlechtere Prognose bei stark vaskularisierten Tumoren der Brust [29].

Die postnatale Neovaskularisation wie die Tumorangiogenese wurde bisher als ein Prozess verstanden, der ausschließlich durch Proliferation, Migration und Reorganisation von ausdifferenzierten Endothelzellen der bestehenden Gefäße geschieht. Neuere Hinweise aus der Literatur beschreiben die Beobachtung einer möglichen Differenzierung von pluripotenten Stammzellen zu Angioblasten zu differenzierten Endothelzellen im erwachsenen Organismus [30,31,32]. Diese im Blut zirkulierenden Stammzellen konnten bei unterschiedlichen angiogenetischen Prozessen wie der Wundheilung, nach Ischämie, aber auch im Rahmen von Tumorwachstum im Tiermodell sowohl im Blut als auch fokal im Bereich der Neovaskularisation in neu gebildeten Kapillaren wie im Stroma nachgewiesen werden [33]. Angioblasten exprimieren wie die hämatopoetischen Stammzellen FLK-1, Tie -2 und CD34. So gelang es, nach Isolierung CD34-positiver Zellen mittels FACS (fluorescence-activated cell sorting) in der gewonnenen Zellfraktion mit Antikörpern gegen CD31, FLK-1 und Tie -2 die Differenzierung der Angioblasten zu Endothelzellen nachzuweisen. Kultivierungsversuche zeigten die Ausbildung von spindelzellförmigen Zellen, die endothelzellspezifische Marker aufwiesen [34]. Diese Beobachtung hat das Paradigma einer ausschließlich embryonalen Vaskulogenese aus Endothelvorläuferzellen in Frage gestellt.

Schwerpunkt dieses Projektes war zum einen der quantitative Nachweis von zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen bei Brustkrebspatientinnen. Zum anderen sollte die Arbeitshypothese geprüft werden ob der Tumor selbst als Regulationsmechanismus für die Freisetzung von endothelialen Vorläuferzellen fungiert.

Es wurden CD34⁺FLK-1⁺ positive Zellen mittels Durchflußzytometrie von 47 Brustkrebspatientinnen aus dem peripheren Blut vor und nach Operation gemessen. CD34⁺FLK-1⁺ Zellen, die als endotheliale Vorläuferzellen betrachtet werden können [35] waren signifikant in der Gruppe der Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht. Nach Exzision des Tumors konnte ein rascher Abfall der CD34⁺FLK-1⁺ positive Zellen beobachtet werden.

Endothelial progenitor cells in breast cancer patients

**Christiane Richter-Ehrenstein · Jörn Rentzsch ·
Sanyukta Runkel · Achim Schneider ·
Gilbert Schönfelder**

2.3. Strukturprozessanalyse und Entwicklung eines Behandlungspfades für die chirurgische Versorgung von Brustkrebspatientinnen

Arbeit 4: „Klinischer Behandlungspfad für die Mammachirurgie: Pfadcontrolling und Effekte“

Nach der Einführung des pauschalierten Vergütungssystems auf Grundlage der Diagnosis Related Groups (DRG) ist eine kostendeckende Behandlungsfinanzierung verbunden mit einer hohen Behandlungsqualität für alle stationären Prozesse von vordringlicher Wichtigkeit. Im Rahmen des steigenden Kostendruckes aber auch vor dem Hintergrund des Zertifizierungsprozesses des Brustzentrums wurde ein fach- und sektorenübergreifendes Team gebildet. Dieses hatte als erste Aufgabe, alle Prozesse eines stationären Aufenthaltes zur chirurgischen Versorgung von Brustkrebspatientinnen zu analysieren. Im Weiteren wurden diese Daten zur Entwicklung eines klinischen Behandlungspfades genutzt. Der Einsatz von klinischen Behandlungspfaden standardisiert den inhaltlichen und zeitlichen Behandlungsprozess in einem multidisziplinären Ansatz unter Optimierung der Verweildauer [36,37]. In diesem Rahmen wurde eine neue klinikinterne sektorenübergreifende Patientinnendokumentation entwickelt, die die herkömmliche Patientenkurve ersetzte.

Das interdisziplinäre Brustzentrum erarbeitete im Jahr 2005/2006 in Kooperation mit dem zentralen Qualitätsmanagement einen klinischen Behandlungspfad für die operative Therapie des Mammakarzinoms ohne plastische Rekonstruktionen (Brusterhaltende Operation, Mastektomie, Sentinelbiopsie, Axilladissektion). Nach Implementierung des Pfades 2006 wurden die Effekte für die Jahre 2006 und 2007 in Hinblick auf die Verweildauer und die Fallgesamtkosten untersucht. Die mittlere Verweildauer sank um 17.7% von 4,5 Tage auf 3,7 Tage vor und nach Implementierung des Behandlungspfades. Die mittleren Fallgesamtkosten verringerten sich signifikant. Die Einführung des klinischen Behandlungspfades führte zu einer Neustrukturierung zentraler Prozesse der stationären operativen Versorgung an Brustkrebs erkrankter Patientinnen unter Einbeziehung aller beteiligten Fachgruppen.

