

Aus dem
Charité-Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und
Humangenetik

Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum der Charité

Direktor: Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer

Habilitationsschrift

**Möglichkeiten einer klinischen Datenbank für Brustkrebspatientinnen –
Prognosemarker, klinische Studien und Qualitätssicherung**

zur Erlangung der Venia legendi/Lehrbefähigung
für das Fach experimentelle Gynäkologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Klaus-Jürgen Winzer

geboren in Potsdam

Eingereicht: 01/2016

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber, Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Walther Kuhn

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungen	3
1. Einleitung	5
1.1. Epidemiologische Register und klinische Krebsregister	5
1.2. Zentral angelegte Patientendateien	6
1.3. Ziel der Arbeit	8
2. Ergebnisse eigener Arbeiten	9
2.1. Klinische Datenbank zur Behandlung des primären Mammakarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Charité 1984-1998	9
2.2. In andere Projekte eingegangene selektierte Patientendatensätze	21
2.2.1. Abschätzung des prozentualen Anteils der geeigneten Patienten für die Anwendung von neuen Therapiemethoden anhand des „Advanced Breast Biopsie Instrumentation“	21
2.2.2. Langzeitanalysen zu prognostischen Faktoren	33
2.2.2.1. AgNOR-Analyse	33
2.2.2.2. CD24	43
2.2.3. In multizentrische Studien eingegangene selektierte Patientendatensätze	48
2.3. Arbeiten zur Datenqualität in verschiedenen klinischen Registern	57
2.3.1. Datenübernahme aus dem Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen bzw. dem Einwohnermeldeamt	57
2.3.2. Verpflichtende Qualitätssicherung in Deutschland	Fehler! Textmarke nicht definiert.
3. Diskussion	71
3.1. Erstellung der klinischen Datenbank zur Behandlung des primären Mammakarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Charité 1984-1998	71
3.2. In andere Projekte eingegangene selektierte Patientendatensätze	73
3.3. Arbeiten zur Datenqualität in verschiedenen klinischen Registern	81
3.4. Zukünftige Möglichkeiten klinischer Krebsregister	86
4. Zusammenfassung	88
5. Literaturangaben	90
Danksagung	100
Erklärung	101

Abkürzungen

ABBI	Systems – advanced breast biopsy instrumentation
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V
AgNOR	mit Silber angefärbte Nukleolus-organisierende Region
AGR2	Anterior gradient protein 2 homolog
ALCAM	Activated Leucocyte Cell Adhesion Molecule
AMBA	Automatisierten Mikroskopbildanalyse
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
BQS	Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GmbH
COX-2	Cyclooxygenase-2
CD 24	cluster of differentiation 24
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DMP	Disease-Management-Programm
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EUSOMA	The European Society of Breast Cancer Specialists
GABG	German Adjuvant Breast Cancer Study Group
GBSG	German Breast Cancer Study Group
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
IQTIG	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
Ki-67	ein in Kiel erstbeschriebenes Antigen während der Zellteilung
KIS	Krankenhausinformationssystem
NCI-EORTC	National Cancer Institute-European Organization for Research and Treatment of Cancer
NCSS	Number Cruncher Statistical System
ODSeasy	Onkologisches Dokumentationssystem easy
OnkoZert	eingetragener Name eines unabhängigen Instituts mit Zertifizierungssystemen zur Überprüfung von Organkrebszentren im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft

OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
QUOROM	quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials
REACT	Randomized Europe An Celecoxib Trial
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy
StuDoQ	Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WBC	Westdeutsches Brustzentrum GmbH

1. Einleitung

Für Analysen zu Prognosefaktoren oder Therapievergleichen muss auf klinische Verlaufsdaten zurückgegriffen werden. Nicht immer ist es möglich im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien diese Daten zu erheben. Eine retrospektive Datenerhebung wird wegen der möglicherweise unvollständigen Erfassung der Patienten in einem bestimmten Zeitraum kritisch bewertet. Einen Ausweg stellen retrolektive [1] Analysen dar, wobei die Daten bei ihrer Entstehung erfasst werden, ohne dass jedoch schon eine bestimmte Fragestellung definiert wurde. Bei den hier zu besprechenden Krebsregistern unterscheidet man grundsätzlich in epidemiologische und klinische Register. Dabei werden zunehmend klinische Krebsregister sowie weitere Register für Qualitätssicherungen oder für laufende Studien aufgebaut, die sich jeweils parallel zu den epidemiologischen Registern entwickelt haben. Über deren Qualitätsstandards haben wir keine wirklich zielführende Diskussion in der uns zugänglichen Literatur gefunden.

1.1. Epidemiologische Register und klinische Krebsregister

Die epidemiologischen Register erstellen eine bevölkerungsbezogene Analyse. Die daraus gewonnenen Daten erlauben Rückschlüsse auf die Zu- oder Abnahme einer definierten Krebserkrankung, auf mögliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder zwischen verschiedenen Regionen. Damit lässt sich letztendlich der Versorgungsbedarf im Gesundheitswesen planen. Exakte Aussagen in wie weit sich ein Krebs-Screening oder die Einführung neuer Behandlungskonzepte wirklich auswirkten, sind schon schwieriger, weil sich diese Maßnahmen im Speziellen oder auch untereinander teils überschneiden können.

Eine Analyse des Standes vom Anfang des Jahrtausends wurde von Katalinic publiziert [2]. Vornehmlich aus Datenschutzgründen sind die Register auf eine passive Entgegennahme der Daten angewiesen, obwohl das Extrahieren und Codieren durch geschultes Personal vor Ort aus methodischen Gründen vorzuziehen wäre. Die Exaktheit hängt zunächst im Wesentlichen von der lückenlosen Bereitstellung durch die pathologischen Institute ab. Obwohl Deutschland mit dem Krebsregister Hamburg seit 1929 weltweit eines der ersten Register hatte, waren zunächst die skandinavischen Länder die Vorreiter, da sie günstigere Bedingungen hatten und haben. Jeder Bürger dieser Länder hat lebenslang ein eindeutiges Personenkennzeichen. Ein analoges Vorgehen ist in Deutschland bereits 1987 im Bundestag wegen Bedenken des individuellen Persönlichkeitsschutzes gescheitert. Das 1953 gegründete „Nationale Krebsregister“ der DDR auf der Grundlage einer gesetzlichen Meldepflicht galt jahrelang als weltweit größtes Krebsregister. [3]

Diese Datenerfassung könnte noch optimiert werden. Daher sind in den Zielen des vom Gesetzgeber 2008 beschlossenen Nationalen Krebsplans im Handlungsfeld 2 „Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung“ unter Ziel 8 „Es existiert eine aussagekräftige onkologische Qualitätsberichterstattung für Leistungserbringer, Entscheidungsträger und Patienten“ unter anderem der „Flächendeckende Ausbau der klinischen Krebsregister zur Erfassung der Qualität der Versorgung aller Krebskranken“, die „Stärkung der Vernetzung regionaler klinischer Krebsregister“ und die „Stärkere Vernetzung von klinischen und epidemiologischen Krebsregistern“ aufgenommen worden [4]. Für Berlin beträgt die Melderate in das GKR (gemeinsames Krebsregister) nur 84 % und ist somit „so niedrig wie in keinem anderen Bundesland“. Selbst die Zusammenfassung der fünf trägerbezogenen Tumorzentren scheiterte an den unterschiedlichen IT-Systemen [5]. Auch der demografische Wandel geht in diese Statistik ein. Zudem muss man beim Vergleich der absoluten Überlebensrate beim Brustkrebs mit der relativen Überlebensrate eigentlich beachten, dass die Brustkrebssterblichkeit auch darin einen nicht unwesentlichen Prozentsatz ausmacht. Die relative Überlebensrate stellt den Quotienten vom absoluten Überleben der Krebspatienten mit der Sterblichkeit von Personen gleichen Geschlechts und gleichen Alters dar. Daher werden jetzt Modelle zu konkurrierenden Risiken bearbeitet.

Wegen der begrenzten Aussage der epidemiologischen Register wurden zunehmend klinischen Register erstellt. Diese haben je nach Datenerfassung mehr oder weniger genaue Informationen zum Erfolg einzelner Krebstherapien und der daraus resultierenden Lebensqualität der Betroffenen. Daher sollen in dieser Arbeit aus der Praxis resultierende Hinweise zur Erstellung eines Organ-bezogenen Krebsregisters am Beispiel des Mammakarzinoms diskutiert werden.

1.2. Zentral angelegte Patientendateien

Ärzte sind zunehmend gesetzlich verpflichtet, Patientendaten in verschiedene zentrale Register einzuspeisen. Dies betraf oder betrifft beim Mammakarzinom beispielsweise das Krankenhausinformationssystem (KIS), das epidemiologische Krebsregister, das Disease-Management-Programm (DMP), die externe Qualitätssicherung und Studienregister. Zudem können beim Mammakarzinom Daten zur Zertifizierung nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft von Brustzentren oder der EUSOMA-Akkreditierung [6] benötigt werden. Diese Register sind in ihren Parametern oder Konfiguration nicht unbedingt kongruent, so dass einmal eingegebene Daten erneut vollständig eingegeben werden müssen.

Die ältesten Register sind die bereits erwähnten epidemiologischen Krebsregister. Beispielsweise auch alle Brustkrebspatientinnen der Charité wurden an das „Nationale Krebsregister“ der DDR gemeldet. Dieses wurde wegen seiner Vollständigkeit und guten

Qualität wiederum auch frühzeitig in das weltweit führende Standardwerk „Cancer Incidence in five Continents“ aufgenommen. Eine Rückmeldung zusätzlich erfasster Daten durch das „Nationale Krebsregister“ an die Kliniken erfolgte in der Regel nicht, weil es nur durch Eigeninitiative erstellte klinische Datenbanken unterschiedlicher Qualität zu Publikationszwecken gab. Das DDR-Register wird als „Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen“ GKR fortgeführt. Dieses Register ist Mitglied der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID).

Auch nach §137a des Sozialgesetzbuches V zur sektorenübergreifenden Qualitätssicherung werden von den Kliniken Daten angefordert. Diese Aufgabe hatte zunächst die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung gGmbH (BQS) in Düsseldorf bzw. seit 2010 das „Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen“ (AQUA) in Göttingen inne und geht ab 2016 an das „Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen“ (IQTIG) in Berlin über, wobei jeweils eine größere Anzahl von Softwareanbietern zugelassen wurden.

Zum 1.1.2001 wurden die Disease-Management-Programme (DMPs) in das 5. Sozialgesetzbuch als strukturierte Behandlungsprogramme aufgenommen. Dadurch sollten „der Aufbau sektorenübergreifender, interdisziplinärer Netzwerke forciert werden, die durch eine evidenzbasierte, leitlinienadaptierte Behandlung den betroffenen eine definierte Mindestbehandlungsqualität garantieren“. Langfristig rechnete man auch mit einer Kostenreduktion [7]. Für das Mammakarzinom wurde das DMP schrittweise in den einzelnen Bundesländern ab 2003 eingeführt. Begründet wurde dies unter anderen mit dem Fehlen flächenhafter Tumorregister und andererseits mit dezentralen Versorgungsstrukturen. Damals diskutierte Lösungsansätze waren integrierte Versorgungskonzepte (DMP), die Etablierung von Brustzentren, die Einführung des Mammografie-Screenings und die Entwicklung von S3-Leitlinien. Die Entwicklungen überschneiden sich teilweise und für Brustzentren sowie das Mammografie-Screening wurde neue Datensätze erstellt. „Aus Sicht der Krankenkassen ist die zentrale Motivation für die Entwicklung eines DMP dessen Abhängigkeit von Geldern aus dem Risiko-Struktur-Ausgleich.“ [8]. Daher wurde in der Dokumentation zum 108. Deutschen Ärztetag auch folgerichtig gefordert: „Der Gesetzgeber wird aufgefordert, die Disease-Management-Programme von Risikostrukturausgleich der Krankenkassen zu entkoppeln.“ [8]. Dazu kommt, dass die Dokumentation nur über 5 Jahre gehen sollte und diese nicht mit den gültigen S3-Leitlinien [9] abgestimmt waren. So wurde am Anfang in Berlin vom DMP immer noch bei allen Patientinnen die Untersuchung von mindestens 10 axillären Lymphknoten gefordert, obwohl bereits die Sentinel-Lymph-Node-Biopsie etabliert worden war.

Für klinische Krebsregister wurden verschiedene EDV-gestützte Tumordokumentationssysteme entwickelt: KRAZTUR, GTDS, Tudoch, OncoDoc, ODSeasy, AlcedisMED, ONDIS, AKOS, OnkoSuite und andere. Bereits 1980 wurde im Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim KRATZTUR inauguriert. Das GTDS (Gießener Tumordokumentationssystem) wurde seit 1991 mit der Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit entwickelt. Inzwischen erfolgt die Weiterentwicklung und Pflege vom Institut für Medizinische Informatik der Universität Gießen. GTDS wie auch OncoDoc (mit der Notwendigkeit der Installation von PARADOX) enthielten von Beginn an alle Merkmale für die Basisdokumentation für Tumorkranke [10] und wurden daher zeitweise von der Deutschen Krebsgesellschaft gefördert. AlcedisMED warb mit einer Internet-basierten Dokumentation. Auch das Tumorzentrum Charité hatte mit „Tudoch“ frühzeitig ein eigenes System mit Daten aus dem KIS (Krankenhausinformationssystem) zur Erstellung der Basisdokumentation für Tumorkranke der ADT (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V). Andere Softwareentwickler (ODSeasy) integrierten Zusatzmodule zur Fotodokumentation oder Screeningmodule für die Psychoonkologie. Neben der Übermittlung der Daten an die epidemiologischen Krebsregister waren oder sind von den klinisch tätigen Ärzten auch Daten an andere Register zu melden. Um Zweiteingaben zu vermeiden sind in einigen dieser Software-Programme (ODSeasy, OnkoSuite) Schnittstellen (DMP, BQS etc.) integriert. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie hat beispielsweise seit 2013 ihr Dokumentationssystem StuDoQ (Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum) so konzipiert, dass die erforderlichen Kennzeichen für OnkoZert enthalten sind. Auch ist hier eine Risiko-Adjustierung möglich.

1.3. Ziel der Arbeit

Die hier vorgelegte Arbeit soll den Nutzen einer retroektiv angelegten Datenbank von Brustkrebspatientinnen einer Klinik (als Vorläufer der heutigen klinischen Krebsregister) sowie Möglichkeiten bei der Erweiterung der Datenbank durch neue Parameter aufzeigen. Schließlich werden in der Diskussion sich nun aufzeigende Begrenzungen bei nur unizentrisch geplanten Datenbanken und Fragestellungen zu sehr selektiven Patientendatensätzen der Datenbank wie auch die Wertigkeit von Krebsregister allgemein gegenüber prospektiv randomisierten Studien erläutert. Zuletzt sollen sich daraus ergebende zukünftige Möglichkeiten besprochen werden. Daher werden in den kurzen Zusammenfassungen der vorgelegten Originalarbeiten diese Aspekte unabhängig vom Gesamtanteil in der entsprechenden Arbeit gesondert hervorgehoben.

2. Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1. Klinische Datenbank zur Behandlung des primären Mammakarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Charité 1984-1998

Literatur: Winzer KJ, Buchholz A, Guski H, Froberg HD, Diekmann F, Possinger K, Sauerbrei W. Treatment of primary breast cancer at the surgical unit of the Charité 1984-1998. Onkologie. 2013; 36: 727-736

Um für Vorträge und Publikationen eine Aussage auch hinsichtlich des Gesamtkrankengutes zu treffen, wurde eine Datenbank aller primär operierten Fälle von 1984-1998 mit einer routinemäßigen Nachsorge bis 01.07.2007 erstellt.

Diese Datenbank wurde in der Form konzipiert, wie sie für eine statistische Analyse ursprünglich und auch heute häufig gemacht wird. Für jede Patientin besteht nur ein Datensatz. Die in der Datenbank enthaltene Patientenpopulation wird in der Publikation, soweit es für das weitere Verständnis notwendig ist, an Hand der sinnvoll statistisch auswertbaren Parameter ausführlich dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass in diesem Zeitraum nicht nur die technischen Möglichkeiten und Therapierichtlinien sondern auch die Sozialversicherung nach der Wiedervereinigung für diesen Teil Deutschlands wechselte. Zum Zeitpunkt der Erarbeitung dieser Publikation fanden sich im deutschsprachigen Raum nur wenige Analysen von Kliniken zum Brustkrebs.

Von den zunächst 2062 erfassten Patientinnen gingen durch festgelegte Ausschlusskriterien 1560 Patienten mit primärem Mammakarzinom in die Studie ein. Die Ergebnisse und Therapiestrategien dieser Patientengruppe wurden über 3 Zeitperioden (1984–1990, 1991–1993 und 1994–1998) dargestellt. Die ungleiche Jahresverteilung ist eher dem Zeitablauf des politischen Umbruchs geschuldet. Die Ergebnisse scheinen aber nur vom Fortschritt des medizinischen Wissens hinsichtlich Diagnostik, Operationstechnik und multimodaler Therapie beeinflusst zu sein. Der Prozentsatz der pT1-Tumoren stieg von 50,7 in der ersten Periode auf 63,1 in der dritten Periode. Die Lymphknotennegativität (durchschnittlich 61,6%) variiert kaum, jedoch fiel der Prozentsatz von Patientinnen mit weniger als 10 untersuchten Lymphknoten von 48,4 über 6,7 auf 2,5. Da die Operationstechnik während dieses Zeitraumes kaum variiert wurde, liegt das wohl an der exakteren Präparationstechnik, die wiederum den Vorgaben der führenden deutschen Pathologen angepasst wurden.

Die weiteren Effekte von Prognosefaktoren und Therapievarianten sowie deren univariate Analysen für die Gesamtüberlebenszeit sind der Originalarbeit zu entnehmen. Wie auch international stieg im Laufe der Zeitperioden das Gesamtüberleben offensichtlich bedingt durch die zunehmenden adjuvanten Therapieregime an.

Bezüglich des übergreifenden Themas dieser Habilitationsarbeit zur grundsätzlichen Erstellung einer klinischen Datenbank bzw. eines Registers sei auf mögliche Wechsel der Software und der benutzen Klassifikationen sowie auf die Datenschutzproblematik hingewiesen.

Bei Beginn der Datenerhebung der hier zu besprechenden Datenbank erfolgte die Kodierung der erfassten Parameter in Papierform, um dies dann auf Lochkarten zu übertragen und die Möglichkeit der damals vorhandenen Datenverarbeitung zu nutzen. Bevor es aber zu der Übertragung auf Lochkarten kam, ergab sich die Möglichkeit der Nutzung von PCs auf DOS-Basis. Darauf lief als relevantes Statistikprogramm nach 1990 in unserer Klinik das seit 1981 vorhandene NCSS (Number Cruncher Statistical System). Schließlich erfolgte noch der Umstieg auf SPSS, wobei in SPSS nicht die Dateien aus NCSS importiert werden konnten, sondern etwas umständlich über PARADOX transferiert wurden.

Während der Erstellung dieser Datenbank und der anschließenden Auswertung hat mehrfach die TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) gewechselt. Es galten ab 1978 die 3. Auflage, ab 1987 die 4. Auflage, ab 1997 die 5. Auflage und ab 2002 die 6. Auflage.

Bei Beginn der Erfassung gab es keine vorgeschriebene schriftliche Einwilligung der Patienten zur Möglichkeit der Datenverarbeitung. Die letztlich entstandene SPSS-Datei wurden dem behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité vorgelegt und von diesem die Verwendung zur wissenschaftlichen Auswertung genehmigt. Zudem gab es eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Krebserkrankungen in der DDR. Während dieser Periode gab eigentlich zur Diagnosesicherung der Todesursache bei Krebserkrankungen auch eine Sektionspflicht, die aber aus personellen Gründen nicht durchgängig durchgesetzt werden konnte.

Treatment of Primary Breast Cancer at the Surgical Unit of the Charité 1984–1998

Klaus-Jürgen Winzer^a Anika Buchholz^e Hans Guski^b Hans-Dieter Froberg^c
Felix Diekmann^c Kurt Possinger^d Willi Sauerbrei^e

^aBrustzentrum Charité,

^bInstitut für Pathologie,

^cInstitut für Radiologie,

^dMedizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Berlin,

^eDepartment für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Freiburg i.Br., Germany

Keywords

Clinical cancer register

Summary

Background: We have analyzed the patient population of one clinic (Charité) over a period of 15 years. Besides the changes in the technical facilities and therapeutical guidelines during these years, this period also reflects the changes in the health system attributable to the reunification of East and West Germany. Until now only few analyses for breast cancer patients from the German speaking area have been reported. **Patients and Methods:** All 2,062 patients undergoing surgical treatment for breast cancer between 1984 and 1998 were documented and followed up until 2007. The analysis included 1,560 patients with a primary breast cancer who fulfilled certain inclusion criteria. The treatment strategies applied to this population are presented in 3 time periods (1984–1990, 1991–1993, and 1994–1998). The effects of prognostic factors on overall survival were investigated using univariate analyses. **Results:** The percentage of pT1 tumors changed from 50.7% in the first period to 63.1% in the third period. The percentage of node-negative patients hardly changed with time (on average 61.6%). However, the percentage of patients with less than 10 assessed nodes decreased from 48.4% to 6.7% and 2.5% for the 3 periods, respectively. Therapeutic strategies changed drastically. Survival rate increased substantially, most likely due to improved therapeutic strategies, but also for other reasons not considered in the analysis.

Schlüsselwörter

Krebsregister

Zusammenfassung

Hintergrund: Es wird beispielhaft die Patientenpopulation einer Klinik (Charité) über einen längeren Zeitraum dargestellt. Dabei wechselten nicht nur die technischen Möglichkeiten und Therapierichtlinien sondern hier speziell auch das Gesundheitssystem nach der Wiedervereinigung Deutschlands für den Einzugsbereich der Klinik. Insgesamt finden sich nur wenige Analysen von Kliniken im deutschsprachigen Raum zum Brustkrebs. **Patienten und Methoden:** Von 1984 bis 1998 wurden (mit einer Nachbeobachtungszeit bis 2007) alle Patientinnen mit einer operativen Therapie eines primären Mammakarzinoms erfasst. Von diesen 2062 Patientinnen gingen durch festgelegte Ausschlusskriterien 1560 Patienten mit primärem Mammakarzinom in die Studie ein. Therapie-strategien dieser Patientengruppe werden über 3 Zeitperioden (1984–1990, 1991–1993 und 1994–1998) dargestellt. In univariaten Analysen werden die Effekte prognostischer Faktoren für die Gesamtüberlebenszeit untersucht. **Ergebnisse:** Der Prozentsatz der pT1-Tumoren stieg von 50,7 in der ersten Periode auf 63,1 in der dritten Periode. Die Lymphknotennegativität (durchschnittlich 61,6%) variiert kaum, jedoch fiel der Prozentsatz von Patientinnen mit weniger als 10 untersuchten Lymphknoten von 48,4 über 6,7 auf 2,5. Beim therapeutischen Vorgehen gab es im untersuchten Zeitraum beträchtliche Änderungen. Vermutlich wegen geeigneterer Therapiestrategien und wegen weiteren Änderungen aus anderen, in der Analyse nicht erfassten Gründen nahm die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich zu.

KARGER

Fax +49 761 4 52 07 14
Information@Karger.com
www.karger.com

© 2013 S. Karger GmbH, Freiburg
0378-584X/13/3612-0727\$38.00/0

Karger
Open access

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported license (CC BY-NC) (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution permitted for non-commercial purposes only.

Dr. Klaus-Jürgen Winzer
Brustzentrum Charité
Universitätsmedizin Berlin
Charité-Platz 1, 10117 Berlin, Germany
klaus-juergen.winzer@charite.de

Introduction

In the 1970s important trials were initiated aimed at improving treatment for patients with primary breast cancer. As the results of individual trials investigating similar questions sometimes yielded different or even conflicting findings, it became obvious that, to determine the value of specific components of the treatment strategy, systematic reviews and meta-analyses were required. The establishment of the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) [1] in the early 1980s was a milestone in improving and harmonizing the treatment of patients with breast cancer worldwide. The results of the meta-analyses of the EBCTCG [2] had a drastic influence on changes in surgical procedures from mastectomy to breast-conserving treatment (BCT) followed by radiotherapy (RT). The role of adjuvant therapy was discussed controversially: Is it preferable to use chemotherapy and/or hormonal therapy? Other factors that also played a role in determining a suitable treatment strategy, e.g. menopausal status, tumor size and number of positive lymph nodes, were also investigated. Based on the results of clinical trials, treatment strategies changed radically in the 80s and 90s. For centers in the former German Democratic Republic (GDR), the political changes in the late 80s also had a far-reaching influence on the clinical situation. Here we illustrate these treatment changes for the Charité, which was the leading clinic in the GDR. For the German speaking region, there were very few reports on prognostic factors based on a non-selected patient population with a long-term follow-up over this period. Publications include clinical analyses from the First Women's Hospital of the Ludwig-Maximilian's University (Munich) and the gynecological clinic of 1,656 consecutive female patients over the years 1981–1990 [3], and from the Horst Schmidt Clinics (HSK; Wiesbaden) for the years 1981–1990 [4], and the retrospective clinical cohort study BRENDA, which includes 3,658 early-stage breast cancer patients [5].

We present data originating from this period of significant changes in treatment strategies for a nearly unselected population of patients with primary breast cancer. We applied detailed exclusion criteria to exclude any 'unusual' cases (see below) and assigned cases to subgroups defined by time periods and standard prognostic factors. We also present long-term results of overall survival. Due to the importance in the effect of prognostic factors, for this analysis we decided to exclude patients of over 80 years of age, although this exclusion is debatable.

This study was inspired by the careful documentation by the first author of all aspects of the treatment, standard prognostic factors and long-term follow-up for overall survival for primary breast cancer patients undergoing surgery during this period. We also depict the clinical situation at the Charité, including the political situation, diagnostics and treatment of patients as well as details about the available database. To illustrate the changes taking place between 1984 and 1998,

we describe the prognostic factors for the patient population, the treatment strategies and the overall survival. The distribution of treatment strategies comprising surgery, RT and systemic therapy changed substantially over these 15 years. Using univariate analyses of overall survival time, we show that the consideration of standard prognostic factors agrees with current knowledge, and that overall survival rates improved during the period under investigation.

Clinical Situation at the Charité

The Charité (at the historic location in the GDR that corresponds to the 'Campus Mitte' today) provided an interdisciplinary tumor clinic (established and led by Prof. Fritz Gietzelt until 1959) with in-patient wards for radiation oncology, chemotherapy, surgery, gynecology and nuclear medicine. There were corresponding wards in the out-patient department, which provided an all-day service, and wards for diagnostic radiology, pathology and cytology as well as an experimental ward for radiobiology, which also conducted receptor assays. At that time, breast carcinoma surgery was conducted by surgeons; the surgery ward had been (spatially) affiliated to the surgical clinic in 1982 with the construction of the new surgically oriented center (COZ, which corresponds to the main hospital in-patient building today). Breast specimens were tested at the Charité's pathological institute, even though the pathological and cytological wards had existed for a longer time. The gynecological ward at the Charité's tumor clinic did not conduct surgery for breast carcinomas, although surgery was performed at the university gynecological clinic (before the COZ, with its own pathological unit, was built). However, the number of cases was small, around 30 and 50 cases per year. The number of surgical procedures conducted by gynecologists increased after the reunification of the 2 German states due in part to the support from the pharmacological industry (for a clinical trial center at the gynecology department, similar to those in several centers in the western part of the country) and because in 1994 the main surgeon was sent to other clinics for 6 months. However, for various reasons, a number of well-trained doctors also left the department of surgery.

At the end of 1993, the first author assumed responsibility for the department of breast surgery. In this function, he also became the surgical consultant for the 'complex ward rounds' (ambulatory patient care) that took place 2 or 3 times a week together with a consultant for breast tumors. These interdisciplinary rounds have relevance for this discussion. There were 2 specific breast consultation departments that had identical tasks, but 1 was conducted by a consultant surgeon and the other by a consultant for radiation oncology. Symptomatic patients presenting risk factors in their anamnesis visited these specialist healthcare consultation hours and underwent mammography on the same day. If a suspicious or borderline result emerged, the patient waited for, or returned on the day of, a complex ward round. The consultants in this round (radiodiagnostician, surgeon, radiotherapist and chemotherapist) then decided on a course of possible surgery or additional examinations, which, ideally, were conducted on the same day so that a decision could be reached as quickly as possible. The similar procedure applied postoperatively or in a palliative situation concerning RT or systemic therapy. Patients were then individually given detailed information by the consultant doctors in the consultation hours. Although the day of examinations was very concentrated for the patients, this procedure meant that an interdisciplinary decision could be made on the same day, with the patients having the same contact person. After the political turnaround in 1990, this form of treatment could no longer be maintained due to health insurance formalities (the responsibility of individuals). However, interdisciplinary concurrence on a case then followed through the developing interdisciplinary tumor

conferences. With this procedure, an interdisciplinary approach was ensured. More than 80% of all surgeries were conducted or guided by the same surgeon (first author) throughout the whole duration of the study.

Diagnosics and Treatment for Patients with Primary Breast Cancer

Up-to-date diagnostic methods were available so that practically every patient received mammography preoperatively and subsequently sonography. Initially, a TuR DG 40 (VEB Transformatoren- und Röntgenwerk 'Herrmann Matern', Dresden, Germany) mammography device was used, which showed a similar configuration to then existing device from Philips. The film used was XR-10 without foil from ORWO (Original Wolfen), which was high-grained. However, this combination caused a radiation burden 10 times higher than the current standard. From August 1992 onwards, a Mammomat 2 (Siemens, construction year 1991) with a film with an intensifying screen MinR (Kodak) was used and, from 1996, a magnetic resonance tomography device (Magnetom Vision 1.5 T, Siemens) with the appropriate mamma coils. Initially, a Charité-internal malignancy coding system was used for mammography findings, although subsequently the BIRADS classification that uses percentages of parenchyma in a well-defined region was developed. However, the same observer assessed and graded breast density over the study period [6].

During the initial periods, hormone receptors were routinely determined according to the dextran-coated charcoal assay [7, 8] and later immunohistochemically [9]. Surgical and RT procedures changed over the decades. Breast-conserving operations were conducted routinely from 1986 onwards, although only for patients up to an age of 60 years (as radiotherapists feared fat necrosis) and for tumors of ≤ 20 mm [10]. This indication was enlarged over time. The surgical technique was based on Bernhard Fisher's theoretical approaches and on his clinical findings [11]. Generally, the decision for a specific surgical method was made during the surgery after the results of a histological section were known.

Initially, all patients were treated with mastectomy and adjuvant radiation to the chest wall and the regional lymph nodes with X-ray therapy (250 kV) with a cumulative dose of 50 Gy. In the 80s and early 90s, post-mastectomy RT was delivered to the chest wall and, if indicated, to the regional nodes with ^{60}Co , up to a total dose of 50 Gy. In 1986, as mentioned above, restricted breast-conserving surgery was introduced. The breast including the chest wall, the internal mammary nodes and the lower axilla were treated with ^{60}Co -wedge filter-rotation therapy, 2 Gy per fraction, 5 times weekly, up to a reference dose of 40 Gy. The tumor bed was boosted with 2 Gy per fraction (reference dose 10 Gy). From the mid-90s, the treatment volumes and total dose were adapted to the size and location of the tumor and the lymph node status according to guidelines, although these changed over time. In the 90s, treatment with a betatron and a linear accelerator were also implemented.

Systemic therapy with CMF (cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil) was initially introduced for tumors accompanied by positive lymph nodes or classified as pT3-4. Depending on the patient's body weight, 20-30 mg Tamoxifen (originally introduced 1976 as Novaldex[®] and available in the GDR under the brand name Zitazonium[®]) was prescribed for 2 to 3 years. Subsequently, this was varied based on results from meta-analyses of the EBCTCG [1, 2].

During the initial period analyzed here, scientific exchange was conducted at national congresses, sometimes also with international participation. Clinic directors and other selected personnel, as members of so-called 'Reisekader' (authorized travel cadres), were able to participate in international conferences almost without restriction. In addition, there were well-equipped clinic libraries (especially the library of the tumor clinic). When BCT was introduced, the first author used the methods described in issue 5 of the World Journal of Surgery of October 1985 [11, 12]. For systemic therapy, the first really established guideline was not published until 1988. This and the following guidelines were considered in

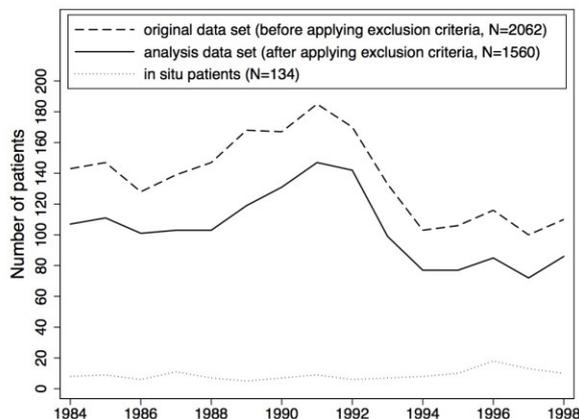


Fig. 1. Number of patients treated per year.

therapy planning from then on. The old procedures were modified if necessary.

From the end of 1989, participation in international congresses became more possible for everybody. Treatments necessary for systemic therapy were useable without any restrictions. Therefore, the internationally recognized prolongation of life through advances in systemic therapy should also be observable in our rates of overall survival. While in the early years only patients with positive lymph nodes received adjuvant systemic treatment, the therapeutic concept was later extended to more indications according to international standards.

The quality of our histopathological assessment increased over this time (as it did internationally), so that, in conjunction with more exact lymph node preparations, a higher quality of grading and also marking of resection margins with Indian ink could be realized. All in all, the medical standards for breast carcinoma treatment in university institutions were probably similar in both German States [13].

Patients at the Charité

Database (K.J.W.)

The first author had originally included all patients with breast cancer undergoing surgery at the unit from 1 January 1984 to 31 December 1998. These patients are shown in figure 1. However, for the analysis we defined some exclusion criteria (such as patients with metastasis or carcinoma in situ, see next section) to obtain a more homogeneous population, allowing a sensible calculation of survival rates and other statistics. This means that any patient not operated at the surgical clinic of the Charité or who had a primary tumor before 1 January 1984, although originally included in the database, was not taken into account for this study according to the exclusion criteria. Careful consideration of the exclusion criteria also allows an investigation of the influence of standard prognostic factors on overall survival. This will be the subject of a following paper. Some of the patients were treated within clinical trials in which not all treatment arms corresponded to the standard treatment at that time.

The Charité was basically open for treatment of any patient, although patients mainly came from Berlin and the surrounding area. After the political turnaround, a segregation of patients from western and eastern Germany occurred as they belonged to the different national health insurances systems; in East Berlin, the insurance premium level was initially at level of that in eastern Germany, but later became adjusted to the western standard, in contrast to the rest of the other member states of the former GDR. Health insurances made it more difficult for people from these

former GDR states to come to the Charité, which led to a fall in the number of patients.

Since January 1984, at the Charité, the estrogen receptor content had been determined biochemically using the dextran-coated charcoal assay. Carcinomas that absorb more than 10 fmol/mg cytosol protein of the steroid hormone were regarded as receptor positive [14]. Subsequently, an immunohistochemical method was introduced internationally and was soon established as the standard [9, 15]. Although the cytochemical test was still often run in parallel (receptor analysis), for different evaluations the more probable variant was chosen according to the quality of the method at the time. In practice, since the cytochemical method [16] was not identical with the immunohistochemical method, for which a score or a percentage was given, the decision was always made against the cytochemical method if there were 2 different values.

In 1988/1989, typing and grading, including the mitosis rate, were assessed according to the standards still valid today using formalin-fixed paraffin-embedded tissue (FFPE) by the first author (K.J.W.) together with the head of breast cancer pathology department (H.G.). Missing data have been subsequently added, partially using data from research projects on a small scale (number of mitoses, grading, receptors, etc.). However, existing values have not been replaced even if they differed from those of the research projects.

Exclusion Criteria

In the original database 2,062 patients were included. Patients were excluded for the following reasons: metastasis (n = 63), previous carcinoma other than breast cancer (n = 73), primary breast cancer prior to this study (n = 86), and breast cancer in situ (n = 134).

As the investigation of standard prognostic factors was a second aim, we also excluded the small groups of patients with pT0 (n = 8) and patients older than 80 years (n = 123). The latter group has a very high risk of dying from other causes not related to breast cancer. The decision to use the age of 80 as the cut-off point was arbitrary. We also excluded a small group of patients (n = 20) who had neo-adjuvant chemotherapy. Nowadays, this is a standard treatment, but it was still experimental during the inclusion period of patients in our study. Excluding these patients resulted in a more homogeneous population with respect to treatment strategies in our study. We also excluded 71 patients who died within the first month after surgery. For the database, survival time was measured in complete months; therefore, patients dying within the first month had survival time 0. Death within 1 month is very unusual for a patient with primary breast cancer, and these very early deaths were often caused by other factors, e.g. some overlap with metastatic patients. Finally, we excluded 2 patients for whom most of the standard prognostic factors were missing. Altogether 502 patients were excluded (for some patients, several of the above-mentioned criteria applied simultaneously). Hence, the analysis data set contained 1,560 patients.

Time Periods

The political changes after the fall of the Berlin Wall (9 November 1989) and the political reunification of the 2 states (3 October 1990) had hardly any consequences on the treatment strategies, but there were constant adaptations to the new economic situation. We set the end of the first period (1 January 1984–31 December 1990) to the end of the GDR social care program for persons who were then insured within the health insurance system of the Federal Republic of Germany. From 1 January 1991, the German health insurance law was also extended to the 'new' German states (at first, for 1991, through a transitional office for social care). Because of this, we evaluated the period 1 January 1991–31 December 1993 as a transitory stage. At the beginning of the 90s, the personnel of the Charité's, similar to all academic establishments in the former GDR, had to undergo a personal and professional review by specialist groups of the so-called structural and appointment commission. New job appointments then followed towards the end of 1993 until the beginning of 1994.

This is why we chose 1 January 1994 as the beginning of the third time period. Inclusion of patients ended at 16 December 1998.

Follow-up and Statistical Methods

Data in the original database were constantly updated with respect to death, newly appearing metastases or locoregional recurrence. If no such event occurred, the date of the last follow-up has been inserted. As the first author was responsible for the legally required transmission of cancer data for the whole clinic, until 1991, the death of a patient was usually known independently of loss to follow-up, and contributed to the statistic. The death of a patient reported by phone was also documented and used for these analyses.

At the starting time of the study, all data were noted on file cards and transferred to a punch card system and subsequently captures and calculations were conducted on a PC based on DOS. These data were, therefore, transferred first to a PC using the software NCSS5.03 (statistics and graphics), and were then converted to SPSS for Windows through a paradox database, as the NCSS database could not be directly transferred to SPSS. This approach was necessary because of the long-term follow-up.

Further information concerning date of death for some of the patients has been gained from contact with the cancer registries. For more details and some of the difficulties related to the use of this follow-up information see [17]. To avoid some potential biases caused by incomplete follow-up information of a larger number of the patients, we decided to use only the information available from the clinic. Of the 1,560 patients contained in our analysis, 221 have died.

All analyses are descriptive and results are mainly presented as percentages, means and other simple statistics. To illustrate trends over time between 1984 and 1998 we have used 3 approaches to present the statistics. These are sometimes shown in years; in some plots trends are better visible by smoothing the yearly figures (lowess running-line least-squares smoother with bandwidth 0.5) and we often consider the 3 periods as defined in the previous section. Concerning prognostic factors and treatment strategies, in our study the different groups were defined according to general criteria used in breast cancer (e.g. TNM) and the distribution of variables. Survival time was calculated as the time from the date of primary surgery to the date of death or the date of last information available at the clinic. Patients without a known date of death were handled as censored survival data.

Survival rates and corresponding 95% confidence intervals were estimated using the method of Kaplan-Meier [18]. They are given for the overall population and several subgroups defined by categories of standard prognostic factors, treatment strategies and time periods. As estimation of the effects of the various factors considered requires complex multivariable model building, we intended to present results of these analyses in a follow-up paper.

Results

Patient Population

Figure 1 shows the number of patients for each year from 1984 to 1998. Overall, there were 2,062 patients in the database, of whom 1,590 met our inclusion and exclusion criteria. Of the 502 patients excluded, 134 were diagnosed with carcinoma in situ. After 1988, there is a strong increase in the number of patients and after 1991 a drop. This drop resulted from the de facto dissolution of the polyclinic structures of the cancer clinic, as well as the absence of the first author from the clinic for over 6 months without an adequate replacement.

Table 1. Distribution of prognostic factors in 3 time periods. Number of cases and percentages (relative to all non-missing values)

Factor	1984–1990	1991–1993	1994–1998	Overall
Patients, n	775	388	397	1,560
Age, years (%)				
≤ 40	61 (7.9)	20 (5.2)	25 (6.3)	106 (6.8)
41–50	184 (23.7)	69 (17.8)	72 (18.1)	325 (20.8)
51–60	196 (25.3)	130 (33.5)	137 (34.5)	463 (29.7)
61–70	172 (22.2)	108 (27.8)	108 (27.2)	388 (24.9)
> 70	162 (20.9)	61 (15.7)	55 (13.9)	278 (17.8)
Meno. status, n (%)				
Premeno	231 (31.0)	95 (26.1)	112 (28.2)	438 (29.1)
Postmeno	514 (69.0)	269 (73.9)	285 (71.8)	1,068 (70.9)
Missing	30	24	0	54
Tumor size, n (%)				
≤ 20 mm	353 (50.7)	207 (55.5)	250 (63.1)	810 (55.3)
21–50 mm	305 (43.8)	154 (41.3)	133 (33.6)	592 (40.4)
> 50 mm	39 (5.6)	12 (3.2)	13 (3.3)	64 (4.4)
Missing	78	15	1	94
15–25 mm ^a	335 (48.1)	169 (45.3)	158 (39.9)	662 (45.2)
Positive nodes, n (%)				
0	449 (62.3)	217 (57.6)	253 (64.2)	919 (61.6)
1–3	159 (22.1)	80 (21.2)	78 (19.8)	317 (21.3)
4–10	93 (12.9)	39 (10.3)	36 (9.1)	168 (11.3)
> 10	20 (2.8)	41 (10.9)	27 (6.9)	88 (5.9)
Missing	54	11	3	68
Nodes assessed, n (%)				
1–5	126 (20.0)	5 (1.3)	4 (1.0)	135 (9.7)
6–9	179 (28.4)	20 (5.4)	6 (1.5)	205 (14.7)
10–20	288 (45.6)	234 (62.9)	213 (54.2)	735 (52.7)
> 20	38 (6.0)	113 (30.4)	170 (43.3)	321 (23.0)
Missing	144	16	4	164
Grade, n (%)				
G1	76 (12.0)	89 (27.3)	126 (32.7)	291 (21.7)
G2	265 (41.7)	155 (48.3)	190 (49.2)	610 (45.4)
G3	295 (46.4)	77 (24.0)	70 (18.1)	442 (32.9)
Missing	139	67	11	217

^a Group of medium-sized tumors.

Meno = menopausal.

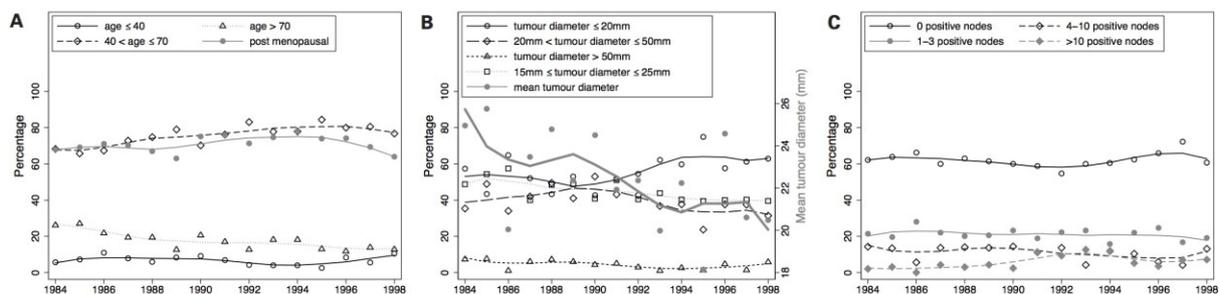


Fig. 2. **A** Age and menopausal status: Percentages per year and smoothed over several years. **B** Tumor size: Percentages per year and smoothed over several years. **C** Number of positive nodes: Percentages per year and smoothed over several years.

After this time, with only occasional exceptions, the first author was also the only surgeon present.

In table 1 and figure 2 we illustrate the distribution of the standard prognostic factors. Table 1 shows the results for the 3 time periods, whereas the figures show results per year. Prognostic factors are sometimes summarized in broader categories (e.g. ages 40–70 years). To illustrate time trends more effectively, we have also smoothed the yearly data.

No important changes in the age distribution occurred over the years. About 70% of the patients were postmenopausal.

The percentage of patients with a tumor size ≤ 20 mm hardly changed up to 1989, but increased substantially in the following years. In the first period, about 51% had such a small tumor, compared to 63% in the third period. The mean tumor diameter decreased from about 25 to about 20 mm.

The proportion of patients with more than 10 positive lymph nodes was very low in the first period (2.8%) but more than doubled in the following periods, while the relative number of patients in the other groups (0, 1–3 and 4–10 positive lymph nodes) remains relatively constant. Approximately

Table 2. Local and adjuvant therapy in the 3 time periods (percentages relative to all non-missing values)

	1984–1990	1991–1993	1994–1998	Overall
Patients, n	775	388	397	1,560
Local therapy, n (%)				
BCT, no RT	11 (1.4)	63 (16.6)	53 (13.4)	127 (8.2)
BCT + RT	74 (9.7)	136 (35.8)	189 (47.6)	399 (25.9)
Mastect., no RT	389 (50.9)	157 (41.3)	105 (26.5)	651 (42.2)
Mastect., RT	291 (38.0)	24 (6.3)	50 (12.6)	365 (23.7)
Missing	10	8	0	18
Adjuv. therapy, n (%)				
Chemo + hormone	11 (1.4)	13 (3.4)	26 (6.6)	50 (3.2)
Chemo only	61 (8.0)	73 (19.2)	78 (19.7)	212 (13.8)
Hormone only	52 (6.8)	96 (25.3)	194 (48.9)	342 (22.2)
None	641 (83.8)	198 (52.1)	99 (24.9)	938 (60.8)
Missing	10	8	0	18
Therapy strategy, n (%)				
BCT (+ RT, no system. T.)	80 (10.5)	121 (31.8)	69 (17.4)	270 (17.5)
BCT (+ RT, + system. T.)	5 (0.7)	78 (20.5)	173 (43.6)	256 (16.6)
Mastect. (no RT, no system. T.)	279 (36.5)	62 (16.3)	24 (6.1)	365 (23.7)
Mastect. (+ RT, no system. T.)	282 (36.9)	15 (4.0)	6 (1.5)	303 (19.7)
Mastect. (+ RT, + system. T.)	119 (15.6)	104 (27.4)	125 (31.5)	348 (22.6)
Missing	10	8	0	18

BCT = Breast conserving therapy, RT = radiotherapy, mastect. = mastectomy, adjuv. = adjuvant, chemo = chemotherapy, system. = systemic, T = therapy.

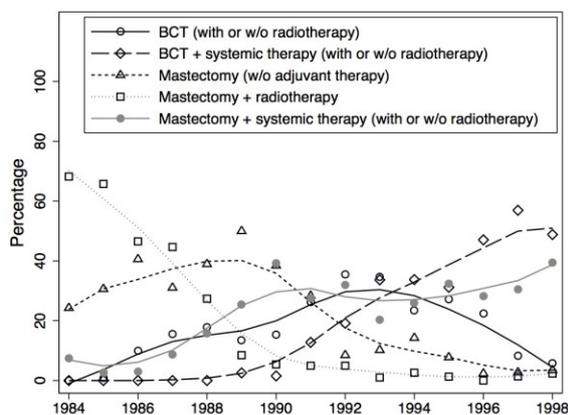


Fig. 3. Distribution of 5 treatment strategies. Percentage per year and smoothed over several years.

60% of patients were lymph node negative. The number of nodes assessed increased dramatically over the study period. Whereas the percentage of patients in whom less than 10 nodes were assessed was close to 50% in the first period, in the third period this was an exception and the percentage dropped to 2.5%. During the third period, more than 20 nodes were assessed in several patients with a node-negative tumor.

Treatment

Details about treatment strategies are given in table 2 and figures 3 and 4. In agreement with general changes worldwide, mastectomy (with or without (\pm) RT) was increasingly replaced by BCT plus RT. The Charité was the center most concerned in a randomized trial assessing the value of RT and

Tamoxifen in patients with a very good prognosis and BCT as surgery (GBSG 5 study). This explains the large number of patients treated by BCT without RT. Adjuvant therapy also changed radically. During the first period, most of the patients (84%) did not receive either chemotherapy or hormonal treatment. In the third period, the corresponding percentage had dropped to 25%; some of these patients were treated within the GBSG 5 study.

During the first period, most of the patients (73.4%) had a mastectomy \pm RT, and did not receive adjuvant treatment. In the third period 61% had a BCT \pm RT and a systemic treatment. Figure 3 illustrates that this change was a continuous process over the years. Of interest is the curve for BCT \pm RT and no systemic treatment. At the beginning of the study period, BCT was unpopular and hardly anybody was treated with this procedure. However, in the early 90s, about 20% of patients were treated this way. In the following years, systemic treatment became more popular, and since 1996 BCT (\pm RT) + systemic therapy has become the leading strategy.

Influence of Prognostic Factors on Choice of Treatment

We investigated whether the treatment strategies applied depended on menopausal status, tumor size (≤ 20 mm vs. > 20 mm) and lymph node status. Figure 4 shows the relationship of 5 treatment strategies to 3 standard prognostic factors (in cancer often termed predictive factors). While menopausal status has only a weak influence, the effects of tumor size and lymph node status are clearly visible. Whereas BCT (\pm RT) + systemic treatment was the preferred option for small tumors (during the third period), mastectomy (\pm RT) + systemic therapy was the preferred choice for large tumors from the beginning of the 90s. A similar trend can also be seen for nodal status. This may in part be a result of the correlation between tumor size and nodal status.

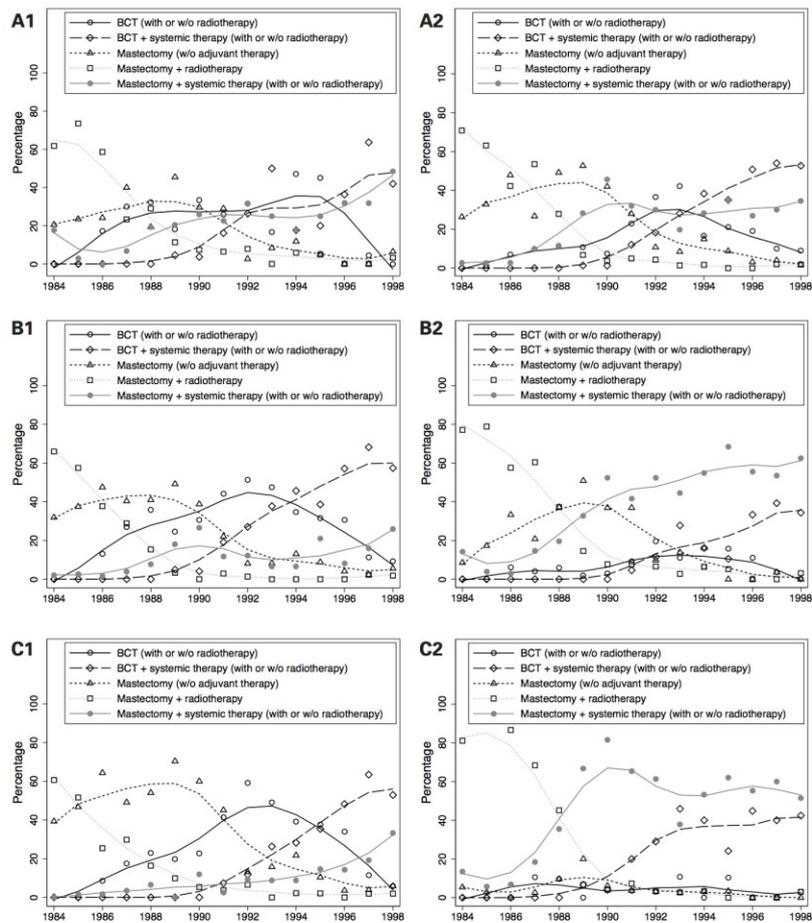


Fig. 4. Distribution of treatment strategies. Percentages per years in subgroups.
A1 Treatment strategies (menopausal status premenopausal) smoothed over several years.
A2 Treatment strategies (menopausal status postmenopausal) smoothed over several years.
B1 Treatment strategies (tumor size ≤ 20 mm) smoothed over several years.
B2 Treatment strategies (tumor size > 20 mm) smoothed over several years.
C1 Treatment strategies (pN0) smoothed over several years.
C2 Treatment strategies (positive lymph nodes) smoothed over several years.