Klinischer Behandlungspfad für die Mammachirurgie: Pfadcontrolling und Effekte

A Clinical Pathway in Breast Cancer Surgery: Pathway Monitoring and Impact

Autoren

C. Richter-Ehrenstein¹, A. Schneider¹, M. Krämer², S. Heymann³, D. Schmidt³, K. Eveslage⁴, S. Spatzker⁵,
O. Vargas Hein²

2.4. Sektorenübergreifende, interprofessionelle Zusammenarbeit am Beispiel der Entwicklung einer Berufsbegleitenden Ausbildung zur „Breast care nurse“

Arbeit 5: „Breast care nurse“. Die Pflegespezialistin im Brustzentrum.

Im Jahr 2006 wurde anlässlich eines Besuchs des Brustzentrums in Nottingham England die Notwendigkeit augenscheinlich ein neues Berufsbild an der Charité zu etablieren. Die „breast care nurse“ als Pflegespezialistin für an Brustkrebs erkrankte Frauen. Zu diesem Zeitpunkt existierten in Deutschland vereinzelte Ausbildungsgänge, die jedoch nicht das Profil trugen, was wir in England kennengelernt hatten. Dort arbeiteten onkologisch erfahrene Krankenschwestern mit einer zusätzlichen Weiterbildung zur „breast care nurse“ nahezu eigenständig im multidisziplinären Team des Brustzentrums. Ein hohes Maß an fachlicher Kompetenz, besonders das medizinische und pflegerische Krankheitsbild kennend, mit psychoonkologischer und psychosozialer Kompetenz schwebte uns als Initiatoren des Ausbildungsganges vor. In Deutschland wurde die Forderung nach onkologischen Fachschwestern in den Zertifizierungsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Senologie verankert [11].

Es wurde ein Curriculum für 264 Unterrichtsstunden als einjährig Berufsbegleitender Kurs erarbeitet, der in Kooperation mit der Gesundheitsakademie der Charité verwirklicht werden konnte. Bisher wurden in 4 Ausbildungsjahren zirka 60 onkologisch erfahrene Krankenschwestern aus ganz Deutschland zu „breast care nurse“ weitergebildet.



Breast care nurse. The care specialist in breast centres

**B. Voigt¹ MD, A. Grimm² MD, M. Loßack³, P. Klose⁴,
A. Schneider⁵ MD, MPH & C. Richter-Ehrenstein⁶ MD**

1 Junior Registrar, **2** Junior Registrar, Department of Psychosomatics and Psychotherapy, **3** Teacher, **4** Nurse, specially trained in oncology, Academy of Health, **5** Chief, **6** Senior Registrar, Interdisciplinary Breast Centre, Department of Gynaecology, Charité – University Medicine, Berlin, Germany

VOIGT B., GRIMM A., LOßACK M., KLOSE P., SCHNEIDER A. & RICHTER-EHRENSTEIN C. (2011) Breast care nurse. The care specialist in breast centres. *International Nursing Review* **11**, 11–15

3. Diskussion

Organkrebszentren, hier am Beispiel des interdisziplinären Brustzentrums dargestellt sind ein wichtiger Baustein der Versorgung onkologisch erkrankter Patienten. Zentrales Anliegen dieser onkologischen Versorgungsstrukturen ist es, die Versorgung von onkologischen Patienten durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unter Berücksichtigung der leitlinienkonformen Behandlung deutlich zu verbessern.

Die Forderung nach interdisziplinärer, sektorenübergreifender und evidenzbasierter Medizin in der Onkologie ist ein zentrales gesundheitspolitisches Anliegen, das 2008 mit der Ausrufung des nationalen Krebsplans seine Entsprechung gefunden hat [38].

Grundlagen der Weiterentwicklung der onkologischen Versorgung sind neben engagierten Ärzten, Kliniken, Fachgruppen und nationalen Strukturen wie der Deutschen Krebsgesellschaft, die Bereitstellung von Ressourcen, finanziell und personell, die der Politik obliegt. Qualität zu finanzieren ist die ureigenste Aufgabe der Kostenträger und der politisch Verantwortlichen.

Zeiten der Ressourcenverknappung, in der sich das Gesundheitssystem aktuell befindet, offenbaren die Notwendigkeit, strukturelle Verbesserungen zu entwickeln [39]. Im Kontext der geforderten Zertifizierung onkologischer Organzentren die per se neue Kosten verursacht konnte am Beispiel der klinischen Pfadentwicklung folgendes gezeigt werden.