Estimates of Survival Time in Several Subgroups

Time Periods

Figure 5 shows our estimates of the overall survival rates over the 3 periods. Estimates for the first period are much lower than those for the second, while the rates for patients treated since 1994 show a further improvement. However, because of the differences in patient populations and treatments given, it is difficult to interpret these data. A complex multi-variable model would be required to try and explain the effects originating from the time period, the prognostic factors and the different treatments.

Standard Prognostic Factors

In figure 6 we show the Kaplan-Meier estimates for overall survival in the subgroups age, tumor size and number of positive lymph nodes. Estimates for 5- and 10-year survival are given in table 3. In agreement with current knowledge, the small group of young patients (≤ 40 years) had the worst sur-

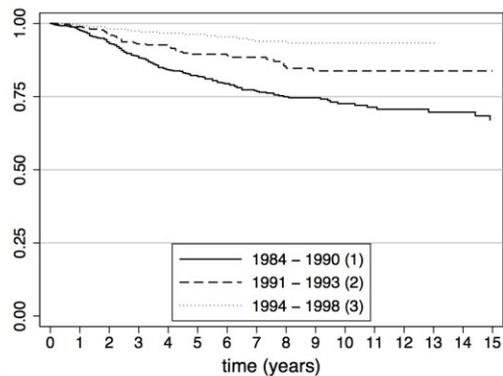


Fig. 5. Kaplan-Meier estimates of overall survival by time period.

Number at risk								
(1)	775	657	508	365	226	130	82	60
(2)	388	311	240	172	108	86	66	41
(3)	397	335	252	204	159	93	17	0

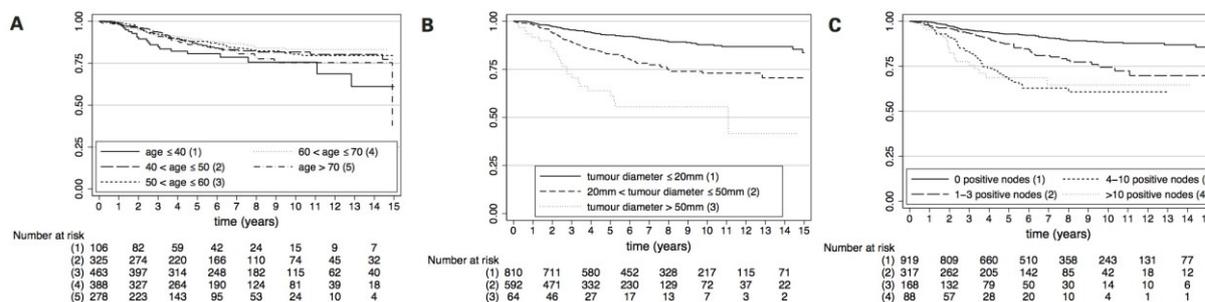


Fig. 6. Kaplan-Meier estimates of overall survival in subgroups of: **A** age, **B** tumor size, and **C** number of positive lymph nodes.

Table 3. Distribution of prognostic factors (percentage per factor) and Kaplan-Meier estimates of overall survival (95% confidence intervals, CI) at 5 and 10 years for various subgroups defined by standard prognostic factors for 1,560 patients. Except for age, all variables have some missing data. For details see table 1. Percentage are relative to all non-missing values

Factor	Patients, n (%)	5-year survival rate, % (CI)	10-year survival rate, % (CI)
Age, years			
≤ 40	106 (6.8)	80.7 (70.6, 87.6)	75.6 (63.2, 84.3)
41–50	325 (20.8)	86.1 (81.2, 89.7)	81.7 (76.1, 86.1)
51–60	463 (29.7)	88.0 (84.3, 90.9)	80.4 (75.3, 84.5)
61–70	388 (24.9)	89.4 (85.6, 92.3)	83.2 (77.7, 87.4)
> 70	278 (17.8)	86.1 (80.5, 90.2)	75.4 (66.0, 82.6)
Meno. status			
Premeno	438 (29.1)	86.0 (81.9, 89.3)	81.7 (76.8, 85.6)
Postmeno	1068 (70.9)	87.5 (85.1, 89.5)	79.7 (76.3, 82.7)
Tumor size			
≤ 20 mm	810 (55.3)	92.9 (90.7, 94.6)	87.8 (84.6, 90.4)
21–50 mm	592 (40.4)	82.8 (78.9, 86.0)	73.0 (67.5, 77.8)
> 50 mm	64 (4.4)	61.2 (46.1, 73.2)	55.5 (39.9, 68.5)
15–25 mm	662 (45.2)	88.6 (85.6, 91.0)	82.9 (78.8, 86.2)
Positive nodes			
0	919 (61.6)	92.9 (90.9, 94.5)	88.2 (85.3, 90.6)
1–3	317 (21.3)	87.5 (82.7, 91.0)	74.5 (66.5, 80.8)
4–10	168 (11.3)	67.2 (58.0, 74.8)	60.8 (50.6, 69.4)
> 10	88 (5.9)	68.7 (55.0, 79.0)	64.6 (46.3, 76.4)
Grade			
G1	291 (21.7)	94.4 (90.6, 96.6)	88.7 (83.4, 92.4)
G2	610 (45.4)	90.1 (87.1, 92.5)	81.9 (77.2, 85.7)
G3	442 (32.9)	79.3 (74.6, 83.2)	73.7 (67.5, 78.9)

vival rate (fig. 5A). After 5 years the rate was 80.7%, whereas all other age groups had similar survival rates, varying slightly between 86.1 and 89.4%. The effect of tumor size was substantial with the estimate for 5-year survival ranging from 92.9 (≤ 20 mm) over 82.8 (21–50 mm) to 61.2% (> 50 mm) (fig. 5B). The number of positive nodes (fig. 5C) also indicated a strong effect. Whereas node-negative patients had 5-year survival rates of 92.9%, the rate for patients with 4 or more positive nodes was around 68%. The Kaplan-Meier estimates indicate that there was hardly any difference between the groups with 4–10 or > 10 positive nodes. This can partly be explained by a potential underestimation of the number of positive nodes during the first time period (see table 1), in which several patients with more than 10 positive nodes were probably classified in the group 4–10. Grade also had a strong prognostic effect. Survival rates at 5 years ranged from 94.4% (G1) to 79.3% (G3).

Discussion

To assess effects of the particular periods of time, treatment strategies and prognostic factors, complex multivariable modeling is needed. This is beyond the scope of the current paper, but will be the subject of a follow-up paper. For more than 40 years, there have been recommendations worldwide that treatment should depend on some standard prognostic factors. A strong dependency of treatment strategies on several factors was illustrated for our population, leading to confounding of effects of treatment and prognostic factors. This may lead to dangerously misleading conclusions from univariate analyses of therapeutic strategies and we decided not to present them [19, 20].

The data presented here are from the analysis of 15 years of cancer surgery in a university clinic surgical ward. The advantage of such databases is the representative selection of patients in comparison to the evaluation in randomized studies. Primary breast carcinomas, although relevant for the certification of a German breast center (German Cancer Society and German Society for Senology), for which there was al-

ready a previous contralateral carcinoma in the file were not included in the analysis (see: Exclusion Criteria), if these cases were included the figure for the original data set (fig. 1) would increase to more than 200.

The data for the patient population are relatively complete with respect to their TNM classification considering that in 1999 (1 year after the end of recording the patients presented here), there were no tumor sizes available (TX or T missing) for 32.6% of reports sent to the cancer registry in Berlin [21].

Data collected between October 2003 and December 2008 at the Charité Breast Center, by a combination of breast cancer specialists from the 3 gynecological clinics and from the surgical clinic [22], showed a percentage of 12.7% pTis tumors. The majority of patients, however, had pT1 tumors (53.6% after exclusion of patients with pTis tumors). In these data bilateral carcinoma were considered separately. For comparison, the present data (for 1984–1998) contained 6.5% pTis tumors (relative to the original sample of 2,062 patients) and 48.6% pT1 tumors (52.0% after exclusion of pTis tumors).

The analysis of patients from Berlin and Munich shows a percentage of pT1 tumors of 48.4% from 1980–1985 and a percentage of 60.7% from 1986–1990. This number is surprisingly small considering the long period of time and the relatively large size of the clinics [3]. The clinics performing surgeries have little influence on the diagnostics, which depend on an already existing screening program, which results in the discovery of a high number of early stage pT1 tumors (stage 1).

Although there have been more preparations of lymph nodes over the course of time, this appears to have little influence on the number of affected lymph nodes (table 1). Obviously, there has always been a tendency of directing conspicuous lymph nodes from surgery preparations to histological examinations.

Changes in grading have occurred over the course of the study period, possibly because diagnostics have become more exact. The criteria for the grade of polymorphism (estimated) remained practically unchanged for the 3 parameters that were adopted in the grading. After the modification of the previous grading [23] by Elston and Ellis [24], mitoses had not only been estimated but also counted, and the bright field standardized [25]. In addition, because of the participation in multicenter studies, higher quality requirements were applied, and the histological results from relevant patients were checked by an external pathological unit. The same applied for the percentage of tubular differentiation. Obviously, these quality criteria gradually gained acceptance in periods 2 and 3.

Table 1 shows that the number of positive lymph nodes did not increase proportionally to the number of nodes taken. It is possible that this is because the preparation of lymph nodes was done less carefully. This raises the issue of whether it is necessary to take at least 10 lymph nodes, as required by pathologists in Germany.

Since 1991, 51 patients undergoing BCT did not receive RT as they were participating in the GBSG-5 study [26], and this

accounts for the number of patients with BCT and not receiving RT in the last 2 cohorts, which exceeds the usually expected number of patients refusing RT [14] or the number of patients who did not receive RT due to contraindications.

The percentage of patients over an age of 70 obviously decreases over the course of the 3 periods because of the way the transferal was conducted. Age (fig. 6A) has an impact on breast cancer specific survival. However, death may have been due to causes other than cancer, which leads to a blurry outcome at the beginning of the study period. In our study, the overall survival is taken into account, which shows a higher death rate with higher age compared to survival specific for breast cancer.

It is difficult to compare survival probabilities on an international level, apart from different references such as relative, breast cancer-specific or overall survival, because there is also an ethnic component to be considered [27]. According to van de Water et al. [28], death specifically caused by breast cancer in postmenopausal women receiving hormones after an average follow-up of 5.1 years amounts to 78% for women of < 65 years of age, to 56% for women between 65 and 75 years, and to 36% for women > 75 years.

The survival probability for breast cancer patients steadily increased over the period 1970–2000 in North, Central and South Europe [29], whereas in Russia and in Ukraine, there was an increase from 1960 to 2002 [30]. Because of fundamental difference in time periods, patient populations and treatment strategies, it does not make sense to compare results from the Charité to results from other clinics in German speaking countries [3–5].

An east-west comparison in Germany is also difficult because of the tendency to rely on the Saarland state registry [31]. In this epidemiological registry, the number of pT1 tumors was specified as 32.6% for 1988–1991, 36.2% for 1992–1995 and 38% for 1996–1999. The 5-year survival rates were 73.2% from 1992/93 to 1996, and at 77.1% from 1996 to 1997. In the GDR, however, there was a central registry making it very difficult for the citizens not to be accounted for. The study group of Brenner attempted to make such a comparison, and for the 5-year relative survival rate for the GDR in the years 1984–1986 gave a value of 52%, while in the period from 1979–1983, the percentage was at 68% in Western Germany. Since then, the rates have become practically aligned [32]. The clinic registry presented here shows the absolute survival rate.

Acknowledgement

We would like to thank Clemens Wachter for his support during the preparation of this paper.

Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- ▶1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988;319:1681–1692.
- ▶2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333:1444–1455.
- 3 Janni W, Sommer H, Strobl B, Rack B, Klanner E, Hantschmann P, Rammel G, Harms G, Dimpfl T: Fortschritte in der Früherkennung des Mammakarzinoms in den Jahren 1981–1990. Ergebnisse einer Longitudinalstudie. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:601–606.
- ▶4 Du Bois A, Vogel P, Beutel B, Traut A, Fisseler-Eckhoff A, Hils R, Lück H-J: Prognosefaktoren für das Rezidiv beim Mammakarzinom am Kollektiv der HSK Wiesbaden 1998–2003. *Senologie* 2009;6:33–41.
- ▶5 Van Ewijk RJG, Schwentner L, Wöckel A, König J, Kreienberg R, Blettner M: Trends in patient characteristics, treatment and survival in breast cancer in a non-selected retrospective clinical cohort study of 2,600 patients. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:103–110.
- 6 Winzer K-J, Guski H, Froberg H-D: Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms – eine interdisziplinäre Aufgabe. *Med Aktuell* 1991;17:16–19.
- ▶7 EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Standards for the assessment of estrogen receptors in human breast cancer. *Eur J Cancer* 1973;9:379–384.
- 8 Winzer K-J, Saul G, Sinn B, Kranz D, Wolff H, Rose H: Untersuchungen zum Östrogenrezeptorstatus von Mammakarzinompatientinnen. *Zentralbl Chir* 1986;111:915–920.
- ▶9 Jonat W, Maass H, Stegner HE: Immunohistochemical measurement of estrogen receptors in breast cancer tissue samples. *Cancer Res* 1986;46:4296s–4298s.
- 10 Winzer K-J, Dallüge K-H, Froberg H-D, Guski H: Kritische Diskussion und eigenes Vorgehen zur Technik der Lumpektomie mit axillärer Lymphonodektomie und Nachbestrahlung beim kleinen Mammakarzinom. *Zentralbl Chir* 1989;114:20–31.
- ▶11 Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M: Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: Surgical, pathological, and radiation considerations. *World J Surg* 1985;9:692–698.
- ▶12 Veronesi U, Zucali R, Del Vecchio M: Conservative treatment of breast cancer with Q.U.A.R.T. technique. *World J Surg* 1985;9:676–681.
- 13 Winzer K-J: 1990 Versuch der Gründung einer Gesellschaft für Senologie und Integration der Kollegen aus der DDR in die Deutsche Gesellschaft für Senologie – ein persönlicher analysierender Rückblick nach 20 Jahren. *Dtsch Gesellschaft Chir Mitt* 2012;41:175–180.
- ▶14 Shafie S, Brooks SC: Characteristics of the dextran-coated charcoal assay for estradiol receptor in breast cancer preparations. *J Lab Clin Med* 1979;94:784–798.
- 15 Remmele W, Stegner WH: Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistologischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. *Pathologe* 1987;8:138–140.
- 16 Winzer K-J, Kranz D, Enzmann G: Zytochemische Östrogenrezeptorbestimmung bei Mammatumoren. *Zentralbl Chir* 1987;112:1155–1159.
- ▶17 Winzer K-J, Bellach J: Wertigkeit der routinemäßig erfassten Nachsorgedaten bei Brustkrebspatientinnen. *Zentbl Chir* 2010;153:257–261.
- ▶18 Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–481.
- ▶19 Sauerbrei W, Schumacher M: Aspekte der statistischen Evaluation neuer Prognosefaktoren: Illustration bei Studien in der Onkologie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1999;59:483–487.
- 20 Schumacher M, Holländer N, Schwarzer G, Binder H, Sauerbrei W: Prognostic factor studies; in Crowley J, Hoering A (eds): *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*, 3rd ed. Chapman and Hall/CRC 2012, pp 415–470.
- 21 Giersiepen K, Haartje U, Hentschel S, Katalinic A, Kieschke J: Brustkrebsregistrierung in Deutschland: Tumorstadienverteilung in der Zielgruppe für das Mammographie-Screening. *Dtsch Ärztebl* 2004;101.30:A-2117/B-1769/C-170.
- ▶22 Winzer K-J, Gruber C, Badakhshi H, Hinkelbein M, Denkert C: Compliance der Patientinnen in Bezug zur empfohlenen Strahlentherapie beim Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2012;188:788–794.
- ▶23 Bloom HJ, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359–377.
- ▶24 Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403–410.
- 25 Bässler R, Böcker W, Hermanek P, et al.: Die gegenwärtige Situation des Grading beim Mammakarzinom. *Pathologe* 1992;13:130–134.
- ▶26 Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, Schumacher M: German Breast Cancer Study Group (GBSG): Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: Updated results of a 2 × 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010;46:95–101.
- ▶27 Warner ET, Tamimi RM, Hughes ME, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, Theriault RL, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC, Partridge AH: Time to diagnosis and breast cancer stage by race/ethnicity. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:813–821.
- ▶28 Van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, Putter H, Nortier JW, de Craen AJ, Hille ET, Bastiaannet E, Hadji P, Westendorp RG, Liefers GJ, Jones SE: Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA* 2012;307:590–597.
- ▶29 Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C: Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:497–502.
- ▶30 Hirte L, Nolte E, Bain C, McKee M: Breast cancer mortality in Russia and Ukraine 1963–2002: An age-period-cohort analysis. *Int J Epidemiol* 2007;36:900–906.
- ▶31 Hollecsek B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H: Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008 – a period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiol* 2011;35:399–406.
- ▶32 Jansen L, Gondos A, Eberle A, Emrich K, Hollecsek B, Katalinic K, Brenner H, GEKID Cancer Survival Working Group: Cancer survival in Eastern and Western Germany after the fall of the iron curtain. *Eur J Epidemiol* 2012;27:689–693.

2.2. In andere Projekte eingegangene selektierte Patientendatensätze

Für spezielle Auswertungen wurden nur die Patientendatensätze selektiert, bei denen die interessierenden Merkmale auch gemessen worden sind.

2.2.1. Abschätzung des prozentualen Anteils der geeigneten Patienten für die Anwendung von neuen Therapiemethoden anhand des „Advanced Breast Biopsie Instrumentation“

Literatur: Winzer K-J, Filimonow S, Frohberg H-D, Hamm B, Guski H: 3-dimensionale Mammabiopsie und Chirurgie, Chirurg 70 (1999) 384-393

Im Mai 1996 begann der Erstautor dieser Publikation als erster in Europa das ABBI-System (ABBI = advanced breast biopsy instrumentation) einzusetzen. Es gab zu diesem Zeitpunkt zunächst nur zwei weitere Anwender in den USA. Die Publikation setzt sich im Wesentlichen mit der Problematik der sicheren intraoperativen Diagnostik nicht palpabler Mammaläsionen und deren sicheren Entfernung auseinander. Es wurden die Auffassungen zur intraoperativen Diagnostik bezüglich Schnellschnitt versus Präparateradiografie diskutiert. Mit dem Beginn des routinemäßigen Einsatzes der digitalen Mammografie erweiterten sich die Möglichkeiten der Stanzbiopsie. Man unterschied damals und auch heute in nur sonografisch, nur mammografisch und mit beiden Methoden detektierbare nicht palpable Mammaläsionen. Aus praktikablen Gründen ist es bei der grundsätzlichen Möglichkeit der Anwendung beider Methoden sinnvoll, sonografische Stanzbiopsien oder Markierungen durchzuführen. Die mammografisch gestützte Variante ist technisch aufwendiger. Nach der Einführung der Vakuumstanzbiopsie wurde parallel die digitale Mammografie weiter entwickelt. Jedoch war es zunächst nicht möglich, eine vollständige digitale Mammografie zu erstellen. Eine gezielte Spotaufnahme ermöglichte die gezielte Stanzbiopsie und in der Weiterentwicklung die teils vollständige Entfernung kleiner Läsionen durch die Vakuumstanzbiopsie. Im Unterschied zum offenen operativen Vorgehen konnte man bei dem so zerstückelten Präparat keine Aussage zur wirklichen Größe und erst Recht nicht zum Sicherheitssaum des entnommenen Präparates sagen. Die logische Konsequenz daraus war die Entwicklung einer dreidimensionalen Mammabiopsie in Form einer Zylinderexstirpation, wie es mit dem hier vorgestellten ABBI-System möglich war. Damit konnte man intraoperativ digitale Mammografien erstellen, was ermöglichte, die Läsion zu markieren, das Präparat als Zylinder zu gewinnen und die vollständige Entfernung in der Restbrust zu dokumentieren. Man erhoffte sich, Lokalisationsfehler zu korrigieren und Inzisionsfehler vermeiden zu können.

Betrachtete man dabei die drei röntgenmorphologischen Leitsymptome suspekter Mikrokalk, Herdschatten und Strukturunregelmäßigkeit, so ist beim Mikrokalk die digitale Mammographie des ABBI-Systems gegenüber der konventionellen Mammographie sensitiver, jedoch waren die sogenannten Herdschatten und die Strukturunregelmäßigkeiten bei der digitalen Technik damals schlechter sichtbar, daher sollten letztere präoperativ sonografisch gestützt markiert und offen operiert werden.

Über die Einsatzmöglichkeiten des ABBI-Systems wurde auf den damaligen Fachkongressen heftig gestritten und so wurde in dem hier zu besprechenden Artikel eine Statistik der in der Zeit vom 30. 5. 1996 bis zum 29. 10. 1998 an der Chirurgischen Klinik der Charité (Campus Mitte) operierten nicht palpablen Läsionen integriert (Tabelle 1). Alle unilokulären Läsionen, die bildgebend eine Größe bis 15 mm aufwiesen, erhielten die „ABBI-Prozedur“ und alle übrigen wurden konventionell operiert. Es zeigte sich, dass nur bei 80 von 206 auffälligen mammografischen Herden eine Indikation für das ABBI-System bestand und dass zudem damals die bildgebend geschätzte Größe doch teils erheblich abwich, so dass die durchschnittliche Tumgröße der Patientinnen mit einem DCIS oder invasiven Karzinom in beiden Gruppen fast identisch war.

Aus heutiger Sicht muss man sagen, dass damals im deutschsprachigen Raum die Indikation zum Einsatz wohl in vielen Kliniken aus Werbezwecken zu weit gestellt wurde und im nordamerikanischen Raum stritten sich Radiologen und Chirurgen aus abrechnungstechnischen Gründen über die Zuständigkeit, so dass die Methode heute weitestgehend verlassen wurde.

Winzer K-J, Filimonow S, Froberg H-D, Hamm B, Guski H: 3-dimensionale Mammabiopsie und Chirurgie, Chirurg 70 (1999) 384-393
<http://dx.doi.org/10.1007/s001040050661>

2.2.2. Langzeitanalysen zu prognostischen Faktoren

Beweggrund für die beiden folgenden Arbeiten war das durch die inter- und intraobserver Variabilität geprägte Grading zu objektivieren und zusätzliche Prognosefaktoren für lymphknotennegative Mammakarzinome zu generieren.

2.2.2.1. AgNOR-Analyse

Literatur: Winzer KJ, Bellach J, Hufnagl P. Long-term analysis to objectify the tumour grading by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) in the case of breast carcinoma. Diagn Pathol. 2013; 8: 56

<http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-8-56>

Seit den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts hat man sich in der Abteilung für automatische Mikroskopbildanalyse mit der AgNOR-Analyse maligner Tumoren befasst. Die damals speziell gebildete Arbeitsgruppe zum Mammakarzinom und dessen Präkanzerosen hat unter Beteiligung des Autors die Ergebnisse publiziert, die im Literaturverzeichnis der hier eingefügten Publikation verzeichnet sind. Obwohl einige dieser AgNOR-Parameter als Prognosefaktoren mit dem Überleben korrelierten, war eine wirkliche Zusatzinformation im Verhältnis zu den etablierten Prognosefaktoren nicht zu verzeichnen gewesen. Auch eine disjunkte Unterscheidung der Referenzbereiche zwischen Malignom und Präkanzerose war so nicht erzielt worden.

Die adjuvante (und neoadjuvante) systemische Therapie verringert die klinisch bedeutsame Metastasierung je nach Subtyp des primär nicht metastasierten Mammakarzinoms in einem unterschiedlichen prozentualen Anteil. Die Patientin erwartet vom behandelnden Arzt die Abwägung zwischen dem Nutzen (besseres tumorspezifisches Überleben) und den sogenannten Kosten (schlechtere therapiebedingte Lebensqualität). Gegenüber dem tumorspezifischen Überleben gehen jedoch beim Gesamtüberleben auch im geringen Maße verzögerte therapiebedingte Todesfälle (durch kardiotoxische Medikamente oder die Entwicklung von soliden Zweitumoren oder akuten Leukämien) ein, die den Kosten zuzurechnen sind. Zur Abschätzung des individuellen Risikos einer Fernmetastasierung wurden die etablierten Prognosefaktoren Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Grading, PVI (peritumorale Gefäßinvasion) und der Östrogen- und Hormonrezeptorstatus sowie die HER-2/neu-Überexpression hinzugezogen. Diese risikoadaptierte Selektion zur adjuvanten Therapie spiegelt sich den St. Gallen-Konferenzen zum Mammakarzinom wieder.

Interessant für die Evaluierung neuer Prognosefaktoren ist die Teilmenge der lymphknotennegativen Patientinnen, weil hier mit dem Lymphknotenstatus der zurzeit härteste Prognosefaktor unter den etablierten Parametern wegfällt. Deshalb wurden zur Generierung möglicher weiterer Studien aus der vorhandenen Datei neue Teilgruppen gebildet. Dabei geht neben dem üblichen Grading, ein sechsstufiges Grading (pkt_grad) und die Polymorphie sowie die AgNOR-Parameter „Lage der NOR's“ (locat_v) und Mittelwert des mittleren Anteils des Mittelwerts der maximale Fläche einer AgNOR in μm^2 am Mittelwert der Summenfläche der AgNORs pro Zellkern in μm^2 in Promille (mrat2_m) ein. Eine Langzeitanalyse der hierfür speziell selektierten Patientendatensätze mit Hilfe der Cox-Regression ergab unter Benutzung der hier beschriebenen Patientendatei und einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 106,6 Monaten, dass ausgewählte AgNOR-Parameter zusätzliche Informationen hinsichtlich des Überlebens aufzeigen. Als Erklärung dieser Korrelationen wird unter anderem angeführt, dass die ribosomale Biogenese durch die morphometrische Analyse von AgNORs quantifiziert werden kann.

Gleiches galt im Übrigen bei der Regressionsanalyse, wenn man statt des üblichen Grading (Grad 1-3) die Summe der zugrunde liegenden Punktzahl (3-9 Punkte) berücksichtigt. Bei der in Tabelle 7 aufgelisteten Cox-Regression dieser Arbeit erkennt man, dass beim Gesamtüberleben das konventionelle Grading keine zusätzliche Information zur Prognose erbringt, wenn man bereits die Summe der Punktezahl (pkt_grad), die Polymorphie (als Teilaspekt des konventionellen Grading) sowie die AgNOR-Parameter „locat_v“ und „mrat2_m“ berücksichtigt. Letztlich erbringt aber sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim tumorspezifischen Überleben (Tabelle 9) der Grad der Kernpolymorphie einen zusätzlichen prognostischen Hinweis bei lymphknotennegativen Mammakarzinomen gegenüber den konventionellen Parametern.