Voraussetzung für eine klinische Pfadentwicklung ist die exakte Analyse der bestehenden Strukturen und Abläufe. Dieses ermöglicht eine Neustrukturierung unter Einbeziehung aller beteiligten Berufsgruppen. Die operative Brustkrebsbehandlung ist aufgrund hoher Fallzahlen und einer gut zu standardisierenden Behandlung für die klinische Pfadentwicklung geeignet. Die in unserem Fall daraus resultierende Neuentwicklung der Patientinnendokumentation für den stationären Aufenthalt wurde in den Alltag komplett integriert und von allen Fachgruppen akzeptiert.

Die Evaluierung der Pfadeffekte erfolgte unter den Gesichtspunkten der mittleren Verweildauer sowie der mittleren Fallgesamtkostenentwicklung. Es kam zu einer Verweildauerreduktion um 17% sowie einer Fallgesamtkostenreduktion um 23%. Diese Effekte wurden drei Jahre nach Pfadimplementierung erneut evaluiert und zeigen in Bezug auf die Verweildauer einen anhaltenden Effekt, die Fallgesamtkosten zeigten jedoch eine Steigerung [40]. Neben dieser vor allem wirtschaftlichen Betrachtung zeigte die Pfadentwicklung strukturelle Verbesserungen:

- verkürzte Wartezeiten auf radiologische Leistungen, da ambulant geplant,
- weniger Doppeluntersuchungen, da ambulant kontrolliert,
- Schema zur Schmerzmittelgabe postoperativ durch Anästhesie standardisiert gemäß interner standard operation procedure (SOP)
- Leistungen der Physiotherapie, des Sozialdienstes, des Sanitätshauses, der psychoonkologischen Visite, etc. sind für jede Patientin vorab geplant und verordnet.
- Gemeinsame pflegerische und ärztliche Dokumentation in neu entwickelter Patientinnendokumentation

Die Forderung nach einer langfristigen Verbesserung der Behandlungsabläufe konnte im lokalen Kontext schrittweise umgesetzt werden. Das Ziel ist eine sektorenübergreifende Standardisierung in den ambulanten Bereich, die in Teilbereichen erfolgte. Diese Prozessoptimierung führt unweigerlich zu einer Forderung und Förderung der Kommunikation fachübergreifend und berufsbildübergreifend. Zudem schafft eine erhöhte Prozessqualität eine größeres Vertrauen und eine höhere Patientinnenzufriedenheit [41,42,43].

Interdisziplinariät, nicht nur verstanden als Fachdisziplinen übergreifend, sondern auch berufsbildübergreifend ist ein Hauptmerkmal onkologischer Arbeit. Besonders in der Berufsgruppe der Pflege ist eine Akademisierung zu beobachten, die verstärkt im anglo-amerikanischen Raum zu finden ist [44,45]. Im Jahr 2000 formulierte die EUSOMA (European Society of Mastology) „The Requirements of a specialist Breast Unit“ [46,47], in der eine speziell ausgebildete Pflegekraft zur Betreuung an brustkrebserkrankter Patientinnen gefordert wurde.

Die positive Einbindung der mit der täglichen Kommunikation betrauten Personen, der Pflege, steigert die Kompetenz dieser Berufsgruppe. Das Konzept der Weiterbildung mit einem nicht rein pflegerischen Schwerpunkt, sondern fachlichem und medizinischem Grundwissen vermittelnden Hintergrund, führt zu einem Teammitglied, das die Entscheidungen des Teams transportiert und weitergibt.

Neben dem Gesagten ist die Stärkung der psychosozialen Kompetenz von großer Wichtigkeit [48,49]. Es beinhaltet psychoonkologische Inhalte, jedoch noch vieles mehr, das mit der pragmatischen Hilfe von Mensch zu Mensch nur stichpunktartig beschrieben werden kann. Die Hilfe bei Problemen mit Epithesen, die Vermittlung eines Schminkkurses, um die fehlenden

Augenbrauen zu kaschieren, oder die rein emotionale Zuwendung erleichtert den Patientinnen signifikant den Alltag und führt damit zu einer schnelleren Akzeptanz der Erkrankung und höheren Zufriedenheit. Die rege Teilnahme an der von uns konzipierten Weiterbildung zeigt zum einen das hohe Interesse der Krankenpflege, aber auch eine Realisierung der Krankenhäuser und Krankenhausträger in die Notwendigkeit, im Rahmen des Zertifizierungsprozesses zum Organkrebszentrum dieses Berufsbild zu fördern.

Der klinische Alltag chirurgisch tätiger Ärzte ist im besonderen Maße von der Zusammenarbeit mit den pathologisch tätigen Kollegen des Zentrums geprägt. Im interdisziplinären Brustzentrum gilt dies im Besonderen auch für die radiologische und pathologische Diagnostik. Im Zuge der Qualitätssicherung werden alle Patientinnen die im Rahmen der Abklärung eines auffälligen Befundes der Brust in der Abteilung für Radiologie untersucht werden in einer gemeinsamen radiologisch/pathologischen/klinischen Konferenz besprochen. In diesem Kontext entstand die Fragestellung zur Konkordanz der stanzbioptisch erhobenen histologischen Ergebnisse mit den chirurgischen Exzidaten. Es zeigte sich eine hohe Akkurabilität der histologischen Diagnose, die im Einklang mit den Daten der Literatur steht [50,51]. Bemerkenswert konnte für den Östrogenrezeptor als auch den Progesteronrezeptor eine hohe Übereinstimmung gefunden werden [52,53]. Dieses, auch vor dem Hintergrund ähnlicher Ergebnisse aus der Literatur, wurde zum Anlass genommen unseren Standard bezüglich immunhistologischer Untersuchungen zu ändern. Dieses hat zu einer Reduktion der Doppelbefundung mit entsprechenden finanziellen Ersparnissen geführt. Im Bereich der Her2neu Testung konnten die Ergebnisse nicht die erwartete Konkordanz zeigen [54,55,56]. Es resultierte eine Verfahrensänderung in Bezug auf die FISH Bestimmung aller Her2neu überexprimierenden Ergebnisse, bei denen eine primär systemische Chemotherapie und Antikörpertherapie mit Trastuzumab geplant ist.

Die tägliche Betreuung einer großen Zahl von Brustkrebspatientinnen als auch der Zentrumscharakter mit der Zuweisung von externen Kollegen zu ausgesuchten Fragestellungen führt zu klinischen Problemen, die seltene Tumorentitäten betreffen. In diesem Kontext ist auch die wöchentliche Diskussion der interdisziplinären Tumorkonferenz zu sehen. Es ist die Aufgabe interdisziplinärer Organzentren, wissenschaftliche Untersuchungen durchzuführen. So konnten unter Nutzung der pathologischen Datenbank der Charité zwei neue Marker (GCDFP-15 und Mammoglobin) exploriert werden, die eine sinnvolle diagnostische Hilfe zur Klärung der

Therapie von neuroendokrinen Tumoren der Brust bietet [57,58]. Diese Ergebnisse wurden durch eine spanische Arbeitsgruppe kürzlich bestätigt [59]. Konkrete Antworten auf klinische Probleme zu schaffen ist hoch befriedigend und ermuntert das gesamte Team, gemeinsam Fragestellungen zu lösen. Im Sinne einer Vorbildfunktion für jüngere Kolleginnen und Kollegen ist dies wegweisend.

In den letzten 10 Jahren wurde ein neuer Fokus der Antitumorthherapie auf sich neu bildende Blutgefäße gerichtet. Angiogenese, ein Begriff, der mittlerweile nicht mehr von den Agenden der Krebskongresse wegzudenken ist, bezeichnet die Neubildung von Blutgefäßen. Pioniere wie Judah Folkman und andere legten durch wissenschaftliche Grundlagenarbeiten den Baustein zu neuen Therapiemöglichkeiten der antiangiogenetischen Behandlung [60,61]. Endotheliale Vorläuferzellen als mögliche Initiationszentren angiogenetischer Prozesse stammen aus dem Knochenmark. Ihre enge Beziehung zu hämangiogenetischen Vorläuferzellen macht sie in vielerlei Hinsicht interessant [62,63,64]. Der Nachweis von endothelialen Vorläuferzellen im peripheren Blut von 47 Brustkrebspatientinnen zeigte eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die mögliche diagnostische Bedeutung zur Detektion angiogenetischer Prozesse ist zur Zeit aufgrund der aufwendigen flowzytometrischen Untersuchungen nicht ohne Einschränkungen in die Routine zu übernehmen. Zudem stehen Messungen mit einheitlichen Markern an größeren Kollektiven aus [64].

Auch vor diesem Hintergrund erscheint die Einbindung in das Comprehensive Cancer Center der Charité als zukunftsweisend. Grundlagenorientierte Forschung mit direktem klinischem Bezug verlangt Strukturen, die das Organkrebszentrum „Brust“ in seiner personellen und finanziellen Ausstattung alleine nicht leisten kann.