Daraus ergibt sich die Hypothese, dass ausgewählte AgNOR-Parameter als standardisiertes Maß für die Mitoserate zusammen mit dem Pleomorphiegrad das konventionelle Grading als Prognoseparameter ersetzen könnten, wobei bei der Bestimmung des Grades der Pleomorphie noch immer ein sehr subjektiver Bestandteil verbleibt.



RESEARCH

Open Access

Long-term analysis to objectify the tumour grading by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) in the case of breast carcinoma

Klaus-Jürgen Winzer^{1*}, Joachim Bellach² and Peter Hufnagel³

Abstract

Background: Apart from a number of cases of inaccurate prognosis in regard to individual patients, the inter- and intra-observer variability of the classical, histological prognosis parameters have been under repeated discussion. For this reason, a long-term analysis was carried out in regard to overall survival by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) to objectify tumour grading in the case of breast carcinoma.

This consists of a selective representation of argyrophilic proteins that are associated with the nucleolus organising regions.

Methods: The evaluation included 244 female patients with an average age of 59.3 years. The characterisation of the histological sections was carried out on the basis of the AMBA/R system. With this software the histometric characterisation level was evaluated in terms of the nucleolus organizer regions. The post-observation data were obtained from the clinical register and were complemented by mortality data from the cancer registers and by data supplied by the residents' registration office of Berlin.

Results: The average post-observation period was 106.6 months. With the Cox-Regression the influence of the co-variables (conventional prognosis parameters and AgNOR parameters) were examined. In the model, only the parameters pN, G and various AgNOR parameters remain present.

Conclusion: There is a strong correlation between survival and selected AgNOR parameters. These could replace the conventional grading as the standard measure for the mitosis rate together with the pleomorphism level. Instead of the time consuming AMBA/R system originally used, a new implementation of AgNOR quantification with modern VM systems could be applied.

Virtual slides: The virtual slide(s) for this article can be found here: <http://www.diagnosticpathology.diagnomx.eu/vs/1449591192859058>.

Keywords: Breast cancer, Grading, Image analysis, AgNOR quantification, Survival analysis, Cox regression

Introduction

The adjuvant (and neo-adjuvant) systemic therapy reduces the clinically significant metastasis according to subtype of the primary non-metastasised breast carcinoma to differing proportions. The patient expects the attending physician to weigh the benefits (better tumour-specific survival) against the so-called costs (worsened quality of life caused by the therapy). In the comparison between tumour-specific

survival and overall survival, however, are to be included, even to a minor degree, cases of treatment-delayed mortality (through cardiotoxic drugs or the development of solid secondary tumours or acute forms of leukaemia), which must be added to the costs. For the evaluation of the individual risk of distant metastasis, the established prognosis factors, size of the tumour, lymph node status, grading, PVI (peritumoral venous invasion) and the estrogen receptor and progesterone receptor status as well as the HER-2/new-overexpression were taken into account. This risk-adapted selection for adjuvant therapy is reflected in the St. Gallen

* Correspondence: klaus-juergen.winzer@charite.de

¹Clinic for Gynaecology – Breast Center, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



Table 1 Evaluated parameters

Parameters	Definition	n
Conventional parameters		
pT	Size of the invasive tumour components	244
pN	Lymph node involvement	235
G	Tumour grading	242
AgNOR parameters		
normbc_m	Mean value of the corrected number of the AgNORs per cell nucleus (the AgNORs lying very close together in the cell nucleus are recorded as a conglomerate and counted accordingly)	242
nor_k1	mean number (percentage) of nuclei contained in 1 AgNOR	244
nor_k2	mean number (percentage) of nuclei contained in 2 AgNORs	244
nor_k4	mean number (percentage) of nuclei contained in 4 AgNORs	244
nor_k5	mean number (percentage) of nuclei contained in 5 AgNORs	244
nor_k6	mean number (percentage) of nuclei contained in 6 AgNORs	244
nor_k7	mean number (percentage) of nuclei contained in 7 AgNORs	244
nor_k8	mean number (percentage) of nuclei contained in 8 AgNORs	244
snar_r_v	Standard deviations of the surface of the single AgNOR in relation to the total surface of the AgNORs per cell nucleus in μm^2 per mille	244
center_v	Standard deviation of the position of the AgNORs located in the centre of the cell nucleus	244
cent_r_v	Standard deviation of proportion of AgNORs in a central position	244
bord_r_v	Standard deviation of the proportion of the AgNORs located in the defined, peripheral zone in the cell nucleus	244
locat_v	Position of the NORs	244
mnrat2_m	Mean ratio between largest AgNOR and total AgNOR area size per cell nucleus in per mille	244

conferences on breast carcinoma. Additionally, in 2009 [1], in this regard, the proliferation index (Ki67 labelling index and/or the histopathological description of the mitosis index) and also gene signatures were discussed.

The determination of the proteins uPA (urokinase-type plasminogen activator) and its counterpart PAI-1 (bio-marker PAI-1 and uPA [2,3]), particularly propagated in Germany, was unable to assert itself internationally. Instead, gene signatures on the basis of "micro array analysis" or the "RT-PCR method" are becoming increasingly established commercially as Oncotype DX [4] or "MammaPrint" [5]. In German-speaking pathology, to ensure independence from the aforesaid commercial suppliers, the Endopredict-Test [6] has been developed. Additionally, by way of genome analysis using DNA micro arrays, subtypes have been defined [7], the

prognostic significance of which was finally highlighted at the 2011 St. Gallen Conference [8].

A number of other research areas concerning prognosis and histological differentiation of breast carcinoma will only be mentioned briefly. Apart from the identification of appropriate gene signatures, a model of human breast cancer progression has been in development for a number of years. While researchers until recently assumed a linear path from flat epithelial atypia (FEA) via atypical ductal hyperplasia (ADH) and DCIS to invasive ductal carcinoma, new findings using transcriptomic and epigenetic technologies are pointing to at least one further molecular genetic pathway [see [9] for a summary of molecular based publications]. A number of review articles on a multitude of prognostic parameters including AgNOR have been published [see [10] for a summary] without yet entering the

Table 2 Evaluation of the case processing in respect of overall survival

Case classes		N	Percent
Cases available for analysis	Event ^a	81	33.2%
	Censored	150	61.5%
	Total	231	94.7%
Unused cases	Cases with missing values	12	4.9%
	Censored cases prior to earliest event in one layer	1	.4%
	Total	13	5.3%
Total		244	100.0%

a. Dependent variable: post-observation (months) with additional data from the cancer register and residents' registration office.

Table 3 Remaining parameters of the Cox Regression in reverse step-by-step (Likelihood Ratio) after Step 11 in regard to overall survival

Parameters	Definition	Significance
pN	Lymph node involvement	.001
G	Tumour grading	.021
normbc_m	Mean value of the corrected number of the AgNORs per cell nucleus	.036
nor_k8	Mean number (percentage) of nuclei contained in 8 AgNORs	.097
cent_r_v	Standard deviation of the proportion of AgNORs in a central position	.022
locat_v	Position of the NORs	.081
mnrat2_m	Mean ratio between largest AgNOR and total AgNOR area size per cell nucleus in per mille	.021

therapy recommendations of the relevant consensus conferences. Nevertheless, women carrying a germline mutation on the BRCA-1 or BRCA-2 gene are accepted into an early recognition program reflecting a risk for not only earlier but more aggressive forms breast cancer [11]. The $\beta 1$ integrin expression is not only correlated to survival, but as a cell adhesion molecule represent a prognosis factor for metastasis that is independent of cell proliferation [12]. Mammaglobin-A and -B are parameters specific to breast carcinoma [13].

Besides the individual imprecision in the prognosis with regard to individual patients, there has been repeated discussion on the inter- and intra-observer variability of the classical, histological prognosis parameters. Moreover, the standardisation of the immune histochemical results is criticised because it involves a semi-quantitative procedure. The results for HER-2/new are given as approximately 20% inaccurate [14]. Also other studies criticised this imprecision [15] and attempted to establish alternative methods of diagnosis [16].

For this reason, we took the opportunity to conduct a long-term analysis in regard to overall survival by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) to objectify the tumour grading in the case of breast carcinoma.

This involves a selective depiction of argyrophilic proteins that are associated with the nucleolus organizer regions. The quantity of the AgNOR particles and/or their surface parameters correlate with the proliferation

activity and hence could constitute a standardised parameter for the tumour grading as prognosis marker.

Research via PubMed (1 February 2012), revealed only 114 hits for the combination of “AgNOR” and “breast cancer” during the years from 1989 to 2011. In the Charité, since the mid-1980s, various “AgNOR” working groups engaged themselves with a variety of different tumour entities also including, for example, breast cancer and its preliminary stages [17](overview)[18-21]. Originally, the AMBA (automatic microscopic image analysis) of the AgNOR promised to obtain more precisely defined information in relation to survival compared with the conventional method of grading in the case of breast cancer.

Therefore, only those AgNOR parameters that in earlier evaluations showed an univariate, significant correlation with overall survival were included in the analysis. The individual AgNOR parameters are described in detail elsewhere [22,23].

Material and method

The evaluation included 244 female patients with an average age of 59.3 years (24–92) with the parameters recorded in Table 1. Of these, 43.4% received a breast-conserving therapy (2.9% without and 40.5% with lymphadenectomy) as well as 56.6% a mastectomy (2.9% without and 53.7% with lymphadenectomy). Whereby 72.5% of the female patients included in this study were hormone receptor positive. The histological samples

Table 4 Evaluation of the case processing in respect of breast cancer specific survival

Case classes		N	Percent
Cases available for analysis	Results ^a	46	18.9%
	Censored	185	75.8%
	Total	231	94.7%
Unused cases	Cases with missing values	12	4.9%
	Censored cases prior to earliest event in one layer	1	.4%
	Total	13	5.3%
Total		244	100.0%

a. Dependent variable: post-observation (months) with additional data from the cancer register and residents' registration office.

Table 5 Remaining parameters of the Cox Regression in reverse step-by-step (Likelihood Ratio) after Step 11 in regard to breast cancer specific survival

Parameters	Definition	Significance
pT	Size of tumour	.026
pN	Lymph node involvement	.000
G	Tumour grading	.056
nor_k1	mean number of nuclei contained in 8 AgNORs	.107
cent_r_v	Standard deviation of the proportion of AgNORs in a central position	.047
locat_v	Position of the NOR's	.011
mnrat2_m	Mean ratio between largest AgNOR and total AgNOR area size per cell nucleus in per mille	.036

originate from female patients who received operative treatment in the surgical clinic of the Charité (now called Campus Mitte) in the years 1989–1997. The selection of the women patients was mainly determined by the existing residual material in the form of paraffin blocks at the Pathological Institute of the Charité. From the original 267 measurements on samples with an invasive mamma carcinoma, 10 women patients with a different malignant tumour and 13 patients with a contralateral mamma carcinoma prior to the period of data registration of the breast examined here, respectively, were excluded.

The characterisation of the histological sections was carried out on the basis of the AMBA/R system. With this software, instead of using the karyometric characterisation level, as was usual before, the histometric characterisation level was used [24]. The detailed

description including illustrations of the AgNOR measurement and the AgNOR features was published in [25].

The post-observation data were obtained through consultations with the patients in the special out-patient surgery of the university. Since this did not include all results (mortalities), these were complemented by mortality data from the combined cancer register of the new Federal States and Berlin as well as by data from the residents' registration office of Berlin. This method led to an overestimation of the cases of death in the Kaplan-Meier survival graph [26]. Hence, the mortality rates are not comparable, but this kind of data collection led to an increase of the events.

Results

The average post-observation of the 244 women patients was 106.6 (0 – 247) months.

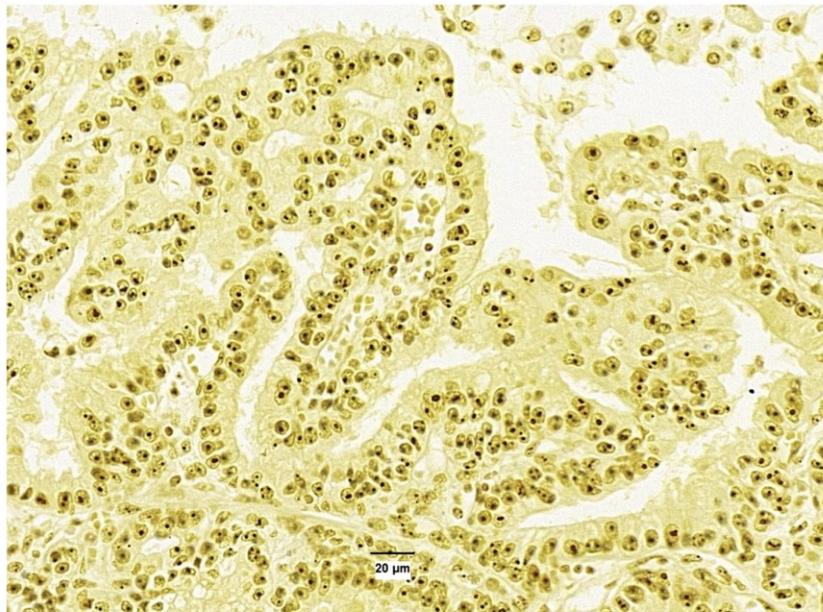


Figure 1 Low variability of size, number and location of AgNORs in cell nucleus.

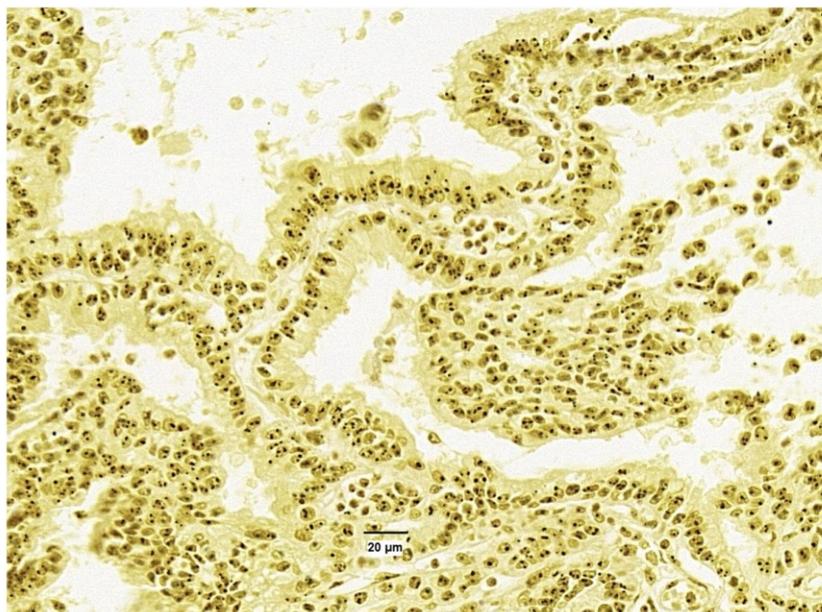


Figure 2 High variability in number, size and location of AgNORs in cell nuclei.

First, the results of the Cox Regression (in reverse, step-by-step) are shown for the parameters in Table 1 in regard to overall survival (Tables 2 and 3) and breast cancer specific survival (Tables 4 and 5).

Combining the AgNOR parameters that were not significant for survival in the Cox model into a few parameters using factor analysis did not produce different results.

Factor analysis of the AgNOR parameters did not yield additional insights. The AgNOR parameters with the higher levels of significance had appropriate weights in the generated factors.

Excluding the five AgNOR parameters remaining in Table 3 from the factor analysis before regressing again did not yield any new significant factors.

To generate possible further studies, new sub-groups have been formed from the existing file. In this is included, in addition to the usual grading, a seven-stage grading (corresponding to the number of points according to Bloom and Richardson in the modification according to Elston and Ellis [27] and the polymorphism as well as the AgNOR parameter “position of the NORs” (locat_v) and the mean ratio between largest AgNOR and total AgNOR area size per cell nucleus in per mille (mnrat2_m). This is illustrated in Figures 1 and 2. The evaluation is again carried out for overall survival (Tables 6 and 7) and breast cancer specific survival (Tables 8 and 9).

Discussion

The evaluation was carried out for overall survival and breast cancer specific survival, respectively, since, on the one hand, long-term overall survival includes therapy-related mortality, as already described in detail in the introduction, and, on the other hand, the cause of death statistics based on the death certificates is regarded as imprecise. To obtain more results, the mortality value is over-rated due to the way in which the data was collected, as analysed in detail elsewhere [26].

The Cox Regression showed that various AgNOR parameters, both in relation to overall survival as well as breast cancer specific survival, possess additional information compared with the routinely determined parameters pT, pN and G.

Table 6 Evaluation of the case processing in respect of overall survival

Case classes		N	Per cent
Cases available for analysis	Results ^a	46	18.9%
	Censored	88	36.1%
	Total	134	54.9%
Unused cases	Cases with missing values	110	45.1%
Total		244	100.0%

a. Dependent variable: post-observation (months) with additional data from the cancer register and residents' registration office.

Table 7 Cox Regression in reverse step-by-step (Likelihood Ratio) in regard to overall survival

Variables in the equation		Significance
Step 1	g	.860
	pH_grad	.636
	polym	.035
	mnrat2_m	.262
	locat_v	.639
Step 2	pH_grad	.490
	polym	.035
	mnrat2_m	.225
	locat_v	.656
Step 3	pH_grad	.463
	polym	.039
	mnrat2_m	.062
Step 4	polym	.001
	mnrat2_m	.045

Other authors describe that the number of AgNORs correlates with tumour-free survival [28] or that the AgNOR analysis represents an additional tool for identifying, in the case of a limit-value HER2 status, further patients that can be considered for a trastuzumab therapy [29]. The AgNOR protein quantity is also said to correlate with the survival rate [30]. There were descriptions of a positive correlation between the AgNOR score and the histological grading [31,32] and/or the number of the AgNORs in relation to the degree of degeneration [33]. It is explained that this correlation is due to the circumstance that the ribosomal biogenesis can be quantified by the morphometric analysis of AgNORs [34]. The growth rate or proliferation activity of a tumour cell depends on the proportion of proliferating cells (growing cell fraction), shown as a percentage of the MIB-1 fraction, and on the cell division rate. The cell division rate correlates with the AgNOR parameters [35]. This could also explain the tendency towards a lower correlation of the mitosis rate or the absolute number of mitoses per 10 brightness fields in relation to the selected AgNOR parameters compared with the pleomorphism. Due to the small number of cases of these parameters, which emerged from

Table 8 Evaluation of the case processing in respect of breast cancer specific survival

Case classes		N	Per cent
Cases available for analysis	Results ^a	28	11.5%
	Censored	106	43.4%
	Total	134	54.9%
Unused cases	Cases with missing values	110	45.1%
	Total	110	45.1%
Total		244	100.0%

a. Dependent variable: post observation (months) with additional data from the cancer register and residents' registration office.

routine data, however, there were no significant correlations. Therefore, this is not shown separately in the results section.

The majority of the citations made here by other working groups represent the results of recording the AgNOR of cytological samples in the case of a flow cytometry or of the recorded percentage of a defined area of a histological slide.

In the case of breast cancer, it is not a matter of a homogeneous accumulation of tumour cells as, for example, in the case of urinary bladder cancer, but rather involves up to 7 different cell types located in the area of the tumour. Hence, in the application of AMBA/R, a semi-automatic method was used, whereby the cells to be included in the evaluation were initially marked manually. This perhaps explains the somewhat better correlation.

Conclusions

There is a strong correlation between survival and selected AgNOR parameters. These could replace the conventional grading as the standard measure for the mitosis rate together with the pleomorphism level. This, however, is so far only a hypothesis generated by the study, which would have to be confirmed by an investigation with a larger number of cases. However, with the AMBA/R system applied here, the relatively high time consumption is disadvantageous. In view of the development in the field of virtual microscopy (VM), one should consider a new implementation of AgNOR quantification. In modern VM systems it is possible to analyse many more cell nuclei in a much shorter time.

Table 9 Cox Regression in reverse step-by-step (Likelihood Ratio) in regard to breast cancer specific survival

Step and feature	Significance	
Step 1	g	.695
	pH_grad	.398
	polym	.045
	mnrat2_m	.854
	locat_v	.217
Step 2	g	.717
	pH_grad	.410
	polym	.045
Step 3	locat_v	.179
	pH_grad	.289
	polym	.047
Step 4	locat_v	.178
	polym	.001
Step 5	locat_v	.132
	polym	.002

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of scientific results and accompanying histological images based on paraffin blocks.

Competing interests

There are no competing interests of the authors.

Authors' contributions

All clinical parts have been performed by K-JW. This includes general study design, diagnostics, patient management and data collection. Image analysis and AgNOR quantification was done by PH. JB was responsible for the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹Clinic for Gynaecology – Breast Center, Berlin, Germany. ²Comprehensive Cancer Center Charité, Berlin, Germany. ³Institute of Pathology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charité-Platz 1, 10117, Berlin, Germany.

Received: 28 November 2012 Accepted: 26 March 2013

Published: 8 April 2013

References

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members: **Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009.** *Ann Oncol* 2009, **20**:1319–1329.
2. Schmitt M, Goretzki L, Jänicke F, Calvete J, Eulitz M, Kobayashi H, Chucholowski N, Graeff H: **Biological and clinical relevance of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) in breast cancer.** *Biomed Biochim Acta* 1991, **50**:731–741.
3. Schmitt M, Harbeck N, Brünner N, Jänicke F, Meisner C, Mühlenweg B, Jansen H, Dorn J, Nitz U, Kantelhardt EJ, Thomssen C: **Cancer therapy trials employing level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1.** *Expert Rev Mol Diagn* 2011, **11**:617–634.
4. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, Watson D, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N: **Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20.** *J Clin Oncol* 2010, **28**:1677–1683.
5. van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF: **Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker.** *J Clin Oncol* 2005, **23**:1631–1635.
6. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelida P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schrotz W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M, EP Investigators: **A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors.** *Clin Cancer Res* 2011, **17**:6012–6020.
7. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D: **Molecular portraits of human breast tumours.** *Nature* 2000, **406**:747–752.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members: **Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.** *Ann Oncol* 2011, **22**:1736–1747.
9. Bombonati A, Sgroi DC: **The molecular pathology of breast cancer progression.** *J Pathol* 2011, **223**:307–317.
10. Elzagheid A, Kuoppio T, Pyrhönen S, Collan Y: **Lymph node status as a guide to selection of available prognostic markers in breast cancer: the clinical practice of the future?** *Diagn Pathol* 2006, **1**:41.
11. Zhang Q, Zhang Q, Cong H, Zhang X: **The ectopic expression of BRCA1 is associated with genesis, progression, and prognosis of breast cancer in young patients.** *Diagn Pathol* 2012, **7**:181.
12. dos Santos PB, Zanetti JS, Ribeiro-Silva A, Beltrão EI: **Beta 1 integrin predicts survival in breast cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study.** *Diagn Pathol* 2012, **7**:104.
13. MariadelasMercedes N, Fernando P, Florencia P, Néstor L, Hugo K, Silvana N, Alejandro G, Alejandra A, Boris E, Denninghoff VC, Miembro de la Carrera de Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET): **Immunohistochemical characterization of neoplastic cells of breast origin.** *Diagn Pathol* 2012, **7**:73.
14. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF, American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists: **American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer.** *J Clin Oncol* 2007, **25**:118–145.
15. Noske A, Loibl S, Darb-Esfahani S, Roller M, Kronenwett R, Müller BM, Steffen J, von Toerne C, Wirtz R, Baumann I, Hoffmann G, Heinrich G, Grasshoff ST, Ulmer HU, Denkert C, von Minckwitz G: **Comparison of different approaches for assessment of HER2 expression on protein and mRNA level: prediction of chemotherapy response in the neoadjuvant GeparTrio trial (NCT00544765).** *Breast Cancer Res Treat.* 2011, **126**:109–117.
16. Hiroaki N, Kelly BD, Padilla M, Nikolaus W, Brunhoeber P, Bai I, Singh S, Ranger-Moore J, Bieniarz C, Hitoshi T, Grogan TM: **A gene-protein assay for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): brightfield tricolor visualization of HER2 protein, the HER2 gene, and chromosome 17 centromere (CEN17) in formalin-fixed, paraffin-embedded breast cancer tissue sections.** *Diagn Pathol* 2012, **7**:60.
17. Guski H, Hufnagl P, Freitag A, Winzer K-J: **Automatisierte Mikroskopbildanalyse und Prognose von Präneoplasien und Karzinomen der Brustdrüse.** *Gegenbau's morphol Jahrb* 1989, **135**:39–53.
18. Guski H, Winzer K-J, Hufnagl P, Wolf G, Reichert S: **Automated grading in breast cancer by image analysis of histological sections.** *Acta Stereol* 1990, **9**:259–270.
19. Guski H, Winzer K-J, Seidenfaden U, Hufnagl P, Wolf G: **Häufigkeitsverteilung, mikroskopische Bildanalyse und Grading des Mammakarzinoms.** *Zentralbl Pathol* 1991, **137**:249–255.
20. Guski H, Hufnagl P, Kaufmann O, Krause K, Winzer K-J: **AgNOR Analysis of atypical ductal hyperplasia and intraductal carcinoma of the breast.** *Anal Quant Cytol Histol* 2000, **22**:206–212.
21. Günther L, Hufnagl P, Winzer K-J, Guski H: **Different proliferation patterns in breast cancer: AgNOR measurements in ER-negative and ER-positive tumor cells.** *Anal Cell Pathol* 2000, **20**:155–162.
22. Hufnagl P, Guski H, Schulz HJ: **Measuring of AgNORs using image analysis.** *Zentralbl Pathol* 1994, **140**:31–35.
23. Günther L, Hufnagl P: **Technique and feasibility of a dual staining method for estrogen receptors and AgNORs.** *Anal Cell Pathol* 2000, **20**:151–154.
24. Hufnagl P, Wenzelides K: **Methoden der Charakterisierung histologischer Schnittpräparate auf der Basis des AMBA/R-Systems.** *Gegenbau's Morphol Jahrb* 1989, **135**:33–38.
25. Hufnagl P, Beil M, Wenzelides K, Martin H: **Die Vermessung der Anzahl, Größe und Lage von AgNORs in histologischen Schnitten von Astrozytomen.** *Zentralbl Pathol* 1991, **137**:493–497.
26. Winzer K-J, Bellach J: **Wertigkeit der routinemäßig erfassten Nachsorgetaten bei Brustkrebspatientinnen.** *Zentbl Chir* 2010, **153**:257–261.
27. Elston CW, Ellis IO: **Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.** *Histopathology* 1991, **19**:403–410.
28. Abboud P, Lorenzato M, Joly D, Quereux C, Birembaut P, Ploton D: **Prognostic value of a proliferation index including MIB1 and argyrophilic nucleolar organizer regions proteins in node-negative breast cancer.** *Am J Obstet Gynecol* 2008, **199**:1–7.
29. Bánkfalvi A, Giuffrè G, Ofner D, Diallo R, Poremba C, Buchwalow IB, Barresi V, Böcker W, Tuccari G: **Relationship between HER2 status and proliferation rate in breast cancer assessed by immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridisation and standardised AgNOR analysis.** *Int J Oncol* 2003, **23**:1285–1292.
30. Ceccarelli C, Trerè D, Santini D, Taffurelli M, Chieco P, Derenzini M: **AgNORs in breast tumours.** *Micron* 2000, **31**:143–149.

31. Kesari AL, Chellam VG, Nair PP, Madhavan J, Nair P, Nair MK, Pillai MR: **Tumor proliferative fraction in infiltrating duct carcinoma.** *Gen Diagn Pathol* 1997, **143**:219–224.
32. Sinha SK, Singh UR, Bhatia A, Gupta S: **Cytomorphological features, AgNOR counts and c-erb B-2 in carcinoma breast.** *J Indian Med Assoc* 1998, **96**:71–76.
33. Krüger S, Fahrenkrog T, Müller H: **Proliferative and apoptotic activity in lobular breast carcinoma.** *Int J Mol Med* 1999, **4**:171–174.
34. Treré D, Ceccarelli C, Montanaro L, Tosti E, Derenzini M: **Nucleolar size and activity are related to pRb and p53 status in human breast cancer.** Anonymous. *J Histochem Cytochem* 2004, **52**:1601–1607.
35. Treré D, Ceccarelli C, Migaldi M, Santini D, Taffurelli M, Tosti E, Chieco P, Derenzini M: **Cell proliferation in breast cancer is a major determinant of clinical outcome in node-positive but not in node-negative patients.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006, **14**:314–323.

doi:10.1186/1746-1596-8-56

Cite this article as: Winzer et al.: Long-term analysis to objectify the tumour grading by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) in the case of breast carcinoma. *Diagnostic Pathology* 2013 **8**:56.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



2.2.2.2. CD24

Literatur: Winzer KJ, Bellach J, Kristiansen G: Long-Term Analysis of Ab-2 (Clone SN3b) Immunoreactivity as a Prognostic Factor in Breast Carcinoma. Breast Care 2015; 10: 273-276

Die CD24 Expression wurde bei verschiedenen soliden Tumoren als ein signifikanter prognostischer Faktor beschrieben. Die meisten der Studien verwendeten den Ab-2 antibody (clone SN3b), der jedoch nicht das CD24 Protein selbst detektiert, sondern ein CD24 assoziiertes Carbohydrat. Obwohl dessen biologische Identität unklar war, besteht eine prognostische Bedeutung. Diese wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits 2003 beschrieben [15]. Jedoch konnte die Heidelberger Gruppe, die den monoklonalen Antikörper SWA11 benutzte und der das CD 24 Protein selbst detektiert, diese prognostische Relevanz nicht nachvollziehen. In einer gemeinsamen Arbeit wurden diese unterschiedlichen Ergebnisse der Arbeitsgruppen nochmals an einem gemeinsamen Patientengut evaluiert [16].

Schließlich wurde am Patientengut der Charité unter Benutzung der erhobenen Daten eine Langzeitanalyse durchgeführt. Von den durchgeführten SN3b - Bestimmungen im Institut für Pathologie der Charité wurden 139 Fälle bei Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom identifiziert, die an der Klinik für Chirurgie am Campus Mitte der Charité operiert worden waren. Von diesen Patientinnen hatten zwei vorher oder gleichzeitig ein anderes Malignom, weshalb diese beiden Patientinnen von der Analyse ausgeschlossen wurden. Die fünf Patientinnen, die im weiteren Verlauf einen anderen malignen Tumor entwickelten, verblieben aber in der Analyse. Ebenfalls ausgeschlossen wurden weitere vier Patientinnen, bei denen vor dem untersuchten Mammakarzinom bereits ein kontralaterales Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Nicht ausgeschlossen wurden aber die vier Patientinnen mit einem simultan aufgetretenen kontralateralen Mammakarzinom und die sieben Patientinnen, die zu einem späteren Zeitpunkt ein kontralaterales Mammakarzinom entwickelten. So verblieben 133 Fälle für die Auswertung. Davon waren 127 M0-Fälle und sechs M1-Fälle. Ausgewertet wurde das Gesamtüberleben bis zum Stichtag 30.06.2007 nach durchschnittlich 96,1 Monaten. Bei der zytoplasmatischen Färbeintensivität von CD 24 wurde in negativ (0), schwach positiv (1+), gemäßigt positiv (2+) oder stark positiv (3+) unterschieden.

Es besteht für CD 24 (Ab-2/clone SN3b) eine signifikante Korrelation zum Lymphknotenstatus wie auch zum Gesamtüberleben. Die zytoplasmatische Färbeintensivität von CD 24 ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Dies gilt auch für lymphknotennegative Karzinome und könnte so die axilläre Dissektion relativieren.

Long-Term Analysis of Ab-2 (Clone SN3b) Immunoreactivity as a Prognostic Factor in Breast Carcinoma

Klaus-Jürgen Winzer^a Joachim Bellach^b Glen Kristiansen^c

^aBreast Cancer Centre, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany;

^bComprehensive Cancer Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany;

^cInstitute of Pathology, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Germany

Keywords

Breast cancer · Prognostic factor · Ab-2 (clone SN3b) · CD24, Survival

Summary

Background: CD24 expression has been described as a significant prognostic factor in multiple solid tumours. Most of these studies have, however, been undertaken using the Ab-2 antibody (clone SN3b), which detects a CD24-associated carbohydrate, and not the CD24 protein itself. Although its biological identity remains unclear, its prognostic significance means that detection of this carbohydrate may, nonetheless, be clinically relevant. **Methods:** 133 breast carcinomas were selected (pT1–2 pN0–2 M0, no secondary carcinoma, no contralateral carcinoma) from a previous SN3b expression study on a larger cohort of breast carcinomas. After updating data on follow-up observations, we carried out univariate and multivariate analysis of the prognostic significance of SN3b for total and breast cancer-specific survival. **Results:** A statistically significant correlation between cytoplasmic SN3b immunoreactivity and positive node status was found. Cytoplasmic SN3b also has node status-independent prognostic significance. Total survival exhibits a statistically significant dependency on cytoplasmic SN3b even for pN0 cases. **Conclusion:** The independent prognostic value of CD24 as detected by Ab-2/clone SN3b could replace the diagnostic axillary dissection in breast carcinoma patients if this was confirmed in further studies. Also, clarifying the exact epitope of this interesting antibody is more than warranted.

Introduction

In 2003, our group established that overexpression of CD24 in invasive breast carcinoma is prognostically unfavourable [1]. Our initial study used the monoclonal CD24 antibody Ab-2 (clone SN3b, Neomarkers (Fremont, CA, USA)), which was technically very robust and subsequently employed by innumerable groups to detect CD24, even though its precise epitope was – and still is – elusive. In a later study [2], we compared the CD24 immunoreactivity patterns of clone SN3b with those of clone SWA11, which have been well characterised as specific for the CD24 protein core. This comparison revealed only a partial overlap between both antibodies. It is probable that clone SN3b detects sialic acid on O-linked glycans, which can also occur independently of the CD24 protein backbone. This implies that mAb SN3b is not strictly a CD24-specific antibody, which explains discrepancies with other studies, although it presumably accounts for the major component of ‘CD24’ immunoreactivity. This is even more of interest since SWA11 failed to show a statistically significant prognostic value, although a weak positive trend was discernible.

Our original study published in 2003 had several minor shortcomings. First, it encompassed patients from different clinics who had been diagnosed at the pathology institute of the Charité; secondly, it was based on patient data covering an average follow-up observation period of only 65 months (5–129 months); and thirdly, it lacked access to additional information on secondary tumours, etc. The acquisition of markedly prolonged follow-up data and additional patient information prompted us to reanalyse the original CD24/SN3b expression data of the patients from a single centre (Breast Cancer Centre Charité).

KARGER

Fax +49 761 4 52 07 14
Information@Karger.com
www.karger.com

© 2015 S. Karger GmbH, Freiburg
1661–3791/15/0000–0000\$39.50/0

Accessible online at:
www.karger.com/brc

Dr. Klaus-Jürgen Winzer
Breast Cancer Centre
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité-Platz 1, 10117 Berlin, Germany
klaus-juergen.winzer@charite.de

Patients and Methods

Patients

From our previous study, we identified 139 cases with primary breast carcinoma. These had undergone surgery in the surgical unit on the central Charité campus and were diagnosed at the Institute of Pathology of the Charité. 2 of these cases had other previous or concurrent malignancies and were therefore excluded from the analysis. 5 patients who subsequently developed other malignant tumours remained in the analysis. A further 4 patients who had previously been diagnosed with a contralateral breast carcinoma prior to the breast carcinoma under investigation were also excluded from the study. 4 patients who developed a simultaneous (i.e. within 6 months) contralateral breast carcinoma and 7 patients who subsequently developed a contralateral breast carcinoma were not excluded from the study. In total, 133 cases remained in the analysis. Of these, 127 cases were M0 and 6 cases were M1.

Follow-Up Data

Total survival up to a cut-off date of 30.06.2007 was analysed. The death rates of a previously published analysis of all patients between 1984 and 1998 were underestimated since they were exclusively based on follow-up data from a single clinical tumour register that contained data established solely on further consultations with patients. These data were, therefore, supplemented with data on survival times from the Joint Cancer Register of the States of Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-West Pomerania, Saxony-Anhalt and the Free States of Saxony and Thuringia (GKR) and from the Berlin Resident Registration Office [3].

Since no data on continued survival were available from the resident registration offices in the other German states, in particular those in the former East Germany, the number of deaths of patients from these states was weighted more heavily despite the identical recording period. This is because data from other resident registration offices, if they had been available, would have supplemented data from the clinical register prior to the cut-off date for the analysis for those patients who were no longer attending hospital consultations.

Immunohistochemistry

CD24 immunostaining was conducted as described previously [1]. Briefly, freshly cut paraffin sections were dewaxed with xylene and gradually hydrated. Antigen retrieval was achieved by pressure cooking in 0.01 M citrate buffer for 5 min. The primary CD24 antibody (clone SN3b; Neomarkers, Fremont, USA) was diluted 1:100 and incubated at room temperature for 2 h. The conventional labelled streptavidin-biotin method was used for detection with alkaline phosphatase as the reporting enzyme and chromogenic development with Fast-Red. Finally, the slides were briefly counterstained and mounted.

In the initial study we kept our scoring system of the CD24 staining as simple as possible to enhance the reproducibility of our findings in future studies [1]. We evaluated the membranous and the cytoplasmic staining intensity of CD24 separately and scored the staining intensity as negative (0), or weakly (1+), moderately (2+) or strongly (3+) positive.

Table 1. Association of CD24 (clone SN3b) with clinicopathological parameters

Characteristic	CD24/SN3b cytoplasmic				Approx. significance ^a
	0	1	2	3	
pT					
pT1	22	30	24	10	0.256
pT2	6	17	12	7	
pT3	1	0	0	1	
pT4	1	0	2	0	
pN					
pN0	21	21	15	7	0.013
pN1	8	21	20	8	
pN2	1	5	3	3	
Histological grade					
G1	13	14	10	5	0.366
G2	14	21	20	10	
G3	3	10	5	2	
Oestrogen receptor					
Negative	5	18	11	8	0.126
Positive	24	28	27	9	

^aOrdinal by ordinal gamma

Table 2. Univariate Cox regression for single prognostic parameters (overall survival)

Prognostic parameter	Statistical significance	For the analysis:			Exp(B)
		Cases with missing data	Censored cases before the earliest event in a stratum	Available deaths	
pT	0.007	0	3	40	1.569
pN	0.002	0	3	39	2.208
G	0.014	6	3	37	1.765
ER	0.082	3	3	38	0.566
CD24/SN3b	0.003	0	3	40	1.661

ER = oestrogen receptor, Exp(B) = hazard ratio.

Results

The mean observation period was 96.1 months (minimum 1 month, maximum 192 months). Follow-up data received from the clinical cancer registry were supplemented with data from Berlin Resident Registration Office records and the cancer registry of the new federal states of Germany (GKR). In total, 40 deaths were recorded. Because the first event (death) occurred after 6 months, 2 cases for which the follow-up period was only 1 month and 1 case for which it was 5 months were discarded, leaving 130 patients in our analysis. Due to missing data the number of cases analysed for some individual parameters was lower.

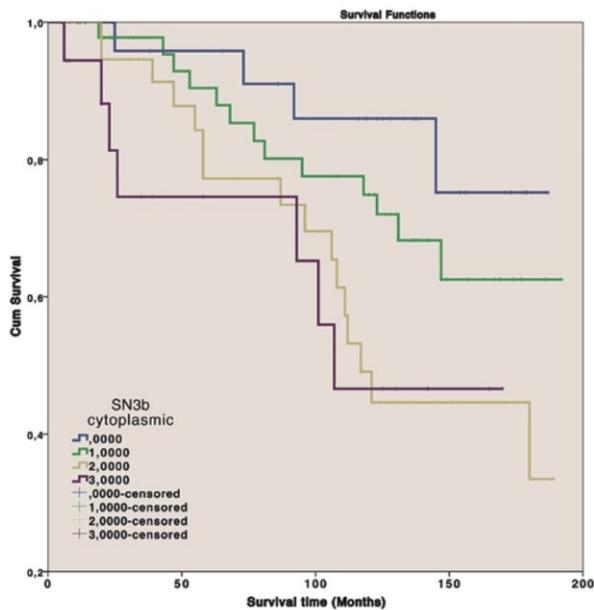


Fig. 1. Survival times from the Joint Cancer Register of the federal states of Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-West Pomerania, Saxony-Anhalt, the free states of Saxony and Thuringia (GKR) and from the Berlin resident registration office.

We found a significant association of CD24 expression with a positive nodal status (table 1). This association between pN and cytoplasmic SN3b was further tested using the gamma statistics, which is suitable for analysing associations between ordinal-scaled variables. The corresponding cross-table (table 1) showed a positive association between cytoplasmic SN3b and pN. A gamma test for no association between cytoplasmic SN3b and pN (gamma test) was rejected with a significance level of $p = 0.013$.

Survival Analyses

We conducted a univariate Cox regression to determine the prognostic value for overall survival of CD24 and the standard prognostic parameters (pT, pN, G and oestrogen receptor) (table 2). The prognostic significance of CD24/SN3b was further confirmed in a Kaplan Meier analysis (fig. 1; $p = 0.023$ (log rank test)).

To approach a multivariate setting, backward stepwise (Wald) Cox regression analysis using the above prognostic parameters was employed: of the 130 cases, 15 were omitted due to missing data, leaving 115 cases and 34 events. In the resulting model, cytoplasmic CD24/SN3b immunoreactivity was the strongest independent prognostic parameter (table 3).

Despite the small number of cases, we considered it of interest to examine total survival time as a function of cytoplasmic SN3b for pN0 cases only (table 4). As with the above calculations, 60 cases (64 minus 2 cases censored before the earliest event in the stratum and 2 cases with missing values) with 12 deaths were included in the calculation, which yielded a significance of $p = 0.045$

Table 3. Multivariate Cox regression of CD24 expression and clinicopathological parameters – overall survival

		Sig.	Exp(B)
Step 1	pT	0.171	1.340
	pN	0.134	1.642
	G	0.061	1.625
	ER	0.895	0.952
Step 2	CD24/SN3bc	0.007	1.688
	pT	0.172	1.334
	pN	0.120	1.656
	G	0.041	1.644
Step 3	CD24/SN3bc	0.007	1.691
	pN	0.035	1.866
	G	0.051	1.621
	CD24/SN3bc	0.007	1.693

Table 4. Multivariate

Cox regression of CD24/SN3b expression and clinicopathological parameters (pN0) – overall survival

		Sig.	Exp(B)
Step 1	pT	0.170	4.728
	G	0.827	0.888
	ER	0.108	0.338
Step 2	SN3b-cytoplasmic	0.031	1.899
	pt	0.171	4.678
	ER	0.091	0.361
Step 3	SN3b-cytoplasmic	0.032	1.894
	ER	0.067	0.338
	SN3b-cytoplasmic	0.045	1.779

(backwards stepwise Cox regression). The same calculation for all pT1pN0 cases shows that the number of cases remains too small (data not shown).

Discussion

Our reanalysis revealed that cytoplasmic CD24/SN3b immunoreactivity is found to improve the prognostic accuracy further in terms of breast cancer-specific survival, even compared to nodal status. We are well aware that calculating breast cancer-specific survival is controversial due to diagnostic uncertainty in death statistics – as a result, for example, of death certificates not always being filled out correctly [4–6] or of treatment-induced premature deaths not directly caused by breast cancer. For this reason we deliberately used overall patient survival times. The results for the pN0 cases appear to support the validity of this method.

The increase in events detected using our data collection methodology of incorporating data from additional cancer registries is beneficial for this comparative analysis. Although the appropriateness of the Kaplan-Meier method can be questioned in cohorts with complex follow-up compositions like ours [3], we have still utilized this widely applied technique for approximation and the subsequent Cox analyses confirmed the prognostic value of CD24/SN3b. These results for cytoplasmic CD24/SN3b are even more interesting in light of recent data that led to discussions on the value of axillary lymph node dissection in cases in which several sentinel

lymph nodes (up to 2) are positive [7–9]. This could imply that the quantity of lymph node involvement would no longer be available as a prognostic factor.

Unfortunately, the number of cases in this study is too low to identify putative pT1pN0 cases by an evaluation of cytoplasmic CD24/SN3b. If this were possible, it would identify a subgroup of small tumours with no lymph node involvement that still have a poor prognosis. In addition, currently the idea that local lymph node dissection is not significant for further survival is under considerable discussion [10].

Clearly, a much larger study of well-characterized breast cancer cases is not only warranted but also urgently needed to elucidate the promising prognostic value of SN3b immunoreactivity, ideally in direct comparison to an antibody that recognizes the CD24 protein core (e.g. SWA11). CD24 began to attract the attention of can-

cer researchers a decade ago. It is overexpressed in the majority of human carcinomas and is often associated with a poorer prognosis [11]. Many of these studies were carried out with the SN3b antibody; therefore, it is time to investigate and annotate the SN3b epitope to understand its tumour-biological functions.

In conclusion, CD24/Ab-2 (clone SN3b) immunoreactivity is a strong prognostic factor in node-negative primary breast carcinomas and provides useful information supplementing that obtained from lymph node involvement.

Disclosure Statement

We declare that we have no conflict of interest.

References

- 1 Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, et al.: CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:4906–4913.
- 2 Kristiansen G, Machado E, Bretz N, et al.: Molecular and clinical dissection of CD24 antibody specificity by a comprehensive comparative analysis. *Lab Invest* 2010;90:1102–1116.
- 3 Winzer KJ, Bellach J: Wertigkeit der routinemäßig erfassten Nachsorgedaten bei Brustkrebspatientinnen. *Zentralbl Chir* 2010;135:257–261.
- 4 Modelmog D: Todesursachen sowie Häufigkeit pathologisch-anatomischer Befundkomplexe und Diagnosen einer mittelgroßen Stadt bei fast 100 prozentiger Obduktionsquote – Eine Obduktionsanalyse unter Einbeziehung histologischer Untersuchungen zum gegenwärtigen Stellenwert der Pathologie (Görlitzer Studie 1986/ 1987). Egelsbach, Köln, New York: Hansel-Hohenhausen; 1993.
- 5 Modelmog D, Rahlenbeck S, Trichopoulos D: Accuracy of death certificates: A population-based, complete-coverage, one-year autopsy study in East Germany. *Cancer Causes Control* 1992;3:541–546.
- 6 Jahn I, Jöckel K-H, Bocter N, Müller W: Studie zur Verbesserung der Validität und Reliabilität der amtlichen Todesursachenstatistik. Band 52, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft; 1995.
- 7 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–575.
- 8 Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al.: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426–432.
- 9 Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA: Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 2011;29:4479–4481.
- 10 Engel J, Emery RT, Hölzel D: Positive lymph nodes do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:235–246.
- 11 Kristiansen G, Sammar M, Altevogt P: Tumour biological aspects of CD24, a mucin-like adhesion molecule. *J Mol Histol* 2004;35:255–262.

2.2.3. In multizentrische Studien eingegangene selektierte Patientendatensätze

Literatur: Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, Schumacher M; German Breast Cancer Study Group (GBSG). 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

Im Jahr 1991 begann eine multizentrische prospektiv randomisierte Studie durch die German Breast Cancer Study Group (GBSG), die die Wertigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie und/oder einer antihormonellen Therapie mit Tamoxifen für Patientinnen mit einem geringen Risiko für einen Tumorrückfall untersuchte. Um beide Fragestellungen bearbeiten zu können, wurde ein 2x2-faktorielles Design verwendet und daher innerhalb von folgenden Gruppen randomisiert: Gruppe 1 – brusterhaltende Operation (BCS), Gruppe 2 – BCS plus Strahlentherapie, Gruppe 3 – BCS plus Tamoxifen (30 mg/d über 2 Jahre), Gruppe 4 – BCS plus Strahlentherapie plus Tamoxifen. Das geringe Rezidivrisiko wurde definiert als primäres Mammakarzinom pT1 pN0 M0 G1-2 R0 V0 L0 bei Patientinnen mit einem Alter zwischen 45 und 75 Jahren. Zusätzlich mussten ein extensives intraduktales Karzinom ausgeschlossen, der tumorfreie Rand mindestens 2 mm betragen und der Östrogen- oder Progesteronrezeptor positiv (≥ 10 fmol/mg) sein.

Von den zwischen 1991 und 1998 361 randomisierten Patientinnen verblieben nach dem Ausschluss von sieben Zentren mit 14 Patientinnen 347 Patientinnen aus 26 Institutionen für die intention-to-treat Analysen. Eine erste Auswertung war bereits mit einem follow-up von 5,9 Jahren publiziert worden. Diese letzte Auswertung hatte ein durchschnittliches follow-up von über 10 Jahren. Nachteilig war, dass das ursprüngliche Rekrutierungsziel von 700 Patientinnen nicht erreicht wurde, weshalb eine 10- statt einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit angestrebt wurde.

Die Rate der Lokalrezidive war bei den nur operierten Patientinnen höher als in den drei anderen Gruppen. Keine signifikante Differenz bestand zwischen den vier Gruppen hinsichtlich des Fernmetastasen-freien Überlebens (DDFS). Für eine weitere statistische Aussage der drei adjuvant behandelten Gruppen untereinander war die Power auf Grund der Fallzahl zu gering. Wegen der zunehmend schleppenden Rekrutierung wurde die Studie damals abgebrochen. Die aktuellen Leitlinien empfahlen zwischenzeitlich bei allen hormonrezeptor-positiven Karzinomen die adjuvanten Therapie mit Tamoxifen und zudem in einer Dosierung von nur 20

mg/d aber über 5 Jahre. Trotzdem ging die Studie in die aktuellen Empfehlungen der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group ein, worauf in der Diskussion eingegangen wird.

Literatur: Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, Schumacher M; German Breast Cancer Study Group (GBSG). 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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.10.007>

2.3. Arbeiten zur Datenqualität in verschiedenen klinischen Registern

2.3.1. Datenübernahme aus dem Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen bzw. dem Einwohnermeldeamt

Literatur: Winzer K-J, Bellach J: Wertigkeit der routinemäßig erfassten Nachsorgedaten bei Brustkrebspatientinnen. Zentbl Chir 153 (2010) 257-261

In die aktuellen Leitlinien gehen oft nur die Ergebnisse von prospektiv randomisierten Studien ein. Patientinnen, die nicht Leitlinien-gerecht behandelt werden oder sich der Therapie verweigern, werden nicht berücksichtigt. Klinische Krebsregister können diese Populationen total oder unter Umständen abgestuft je nach Vervollständigung der Leitlinien-gerechten Therapie besser abbilden.

In einer Vorabauswertung der bereits im Kapitel 2.1. vorgestellte 2062 Patientinnen, die zwischen dem 1.1.1984 und dem 31.12.1998 behandelt wurden, sollte das Gesamtüberleben und das brustkrebsspezifische Überleben unter stufenweiser Hinzuziehung aller bis zum 1.7.2007 bekannten Nachsorgedaten unterschiedlicher Provenienz untersucht werden. Dabei wurde weder die erhaltene Therapie noch das Tumorstadium oder Mehrfachtumoren berücksichtigt. Es ging allein um die Datenqualität je nach Hinzuziehung zusätzlicher Informationen. Die Patientinnen waren zwischen 1892 und 1972 geboren und zum Zeitpunkt der Aufnahme in diese Datei zwischen 21 und 93 Jahre alt. Neben der klinikinterne Erfassung (Gruppe 1) wurden jeweils neue Informationsquellen, die die eigentlich schon zensierten Fälle ergänzten, hinzugefügt, wodurch es zu Über- oder Unterschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit kam. Gruppe 2 entsprach der Gruppe 1 plus der Sterbedaten im gemeinsamen Krebsregister der neuen Bundesländer und Berlin. Bei der Gruppe 3 kamen zusätzlich fehlende Sterbedaten und Überlebensdaten aus den Einwohnermeldeämtern des Landes Berlin hinzu. Die Gruppe 4 beinhaltet die Sterbedaten der Gruppe 3, während die Nachbeobachtungszeit bei allen nicht Verstorbenen auf dem 1.7.2007 festgelegt wurde. So ergab sich eine mittlere Nachbeobachtungszeit für die Gruppe 1 von 68,6 Monaten, für die Gruppe 2 von 78,3 Monaten, für die Gruppe 3 von 95,2 Monate und für die Gruppe 4 von 138,3 Monaten. Die zusätzlichen Todes-Daten aus den Krebsregistern senkte die Überlebenskurve wie erwartet stark ab, während die Überlebenskurve der Gruppe 3 wieder günstiger erscheint und von der Gruppe 4 noch übertroffen wird, aber keine Gruppe erreicht die Überlebenskurve

der Gruppe 1. Derartige unvollständige Datenbanken sind trotz des systematischen Fehlers für die klinische Relevanz von Prognosefaktoren oder für Therapievergleiche aber nicht für ein Benchmarking verwertbar.

Winzer K-J, Bellach J: Wertigkeit der routinemäßig erfassten Nachsorgedaten bei Brustkrebspatientinnen. Zentbl Chir 153 (2010) 257-261
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1247381>

2.3.2. Verpflichtende Qualitätssicherung in Deutschland

Literatur: Winzer K-J, Schleiz W, Reiter A: Operative axilläre Diagnostik beim DCIS – Sonderauswertung der BQS-Daten 2008. Senologie 2010; 7: 218-222

Der Erstautor dieser Publikation war zum Zeitpunkt deren Erstellung Mitglied der Bundesfachgruppe Mammachirurgie der damals für die externe Qualitätssicherung zuständigen BQS (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH). Es wurde damals diskutiert, ob beim stanziotisch gesicherten intraduktalen Karzinom (DCIS) überhaupt eine axilläre Diagnostik in Form einer axillären Lymphknotendissektion (ALND) oder einer Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) durchgeführt werden müsste. Der Hintergrund dieser Diskussion ergab sich aus der Tatsache, dass sich bei der definitiven Operation ein Anteil der DCIS als invasive Karzinome herausstellte und dann die Kenntnis des Lymphknotenstatus für die Art der weiteren systemischen Therapie notwendig war. Es bot sich daher außerhalb des eigentlich auszuwertenden Qualitätsindikators „Möglichst wenige Patientinnen mit primärer Axilladissektion bei DCIS“ an, diese Fragestellung auf Grund der bereits 2008 erfassten 7128 DCIS-Datensätze auszuwerten. Dabei erwies sich als vorteilhaft, dass 2007 der Aufbau des Datensatzes verändert wurde, indem bei mehrzeitigem Operieren diese zu einem Vorgang zusammengefasst wurden.

Folgende Fragestellungen wurden in der Publikation aufgeworfen: "Wie sieht die Versorgungssituation bei der operativen axillären Diagnostik beim präoperativ histologisch gesicherten DCIS aus?" „Wie hoch ist die Rate an metastatischem Lymphknotenbefall unter den derzeitigen diagnostischen und operativen Bedingungen beim reinen DCIS nach histologischem Befund?“ Als Nebeneffekt wird die Datenqualität diskutiert.

Zwischen 20,40 und 25,57% aller stanziotisch gesicherten DCIS zeigten im Operationspräparat invasive Herde. Bei mindestens 17,51% dieser diagnostizierten Karzinome ergaben sich axilläre Lymphknotenmetastasen. Eine nicht indizierte ALND beim reinen DCIS wurde zwischen 4,27% und 2,21% gefunden, während bei 64,4% auf eine axilläre Diagnostik verzichtet wurde. 33,10% der Fälle hatten keine präoperative Sicherung, so dass sie nicht in die Auswertung der speziellen Fragestellung einbezogen werden konnten.

In Kenntnis der Auswertung der Datensätze muss man von einer bestimmten Anzahl an Eingabe- bzw. Software-Fehlern ausgehen. Daher konnten korrekterweise auch nur „von ...bis“-Bereiche angegeben werden. Aus heutiger Sicht ist dies erstaunlich, da das BQS-Verfahren seit Jahren eingeführt war und über den „Gemeinsamen Bundesausschuss“ staatlich

reglementiert wurde. Jedoch werden oft nur die auswertungsrelevanten Datensätze für die vorgegebenen Qualitätsindikatoren klinikintern mittels spezieller Software überprüft.

Winzer K-J, Schleiz W, Reiter A: Operative axilläre Diagnostik beim DCIS –
Sonderauswertung der BQS-Daten 2008. Senologie 2010; 7: 218-222
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1247429>

3. Diskussion

In der Diskussion wird darauf eingegangen, worauf bei der Erstellung klinischer Krebsregister aus der Sicht des Autors geachtet werden sollte, welcher langzeitiger Nutzen sich daraus ergeben könnte und welche Verbesserungen für die Zukunft möglicherweise zu erwarten sind.

3.1. Erstellung der klinischen Datenbank zur Behandlung des primären Mammakarzinoms an der Chirurgischen Klinik der Charité 1984-1998

Neben der schon in der Einleitung besprochenen Problematik des Datenschutzes und des Wechsels der Software im zeitlichen Verlauf fiel dem Autor dieser Habilitationsschrift auf, dass die Vergleichbarkeit an Hand der TNM-Klassifikation der UICC durch ständige veränderte Neuauflagen nicht gegeben war.

So wurde bei pT zunächst nicht zwischen invasiven und nichtinvasiven Tumoranteil unterschieden. Nachdem ab der 4. Auflage nur noch der invasive Anteil gemessen wurde, ergab sich bei den Mammakarzinomen mit einem extensiven intraduktalen Anteil ein Shift zu kleineren Tumoren. Auch wurden zunächst alle Tumoren über 10 cm pT4 zugeordnet. Bei der hier zu besprechenden Datei konnte aber auf die wirklichen invasiven Größen zurückgegriffen werden, weil diese zusätzlich dokumentiert waren.

In der TNM-Klassifikation wird für Staging-Zwecke für pN eigentlich nur die Entfernung von mindestens 6 Lymphknoten des Levels I der Axilla gefordert [20]. Dabei sei angemerkt, dass natürlich nur die vom Pathologen präparierten und untersuchten Lymphknoten als entfernt gelten. Allgemein wurden aber 10 entfernte Lymphknoten gefordert [21,22]. In mathematischen Modellen hatte Kiricuta beschrieben, dass 10 Lymphknoten des Level I notwendig sind, um mit 90%iger Wahrscheinlichkeit eine pN0-Situation charakterisieren zu können [23]. Zudem gab es auch in der pN-Klassifikation wiederholt Veränderungen. So galt der Befall der supraklavikulären Lymphknoten zunächst als regionales Geschehen, dann ab der 4. Auflage als Metastasierung und schließlich ab der 6. Auflage wieder als regionaler Befall (pN3c). Außerdem gingen die Anzahl der befallenen Lymphknoten different in die Klassifizierung ein und wechselte noch formal die Nomenklatur bei der Kombination von Zahlen und Buchstaben. Beispielsweise wurden 1987 in der 4. Auflage 1-3 Lymphknotenmetastasen als pN1bi und vier und mehr als pN1bii bezeichnet, wenn die Ausdehnung der Metastasen unter 2 cm maß und nicht über die Lymphknotenkapsel hinausging. Ab 2002 wurden in der 6. Auflage 1-3 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen als pN1a, 4-9 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen als pN2a und schließlich mehr als 9

ipsilateralen LK als pN3a klassifiziert. Auf die Klassifikation der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna wird hier nicht gesondert eingegangen, weil diese im untersuchten Zeitraum praktisch nie entfernt wurden. Es erwies sich für unsere Datei daher im Nachhinein als sinnvoll, dass immer das Verhältnis aus metastatisch befallenen Lymphknoten zur Gesamtzahl der entnommenen Lymphknoten angegeben wurde.

Nicht nur der bereits erwähnte Wechsel in der Klassifikation kann eine Stadienverschiebung bewirken und so veränderte Überlebensraten vortäuschen, sondern auch durch eine veränderte Diagnostik oder Therapie. Schon K.H. Bauer vom Krebsforschungsinstitut in Heidelberg, der früher in Breslau tätig war, hatte beschrieben, dass die Axillapräparation in Heidelberg nicht so exakt durchgeführt wurde wie früher in Breslau [24]. Durch den daraus resultierenden Shift zwischen den Stadien veränderten sich die Überlebensraten in den einzelnen Stadien. Später wurden diese Beeinflussungen als Will-Rogers-Phänomen [25] bezeichnet.

In der Tabelle 1 der hier zu besprechenden Datei der im Original beigefügten Publikation [11] steigt die Anzahl der positiven Lymphknoten nicht proportional mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten. Offensichtlich ließen sich die befallenen Lymphknoten leichter präparieren, so dass sich nachträglich die Frage stellt, ob wirklich erst eine Anzahl von mindestens 10 Lymphknoten repräsentativ ist, wie dies ursprünglich im Konsens von den deutschen Pathologen gefordert wurde [26], obwohl in der TNM-Klassifikation der UICC nur 6 Lymphknoten gefordert werden [20].

Das Grading erfolgte nach Bloom und Richardson [27] und dann unter Beachtung des Durchmessers des mikroskopischen Gesichtsfeldes in der Variante nach Elston und Ellis [28]. Seit der vierten Auflage (1987) und fortbestehend mit der 5. Auflage (1997) der TNM-Klassifikation bestand das Grading des Mammakarzinoms aus vier Kategorien (G1 bis G4), aber die deutschen Pathologen einigten sich weiter auf nur drei Grade, weil es für ein undifferenziertes Karzinom der Mamma bisher keine verbindliche histologische Definition gab, die einem G4-Tumor entsprach [29]. Daher gibt es in der zu besprechenden Datei nur drei Grade.

Auch die Einschätzung zur Positivität des Östrogenrezeptors wechselte im Verlauf des hier untersuchten Zeitraumes. Bei der zunächst angewendeten biochemischen Methode (Dextran-Kohle-Verfahren) galten Karzinome als rezeptorpositiv, wenn sie mehr als 10 fmol/mg des Steroidhormons banden [30], während die Deutsche Krebsgesellschaft 1994 in ihren Standards 20fmol/mg [21] angab. Bei der später ausschließlich benutzten immunhistochemischen Bestimmung mittels monoklonaler Antikörper lag der cut off zunächst bei 10%, dann bei 5% und in neuerer Zeit schließlich bei 1% positiver Zellen [31]. Bei dem zwischenzeitlich auch benutzten Remmele Score [32] wurde neben dem prozentualen Anteil positiver Zellen auch die

Färbeintensität mit berücksichtigt. Beim Vergleich der internationalen Studien fiel bis in die neunziger Jahre auf und wurde auf Kongressen diskutiert, dass in Großbritannien offensichtlich wenig Wert auf die Bestimmung der Hormonrezeptoren gelegt wurde. Auch in Deutschland war die Standardisierung der Bestimmung mangelhaft und deshalb werden zur Qualitätssicherung Ringversuche durchgeführt [33]. Der Wechsel der Methode und des Cutpoints innerhalb einer Methode im Verlauf der Jahre macht vergleichende Untersuchungen schwierig. In unserer 2013 veröffentlichten Arbeit der Auswertung der hier zu besprechenden Datei [11] hatten wir keinen Prozentsatz angegeben, weil in diesem Zeitraum der Östrogenrezeptor zunächst mittels dem Kohle-Dextran-Verfahren klassifiziert wurde. Dann wurden bei den immunhistochemischen Methoden zunächst der Remmele Score und erst zuletzt nur der prozentuale Anteil bewertet. Bei beiden letzteren Varianten wurde damals aber erst bei > 10 % hormonsensibler Zellen diese Karzinome als Rezeptor-positiv gewertet. Zusätzlich sei angemerkt, dass bei negativen Östrogenrezeptor und positiven Progesteronrezeptor der Tumor als Rezeptor-positiv gilt und entsprechend antihormonell behandelt wurde und wird.

3.2. In andere Projekte eingegangene selektierte Patientendatensätze

Grundsätzlich kann man mit selektierten Patientendatensätze aus der Datenbank , bei denen zusätzliche Merkmale gemessen wurden, spezielle Fragestellungen bearbeiten oder mit anderen gleichartigen Datensätzen zusammenfügen, um so die notwendige statistische Power zu erreichen.

Unsere Publikationen zur Einführung neuer Therapie- und Diagnostikmöglichkeiten sowie von Überlebenswahrscheinlichkeiten bestimmter Patientenpopulationen wurden auf der Grundlage von selektierten Datensätzen der oben beschriebenen Datenbank erstellt.

Dementsprechend wurde unizentrisch die Verteilung neu eingeführter Parameter (beispielsweise in den achtziger Jahren die Östrogenrezeptoren) analysiert [34,35] und mit den Literaturangaben zur eigenen Qualitätskontrolle verglichen.

Bei der zeitweisen Nutzung (Erstanwendung in Europa) des ABBI-Systems, welches eine intraoperativ mammografisch gestützte großvolumige Zylinderstanze ermöglichte, konnte die Sicherheit der mammografischen Größeneinschätzung sowie die daraus resultierende Fallschätzung des prozentualen Anteils der potentiellen Patienten erfolgen [12]. Auch der Vergleich der periareolären Injektion von ^{99}Tc im Verhältnis zur konventionellen peritumoralen Injektion an jeweils identischen Patientinnen, um bei nicht tastbaren Tumoren die Diagnostik zu vereinfachen [36] basierte auf dieser Datenbasis.

Es konnte die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einem Lokalrezidiv im Vergleich zu einem Verlauf ohne Lokalrezidiv beim Mammakarzinom bearbeitet werden [37].

Weitere statistische Analysen erfolgten mit aufbereiteten Dateien zu den Schwerpunkten Tumor-Grading, sowie Prognose- und prädiktive Faktoren. Um den subjektiven Faktor der Observer-Variabilität beim herkömmlichen Grading für weitere vergleichende Untersuchungen zu minimieren, hat zunächst der Autor dieser Arbeit an Hand der histologischen Schnitte bei einem hohen Anteil der Karzinome nochmals das Grading nach den Kriterien von Bloom–Richardson [27] in der Modifikation von Elston und Ellis [28] überprüft. Dieses Grading ging in die Analysen der Publikationen ein, in denen der Autor der vorliegenden Schrift Erstautor war und die den Kapiteln 2.1. und 2.2. dargestellt wurden.

Um sich von der Inter- und Intra-Observer-Variabilität des konventionellen Gradings zu lösen, wurden immer wieder Methoden entwickelt, die eine korrekte Messung ermöglichten. In der Charité wurde unter Mitarbeit des Autors zeitweise in der Isotopenabteilung der Pathologie autoradiografisch die S-Phasenfraktion [38] und in einer anderen Arbeitsgruppe Methoden der “Automatisierten Mikroskopbildanalyse“ (AMBA) eingesetzt. Dabei konzentrierte sich die AMBA-Arbeitsgruppe auf die Bewertung der modifizierten Silberfärbung des Nucleolar organizer region - associated proteins (AgNOR). Idealerweise funktioniert dieses Verfahren an Karzinomen, die im histologischen Schnitt fast nur gleichartige Zellen, wie beispielsweise beim Harnblasenkarzinom aufweisen. [39]. In histopathologischen Schnitten des Mammakarzinoms findet man nicht nur Tumorzellen, so dass es notwendig war, die Tumorzellen auf dem Bildschirm zu markieren. Streng genommen handelt es sich somit um eine halbautomatische Mikroskopbildanalyse. Es wurden unterschiedliche Fragestellungen in der Arbeitsgruppe bearbeitet und man sah, dass einige der AgNOR-Parameter mit den üblichen Prognoseparametern korrelierten. Diese Vorläuferpublikationen sind in unserer 2013 in Diagnostic Pathology veröffentlichten und hier eingefügten Arbeit [13] enthalten. Interessant für die Evaluierung neuer Prognosefaktoren ist die Teilmenge der lymphknotennegativen Patientinnen, weil hier mit dem Lymphknotenstatus der zurzeit härteste Prognosefaktor unter den etablierten Parametern wegfällt. Erst eine Langzeitanalyse mit Hilfe der Cox-Regression unter Benutzung der hier beschriebenen Patientendatei und einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 106,6 Monaten ergab, dass ausgewählte AgNOR-Parametern zusätzliche Informationen hinsichtlich des Überlebens aufzeigen. Gleiches galt im Übrigen, wenn man statt des üblichen Grading (Grad 1-3) die Summe der zugrunde liegenden Punktzahl (3-9 Punkte) bei der Regressionsanalyse berücksichtigt [13]. Um 1990 war die Methode noch sehr personalintensiv und somit für eine Routineuntersuchung nicht gangbar. Durch die Fortschritte in der automatisierten Mikroskopbildanalyse [40] wären derartige Untersuchungen

heute weniger zeitintensiv, stehen aber nicht mehr im vordergründigen Interesse der onkologischen Forschung.

Die Verlaufsdaten für die Evaluierung von Cyclooxygenase-2 (COX-2) als prognostischer Faktor in einer Arbeitsgruppe der Charité sind ebenfalls als aufbereitete Datei in der hier zu besprechenden Datenbank enthalten [41, 42, 43]. COX-2 regt die Bildung von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und somit die Neoangiogenese beispielsweise von Mammakarzinomen an. Therapeutisch wäre somit der Einsatz von COX-2-Hemmern denkbar. Unter anderem ergab diese Vorarbeit den Anstoß zur Durchführung der noch laufenden Studie REACT der German Breast Group. REACT (Randomised EuropeAn Celecoxib Trial) ist eine multizentrische randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich des COX-2 Hemmers Celecoxib versus eines Placebos bei Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom. Der Erstautor (Denkert C) der aus den Charité-Daten entstandenen obigen Publikationen fungiert in der Studie als Referenzpathologe. Weitere vermeintliche Prognosefaktoren wie die Expression von Kallikrein 14 [44], die cytoplasmatische Überexpression von ALCAM (Activated Leucocyte Cell Adhesion Molecule) [45], die Expression von AGR2 (Anterior gradient protein 2 homolog) [46], und schließlich die Expression von CD 24 als Prognosefaktor [15] wurden an Hand von aufbereiteten Dateien aus selektierten Patientendatensätzen der Datenbank in Arbeiten analysiert. Der Literaturvergleich zu CD 24 zeigte, dass die Arbeitsgruppe Altevogt aus Heidelberg die prognostische Bedeutung von CD 24 nicht nachvollziehen konnte. Der Fortschritt in der Analyse ergab sich dann aus dem Datenvergleich beider Gruppen. Dabei zeigte sich, dass die von den Arbeitsgruppen in der Charité und in Heidelberg verwendeten Antikörper nicht völlig identische Strukturen identifizierten, weshalb der CD24 Antikörper der Heidelberger Arbeitsgruppe keinen prognostischen Parameter für das Mammakarzinom darstellte. In einer gemeinsamen erneuten Analyse beider Arbeitsgruppen an identischen Präparaten, wurde bestätigt, dass die Ursache durch die verschiedenen Antikörper bedingt war. Der von der Berliner Arbeitsgruppe benutzte Antikörper Ab-2 (Clone SN3b) bindet sich zusätzlich auch an Epitope, die nicht das CD 24 spezifische Antigen repräsentieren, wodurch sich letztendlich die prognostische Wertigkeit ergab [16]. Auch hier erbrachte die Langzeitanalyse insbesondere für die interessante Gruppe der lymphknotennegativen Brustkrebspatientinnen einen Erkenntnisvorteil, wobei die ursprünglich verwendeten Berliner Patientendatensätze nochmals mit der hier beschriebenen Datenbank verglichen wurde und die Auswertung auf primäre Brustkrebspatientinnen der chirurgischen Klinik beschränkt wurde [14].

Bei zukünftigen Analysen müssen wir beachten, dass Faktoren nicht immer nur prognostisch und eventuell auch prädiktiv positiv sind, sondern diese können auch prognostisch positiv und

prädiktiv negativ sein. Es können Faktoren eine prognostisch (hinsichtlich des Sterberisikos) negative und eine prädiktiv (hinsichtlich des spezifischen Therapieansprechens) positive Vorhersage wie beispielsweise der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu [47] oder differente Aussagen unter Einbeziehung weiterer Marker wie beispielsweise Ki-67 beim triple negativen Mammakarzinom aufweisen [48]. Zudem gibt es Prognosefaktoren, die erst nach einer erfolgten systemischen Therapie als unabhängiger Prognosefaktor verfügbar sind. Dazu gehören beispielsweise die Rate von tumorinfiltrierenden Lymphozyten in Stromakompartimenten triple negativer Mammakarzinome [49] oder PIK3CA mutierte HER2-positive Mammakarzinome, die eine geringere Chance auf eine pCR nach einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen plus Trastuzumab haben [50].

Die meisten Studien zu prognostischen Faktoren leiden an zu kleinen Fallzahlen. Ähnliche Studien erbringen mitunter diskrepante Ergebnisse, wie es beispielsweise auch teils bei unseren Veröffentlichungen war. Das der Forschung zur Verfügung gestellte „Restmaterial“ an Paraffinblöcken aus der Pathologie spiegelte teilweise nicht das gesamte Patientengut innerhalb eines Zeitraumes wieder und insbesondere wurden nicht die sehr kleinen invasiven Tumoren ausreichend miterfasst oder die Auswahl war insgesamt willkürlich. Eine exakte Mitteilung zur Tumorgößenverteilung der untersuchten Stichprobe im Verhältnis zur Gesamtverteilung in diesem Zeitraum erfolgte praktisch kaum. Auch aus diesen Gründen hat das National Cancer Institute-European Organisation for Research and Treatment of Cancer (NCI-EORTC) auf dem First International Meeting on Cancer Diagnostics im Jahre 2000 eine Arbeitsgruppe gebildet. Diese hat Richtlinien zu relevante Aussagen über das Studiendesign, die geplanten Hypothesen, die Patientencharakteristik, die Beschreibung der Labormethoden und der statistischen Analysemethoden entwickelt. Zudem werden Hinweise zur Datenpräsentation und zur Diskussion gegeben [51]. Die wissenschaftlichen Journale fanden diese Initiative offensichtlich so bemerkenswert, dass diese Arbeit in verschiedenen Zeitschriften (J Clin Oncol, Nat Clin Pract Oncol, Nat Clin Pract Urol, Br J Cancer, J Natl Cancer Inst, Eur J Cancer) identisch publiziert wurde. Die Idee wurde von ähnlichen Initiativen zu randomisierten Studien (CONSORT) [52], zu diagnostischen Studien (STARD) [53] und zu Metaanalysen (QUORUM) [54] übernommen. Eine kritische Analyse unserer bisherigen klinischen Studien ergab, dass wir die Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Statistikern, insbesondere Mitgliedern der REMARK-Initiative verstärken müssen. Der Fortschritt in den statistischen Spezialdisziplinen geht so rasant voran, dass dies den Kliniker überfordert, auch wenn er die Möglichkeiten und Grenzen dieser Disziplinen kennen sollte. Daher haben wir die Zusammenarbeit mit Willy Sauerbrei als Mitglied der REMARK-Initiative verstärkt und haben an Hand der hier zu besprechenden Datenbank eine Modifikation des Nottingham Prognose Index erarbeitet (Paper

in progress). Der Nottingham Prognose Index steht in der eher klinisch orientierten Literatur in Konkurrenz zu bei den St. Gallen Konferenzen definierten Risikogruppen [55] bzw. den intrinsischen Subgruppen des Mammakarzinom [56,57], die wiederum in keiner eindeutigen Beziehung zu dem konventionell histologisch definierten Typing stehen [58]. Der Unterschied zwischen den beiden intrinsischen Subtypen Luminal A und B besteht im Wesentlichen im prozentualen Anteil der Wachstumsrate.

Für zukünftige Analysen werden unizentrische Datenbanken wegen der notwendigen Mindestfallzahl für sich ergebende spezielle Untergruppen überfordert sein.

Aus der jahrelangen Erfahrung sind klinische Krebsregister in jedem Behandlungszentrum wertvoll, da man damit eigene Auswertungen zum Therapieerfolg durchführen kann. Gleichzeitig ist es möglich, daraus selektierte Patientendatensätze für andere größere Projekte zu versenden.

Langzeitanalysen könnten durch die inzwischen zusätzlich eingetretenen Ereignisse in der Regressionsanalyse signifikante Unterschiede ergeben, die bei der Erstanalyse noch nicht zu sehen waren. So sterben beispielsweise bei über 70jährigen hormonrezeptorpositiven Patientinnen an Brustkrebs zwar 50% in den ersten 5 Jahren aber die restlichen innerhalb von 25 Jahren [59]. Somit sind hier Langzeitanalysen sinnvoll.

Daher sind auch in unserer Datenbank Patientengruppen enthalten, die in multizentrische Therapie-Studien eingingen, weshalb auf Grund des Studiendesigns scheinbar die zur Zeit der Operation gültigen Leitlinien zur adjuvanten Therapie nicht bei der Gesamtheit der Patientinnen eingehalten wurden.

Wir beteiligten uns an Fragestellungen der GBG (ursprünglich GABG: German Adjuvant Breast Cancer Study Group) und der GBSG (German Breast Cancer Study Group). Weil die Charité in der Nachwendezeit zunächst auf eigene Studien der neu berufenen Onkologen setzte, erfolgte die Randomisierung von Patientinnen sowohl der gynäkologischen Kliniken als auch der chirurgischen Klinik erst bei den schon laufenden multizentrischen GABG-Studien. Da wir nicht bei der Erarbeitung des Studienkonzepts mitgearbeitet haben und nicht Mitglied der Studienleitkommission waren sind wir nicht unter den Autoren sondern nur teilweise im PubMed unter den „Collaborators“ verzeichnet [60].

Dieses Beispiel zeigt aber auch, dass eine unizentrische tumorspezifische Datenbank nicht in der Zukunft bestehen kann, weil die Fragestellungen auf immer speziellere Patientengruppen abzielen, um zukünftig eine individuelle Krebstherapie zu verwirklichen.

Inzwischen wurde von uns bereits das Update der GBSG-5-Studie veröffentlicht [17] Die Publikation wurde unter Kapitel 2.2.3 vorgestellt. Von den 347 randomisierten Patientinnen wurden 102 aus der chirurgischen Klinik der Charité eingebracht und nur durch das zusätzliche

persönliche Nachfragen des Autors der Habilitationsarbeit konnten trotz fehlender zusätzlicher Mittel genügend Daten für ein sinnvolles Update gewonnen werden. Trotzdem wurden durch dieses Vorgehen die überaus meisten zusätzlichen Daten nur durch die vollständig erfasste Nachsorge in der Grunddatei obiger 102 Patientinnen gewonnen. Aber weil die Power für eine eigene interne (nicht veröffentlichte) Auswertung nicht gereicht hatte, ergaben sich keine Hinweise für Klinik-spezifische signifikante Rezidivraten. Uns schien eine erneute multizentrische Auswertung mit längerem Verlauf dennoch sinnvoll. Die GBSG-5-Daten wiederum wurden pseudonymisiert an die Oxford Gruppe um Richard Peto für weitere Auswertungen übermittelt und gingen so in eine Leitlinien-relevante Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ein [61]. Diese Gruppe hat in den Jahren seit 1988 [62] bis heute [63] immer wieder die korrekt durchgeführten und statistisch korrekt ausgewerteten prospektiv randomisierten Studien zur selben Indikation hinsichtlich der zu empfehlenden Therapierichtlinien ausgewertet. Sowohl die GABG (heute GBG) als auch die GBSG sind Mitglied der EBCTCG. Ähnlich vorgegangen wurde beispielsweise auch bei der CTNeoBC-Analyse [64], wobei alle Gruppen ihre Daten in einen gemeinsamen Daten-Pool gaben.

Auch Cochrane, ein 1993 gegründetes wissenschaftliches Netz von Wissenschaftlern und Ärzten und benannt nach Archibald Leman Cochrane, verfasst systematische Übersichten und überprüft dabei die vorhandenen Studien und die Aufarbeitung der darin enthaltenen Ergebnisse entsprechend den gültigen wissenschaftlicher Kriterien. Diese von der Industrie unabhängigen Auswertungen der Cochrane-Gruppe werden laufend aktualisiert und in der Cochrane Library veröffentlicht.

Beide hier aufgeführten Arbeitsgruppen geben aber nur eingeschränkt Auskunft über die Qualität der Registerdaten, weshalb wir in Kapitel 3.3. dazu gesondert Stellung nehmen.

Letztere Ausführungen machen die Diskussion folgender Fragestellung notwendig: Sind nur prospektiv randomisierte Studien der Goldstandard und damit eigentlich ein klinisches Krebsregister für spezielle therapierelevante Fragestellungen völlig sinnlos?

Insbesondere in der Senologie sind die Fortschritte meistens evidenzbasiert durch prospektiv randomisierte Studien begründet worden. Nichtrandomisierte Studien neigen jedoch trotz relativ guter Korrelation gegenüber randomisierten Studien dazu, quantitativ größere Behandlungseffekte darzustellen [65].

In der operativen Therapie des Mammakarzinoms war die Arbeitsgruppe um Bernhard Fisher gegenüber anderen Arbeitsgruppen auf Dauer besonders wegweisend. Diese Gruppe bewies sowohl die Gleichwertigkeit der Radikal-Operation nach Rotter-Halsted und der einfachen Mastektomie [66] als auch bei speziellen Indikationen die Gleichwertigkeit von einfacher

Mastektomie und brusterhaltender Operation [67]. Der Vergleich von Überlebenschancen in den verschiedenen Zeitperioden unserer Datenbank [11] erscheint auf den ersten Blick problematisch, da das Verhältnis von brusterhaltender Therapie zum radikalen Vorgehen nicht identisch ist und sich prozentual immer mehr in Richtung brusterhaltende Therapie verschiebt. Die Arbeitsgruppen von Bernhard Fisher bzw. Umberto Veronesi [68] zeigten bereits in ihren ersten Publikationen zu dieser Thematik die Gleichwertigkeit von Mastektomie zu brusterhaltender Therapie plus Radiatio auf. 2010 wurde in einem Abstract auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium ein Vorteil für die brusterhaltende Therapie demonstriert. Die Vollpublikation [69] zeigt dies nun detailliert an einer Analyse von 112 154 Patientinnen für das Gesamt- und das tumorfreie Überleben auf. Jedoch ist der Effekt für über 50-jährige hormonrezeptorpositive Patientinnen größer als für jüngere hormonnegative Patientinnen. Alle Untergruppen mit Ausnahme der Tumoren über 4-5 cm Durchmesser haben mindestens gleichwertige Ergebnisse. Frauen mit Mastektomie hatten eine höhere Sterblichkeit an anderen Erkrankungen, was für eine Indikation bei einer größeren Komorbidität spricht und somit die Vergleichbarkeit relativiert. Nach Meinung der Autoren erklärt dies den aufgezeigten Effekt nicht allein, zumal in randomisierten Studien jüngerer Patientinnen eher schlechter abschnitten.

Derartige Ergebnisse beweisen aber nicht, dass nur allein prospektiv randomisierte Studien einen operativen oder andersartigen medizinischen Fortschritt ermöglichen und somit klinische Register fast überflüssig wären. David Sackett hat in seinen verschiedenen Publikationen zur „evidence based medicine“ [70] darauf hingewiesen, dass die heute als absoluten Goldstandard bezeichneten prospektiv randomisierten Studien nur eine Säule darstellen. Die anderen beiden Säulen sind einerseits die individuelle klinische Erfahrung sowie andererseits die Wertvorstellungen und Wünsche der Patienten. Auf der Festsitzung am 4.9.2015 im Berliner Langenbeck-Virchow-Haus erläuterte der Chirurg Axel Haverich von der Medizinischen Hochschule Hannover, dass heute gängige Methoden in der Chirurgie wie der „elephant trunk“ [71], die endoskopische Appendektomie [72], die laparoskopische Cholezystektomie [73], die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis [74] oder die Splitting-transplantation bei der Lebertransplantation [75] nicht auf prospektiv randomisierten Studien beruhen und zudem zumeist auch nicht in Zeitschriften mit einem hohen Impact-Faktor erstpubliziert wurden. Teilweise waren es zunächst nur Kongressbeiträge. Es wird also auch außerhalb der Auswertung von klinischen Krebsregistern und prospektiv randomisierten Studien immer die wissenschaftliche Bearbeitung von anstehenden Fragen geben. Der Vorteil bei prospektiv randomisierten Studien besteht darin, dass auch ohne multivariable Modellbildung eine sinnvolle Auswertung möglich ist [76].

Wie aber an eigenen Arbeiten zu Prognosefaktoren bereits ausgeführt, können beispielsweise durch Langzeitüberlebensanalysen an vorhandenen Paraffin-eingebetteten histologischen Schnitten mit neuen Labormethoden neue Fragestellungen bearbeitet werden und dazu benötigt man eben entsprechende Datenbanken. Da auch Studienpatienten in derartige Datenbanken aufgenommen werden, können so auch unter Umständen die Studiendaten vervollständigt werden, wie bereits am Beispiel der Studie GBSG-5 erwähnt. Da teilweise in multizentrische Studien auch Patienten aus Kliniken mit wenigen Fällen eingehen und diese Studien damit die Gesamtheit der medizinischen Dienstleister widerspiegeln, sind unizentrische Analysen manchmal auch sinnvoll, denn das Langzeitüberleben hängt offensichtlich auch von der Anzahl der Behandlungen ab [77, 78, 79]. Bereits 1998 wurde in einer Analyse an mehr als 45 000 Patientinnen aus über 250 Krankenhäusern im Zeitraum von 1984 bis 1989 festgestellt, dass das 5-Jahres-Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von den jährlich in der Einrichtung operierten primären Mammakarzinomen abhängt, da Krankenhäuser mit weniger als 10 Fälle pro Jahr ein 60%ig höheres Sterberisiko aufweisen als Krankenhäuser mit mehr als 150 Fällen pro Jahr [80]. Zudem konnte für Deutschland gezeigt werden, dass der Zertifizierungsprozess und damit eine gewisse Zentralisierung der Patientinnen offensichtlich zu einer Verbesserung der Prognose von Mammakarzinompatientinnen führt [81].

Die Notwendigkeit des parallelen Bestehens von klinischen Registern und prospektiv randomisierten Studien beweist zudem der etwa von 2004 bis 2006 im Deutschen Ärzteblatt dokumentierte Streit über eine mögliche Lebensverlängerung beim metastasierten Mammakarzinom [82]. Prospektiv randomisierte Studien beweisen immer wieder, dass eine neue Therapie gegenüber der bisherigen Standardtherapie beim metastasierten Mammakarzinom eine Lebensverlängerung erbringt. Das Tumorregister München mit seiner Verknüpfung von epidemiologischen und klinischen Daten konnte zumindest zu diesem Zeitpunkt keinen Fortschritt erkennen. Der damalige Leiter Dieter Hölzel verglich das weitere Überleben nach dem dokumentierten Metastasierungszeitpunkt und stellte fest, dass sich die Überlebenskurven der bis 1990 und der nach 1990 behandelten Patientinnen mit einem Mammakarzinom nicht signifikant unterschieden. Derartige Ergebnisse von klinischen Registern regen zumindest zur Diskussion an. Hypothetisch könnte man die Theorie von Hölzel so erklären, dass für das Medikament X die Lebensverlängerung gegenüber dem Standardvorgehen sich sehr wohl darstellen lässt, dass aber nach einem neuen Progress der Erkrankung dass nun eingesetzte Medikament Y kürzer in der mit X vorbehandelten Gruppe als bei der Standardtherapiegruppe wirkt. Diese Kurvenverläufe können auch dafür sprechen, dass es eben damals eine Zeit benötigte, bis sich wissenschaftlich bewiesene neue Therapien im klinischen Alltag durchgesetzt haben. Zudem wurde 1995 eine neue (damals noch S1)

Leitlinie verfasst, an der der Autor dieser hier vorgelegten Arbeit selbst mitwirkte, wonach zukünftig auf eine bildgebende Nachsorge bezüglich der Metastasensuche verzichtet wurde, weil dieses Vorgehen kein besseres Überleben gezeigt hatte. Damit wird sich auch der Diagnosezeitpunkt der Metastasierung nach hinten verschoben haben, womit sich die wirkliche Lebensverlängerung durch neue Therapien mit der diagnosebedingten erfassten kürzeren Lebensdauer miteinander aufheben. Ob sich das ständig verbesserte Gesamtüberleben nach den Daten des Robert-Koch-Instituts [83] nun durch die verbesserte Früherkennung (Mammografiescreening), die bessere adjuvante Therapie, die palliative Systemtherapie oder eine irgendwie geartete Kombination dieser Faktoren ergibt, können die vorhandenen Register wegen fehlender Stratifizierung noch nicht erklären.

3.3. Arbeiten zur Datenqualität in verschiedenen klinischen Registern

Es wurde bereits auf die Problematik des Wechsels der Klassifikationen, des Wechsels der Software während eines längeren Zeitraums und des Datenschutzes eingegangen. Zum Datenschutz seien hier noch weitere Aspekte hinzugefügt, wodurch unterstrichen werden soll, dass diese Vorgaben klinische Auswertungen zunehmend behindern können. Der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums führt aus: "Für den Datenschutz in klinischen Krebsregistern gibt es bisher keine spezifischen Regelungen. Es gelten dort die allgemeinen Bundes- und Landesdatenschutzgesetze. Sie setzen die Datensicherheit auf Basis aller rechtlichen Vorgaben aus der Datenschutzgesetzgebung voraus - ein unberechtigtes Zugreifen Dritter oder die unerlaubte Verwendung von persönlichen Daten muss ausgeschlossen sein. Nach dem 2013 beschlossenen Gesetz zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister sollen die Bundesländer aber auch für diese Register gesetzliche Datenschutzregelungen erarbeiten." [84] Diese Länderhoheit verursacht vielleicht die bisher ungenügende Datenlage. Bei den epidemiologischen Registern besteht eine Meldepflicht oder ein Melderecht, was somit nicht verpflichtend ist. Es muss die Einwilligung der Patienten erfolgen und es gibt ein ständiges Widerspruchsrecht. In Skandinavischen Ländern dagegen besteht kein Widerspruchsrecht und in Schweden erfolgt der Abgleich mit dem Todesursachen- und Bevölkerungsregister anhand einer Identifikationsnummer, die lebenslang gilt. So sind diese Personen auch bei Namensänderungen im Gegensatz zu Deutschland leichter wieder auffindbar. Diese Problematik existiert im Prinzip auch für die klinischen Krebsregister., Die den hier zitierten eigenen Arbeiten zugrunde liegende Datenbank wurde seit 1984 erstellt, wo derartige datenrechtliche Probleme zunächst noch untergeordnet waren. Die pseudonymisierte

Datei wurde aber 2011 dem zuständigen Datenschutzbeauftragten gemeldet und dieser sah keine Beanstandungen.

Wegen der insgesamt ungenügenden Datenlage ist ein direkter Vergleich von scheinbar gleichartigen Statistiken oft schwierig. Besonders interessant für die vorgelagerte Diagnostik der Einweiser ist die Anzahl der kleinen Karzinome bis 20 mm Größe, die wiederum Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Im Zeitraum 1/1994-12/1998 fanden sich in der chirurgischen Klinik der Charité unter Ausschluss der intraduktalen Karzinome 63,1% pT1-Karzinome [11]. Unter Einschluss der intraduktalen Karzinome in der Prozentrechnung fanden sich im Vergleich folgende Prozentsätze für pT1-Tumoren: Land Brandenburg 1/1994-12/1998 36,9%, Aachen 1/1995-2/1998 36,8%, München 4/1996-3/1998 49,7% und Region Süd- und Mittellimbung (Niederlande) 1995-1997 42,4% [85]. Vergleiche von klinischen Krebsregistern untereinander wurden zum Benchmarking unter dem Motto „von den Besten Lernen“ durchgeführt. Dabei wurde insbesondere die Einhaltung der gültigen Leitlinien teils nur an Hand von Befragungen untersucht und damit ergab sich auch indirekt ein Instrument der Wettbewerbsanalyse [86]. Für den direkten Vergleich wurden andererseits privatrechtliche Institutionen wie das WBC (Westdeutsches Brustzentrum GmbH) gegründet.

Ziel der hier zu führenden Diskussion soll aber nicht das Benchmarking zwischen Kliniken sein, sondern was eine unizentrische klinische Datenbank in Bezug auf mögliche Datenanalysen leisten kann und wo Grenzen eines möglichen Datenaustausch zu überwinden sind.

Dazu sei zunächst auf die Schwierigkeiten einer vollständigen Datenerfassung eingegangen. Es sei angemerkt, dass vorgesehene Publikationen zu diesen internen Problemen Deutschlands Herausgebern internationaler Zeitschriften offenbar kaum zu vermitteln sind. Daher muss bei Zitaten anderer Autoren und eigener Arbeiten teilweise auf wenig renommierte deutschsprachige Zeitschriften Bezug genommen werden. Die routinemäßige Eingabe von Daten wird in den Kliniken, anders als bei der hier vorgestellten Datenbank und wenn es überhaupt eine ärztliche Aufgabe ist, den jüngsten Assistenten aufgetragen. Dabei können bei häufigem Wechsel der eingebenden Ärzte oder Dokumentare und in deren Einarbeitungsphase gehäuft Fehler auftreten. Beispielsweise sei hier die Datenerfassung der externen Qualitätssicherung angeführt. Der Autor dieser Arbeit war jahrelang in der Bundesfachgruppe Mamma der externen Qualitätssicherung (damals BQS gGmbH), die dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) direkt unterstellt war. Für diese Meldungen der externen Qualitätssicherung gibt es auf Grund des zugesicherten Wettbewerbs sogar spezifische Softwares von verschiedenen Firmen, die für dieses Verfahren zugelassen sind. Diese so erzeugten Daten werden zentral zum Benchmarking der Kliniken und zur Kontrolle der Einhaltung der von der Bundesfachgruppe festgelegten Qualitätsindikatoren übermittelt. Um

Eingabefehler und ähnliches auszumerzen, laufen jetzt in den meisten beteiligten Kliniken gesonderte Software-Programme, die die Prozeduren identifizieren, die nicht den Vorgaben zu den Qualitätsindikatoren entsprechenden, so dass vor der zentralen Versendung noch Korrekturen vorgenommen werden könnten. Dies geschah aber nicht für alle Eingaben, wie bei einer Sonderauswertung zur operativen axillären Diagnostik beim DCIS (Daten von 2006) bemerkt wurde, die unter 2.3.2 als Originalarbeit eingefügt ist [20]. Dazu muss aber angemerkt werden, dass eigentlich seit 2006 eine Datenvalidierung zur Dokumentationsqualität hinsichtlich Plausibilität, Vollständigkeit, Vollzähligkeit und Korrektheit durchführt wird. Dies erfolgt aber nur stichpunktartig. 2014 waren circa 3,25 Millionen Datensätze zum inzwischen zuständigen Aqua-Institut übermittelt worden. Aber immer noch sieht man beim Qualitätsindikator „Lymphknotenentnahme bei DCIS und brusterhaltender Therapie“ bezüglich der vorgegebenen Qualität Handlungsbedarf. Die Datenqualität scheint sich von Jahr zu Jahr verbessert zu haben, aber in der Analyse wurde bei den rechnerischen Auffälligkeiten nach den angeforderten Stellungnahmen der Kliniken in der Mammachirurgie in 48,5 % die fehlerhafte Dokumentation bestätigt. Im strukturierten Dialog wurden als Ursache weiterhin fehlerhafte Eingaben und Softwareprobleme genannt [86]. Den derzeitigen prozentualen Anteil hochgerechnet auf alle Fälle konnte der Autor dem Bericht nicht entnehmen. Man muss annehmen, dass ähnliche Ungenauigkeiten bei allen Datenerfassungen vorkommen.

Seit 1999 wurden in diese hier besprochene Datenbank keinen neuen Fälle mehr aufgenommen, weil ein einheitliches Zentrum für die Charité mit einer neuen Datenerfassung (ODSeasy bzw. GTDS) absehbar war, wobei die Eingaben von wechselnden angeleiteten Datenassistenten durchgeführt wurden. Bei einer Auswertung zur Compliance der Brustkrebspatientinnen in Bezug zur von der interdisziplinären Tumorkonferenz empfohlenen Strahlentherapie stellte sich heraus, dass die Daten in der damals verwendeten Software ODSeasy teilweise unvollständig oder unlogisch waren. Daher hat die bearbeitende Promovendin alle Eingaben überprüft und Fehler in der nun neu erstellten Datei für die anstehende Auswertung korrigiert. Im Nachhinein stellte sich dies als Einarbeitungsfehler bei oft wechselnden Personal heraus. Auch ergab sich bereits im Zeitraum direkt nach der Tumorkonferenz ein „lost to follow-up“ von 5,6% wegen fehlender weiterer Konsultationen [88]. Neben wechselnden Personal wirkte sich hier die immer noch fehlende Sektor-übergreifende Qualitätssicherung aus. Auch bei einer Auswertung von Screeningpatientinnen, die im Brustzentrum der Charité behandelt wurden, musste teils eine komplizierte Nachkodierung erfolgen [89]. Hier bestand der Grund vor allem darin, dass die Daten eine Kombination aus zertifizierter Software der Screeningeinheiten, der verschiedensten Patientenakten und den Befundberichten des Brustzentrums darstellten und die hier zu bearbeitende Fragestellung bei der ursprünglichen Datenerhebung nicht bekannt war.

So war beispielsweise die Exaktheit der deskriptiven Histologie der Stanzbiopsien nicht immer gegeben. Aus all dem hier Ausgeführten ergibt sich, dass ohne ausreichend geschultem Personal mit einer besonderen persönlichen Motivierung eine ausgezeichnete Datenqualität nicht zu erzielen ist. Es gibt außerdem Autoren die zu bedenken geben, dass beim Benchmarking eine genauere Dokumentation der Kliniken unter Umständen durch die Kostenträger bestraft wird, weil so beispielsweise mehr Komplikationen dokumentiert wurden [90].

Bei einer Ereigniszeitanalyse muss ein Endpunkt definiert werden. Bei Krebspatienten ist das sinnvollerweise die Zeit von der Diagnose bis zum Tod als Gesamtüberleben oder dem tumorspezifischen Überleben. Die Endpunkte tumorfreies Überleben (ohne Diagnose von Metastasen oder Lokalrezidiven - PFS) oder metastasenfreies Überleben werden auch verwendet, bergen aber eine gewisse Unschärfe, da meist die Art und das Zeitintervall einer regelmäßigen Untersuchung nicht definiert sind oder diese von den Patienten zeitweise nicht wahrgenommen werden. Zudem ist die Sensitivität der diagnostischen Verfahren von der Konstitution der Patienten abhängig und es kann zusätzlich der Zeitpunkt des Ereignisses von beschwerdebedingten Diagnosen im untersuchungsfreien Intervall beeinflusst werden. Die Berechnung des tumorfreien Überlebens wurde oft bei Arzneimittelzulassungen gewählt, weil man damit so schneller eine genügend hohe Zahl an Ereignisse für einen möglichen signifikanten Unterschied erreichen kann und damit eine schnellere Zulassung erhält. Es gibt zu dieser Thematik eine Studie zum kolorektalen Karzinom, wo man bei der Auswertung von 24 randomisierten Studien eine Korrelation des HR-Wertes für das OS und das PFS von 0,83 erhielt [91].

In der Auswertung der hier zu besprechenden Datenbank haben wir als Endpunkt daher das Gesamtüberleben gewählt. Dabei steigt die Unsicherheit der Kaplan-Meier-Schätzung mit der Reduzierung der Patienten, die noch unter Risiko stehen, d.h. noch nachbeobachtet werden. Bei nicht vollständiger Registrierung der Todesfälle erfolgt eine Überschätzung der Überlebensraten [92].

Bei der Analyse der Nachsorgedaten stellte sich heraus, dass in der Datei des Einwohneramtes von Berlin mehr Verstorbene aufgeführt waren, als an das epidemiologische Krebsregister gemeldet wurden. Andere Autoren berichten, dass 1999 im epidemiologischen Krebsregister von Berlin 32,6% als pTX und 42,0% als pNX klassifiziert wurden [92]. Es müsste ein Datenaustausch zwischen allen Patientendateien (Krankeninformationssysteme, klinische und epidemiologische Krebsregister, Studienregister) unter Wahrung des Datenschutzes möglich sein. Dabei „muss eine Aktenzusammenführung mit Historienweiterführung bei Heirat, Krankenkassenwechsel etc. erfolgen: Das gilt sowohl für die „führenden“ bzw. sendenden

Komponenten des Krankenhausinformationssystems als auch für die empfangenden Dokumentenmanagement- und Archivierungssysteme.“ [94].

Wegen dieser komplizierten Datenlage haben wir uns bei den Auswertungen auf die klinische Nachbeobachtung bzw. die uns übermittelten Informationen beschränkt und sind uns aber bewusst, dass auch durch dieses Vorgehen nicht der exakte Verlauf wiedergespiegelt wird. Diese Drop-Outs werden selbst bei gut geführten prospektiv randomisierten Studien verzeichnet.

Wir bevorzugen auch deshalb als Endpunkt das Gesamtüberleben (OS) gegenüber dem tumorspezifischen (hier speziell das brustkrebspezifische) Überleben, weil einerseits ein kleiner Teil der Patientinnen therapiebedingt früher stirbt [95] und andererseits ist die Todesursachenstatistik national aus Görlitz [96] und international (SEER-Medicare data) [97] mit einer erheblichen Fehlerquote behaftet. Eine erneute Obduktionsstudie in Görlitz ergab aber, dass die volle Übereinstimmung zwischen Klinik und Sektion von 41% (1987) auf 62% (2007) zugenommen hatte [98].

In einer Vorabanalyse der Patientinnen unserer Datenbank konnten auch wir feststellen, dass es zu einer Überschätzung der Todesrate kommt, wenn die eigentlich schon zensierten Brustkrebspatientinnen mit den Todesdaten aus dem epidemiologischen Krebsregister ergänzt werden, weil parallel nicht alle Daten aus den Einwohnermeldeämtern zum Überleben zur Verfügung stehen, wie den Kaplan-Meier-Kurven der unter 2.3.1. eingefügten Originalarbeit zu entnehmen ist [18].

Bei Betrachtungen der Wertigkeit von zu erstellenden klinischen Krebsregistern muss man sich auch der Diskussion stellen, dass durch die Benutzung von Routinedaten viel personeller Aufwand gespart werden könnte. Vergleichbare Diskussionen gab es zur externen Qualitätssicherung (BQS), indem die Helios-Kliniken u.a. in Zusammenarbeit mit der AOK seit 2002 die Routine-Daten auswerteten und 2007 veröffentlichten [99], aber anderer Autoren sahen darin noch keine Alternative zum etablierten BQS-Verfahren [100]. In letzterer Publikation wird ausgeführt, dass bei der Auswertung von Routinedaten diese nicht manipuliert werden können, was vorteilhaft ist. Aber nachteilig ist, dass nicht wie bei der BQS „Qualitätsindikatoren, Referenzbereiche, Risikoadjustierungsvariablen“ vorab definiert werden können. Weiterhin wird als möglicher Vorteil aufgeführt, dass ein „geringer Erhebungs- und Entwicklungsaufwand“ besteht, weil alles schon für Abrechnungszwecke getestet wurde. Zudem bestehe eine „hohe Vollständigkeit“, weil dies eine „Mindestvoraussetzung für kostendeckende Erlöse“ sei, und eine „Möglichkeit von Längsschnittanalysen (durch personenbezogene Verknüpfung von Versichertendaten)“.

Wie dieser Streit in der Zukunft ausgehen wird, schein dem Autor ungewiss, denn die knappen personellen Ressourcen schienen limitierend zu sein. Noch am 30. Oktober 2015 kommentierte

Hölzel im Deutschen Ärzteblatt: „Der Prozess der Umsetzung des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetzes ist enttäuschend.“ Und zu den epidemiologischen Registern führt er weiter aus: „Einige Bundesländer haben noch nicht einmal (die zur vollständigen Erfassung notwendigen) 90 Prozent der Daten erreicht.“ [101]

3.4. Zukünftige Möglichkeiten klinischer Krebsregister

Die aktuelle Gesetzgebung hat die flächendeckende Einführung von klinischen Krebsregistern in Deutschland geregelt, wobei die Organisation den Bundesländern obliegt, so dass sich lokal durchaus unterschiedliche Strukturen ergeben. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit können helfen, die Strukturen der zukünftigen und bestehenden klinischen Krebsregister so zu gestalten, dass ein maximaler Nutzen der Daten für die medizinische Forschung und damit für gegenwärtige und zukünftige Patienten und Patientinnen, für die Gesellschaft und die tägliche Arbeit der Ärzte möglich wird.

Was ist durch die Fortschritte in der Datenverarbeitung und der -auswertung zukünftig prinzipiell möglich?

Viele Projekte, auch im Ausland, setzen primär auf die Auswertung von Routinedaten [102]. Dies wird aber, wie oben dargelegt, nur einen begrenzten Fortschritt ermöglichen, da der Grund der Erfassung auch ein vordergründiges Erfüllen von Richtlinien sein kann, so dass sich kein echter wissenschaftlicher Fortschritt ergibt. Die alleinige Erfassung von schon vorhandenen Routinedaten ist aus ökonomischen Gründen sinnvoll, aber für die medizinische Forschung oft weitgehend belanglos. Notwendig ist, dass sich die Gemeinschaft der Versicherungsträger darauf verständigt, durch entsprechendes Personal die Datenqualität so zu verbessern (über 90% Vollständigkeit), damit eine statistische Auswertung auch für zukünftige wissenschaftliche Fragestellungen sinnvoll ist. Die Leiter des bisher gut arbeitsfähigen Tumorregisters München beklagen zunehmend auf Kongressen den Personalabbau und die damit verbundene fehlende Möglichkeit von Plausibilitätsprüfungen. Die Erfahrungen mit der hier vorgestellten Datenbank sollen belegen, dass derartige Einsparungen der falsche Weg wäre. Stattdessen wäre es von wissenschaftlichem Interesse, bisher zusätzlich kaum erfasste Daten, die aber klinisch hochrelevant sind, in die Register zu integrieren. Zum Beispiel ist die Lebensqualität aktuell praktisch nicht berücksichtigt. In Bezug auf Lebensqualität betrachtet man in der Gesundheitsvorsorge nur diejenigen Bereiche, die durch gesundheitliche Störungen beeinflusst werden, und dafür findet man den Terminus „health-related quality of life“ [103]. Viel zu selten

erfolgt zudem die Erweiterung der epidemiologischen Daten durch die individuelle genetische Disposition. Selbstverständlich sind hier alle datenschutzrechtlichen Anforderungen zu beachten, aber die erfolgreiche Integration derartiger Daten könnten in besseren Präventionsprogrammen mit unmittelbarem Nutzen für die betroffenen Patienten und Patientinnen resultieren. Durch eine epidemiologische Stratifizierung wäre so mit Hilfe der Gen-Umwelt-Relation die Relevanz der umweltbedingten Manifestationsbedingungen zu erörtern.

Durch die Zusammenfassung aller Daten von möglichst vielen Patientinnen könnten selbstlernende Systeme sinnvolle Ergebnisse neu und selbstständig generieren oder zumindest neue diagnostische und therapeutische Hinweise liefern. Die Idee ist nicht neu. Beispielsweise war in einer Kooperation der Arbeitsgruppen um den Berliner Charité Onkologen Kurt Possinger und Manfred Wischnewsky vom Zentrum für angewandte Informationstechnologie der Universität Bremen der Versuch gestartet worden, eine computergestützte individualisierte Therapieführung aufzubauen [104]. Bei der konventionellen Statistik (forward conditional logistic regression) werden nämlich nur Parameter berücksichtigt, die für die Gesamtheit der Patienten relevant sind, während bei maschinellen Lernverfahren (beispielsweise durch den Data-Mining-Algorithmus) auch Faktoren berücksichtigt werden können, die nur bei Untergruppen bedeutungsvoll sind. [105]. Letztlich kam das Projekt aber nicht in die breite klinische Anwendung, weil sich damals die Pflege des Systems durch die ständigen neuen Erkenntnisse in der Medizin als personell sehr aufwendig erwies.

Es gibt auch bereits international etablierter Ansätze, die ausgiebig evaluiert wurden, allerdings ohne Berücksichtigung von zusätzlichen molekularen und genomischen Analysen. Mit „Adjuvant! Online“ konnte (heute teils durch Genexpressionsteste ersetzt) man den Wert einer adjuvanten Hormon- und Chemotherapie abschätzen. Grundlage sind Überlebensdaten aus einer Vielzahl von klinischen Studien. Innerhalb dieser Datei gilt das Todesdatum als robust, aber der Wahrheitsgehalt der Todesursache ist, wie bereits oben ausgeführt, von schlechter Qualität [97].

Für die Zukunft gibt es integrierte Konzepte wie z.B. Treatment Map [106]. Dafür erfolgt zunächst eine parallele genomische Analyse des Menschen allgemein und des Tumors speziell. Über diese Kombination könnte man zukünftig an Hand der Genmutationen des Tumors das Typing sowie die prognostischen und prädiktiven Marker analysieren. Außerdem könnte die individuelle Verträglichkeit hinsichtlich Dosierung und Nebenwirkungen getestet werden, weil das individuelle Genom des Patienten Rückschlüsse auf die Metabolisierung der eingesetzten

Medikamente erlaubt. Schließlich wird die medizinische Literatur in ein Bewertungs- oder Klassifikationssystem eingepflegt, um diese Daten mit dem Patientenprofil zu verknüpfen, um dann die besten Wirkstoffe hinsichtlich Überleben und Lebensqualität auswählen zu können. Dieser Ansatz erscheint im Prinzip richtig und zukunftsweisend, die Herausforderung wird aber die valide klinische Umsetzung sein.

4. Zusammenfassung

Die Aussagen der rein epidemiologischen Krebsregister sind begrenzt, daher werden klinische Krebsregister erstellt.

Alleinige unizentrische organspezifische klinische Datenbanken als Vorläufer der Krebsregister hatten eine Bedeutung für die Evaluierung von prognostischen und prädiktiven Faktoren. Dies ist aber jetzt durch eine zunehmende Stratifizierung von speziellen Patientengruppen durch die lokal zu geringe Patientenzahl nicht mehr zu leisten.

Es müssten landesweit identische klinische Krebsregister bestehen, um den Datenaustausch gewährleisten zu können. Die dazu benutzte Software sollte die Daten so umfangreich erfassen, dass eine personalaufwendige Mehrfacheingabe für andere Abfragen (Qualitätssicherung etc.) unnötig wird und administrative Angaben von den Krankenhausinformationssystemen übernommen werden können. Ein derartiges Vorgehen ist aus aktuellen Datenschutzgründen und der beispielsweise öffentlichen Ausschreibung eines jeden Krankenhauses oder –konzerns zur Entwicklung von Softwares bisher nicht wirklich in Sicht. Bei der Entwicklung einer derartigen Software müssen auch unabhängig von Lizenzbedingungen klinikinterne Erweiterungen möglich sein, um ein erweitertes Datenpaket für Studien elektronisch weitergeben zu können oder kleinere Auswertungen mit zusätzlichen Parametern unizentrisch zu ermöglichen. Es muss auch in Zukunft möglich sein, Inhalte von Datenbanken unterschiedlicher Entwickler zusammenzufassen. Bei der Entwicklung sind weiterhin die im Zeitverlauf veränderten Klassifikationen bzw. cut-offs so zu berücksichtigen, dass ein Vergleich möglich ist. Daher sind Parameter detailliert zu dokumentieren und nicht beispielsweise statt eines Prozentsatzes oder einer Anzahl nur als „positiv“ oder „negativ“ zu kodieren. Dieses erfordert aber ausreichend personelle Kapazität. Diese Mitarbeiter müssen vor dem Beginn der Eingaben in das Dokumentationssystem ausreichend geschult sein. Bei den zum Teil nur geringen Unterschieden in den statistischen Analysen besteht die Möglichkeit, dass durch Eingabefehler eigentlich signifikante Ergebnisse nicht erkannt werden.

In die Planung zur Auswertung von Prognoseparametern und somit eigentlich auch bei der Softwareentwicklung sollten die Ideen von statistisch ausgerichteten Arbeitsgruppen wie die der REMARK-Initiative berücksichtigt werden.

Eine exakte Analyse ist zudem erst wirklich aussagekräftig, wenn mehr als 90% der jeweiligen Parameter erfasst werden konnten. Schon bei epidemiologischen Daten ist dies deutschlandweit immer noch nicht gegeben. Auch die Exaktheit der den Totenscheinen zu entnehmenden Todesursachendiagnosen ist immer noch verbesserungswürdig. Aus diesem Grund und weil es auch eine über die Jahre therapiebedingte Sterberate gibt, wird international dem Gesamtversterben gegenüber dem krebsspezifischen Versterben in der statistischen Auswertung der Vorzug gegeben.

Prospektiv randomisierte Studien gelten als der Goldstandard im Therapievergleich, sind aber an Hand der Kohortenanalysen der klinischen Krebsregister auf ihren wirklichen Einfluss auf die Krankheitsentwicklung der Gesamtbevölkerung zu evaluieren, um auch andere Einflüsse nicht außer Acht zu lassen.

Klinische Krebsregister erlauben nicht nur ein Benchmarking zwischen verschiedenen Behandlungseinrichtungen hinsichtlich der Berücksichtigung neuer Therapieleitlinien sondern erlauben auch Langzeitanalysen bei eigentlich schon abgeschlossenen prospektiv randomisierten Studien mit teils neuen Fragestellungen.

Zukünftig könnten klinische Krebsregister mit den erhobenen individuellen genetischen Analysen und auch mit den Daten zur Lebensqualität ergänzt werden. Den Fortschritt in der Datenverarbeitung würde auch eine selbstlernende Datenbank ermöglichen, die dem behandelnden Arzt fallspezifisch verschiedene alternative Therapievorschlüsse unterbreitet, wenn personell ständig aktuell die neuesten Studienergebnisse und Leitlinien informationstechnisch-gerecht eingepflegt werden könnten.

5. Literaturangaben

1. Lorenz W, Rohde H. Prospektive, kontrollierte Studien in der Chirurgie. Kontroverse Standpunkte zur Motivierung und Durchführung. *Klin Wochenschr* 1979; 57, 301-310
2. Katalinic A: Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland – Bestandsaufnahmen und Perspektiven, *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2004; 47: 422-428
3. Ziegler H: Epidemiologische Krebsregistrierung in Europa. *Forum DKG* 2005; 20: 36-42
4. <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-8-aussagekraeftige-qualitaetsberichterstattung-durch-klinische-krebsregister.html> - Recherche vom 09.10.2015
5. Gemeinsames Klinisches Krebsregister Berlin-Brandenburg (GKR) – Ein Erfolg hängt von der aktiven Teilnahme der Berliner Ärzte ab. *KV-Blatt (Berlin)* 05 2015: 37-40
6. Blamey RW, Cataliotti L: EUSOMA accreditation of breast units. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1331-1337
7. Gnauert K, Du Bois A: Disease-Management-Programm (DMP) Mammakarzinom, *GynSpectrum (Springer-Verlag)*; 2004; 12 (4): 6-8
8. Dokumentation 108. Deutscher Ärztetag: Entschlüsseungen zum Tagesordnungspunkt VIII – Tätigkeit der Bundesärztekammer – Disease-Management-Programme (DMP). *Dt. Ärzteblatt* 205; 102: B1162
9. <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/s1-s2-s3-leitlinien-1/klassifizierung-von-leitlinien> - Recherche vom 09.10.2015
10. Dudeck J, Wagner G, Grundmann E (Hrsg.): *Basisdokumentation für Tumorkranke*, 4. Auflage, Springer Berlin 1994
11. Winzer KJ, Buchholz A, Guski H, Froberg HD, Diekmann F, Possinger K, Sauerbrei W. Treatment of primary breast cancer at the surgical unit of the Charité 1984-1998. *Onkologie*. 2013; 36: 727-736
12. Winzer K-J, Filimonow S, Froberg H-D, Hamm B, Guski H: 3-dimensionale Mammabiopsie und Chirurgie, *Chirurg* 1999; 70: 384-393
13. Winzer KJ, Bellach J, Hufnagl P. Long-term analysis to objectify the tumour grading by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) in the case of breast carcinoma. *Diagn Pathol*. 2013; 8: 56

14. Winzer KJ, Bellach J, Kristiansen G: Long-Term Analysis of Ab-2 (Clone SN3b) Immunoreactivity as a Prognostic Factor in Breast Carcinoma. *Breast Care* 2015; 10: 273-276
15. Kristiansen G, Winzer K-J, Mayordomo E, Bellach J, Schlüns K, Denkert C, Dahl E, Pilarsky C, Guski H, Dietel M: CD24 Expression is a New Prognostic Marker in Breast Cancer, *Clin Cancer Research* 2003; 9: 4906-4913
16. Kristiansen G, Machado E, Bretz N, Rupp C, Winzer KJ, König AK, Moldenhauer G, Marmé F, Costa J, Altevogt P: Molecular and clinical dissection of CD24 antibody specificity by a comprehensive comparative analysis. *Lab Invest* 2010; 90: 1102-1116
17. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, Schumacher M; German Breast Cancer Study Group (GBSG). 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
18. Winzer K-J, Bellach J: Wertigkeit der routinemäßig erfassten Nachsorgedaten bei Brustkrebspatientinnen. *Zentbl Chir* 2010; 153: 257-261
19. Winzer K-J, Schleiz W, Reiter A: Operative axilläre Diagnostik beim DCIS – Sonderauswertung der BQS-Daten 2008. *Senologie* 2010; 7: 218-222
20. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition, Eds.: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, November 2009, Wiley-Blackwell
21. Deutsche Krebsgesellschaft. Standards der operativen Primärtherapie des Mammakarzinoms. *Forum DKG* 1994; 9: 22-27
22. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 152: 765-772
23. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 1992; 69: 2496-2501
24. Bauer KH. Das Krebsproblem, 2. Auflage, Springer Berlin Göttingen Heidelberg 1963
25. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med.* 1985; 312: 1604-1608
26. Bässler R, Böcker W, Hermanek P, Pickartz H, Prechtel K, Schauer A, Schnürch HG, Stegner HE. Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom. *Pathologie* 1992; 13: 130-134

27. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957; 11: 359-77
28. Elston CW and Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410
29. Bässler R, Böcker W, Hermanek P, Pickartz H, Prechtel K, Schauer A, Schnürch H-G, Stegner HE: Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom. *Pathologe* 1992; 13: 130-134
30. Gürtler R, Görlich M. Clinical relevance of steroid hormone receptors. *Arch Geschwulstforsch*. 1985; 55: 387-397
31. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_04_Pathologie.pdf – Recherche vom 09.10.2015]
32. Remmele W, Stegner HE: Vorschläge zur einheitlichen Definition eines Immunreactive Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. *Pathologe* 1987; 8: 138-140
33. Wasielewski Rv1, Hasselmann S, Rüschoff J, Fisseler-Eckhoff A, Kreipe H: Proficiency testing of immunohistochemical biomarker assays in breast cancer. *Virchows Arch*. 2008; 453: 537-543
34. Winzer K-J, Saul G, Sinn B, Kranz D, Wolff H, Rose H: Untersuchungen zum Östrogenrezeptorstatus von Mammakarzinompatientinnen, *Zentralbl Chir* 1986; 111: 915-920
35. Winzer K-J, Kranz D, Enzmann G: Zytochemische Östrogenrezeptorbestimmung bei Mammatumoren, *Zentralbl Chir* 1987; 112: 1155–1159
36. Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer K-J, Munz DL: Peritumoral versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid in sentinel lymph node detection of breast cancer: preliminary results of a prospective intraindividual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 651-656
37. Winzer KJ. Lokoregionales Rezidiv, In: Siewers JR, Hartel W (Hrsg.): *Digitale Revolution in der Chirurgie*, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Kongressband 2002, 52-57, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Barcelona Budapest Hongkong London Mailand Paris Singapur Tokio
38. Kunz J, Winzer K-J: S-Phasenfraktion von benignen Mastopathien und Mammakarzinomen, *Zentralbl Chir* 1991; 116: 483-486

39. Martin H1, Hufnagl P, Beil M, Wenzelides K, Gottschalk J, Rahn W. Nucleolar organizer region-associated proteins in cancer cells. Quantitative investigations on gliomas, meningiomas, urinary bladder carcinomas and pleural lesions. *Anal Quant Cytol Histol.* 14; 1992: 312-319
40. Wienert S, Heim D, Saeger K, Stenzinger A, Beil M, Hufnagl P, Dietel M, Denkert C, Klauschen F: Detection and Segmentation of Cell Nuclei in Virtual Microscopy Images: A Minimum-Model Approach. *Sci Rep.* 2012; 2: 503
41. Denkert C, Winzer K-J, Müller B, Weichert W, Pest S, Köbel M, Kristiansen G, Reles A, Siegert A, Guski H, Hauptmann S: Elevated Expression of Cyclooxygenase 2 Is a Negative Prognostic Factor for Disease-free Survival and Overall Survival in Patients With Breast Carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2978-2987
42. Denkert C, Winzer K-J, Hauptmann S: Prognostic Impact of Cyclooxygenase 2 in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 4: 428-433
43. Denkert C, Weichert W, Winzer K-J, Müller B-M, Noske A, Niesporek S, Kristiansen G, Guski H, Dietel M, Hauptmann S: Expression of the ELAV-like protein HuR is associated with higher tumor grade and increased cyclooxygenase-2 expression in human breast carcinoma, *Clin Cancer Research* 2005; 10: 5580-5586
44. Fritsche F, Gansukh T, Borgono CA, Burkhardt M, Pahl S, Mayordomo E, Winzer KJ, Weichert W, Denkert C, Jung K, Stephan C, Dietel M, Diamandis EP, Dahl E, Kristiansen G: Expression of human Kallikrein 14 (KLK14) in breast cancer is associated with higher tumour grades and positive nodal status. *Br J Cancer* 2006; 94: 540-547
45. Burkhardt M, Mayordomo E, Winzer K-J, Fritsche F, Gansukh T, Pahl S, Weichert W, Denkert C, Guski H, Dietel M, Kristiansen G: Cytoplasmic overexpression of ALCAM is prognostic of disease progression in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 403-409
46. Fritsche FR, Dahl E, Pahl S, Burkhardt M, Luo J, Mayordomo E, Gansukh T, Dankof A, Knuechel R, Denkert C, Winzer KJ, Dietel M, Kristiansen G: Prognostic Relevance of AGR2 Expression in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 1728-1734
47. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1673-84

48. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, Gerber B, Tesch H, Hilfrich J, Huober J, Fehm T, Barinoff J, Jackisch C, Prinzler J, Rüdiger T, Erbstößer E, Blohmer JU, Budczies J, Mehta KM, von Minckwitz G. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol.* 2013; 24: 2786-93
49. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Wang M, Jones VE, Saphner TJ, Wolff AC, Wood WC, Davidson NE, Sledge GW, Sparano JA, Badve SS. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2959-2966
50. Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A, Paepke S, Lehmann A, Rezai M, Zahm DM, Sinn P, Khandan F, Eidtmann H, Dohnal K, Heinrichs C, Huober J, Pfitzner B, Fasching PA, Andre F, Lindner JL, Sotiriou C, Dykgers A, Guo S, Gade S, Nekljudova V, Loi S, Untch M, Denkert C. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3212-3220
51. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM; Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat Clin Pract Oncol.* 2005; 2: 416-422
52. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials): The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA.* 2001; 285: 1987-1991
53. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *Clin Chem.* 2003; 49: 1-6
54. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999; 354: 1896-900

55. Goldhirsch A1, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1133-1144
56. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752
57. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1747
58. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tann PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of tumours of the breast. Lyon 2012
59. Gazet JC, Sutcliffe R. A randomised trial comparing tamoxifen vs. surgery in patients over the age of 70 with operable breast cancer - Final results after 28 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37: 754-757
60. Eiermann W, Graf E, Ataseven B, Conrad B, Hilfrich J, Massinger-Biebl H, Vescia S, Loibl S, von Minckwitz G, Schumacher M, Kaufmann M; German Adjuvant Breast Cancer Group. Collaborators (54) Dose-intensified epirubicin versus standard-dose epirubicin/cyclophosphamide followed by CMF in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: results of a randomised trial (GABG-IV E-93) - the German Adjuvant Breast Cancer Group. *Eur J Cancer.* 2010; 46: 84-94
61. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011; 378: 1707-1716
62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1681-1692
63. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015 Jul 23. pii: S0140-6736(15)61074-1. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1. [Epub ahead of print]

64. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384: 164-172
65. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA*. 2001; 286: 821-30
66. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margolese R, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985; 312: 674-681
67. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985; 312: 665-673
68. Veronesi U, Zucali R, Del Vecchio M. Conservative treatment of breast cancer with QU.A.R.T. Technique. *World J Surg*. 1985; 9: 676-681
69. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez L, Fowble B, Clarke CA: Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer. The effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013, 119: 1402-1411
70. Sackett D. Evidence-based medicine. *Lancet*. 1995; 346: 1171
71. Borst HG, Walterbusch G, Schaps D. Extensive aortic replacement using "elephant trunk" prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 31: 37-40
72. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983; 15: 59-64
73. Mühe E: Die erste Cholecystektomie durch das Laparoskop. *Langenb Arch Klein Chir* 1986; 369:804 (Abstrakt - 103. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie)
74. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Büchler M, Block S. Die duodenumhaltende Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis -Ergebnisse nach 10 jähriger Anwendung. *Langenbecks Arch Chir*. 1984; 362: 229-36
75. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation)--Eine neue Methode in

- der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. Langenbecks Arch Chir. 1988; 373: 127–130
76. Sauerbrei W, Graf E, Schumacher M. Randomisation und Patientenaufklärung: Notwendigkeit der Randomisation aus methodischer Sicht. Onkologie 1996; 19: 184-186
 77. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. Lancet. 1995; 34: 1265-1270.
 78. Stefoski Mikeljevic J1, Haward RA, Johnston C, Sainsbury R, Forman D. Surgeon workload and survival from breast cancer. Br J Cancer. 2003; 89: 487-491
 79. Kingsmore D, Hole D, Gillis C. Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. Br J Cancer 2004; 90: 1920-1925
 80. Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP, Siu AL. Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. Am J Public Health. 1998; 88: 454-457
 81. Beckmann MW, Brucker C, Hanf V, Rauh C, Bani MR, Knob S, Petsch S, Schick S, Fasching PA, Hartmann A, Lux MP, Häberle L. Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients. Onkologie. 2011; 34: 362-367
 82. Schlesinger-Raab A, Engel J; Hölzel D: Metastasiertes Mammakarzinom – Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren: Schlusswort. Dtsch Arztebl 2006; 103(8): A-490
 83. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html - Recherche vom 07.10.2015
 84. <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsregister.php> - Recherche vom 01.09.2015
 85. Gemeinsamer Sachbericht der Brandenburgischen Tumorzentren, Onkologischen Schwerpunkte und Arbeitskreise 1998
 86. Jackisch C, Untch M, Chatsipirois D, Lamparter C, Overkamp F, Lichtenegger W, Rösberg W, Thomssen C, von Minckwitz G. Das Mammakarzinom: Versorgungslage und Therapiequalität in Deutschland 2004: Eine retrospektive Analyse der Organgruppe Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Zentralbl Gynakol. 2006; 128: 352-361
 87. <https://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2014/AQUA-Qualitaetsreport-2014.pdf> - Recherche vom 05.10.2015

88. Winzer K-J, Gruber C, Badakhshi H, Hinkelbein M, Denkert C: Compliance der Patientinnen in Bezug zur empfohlenen Strahlentherapie beim Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 788-794
89. Winzer K-J, Unger S, Bick U, Dieckmann F, Fallenberg E: Use of an Additional Diagnostic Work-up Following a Treatment Recommendation from the Preoperative Conference of the Mammography Screening Units. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74: 370-375
90. Rajaram R, Chung JW, Kinnier CV, Barnard C, Mohanty S, Pavey ES, McHugh MC, Bilimoria KY. Hospital Characteristics Associated With Penalties in the Centers for Medicare & Medicaid Services Hospital-Acquired Condition Reduction Program. *JAMA* 2015; 314: 375-83
91. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin Cancer Res.* 2013 Mar 1;19(5):969-976
92. Brenner H, Hakulinen T. Implications of incomplete registration of deaths on long-term survival estimates from population-based cancer registries. *Int J Cancer.* 2009; 125: 432-437
93. Giersiepen, Klaus; Haartje, Ulf; Hentschel, Stefan; Katalinic, Alexander; Kieschke, Joachim. Brustkrebisregistrierung in Deutschland: Tumorstadienverteilung in der Zielgruppe für das Mammographie-Screening. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 2117-2122
94. Häber A, Dujat C, Schmücker P (Hrsg.): Leitfaden für das rechnergestützte Dokumentenmanagement und die digitale Archivierung von Patientenunterlagen im Gesundheitswesen- Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Archivierung von Krankenhausunterlagen“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V., GIT Verlag Darmstadt 2004
95. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast.* 2015 doi: 10.1016/j.breast.2015.07.035. [Epub ahead of print]
96. Modelmog D, Rahlenbeck S, Trichopoulos D. Accuracy of death certificates: a population-based, complete-coverage, one-year autopsy study in East Germany. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 541–546
97. Warren JL1, Klabunde CN, Schrag D, Bach PB, Riley GF: Overview of the SEER-Medicare data: content, research applications, and generalizability to the United States elderly population. *Med Care.* 2002; 40: IV-3-18

98. Goertchen R: Obduktionsstudie zeigt: Qualität klinischer Diagnostik gestiegen. Management & Krankenhaus 2011;30 (2): 20
99. AOK-Bundesverband, FEISA, Helios-Kliniken, WIdO (Hrsg.): Qualitätssicherung der stationären Versorgung mit Routinedaten (QSR). Bonn 2007
100. Zorn U. Qualitätssicherung: Routinedaten noch keine Alternative zum BQS-Verfahren. Dtsch Arztebl 2007; 104: A-2172
101. Hölzel D: Quo vadis, klinische Krebsregistrierung? Dtsch Arztebl 2015; 112: B-1503
102. Kok Sim, Sze Chong, Chih Tso, Mohsen Nia, Aun Chong, Siti Abbas: Computerized database management system for breast cancer patients. SpringerPlus 2014, 3:268
103. Bergner M: Quality of life, health status, and clinical research. Med Care 1989; 27 [Suppl 3]: 73-81
104. Wischnewsky MB, Schmid P, Possinger K. Intelligente Systeme in der Onkologie zur Unterstützung von Diagnose, Therapie und Dokumentation. Innovartis 2000; Heft 2: 25-31
105. Schmid P, Wischnewsky MB, Possinger K. Computergestützte individualisierte Therapieführung am Beispiel der antihormonellen Zweitlinientherapie beim metastasierten Mammakarzinom. Innovartis 2000; Heft 2: 13-18
105. <http://www.molecularhealth.com/us-en/news/molecular-health-to-offer-early-access-program-for-safetymap/> - Recherche vom 7.10.2015

Danksagung

Allen Kolleginnen und Kollegen der verschiedensten Fachrichtungen der Charité gilt mein Dank für die kollegiale Zusammenarbeit und die vielfältigen Anregungen über den langen Zeitraum meiner Tätigkeit an dieser Universitätsklinik, denn ohne diese interdisziplinäre Zusammenarbeit wären die hier zitierten Arbeiten nicht zustande gekommen.

Insbesondere sei den Ärztinnen und Ärzten gedankt, die als Mitautoren meiner Publikationen zu bei Fertigstellung beitrugen oder bei denen ich als Mitautor ihrer als Erstautor zu verantwortenden Beiträge mitwirken durfte. Darin eingeschlossen seien auch die Promovendinnen und Promovenden, die als Mitautoren der Publikationen ersichtlich sind oder die den Literaturzitaten dieser Arbeiten zu entnehmen sind.

Mein besonderer Dank gilt den bereits ausgeschiedenen Mitstreitern der ersten Arbeitsgruppe Mammachirurgie dem Radiologen Dr. Hans-Dieter Froberg und dem Pathologen Prof. Dr.med. Dr. h.c. Hans Guski. In der letzten Zeit verstärkte sich die Zusammenarbeit mit dem Pathologen Prof. Dr. Glen Kristiansen, dem Medizininformatiker Prof. Dr. rer. nat. Peter Hufnagl sowie den Biometrikern aus der Charité Dr. rer. nat. Joachim Bellach und von der der Universität Freiburg Prof. Dr. rer. nat. Willi Sauerbrei, Dr. rer. nat. Anika Buchholz und Prof. Dr. rer.nat. Martin Schumacher. Ohne letztere wäre in der Auswertung nicht eine neue Qualität erreicht worden.

Der Radiologin PD Dr.med. Eva-Maria Fallenberg danke ich neben der Arbeit an den gemeinsamen Publikationen für die Unterstützung der technischen Fertigstellung des Layouts. Nicht zuletzt sei dem neuen Direktor der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum der Charité, Herrn Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer gedankt, der den Anstoß dazu gab, meine langjährigen Erfahrungen zu dieser hier diskutierten Problematik in dieser Arbeit zusammenzufassen.

Erklärung

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.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum Unterschrift