Organkrebszentren, hier beispielhaft am interdisziplinären Brustzentrum der Charité aufgezeigt, tragen Verantwortung für die Behandlung ihrer Patientinnen. Die bestmögliche, evidenzbasierte und leitliniengerechte Behandlung in Diagnostik und Therapie ist das Ziel ihrer Arbeit. Die Verantwortung gegenüber dem einzelnen Patienten, aber auch gegenüber der Gesellschaft mit ihren begrenzten Ressourcen eine wirtschaftlich sinnvolle, qualitativ hochwertige Therapie zu bieten, ist das Anliegen der dort beschäftigten Menschen.

In meinen dargestellten Arbeiten soll die „gelebte Interdisziplinarität“ sichtbar werden, sowohl in der klinischen Routine, als auch in wissenschaftlichen Projekten. Qualitätssteigernde Maßnahmen, beginnend mit einer Struktur- und Prozessoptimierung sind ein Weg, um langfristig

die Versorgung von an Brustkrebs erkrankten Frauen zu verbessern. Leitliniengerechte Therapieempfehlungen definieren einen Entscheidungskorridor, der die individuellen Bedürfnisse der Erkrankten berücksichtigt.

Eine zukunftsweisende strategische Ausrichtung eines interdisziplinären Brustzentrums ist die Voraussetzung für die Definierung eigener Schwerpunkte, Fragen zu entwickeln und diese für sich und andere zu beantworten.

4. Zusammenfassung

Organkrebszentren, hier beispielhaft am interdisziplinären Brustzentrum der Charité dargestellt, arbeiten als zentrale onkologische Versorgungsstrukturen in Deutschland. Ihre Arbeit ist geprägt durch ein hohes Maß an Interdisziplinarität unter Berücksichtigung einer leitlinienkonformen Diagnostik und Therapie.

In der vorgestellten Arbeit wird anhand von exemplarisch fünf von mir gewählten Publikationen die lokale Umsetzung dieses Struktur- und Qualitätsanspruches dargestellt. Die Themenbereiche sind breit gefächert und spiegeln die heterogenen und vielschichtigen Erfordernisse wieder.

Unter dem Oberbegriff der Strukturprozessanalyse konnte anhand der Entwicklung und Implementierung eines klinischen Behandlungspfades für die operative Versorgung an Brustkrebskranker Frauen eine Optimierung der stationären Versorgung erreicht werden. Es wurde eine Reduktion der mittleren Verweildauer als auch eine Steigerung der Fallgesamtkosten erreicht, die zu einer verbesserten Ressourcennutzung führte.

Im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit mit den fachlichen Kerngruppen wurden zwei thematisch pathologisch/klinische Fragestellungen erarbeitet. Dieses hatte neben wissenschaftlich interessanten Ergebnissen bezüglich der Korrelation von Stanzbiopsien und chirurgischen Exzidaten als auch der Evaluation zweier neuer Marker zur Diagnose von neuroendokrinen Tumoren der Brust direkte Auswirkungen auf die tägliche Patientinnenversorgung.

Mit dem Beitrag zur Untersuchung von endothelialen Vorläuferzellen beim Mammakarzinom konnte im lokalen Kontext eine translationale Fragestellung erarbeitet werden. Es wurde bei 47 Patientinnen eine signifikant höhere Anzahl an endothelialen Vorläufer gefunden. Dieses macht die wichtige Verzahnung von Grundlagenforschung mit klinischer Anwendung deutlich.

Das Projekt der Entwicklung einer Berufsbegleitenden Ausbildung zur „Breast care nurse“ stellt ein hervorragendes Beispiel einer sektorenübergreifenden Arbeit dar, die mit viel Erfolg durchgeführt wurde.

„Gelebte Interdisziplinarität“ ist machbar und führt zu einer hohen Zufriedenheit aller Berufsgruppen. Das Ziel ist die Verbesserung der Behandlung onkologisch erkrankter Menschen.

5. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland. Beitrag zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010) 7. Auflage Robert-Koch-Institut
2. Katalinic A, Rawal R (2007) Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 107(3): 427-430
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007) The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356(16);1670-1674
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: Incidence-SEER 9 Regs Limited-Use, Nov 2007 Sub (1973-2005) released April 2008, based on the November 2007 submission
5. Malvezzi M, Arfé A, Bertuccio P, Levi F, Vecchia C & Negri E (2011) European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol* Febr 8 [Epub ahead of print]
6. Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2009) Evaluationsbericht 2005–2007. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland
7. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK, Ravdin P, Schechter CB, Sigal B, Stoto MA, Stout NK, van Ravesteyn NT, Venier J, Zelen M, Feuer EJ (2009) Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* Nov 17;151(10):738-47

8. Bamberg M (2006) Konzeption für neue Versorgungsstrukturen in der Onkologie Forum, Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft 7:34-36
9. Bamberg M, Wallwiener D, Kreienberg R (2004) Zertifizierung von Brustzentren. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie, der Deutschen Krebsgesellschaft, der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und des Kreisverbandes Baden-Württemberg. Geburtshilfe Frauenheilk 64(11):1155-1157
10. Im Focus Onkologie (2010) Zentritis eindämmen, Netzwerke ausbauen. Im Focus Onkologie 4:12-15
11. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie: Erhebungsbogen für Brustzentren (<http://senologie.org/download/word/fab-erhebungsbogen-BI.doc>. Version 1.12.2010
12. Schmalenberg H (2005) Zertifizierung von Brustzentren in Deutschland. Onkologie 11(3):298-308
13. Brucker S, Krainick U, Bamberg M, Aydeniz B, Wagner U, Du Bois A, Claussen C, Kreienberg R, Wallwiener D (2003) Gynäkologe 36(10):862-877
14. Krainick-Strobel U, Abele H, Kusicka H, Wallwiener D, Brucker S (2006) Rezertifizierung von Brustzentren – Aufwand, Qualitätsgewinn, Chancen. Geburtshilfe Frauenheilk 66(7):696-699
15. Brucker SY, Schumacher C, Sohn C, Rezai M, Bamberg M, Wallwiener D, and the Steering committee (2008) Benchmarking the quality of breast cancer care in a nationwide voluntary system:the first five-year results (2003-2007) from Germany as a proof of concept. BMC Cancer 8:358
16. Gillis CR, Hole DJ (1996) Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer:

a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ* 312(7024):145-148

17. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, Round C (1995) Influence of clinical workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 345(8960) 1265-1270
18. McKee MD, Cropp MD, Hyland A, Watroba N, McKinley B, Edge SB (2002) Provider case volume and outcome in the evaluation and treatment of patients with mammogram-detected breast carcinoma. *Cancer* 95(4) 704-712
19. Wöckel A, Varga D, Atassi Z, Kurzeder C, Wolters R, Wischnewsky M, Wulff C, Kreienberg R (2010) Impact of guidelines conformity on breast cancer therapy: Results of a 13-Year retrospective cohort study. *Onkologie* 33:21-28
20. Hébert-Croteau N, Brisson J, Lemaire J, Latreille J, Pineault R (2005) Investigating the correlation between hospital of primary treatment and the survival of women with breast cancer. *Cancer* 104(7):1343-1348
21. Gnant M, on behalf of the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study group (2000) Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early breast cancer-an analysis of 7985 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:74a. Abstr 287
22. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008
23. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2010) Empfehlungen Gynäkologie Onkologie Kommission Mamma
24. Beckmann MW, Adler G, Albers P, Bruns J, Ehninger G, Hauschild A, Nauhaus P, Schmiegel W, Schmitz S, Schmoll H-J, Weller M, Wiegand T, Bamberg M (2008) Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung. Wie die zukünftigen

Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland aussehen sollten. *Geburtsh Frauenheilk* 68(8):658-661

25. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, Belau A, Khandan F, Hauschild M, Thomssen C, Högel B, Darb-Esfahani S, Mehta K, Loibl S (2010) Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast cancer Res Treat* 124(1):133-40
26. WHO (2003) In: Tavassoli FA, Devilee P (eds) *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. IARC Press, Lyon, pp 9-112
27. Goldmann E (1907) The growth of malignant disease in man and the lower animals with spezial reference to the vascular system. *Lancet* 2:1236-1240
28. Folkman J (2000) In: Holland JF et al (eds) *Cancer medicine*. Decker, Ontario, Canada, pp 132-152
29. Toi M, Inada K, Suzuki H, Tominaga T (1995) Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the expression with vascular endothelial growth factor expression. *Breast cancer Res Treat* 36(2):193-204
30. Shi Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, Fujita Y, Kothari S, Mohle R, Sauvage LR, Moore MA, Storb RF, Hammond WP (1998) Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 92:362-367
31. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, Inai Y, Silver M, Isner JM ((1999) VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 18(14):3964-7
32. Rabbany SY, Heissig B, Hattori K, Rafii S (2003) Molecular pathways regulating

mobilization of marrow-derived stem cells for tissue revascularization. Trends Mol Med 9(3):109-17

33. Hristov M, Erl W, Weber P (2003) Endothelial progenitor cells. Mobilization, differentiation, and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:1-6
34. Gehling UM, Ergün S, Schumacher U, Wagener C, Pantel K, Otte M, Schuch G, Schafhausen P, Mende D, Kilic N, Kluge K, Schäfer B, Hossfeld DK, Fiedler W (2000) In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. Blood 95:3106-3112
35. Rafii S (2000) Circulating endothelial progenitor precursors: mystery, reality, and promise. J Clin Invest 105:17-19
36. Roeder N, Küttner T (2006) Clinical pathways in view of cost effects in the DRG system. Internist 684:686-689
37. Roeder N, Hensen P, Hindle D, Loskamp N, Lakomek HJ (2003) Clinical pathways: effective and efficient inpatient treatment. Chirurg 74:1149-1155
38. Bundesministerium für Gesundheit (2008) Nationaler Krebsplan http://www.bmg.bund.de/glossar_begriffe/nationaler_krebsplan.html
39. Beckmann MW, Kaufmann M (2007) Ist der Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom im derzeitigen Vergütungssystem finanzierbar - Wird Qualität auch bezahlt in Brustzentren? Geburtsh Frauenheilk 67(9):957-958
40. Richter-Ehrenstein C, Heymann S, Schneider A, Vargas Hein O (2011) Effects of a clinical pathway three years after implementation in breast surgery. Archives of Gynecology and Obstetrics, Submitted for publication
41. Schmidt C, Möller J, Reibe F, Güntert B, Kremer B (2003) Patientinnenzufriedenheit in der

stationären Versorgung. Stellenwert, Methoden und Besonderheiten. Dtsch Med Wochenschr 128:619-624

42. Larsson BW, Larsson G, Chantreau MW, Von Holstein KS (2005) International comparisons of patients' view on quality of care. Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv 18:62-73
43. Baberg HAT, Jäger D, Bojara W, Lemke B, Von Dryander S, De Zeeuw J, Barmeyer J, Kugler J (2001) Expectations and satisfaction among patients during inpatient stay. Gesundheitswesen 63:297-301
44. Drennan J (2008) Professional and academic destination of masters in nursing graduates: a national survey. Nurse Educ Today 28(6):751-9
45. Coffey S (2006) Education international nurses: curricular innovation through a bachelor of science in nursing bridging program. Nurse Educ 31(6):244-8
46. Blamey R, Cataliotti L. (2000) The EUSOMA Position Paper on the requirements of a specialist breast unit. Eur J Cancer 36:2288-2293
47. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, Marotti L, Perry N, Redmond K, Rosselli Del Turco M, Rijken H, Kearney N, Ellis IO, Di Leo A, Orecchia R, Noel A, Andersson M, Audretsch W, Bjurstam N, Blamey RW, Blichert-Toft M, Bosmans H, Burch A, Bussolati G, Christiaens MR, Colleoni M, Cserni G, Cufer T, Cush S, Damilakis J, Drijkonigen M, Ellis P, Foubert J, Gambaccini M, Gentile E, Guedea F, Hendriks J, Jakesz R, Jassem J, Jerezek-Fossa BA, Laird O, Lartigau E, Mattheiem W, O'higgins N, Pennery E, Rainsbury D, Rutgers E, Smola M, Van Limbergen E, von Smitten K, Wells C, Wilson R; EUSOMA (2007) Guidelines on the standards for the training of specialized health professionals dealing with breast cancer. Eur J Cancer 43(4):660-75
48. Singer S, Götze H, Möbius C, Witzigmann H, Kortmann R-D, Lehmann A, Höckel M,

Schwarz R, Hauss J (2009) Quality of care and emotional support from the inpatient cancer patient's perspective. *Langenbecks Arch Surg* 394:723-731

49. Weis J, Koch U, Matthey K (1998) Need for psychosocial care of oncology patients – analysis of present state and need in Germany. *Psychother Psychosom Med Psychol* 48:417-425
50. Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel Rinkes ICH, Mali WP van Vroonhoven TJ (2000) Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer* 82(5):1017-21
51. Kettritz U, Rotter K, Schreer I (2004) Stereotactic vacuum- assisted breast biopsy in 2874 patients. *Cancer* 100:245-51
52. Zidan A, Christie Brown JS, Peston D, Shousha S (1997) Oestrogen and progesteron receptor assessment in core biopsy specimen of breast carcinom. *J Clin Pathol* 50:27-29
53. Connor CS, Tawfik OW, Joyce AJ, Davis MK, Mayo MS; Jewell WR (2002) A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimens. *Am J Surg* 184:322-324
54. Mueller-Holzner E, Fink V, Frede T, Marth C (2001) Immunohistochemical determination of Her2 expression in breast cancer from core biopsy specimen: a reliable predictor of Her2 status of the whole tumor. *Breast cancer Res Treat* 69:13-19
55. Chivukula M, Bhargava R, Brufsky A, Surti U, Dabbs D (2008) Clinical importance of Her2 immunohistologic heterogenous expression in core-needle biospies vs resection for equivocal cases. *Mod Pathol* 21:363-368
56. Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Isola J, Lebeau A, Moreno A, Penault-Llorca F, Rüschoff J, Tomasic G, van de Vivjer M (2003) Current perspectives on Her2 testing: a review of national testing guidelines. *Mod Pathol* 16(2):173-82

57. Fritsche FR, Thomas A, Winzer KJ, Beyer B, Dankof, A, Bellach J, Dahl E, Dietel M, Kristiansen G (2007) Co-expression and prognostic value of gross cystic disease fluid protein 15 and mammoglobin in primary breast cancer. *Histol Histopathol* 22:1221-1230
58. Chia SY, Thike AA, Cheok PY, Ton PH (2010) Utility of mammoglobin and gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15) in confirming a breast origin for recurrent tumors. *The Breast* 19:355-359
59. Lopez-Bonet E, Lopez-Bonet E, Pérez-Martínez MC, Martin-Castillo B, Alonso-Ruano M, Tuca F, Oliveras-Ferraros C, Cufí S, Vazquez-Martin A, Beltràn M, Bernadó L, Menendez JA (2011) Diagnostic utility of mammoglobin and GCDFP-15 in the identification of primary neuroendocrine carcinoms of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 126(1):241-5
60. Folkman J (2006) Angiogenesis. *Annu Rev Med* 57:1-18 Review
61. Ribatti D (2008) Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis. *Angiogenesis* 11(1):3-10
62. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, Chadburn A, Heissig B, Marks W, Witte L, Wu Y, Hicklin D, Zhu Z, Hackett NR, Crystal RG, Moore MA, Hajjar KA, Manova K, Benezra R, Rafii S (2001) Impaired recruitment of bone-marrow derived endothelial and haematopoietic precursor cell blocks tumor angiogenesis and growth. *Nature Med* 7:1194-1201
63. Rafii S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B (2002) Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer* 2(11):826-35 Review
64. Le Bourhis X, Romon R, Hondermarck H (2010) Role of endothelial progenitor cell in breast cancer angiogenesis: from fundamental research to clinical ramifications. *Breast Cancer Res Treat* 120:17-24 Review

6. Danksagung

Meine ärztliche Tätigkeit habe ich an der Frauenklinik in Zürich begonnen und durfte dort drei Jahre im Team des Ehepaars Proffs. Albert und Renate Huch verbringen. Dies war für mich eine wichtige und inspirierende Zeit, in der ich erfahren konnte, dass klinische Forschung mit klinischer Tätigkeit sinnvoll verbunden werden kann. Dafür gilt meinen ersten Förderern mein herzlichster Dank.

Der Neubeginn in Berlin wurde geprägt durch die klinische Ausbildung in der Frauenklinik des Benjamin Franklin Klinikums unter der Leitung von Herrn Prof. Hans Weitzel. Fundiertes klinisches Wissen mit der Gleichbehandlung der Geschlechter auch in der operativen Ausbildung sind die dominierenden Erinnerungen an diese Zeit, für die ich mich herzlich bedanke.

Vor 10 Jahren weckten Herr Prof. Wolfgang Kühn mit Herrn Prof. Firu Opri tätig in der Frauenklinik in Steglitz, mein Interesse für die Behandlung an Brustkrebs erkrankter Frauen. Neben dem operativen Schwerpunkt wurde die gynäkologische Onkologie in ihrer interdisziplinären Ausrichtung das Hauptaugenmerk meiner klinischen als auch wissenschaftlichen Arbeit. Frau Prof. Rani Runkel als auch Herrn Prof. Gilbert Schönfelder gilt mein herzlichster Dank für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Laufbahn als auch für Ihre wertvolle Freundschaft.

Die Etablierung des interdisziplinären Brustzentrums am Campus Mitte unter der Leitung von Prof. Achim Schneider als Direktor der Frauenklinik schärfte meinen Blick für die Erfordernisse einer universitären Institution und setzte so den Grundstein vieler Arbeiten auf dem Gebiet der Senologie. Herrn Prof. Achim Schneider danke ich für die Unterstützung und den Freiraum, den er mir in den vergangenen Jahren gegeben hat.

Als klinisch tätige Ärztin in einem interdisziplinären Brustzentrum sind für mich neben den gemeinsamen beruflichen Projekten besonders die positiven kollegialen und freundschaftlichen Erfahrungen wertvoll geworden. Exemplarisch möchte ich mich bei Frau Dr. Aurelia Noske, Frau Privatdozentin Dr. Ortrud Vargas Hein, Dipl. Psychologin Barbara Voigt als auch bei Frau Monika Lossack für die schöne Zusammenarbeit bedanken.

Meinen verstorbenen Eltern und meinen Geschwistern als auch im besonderen meinen beiden Söhnen Konrad und August und nicht minder meinem Ehemann Tilman danke ich für ihre Unterstützung, das Vertrauen in meine Fähigkeiten und ihre Geduld.

7.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift