
Stufe-3-Leitlinie
Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

Federführende Organisationen



Deutsche Gesellschaft
für Senologie e.V.



DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.



DEUTSCHE
KREBSHILFE e.V.



World Society
for Breast Health

Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

**Herausgeber:
K.-D. Schulz, U.-S. Albert
und die Mitglieder der Planungsgruppe
und Leiter der Arbeitsgruppen
Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung
in Deutschland**



W. Zuckschwerdt Verlag München · Wien · New York

Herausgeber:

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

und die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen
Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

Philipps-Universität

Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

Tel.: (06421) 286 6432

Fax.: (06421) 286 6407

www.senologie.org,

albertu@med.uni-marburg.de

Umschlaggestaltung: Katja Clos Graphik, Obentrautstraße 52, Ausgang 5, D-10963 Berlin

Auslieferungen W. Zuckschwerdt Verlag

Brockhaus Kommission
Verlagsauslieferung
Kreidlerstraße 9
D-70806 Kornwestheim

Österreich:
Maudrich Verlag
Spitalgasse 21a
A-1097 Wien

USA:
Scholium International Inc.
151 Cow Neck Road
Port Washington
11050 New York

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

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

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

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

© 2003 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München
Printed in Germany by grafik + druck, München

ISBN 3-88603-812-2

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| Vorwort | XII |
| 1. Verantwortlichkeiten der Leitlinienentwicklung | 1 |
| 1.1 Herausgeber | 1 |
| 1.2 Federführung | 1 |
| 1.3 Mitherausgebende Organisationen | 1 |
| 1.4 Verantwortliche Koordinatoren, Sekretariat | 2 |
| 1.5 Planungskommission | 2 |
| 1.6 Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppen | 3 |
| 1.7 Finanzierung | 11 |
| 1.8 Unabhängigkeit und Mandat | 11 |
| 1.9 Zeitdauer | 11 |
| 2. Einführung | 12 |
| 2.1 Gründe für die Leitlinienentwicklung | 12 |
| 2.2 Vorbereitung der Leitlinienentwicklung | 17 |
| 2.3 Rahmenbedingungen im Deutschen Gesundheitswesen | 19 |
| 2.4 Ziele und Aufgaben der Leitlinie | 21 |
| 2.5 Kurzfassung der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland | 22 |
| 3. Methodik | 31 |
| 3.1 Leitlinienentwicklung: Systematischer Mehrschrittprozess | 31 |
| 3.2 Arbeitsgruppen der Leitlinienentwicklung | 31 |
| 3.3 Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege | 35 |
| 3.4 Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung | 38 |
| 3.5 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung | 38 |
| 4. Medizinische Inhalte (EBM) | 39 |
| 4.1 Anamnese | 40 |
| 4.1.1 Risikofaktoren | 40 |
| 4.2 Genetische Prädisposition | 44 |
| 4.2.1 Risikogruppen | 44 |
| 4.2.2 Kriterien der Beratung und molekulargenetische Untersuchung .. | 45 |
| 4.2.3 Prävention und Früherkennungsmaßnahmen im Hochrisikokollektiv | 45 |

| | | |
|---------|--|----|
| 4.3 | Information und Lebensqualität | 47 |
| 4.3.1 | Aspekte der Lebensqualität | 47 |
| 4.3.2 | Ethische Aspekte | 48 |
| 4.4 | Selbstuntersuchung | 49 |
| 4.4.1 | Retrospektive Studien | 50 |
| 4.4.2 | Prospektive Studien | 50 |
| 4.4.3 | Systematische Analyse | 51 |
| 4.4.4 | Zusammenfassung und Schlussfolgerungen | 51 |
| 4.5 | Klinische Untersuchung | 53 |
| 4.5.1 | Klinische Untersuchung | 53 |
| 4.5.2 | Die Technik der Brustuntersuchung | 53 |
| 4.5.3 | Daten aus der Literatur | 54 |
| 4.5.4 | Sensitivität und Spezifität der physikalischen Untersuchung | 55 |
| 4.5.5 | Zusammenfassung | 55 |
| 4.6 | Mammographie | 56 |
| 4.6.1 | Studienergebnisse | 56 |
| 4.6.1.1 | Randomisierte Studien | 57 |
| 4.6.1.2 | Fall-Kontroll- und Kohortenstudien | 61 |
| 4.6.1.3 | Weitere Screening-Studien | 62 |
| 4.6.2 | Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren | 63 |
| 4.6.3 | Intervallkarzinome | 64 |
| 4.6.4 | Früherkennung für Frauen ab dem 70. Lebensjahr | 65 |
| 4.6.5 | Metaanalysen, bevölkerungsbezogene Ergebnisse aus der Routineversorgung und Schlussfolgerungen | 66 |
| 4.7 | Hormone und Brustdrüsengewebisdichte | 68 |
| 4.7.1 | Daten aus der Literatur | 69 |
| 4.7.2 | Prämenopause | 70 |
| 4.7.3 | Postmenopause | 70 |
| 4.7.4 | Zusammenfassung | 72 |
| 4.8 | Mammasonographie | 73 |
| 4.8.1 | Indikation | 73 |
| 4.8.2 | Zusammenfassung | 74 |
| 4.9 | Magnetresonanztomographie | 74 |
| 4.9.1 | Grundlagen | 74 |
| 4.9.2 | Stand der Technik und Qualitätssicherung | 75 |
| 4.9.3 | Befundung und Qualitätssicherung | 75 |
| 4.9.4 | Indikationen | 75 |
| 4.9.5 | Zusammenfassung | 77 |
| 4.10 | Interventionelle Techniken | 78 |
| 4.10.1 | Grundlagen | 78 |
| 4.10.2 | Methodenwahl | 78 |
| 4.10.3 | Qualitätssicherung | 79 |
| 4.10.4 | Zusammenfassung | 79 |
| 4.11 | Offene Biopsie | 80 |
| 4.12 | Mammapathologie | 84 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.12.1 | Makroskopische Begutachtung von Biopsaten und Resektaten | 84 |
| 5. | Qualitätssicherung „Brustkrebs-Früherkennung“ | 88 |
| 5.1 | Strukturqualität | 89 |
| 5.1.1 | Mammographie | 89 |
| 5.1.1.1 | Technische Qualitätssicherung | 89 |
| 5.1.1.2 | Überprüfung der technischen Qualität | 90 |
| 5.1.1.3 | Überprüfung der Durchführung | 90 |
| 5.1.1.4 | Medizinisch-Technische Radiologie-Assistenten (MTRA): Aus- und Fortbildung | 90 |
| 5.1.1.5 | Ärztliche Ausbildung und Zertifizierung | 91 |
| 5.1.1.6 | Dokumentationsanforderungen | 91 |
| 5.1.1.7 | Screening-Mammographie nach Europäischen Guidelines (EPQC) | 91 |
| 5.1.1.8 | Umsetzung der Europäischen Guidelines in die dezentrale Versorgung | 92 |
| 5.1.2 | Mammasonographie | 92 |
| 5.1.2.1 | Technische Ausstattung und Gerätequalität | 92 |
| 5.1.2.2 | Anforderung an die ärztliche Qualifikation | 95 |
| 5.1.2.3 | Dokumentationsanforderungen | 95 |
| 5.1.2.4 | Qualitätsanforderungen | 96 |
| 5.1.3 | Interventionelle Techniken | 96 |
| 5.1.3.1 | Perkutane Biopsie | 96 |
| 5.1.3.1.1 | Personelle Voraussetzungen | 96 |
| 5.1.3.1.2 | Technische Qualitätskontrolle | 97 |
| 5.1.3.1.3 | Dokumentationsanforderungen | 97 |
| 5.1.3.2 | Markierung nicht-tastbarer Befunde | 97 |
| 5.1.3.2.1 | Personelle Voraussetzungen | 97 |
| 5.1.3.2.2 | Technische Qualitätskontrolle | 98 |
| 5.1.3.2.3 | Dokumentationsanforderungen | 98 |
| 5.1.4 | Operatives Vorgehen – Offene Biopsie | 98 |
| 5.1.4.1 | Allgemein-operative Voraussetzungen | 98 |
| 5.1.4.2 | Qualitätsvoraussetzungen für den ärztlichen Dienst | 99 |
| 5.1.4.3 | Qualitätsziele und Qualitätsanforderungen bei Mamma-Operationen | 100 |
| 5.1.5 | Mammaphathologie | 101 |
| 5.1.5.1 | Technische Ausstattung | 101 |
| 5.1.5.2 | Notwendige Untersuchungsmethoden | 101 |
| 5.1.5.3 | Ärztliche Kenntnisse und Training | 101 |
| 5.2 | Prozessqualität | 102 |
| 5.2.1 | Mammographie | 102 |
| 5.2.1.1 | Algorithmus | 102 |
| 5.2.1.2 | Beurteilung der Bildqualität in der Mammographie | 103 |
| 5.2.1.3 | Doppelbefundung | 103 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 5.2.1.4 | Gewährleistung der Zusatzdiagnostik (Ultraschall, Kernspintomographie) | 104 |
| 5.2.1.5 | Aufklärung, Befundmitteilung | 104 |
| 5.2.1.6 | Dokumentationsqualität | 105 |
| 5.2.1.7 | Qualitätsanforderungen | 105 |
| 5.2.2 | Mammasonographie | 105 |
| 5.2.2.1 | Algorithmus | 105 |
| 5.2.2.2 | Indikationen zur Mammasonographie | 105 |
| 5.2.2.3 | Zeitraum der Verfügbarkeit | 106 |
| 5.2.2.4 | Standardisierter Untersuchungsablauf | 106 |
| 5.2.2.5 | Kriterien für die Befundbeurteilung nach der Fünferklassifikation | 107 |
| 5.2.2.6 | Zeitrahmen zur Durchführung interventioneller Techniken | 107 |
| 5.2.2.7 | Dokumentationsqualität | 108 |
| 5.2.2.8 | Qualitätsanforderungen | 109 |
| 5.2.3 | Interventionelle Techniken | 109 |
| 5.2.3.1 | Algorithmus | 109 |
| 5.2.3.2 | Perkutane Biopsie | 109 |
| 5.2.3.2.1 | Definition | 109 |
| 5.2.3.2.2 | Methodenwahl | 109 |
| 5.2.3.2.3 | Indikationen und Kontraindikationen | 111 |
| 5.2.3.2.4 | Gewebsentnahme unter stereotaktischer oder sonographischer Steuerung | 111 |
| 5.2.3.2.5 | Dokumentation für stereotaktische oder sonographische Steuerung | 112 |
| 5.2.3.3 | Markierung nicht-tastbarer Befunde | 113 |
| 5.2.3.3.1 | Definition | 113 |
| 5.2.3.3.2 | Indikation und Kontraindikation | 113 |
| 5.2.3.3.3 | Methodenwahl | 113 |
| 5.2.3.3.4 | Ergebnis der Markierung | 113 |
| 5.2.3.3.5 | Dokumentation der Markierung | 114 |
| 5.2.3.3.6 | Ergebnis der Präparatradiographie | 114 |
| 5.2.3.3.7 | Dokumentation der Präparatradiographie (ggf. Präparatsonographie) | 114 |
| 5.2.3.3.8 | Resultatüberwachung Markierung | 114 |
| 5.2.4 | Operatives Vorgehen, offene Biopsie | 115 |
| 5.2.4.1 | Algorithmus | 115 |
| 5.2.4.2 | Qualitätsanforderungen | 115 |
| 5.2.5 | Mammaphathologie | 116 |
| 5.2.5.1 | Algorithmus | 116 |
| 5.2.5.2 | Allgemeine Voraussetzungen | 117 |
| 5.2.5.3 | Perkutane Biopsie | 117 |
| 5.2.5.4 | Exzisionsbiopsie | 118 |
| 5.2.5.5 | Abklärung von Mikrokalk | 120 |
| 5.2.5.6 | Schnellschnittuntersuchungen | 120 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 5.2.5.7 | Histologisches Grading invasiver Karzinome | 120 |
| 5.2.5.8 | Hormonrezeptorstatus | 121 |
| 5.2.5.9 | Dokumentation | 122 |
| 5.3 | Ergebnisqualität | 124 |
| 5.3.1 | Qualitätsindikatoren Kategorie 1: Ergebnisqualität der Teilbereiche | 125 |
| 5.3.1.1 | Mammographie | 125 |
| 5.3.1.2 | Mammasonographie | 125 |
| 5.3.1.3 | Interventionelle Techniken | 125 |
| 5.3.1.4 | Operative Abklärung | 126 |
| 5.3.1.5 | Mammapathologie | 126 |
| 5.3.2 | Qualitätsindikatoren der Kategorie 2: Qualitätssicherung der Schnittstellen | 127 |
| 5.3.2.1 | Schnittstelle: apparative Diagnostik – operative Abklärung | 127 |
| 5.3.2.2 | Schnittstelle: apparative Diagnostik – Pathologie | 127 |
| 5.3.2.3 | Schnittstelle: operative Abklärung – Pathologie | 127 |
| 5.3.2.4 | Schnittstelle: apparative Diagnostik – operative Abklärung – Pathologie | 128 |
| 5.3.3 | Ergebnisqualität der gesamten Diagnosekette | 128 |
| 5.4 | Qualitätssicherung im Informationsbereich: Leitlinie Fraueninformation, Patientinnenselbstbestimmung und Lebensqualität | 129 |
| 5.4.1 | Qualitätssicherung „gender“-spezifischer Information | 129 |
| 5.4.2 | Allgemeine Qualitätsanforderungen an Fraueninformation | 130 |
| 5.4.3 | Inhaltliche Qualitätsanforderungen an Informationen zur Brustkrebs-Früherkennung | 131 |
| 5.4.4 | Qualitätsindikatoren zur Lebensqualität und Fraueninformation | 135 |
| 6. | Dokumentation | 136 |
| 6.1 | Logische Datengruppen | 136 |
| 6.2 | Datenmodule | 137 |
| 6.3 | Datendokumentation entsprechend der Qualitätsindikatoren | 137 |
| 6.4 | Konzeptvorschlag für ein Qualitätssicherungsprogramm der Mammadiagnostik (QPM) | 141 |
| 7. | Implementierung | 143 |
| 7.1 | Veränderungsstrategie: Methoden und Effektivität | 144 |
| 7.2 | Veränderungsstrategie und Implementierungsplan | 144 |
| 7.3 | Elemente des Implementierungsplans | 146 |
| 7.3.1 | Disseminierung | 146 |
| 7.3.2 | Öffentlichkeitskampagne | 147 |
| 7.3.3 | Fort- und Weiterbildung | 148 |
| 7.3.4 | Laienschulung und Information | 148 |
| 7.3.5 | Qualitätszirkel | 149 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 7.3.6 | Vorortbesuche durch Qualitätssicherungsmonitore | 149 |
| 7.3.7 | Qualitätssicherung, Qualitätsentwicklung (Feedback-Methoden und Benchmarking) | 149 |
| 7.3.8 | Aktueller Stand der externen Qualitätssicherung im Gesundheitswesen in Deutschland | 150 |
| 7.4 | Laufende und abgeschlossene Projekte zur Verbesserung der Implementierung | 151 |
| 7.4.1 | Modellvorhaben „Mammadiagnostik Kiel“: abgeschlossene Pilotphase (12 Monate) | 151 |
| 7.4.2 | Flächendeckende Ist-Analyse von Qualitätsindikatoren: Voraussetzung für eine effektive Implementierung | 152 |
| 7.4.2.1 | Qualitätsindikatoren: operative Qualitätssicherung – Geschäftsstelle für Qualitätssicherung Hessen | 152 |
| 7.4.2.2 | Qualitätsindikatoren: Ergebnisqualität | 152 |
| 7.4.3 | Geplante Projekte | 153 |
| 7.4.3.1 | Projekt Nordrhein: e-health – integrierte informelle Vernetzung | 153 |
| 7.5 | Forschungsfragen im Implementierungsprozess | 153 |
| 8. | Belege für die Berücksichtigung und Wirksamkeit der Leitlinie | 155 |
| 8.1 | Internationale Leitlinien und Empfehlungen | 155 |
| 8.2 | Externe Evaluation | 159 |
| 9. | Ökonomische und strukturelle Aspekte der Brustkrebs-Früherkennung | 160 |
| 9.1 | Kosten-Nutzen-Analyse | 160 |
| 9.1.1 | Offene Biopsie im Vergleich zur Stanzbiopsie | 161 |
| 9.1.2 | Offene Biopsie im Vergleich zur Vakuumbiopsie | 161 |
| 9.1.3 | Unmittelbarer Vergleich aller drei Methoden: Offene Biopsie, stereotaktische Stanzbiopsie und stereotaktische Vakuumbiopsie | 162 |
| 9.2 | Kosten-Schaden-These: Fehlversorgung Mammographie in Deutschland | 163 |
| 9.2.1 | Überlegungen zum generellen Kostenaufwand | 163 |
| 9.2.2 | Schadens-These | 163 |
| 9.3 | Strukturelle Versorgungsaspekte | 165 |
| 9.4 | Qualitätseinheiten Brustkrebs – Brustzentren | 166 |
| 10. | Anhang | 167 |
| 10.1 | TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung | 167 |
| 10.2 | Frauen- und Patientinneninformation: „Was muss ich wissen?“ – Fragenversion | 169 |
| 10.3 | Kurzversion zur Fraueninformation | 175 |
| 10.4 | Adressen Studienzentren | 177 |
| 10.4.1 | Präventionsstudien | 177 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 10.4.2 | Genetische Testung: Hereditäre Mammakarzinome | 177 |
| 10.5 | Anleitung Mammaphathologie | 179 |
| 10.5.1 | Allgemeine Grundsätze | 181 |
| 10.5.2 | Perkutane Biopsien (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) im Rahmen der interventionellen Diagnostik | 184 |
| 10.5.3 | Exzisionsbiopsien | 186 |
| 10.5.4 | Mastektomiepräparate | 189 |
| 10.5.5 | Axilläre Lymphadenektomie | 190 |
| 10.5.6 | Anlagen | 192 |
| 10.5.6.1 | Einstufung benigner Läsionen | 192 |
| 10.5.6.2 | Histologische Typisierung des Mammakarzinoms | 194 |
| 10.5.6.3 | Histologisches Grading invasiver Karzinome | 196 |
| 10.5.6.4 | Nottingham-Prognose-Index | 196 |
| 10.5.6.5 | Duktales Carcinoma in situ (DCIS): Grading und Klassifikation | 196 |
| 10.5.6.6 | Spezielle Zusatzuntersuchungen | 199 |
| 10.5.6.7 | Formblätter Mammaphathologie | 201 |
| 11. | Literatur | 205 |

Vorwort

Brustkrebs ist eines der vorrangigen Probleme frauenspezifischer Gesundheitsversorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Kontinuierlich ansteigende Inzidenz und hohe Mortalität beschreiben ein Versorgungsproblem, das zwingend einer besseren Lösung bedarf.

Brustkrebs ist ein heterogenes Krankheitsbild, dessen Verlauf durch unterschiedliche Entstehungsursachen, differentes Zellbild, variierende Tumorlokalisierung und -ausdehnung bestimmt wird. Diese Heterogenität macht präventive diagnostische und therapeutische Entscheidungen besonders schwierig.

Erfahrungen der Vergangenheit zeigen, dass das Prinzip der Beliebigkeit im ärztlichen Entscheidungsprozess bei dieser Tumorerkrankung besonders ausgeprägt ist. Es ist außerdem festzustellen, dass gerade das Mammakarzinom die Lebensqualität betroffener Frauen einschränkt. Es sind fast alle Lebensbereiche der Frau einbezogen: physisches Wohlbefinden, körperliches Erscheinungsbild, Partnerschaft, Beruf, Freizeit, Familienplanung und finanzielle Existenzgrundlage.

Die anzustrebende Versorgungsverbesserung bezieht sich sowohl auf eine unmittelbare, günstigere Beeinflussung des Krankheitsverlaufes (Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge) als auch auf eine Optimierung der medizinischen Versorgungsstrukturen und -abläufe. Auf der Basis des aktuellen Kenntnisstandes sind es weniger die neuen diagnostischen und therapeutischen Verfahren, sondern vor allem die Etablierung eines qualitätsgesicherten, flächendeckenden und fachübergreifenden Früherkennungsprogramms, das zeitnah eine signifikante Senkung der Brustkrebssterblichkeit verspricht.

Hinsichtlich der geplanten Versorgungsverbesserung ist zu beachten, dass das ärztlich-medizinische Handling der Brustkrebserkrankung evidenzbasiert ist und, sofern für die anstehende Einzelentscheidung eine ausreichende Evidenz nicht verfügbar, ein methodisch reproduzierbarer Konsens vorliegt. Basis hierfür ist die Erstellung einer besonders qualifizierten Leitlinie, d.h. einer Stufe-3-Leitlinie nach der Definition der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Dies war das Anliegen von 23 medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, ärztlichen Berufsverbänden und nicht-ärztlichen Organisationen (Selbsthilfegruppen und Fraueninitiativen). Das Ergebnis wird nachfolgend ausführlich in schriftlicher Form dargestellt.

Leitlinien dieser Qualität sind auch die Voraussetzung für die Realisierung anderer Versorgungskonzepte, wie die Sachkompetenzsteigerung durch Schaffung qualitätsgesicherter Brustzentren und die Etablierung eines Disease-Management-Programms „Mammakarzinom“.

Die Gestaltung der hier erarbeiteten Leitlinie erwies sich als besonders schwierig, da es sich um eine ungewöhnlich komplexe, multidisziplinäre Diagnosekette han-

delt mit einem hohen konsensierten Kooperationsbedarf, und dies nicht nur fach-, sondern auch professions- und sektorübergreifend. Als Inhalte derartiger Leitlinien werden gefordert:

- Vermittlung des evidenzbasierten wissenschaftlichen Kenntnisstandes
- Abstimmung mäßig evidenter medizinischer Inhalte in strukturierten Konsensprozessen
- Ärztliche Entscheidungsempfehlung im Sinne eines Algorithmus
- Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement (Outcome-Orientierung)
- Garantie einer informierten Selbstbestimmung gesunder Frauen bzw. Patientinnen, die nicht über eine spezielle medizinische Sachkenntnis verfügen (Leitlinie zur Fraueninformation)

Es ist an dieser Stelle allen Mitgliedern der „Konzertierten Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ sowie den Mitgliedern der Planungskommission und den themenbezogenen Arbeitsgruppen für ihr außerordentliches Engagement bei der Realisierung dieses für das deutsche Gesundheitswesen einmaligen Projektes zu danken. Dieser Dank ist auch zu erweitern auf alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der sehr arbeitsintensiven Konsensustreffen.

Besonders hervorzuheben ist, dass sich die Bemühungen aller Beteiligten auf die sachlichen Inhalte des zu lösenden Versorgungsproblems konzentrierten und berufs-, fach- sowie gruppenpolitische Interessen in den Hintergrund traten.

Dank gilt auch der Deutschen Gesellschaft für Senologie, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der World Society for Breast Health, die bereit waren, in diesem schwierigen Projekt die Federführung zu übernehmen. Ohne das herausragende finanzielle Engagement der Deutschen Krebshilfe wäre die Leitlinienerstellung nicht möglich gewesen. Hierfür sei ganz besonders gedankt.

Die jetzt vorliegende Leitlinie erlaubt die Einführung eines flächendeckenden, multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden nationalen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms in Deutschland. Sie offeriert die Möglichkeit einer zeitnahen Senkung der Brustkrebssterblichkeit und eine Heilung von dieser Erkrankung durch weniger belastende Behandlungsverfahren mit der Konsequenz eines weitgehenden Erhaltes der Lebensqualität betroffener Frauen.

Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Schulz

Koordinator

Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

1. Verantwortlichkeiten der Leitlinienentwicklung

1.1 Herausgeber

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

und die Mitglieder der Planungskommission und Leiter der Arbeitsgruppen
„Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“

1.2 Federführung

Deutsche Gesellschaft für Senologie

Deutsche Krebsgesellschaft

Deutsche Krebshilfe

World Society for Breast Health

1.3 Mitherausgebende Organisationen

Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände

- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
- Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
- Berliner Krebsgesellschaft
- Berufsverband der Deutschen Radiologen
- Berufsverband der Frauenärzte
- Berufsverband der Pathologen
- Deutscher Ärztinnenbund
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie/Onkologie
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
- Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention
- Deutsche Menopause Gesellschaft
- Deutsche Röntgengesellschaft
- Gesellschaft für Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung
- Hessische Krebsgesellschaft
- Institut für Innovative Gesundheitskonzepte
- Österreichische Krebshilfe und Krebsgesellschaft
- Österreichische Röntgengesellschaft

- Österreichische Gesellschaft für Senologie
- Schweizer Gesellschaft für Senologie
- Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgie

Nicht-Ärztliche Organisationen

- Aktion: Bewusstsein für Brustkrebs
- Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs
- Susan G. Komen Breast Cancer Foundation
- Women's Health Coalition

1.4 Verantwortliche Koordinatoren

- K.-D. Schulz
- U.-S. Albert
- R. Kreienberg

Sekretariat

- A. Rost

1.5 Planungskommission

- H. Altland, Berufsverband der Deutschen Radiologen
- M. Dietel, Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- J. Engel, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München
- J. Fischer, Berufsverband der Radiologen
- R. Fischer, Deutsche Krebshilfe
- M. Geraedts, Institut für Medizinische Soziologie, Düsseldorf
- S. Heywang-Köbrunner, Ausschuss Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft
- D. Hölzel, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
- E. Kalbheim, Deutsche Krebshilfe
- M. Koller, Institut für Theoretische Chirurgie, Marburg
- A. Lebeau, Berufsverband der Pathologen
- W. Lorenz, Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
- U. Mödder, Deutsche Röntgengesellschaft
- I. Nass-Griegoleit, Women's Health Coalition
- K. Prectel, Berufsverband Deutscher Pathologen
- W. Schlake, Berufsverband Deutscher Pathologen
- I. Schreer, Deutsche Gesellschaft für Senologie
- G. Schumacher, Berufsverband der Radiologen
- M. Steiner, Berufsverband der Frauenärzte

1.6 Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppen

Die Arbeitsgruppen formierten sich gemäß der elf Schwerpunkte der interdisziplinären Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung.

I. Evidenzbasierte Medizin (EBM)

Leitung:

Priv.-Doz. Dr. phil. Michael Koller
Institut für Theoretische Chirurgie
Philipps-Universität
Baldingerstraße, 35033 Marburg

Teilnehmer:

Dr. med. Karin Bock
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie der
Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

Dr. med. Peter Biel
Frauenklinik Barmbek-Finkenau
Zentrum für Gynäkologie und Geburtsmedizin,
Perinatalmedizin und Mammachirurgie
Rübenkamp 148, 22307 Hamburg

Dr. med. Jutta Engel
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie der Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15, 81377 München

Dr. Dr. Karl-Franz Kaltenborn
Institut für Medizinische Informatik
Philipps-Universität
Baldingerstraße, 35033 Marburg

Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner
Universitäts-Klinik für Diagnostische Radiologie
Röntgendiagnostisches Zentrum
Magdeburger Str. 16, 06112 Halle

Dr. Stefan Sauerland
Biochemische und Experimentelle Abteilung
II. Chirurgischer Lehrstuhl, Universität Köln
Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln

II. Qualitätssicherung Mammographie

Leitung:

Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner
Universitäts-Klinik für Diagnostische Radiologie,
Röntgendiagnostisches Zentrum
Magdeburger Str. 16, 06112 Halle

Prof. Dr. med. Ingrid Schreer
Mammazentrum
Universitäts-Frauenklinik
Michaelisstr. 16, 24105 Kiel

Teilnehmer:

Dr. med. Helmut Altland
Vorsitzender des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen
Wilhelmstr. 50, 53721 Siegburg

Dr. med. Volker Duda
Leiter der Ultraschall-Abteilung
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie
Universitäts-Frauenklinik der Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

Prof. Dr. med. Rüdiger Schulz-Wendtland
Institut für Diagnostische Radiologie der Universität
Gynäkologische Radiologie
Universitätsstr. 21–23, 91054 Erlangen

Dr. rer. nat. Achim Stargardt
Klinikum der RWTH
Klinik für Radiologische Diagnostik
Pauwelsstraße, 52057 Aachen

III. Qualitätssicherung Mammasonographie

Leitung:

Prof. Dr. med. Helmut Madjar
Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH
Aukammallee 33, 65191 Wiesbaden

Teilnehmer:

Prof. Dr. med. Alexander Mundinger
Klinik für Radiologie
Marien-Hospital
Johannsfreiheit 2–4, 49074 Osnabrück

Dr. med. Volker Duda
Leiter der Ultraschall-Abteilung
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie
Universitäts-Frauenklinik der Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

IV. Qualitätssicherung interventioneller Techniken

Leitung:

Prof. Dr. med. Rüdiger Schulz-Wendtland
Institut für Diagnostische Radiologie der Universität
Gynäkologische Radiologie
Universitätsstr. 21–23, 91054 Erlangen

Teilnehmer:

Dr. med. Volker Duda
Leiter der Ultraschall-Abteilung
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie
Universitäts-Frauenklinik der Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner
Universitäts-Klinik für Diagnostische Radiologie
Röntgendiagnostisches Zentrum
Magdeburger Str. 16, 06112 Halle

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Krämer
Universitäts-Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23, 91054 Erlangen

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Müller-Schimpfle
Abteilung für Radiologische Diagnostik
der Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen

Priv.-Doz. Dr. med. Harald Sittek
Institut für Radiologische Diagnostik der Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15, 81312 München

V. Qualitätssicherung operatives Vorgehen

Leitung:

Prof. Dr. med. Dietrich Berg
Schwaigerstr. 33, 92224 Amberg

Teilnehmer:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Axel-Mario Feller
Facharzt für Plastische Chirurgie
Maximilianstr. 38, 80539 München

Prof. Dr. med. Peter Hohenberger
Klinik für Chirurgie und Onkologie
Robert-Rössle-Klinik
Universitätsklinikum Charité
Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin

Prof. Dr. med. Mario Marx
Klinik für Plastische, Hand- und rekonstruktive Chirurgie
Mammazentrum
Städt. Klinikum Görlitz GmbH
Girbigsdorfer Str. 1-3, 02828 Görlitz

Prof. Dr. med. Peter Schmidt-Rhode
Gf. Direktor der Frauenklinik Barmbek-Finkenau
Zentrum für Gynäkologie und Geburtsmedizin,
Perinatalmedizin und Mammachirurgie
Rübenkamp 148, 22307 Hamburg

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Joachim Strittmatter
Universitäts-Frauenklinik
Voßstr. 9, 69115 Heidelberg

*VI. Qualitätssicherung der pathohistologischen Befundung**Leitung:*

Prof. Dr. med. Werner Schlake
Rotthausen Str. 15, 45879 Gelsenkirchen

Teilnehmer:

Prof. Dr. med. Werner Böcker
Direktor des Institutes für Pathologie der Universität
Domagkstr. 17, 48149 Münster

Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Bürrig
Pathologisches Institut
Städtisches Krankenhaus GmbH
Weinberg 1, 31134 Hildesheim

Dr. med. Annette Lebeau
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchnerstr. 36, 80337 München

Prof. Dr. med. Klaus Prechtel
Berufsverband Deutscher Pathologen
Höhenweg 18a, 82229 Seefeld

Prof. Dr. med. Christian Wittekind
Institut für Pathologie der Universität Leipzig
Liebigstr. 26, 04103 Leipzig

VII. Strukturelle Qualitätssicherung

Leitung:

Prof. Dr. Manfred Kaufmann
Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
J.W.Goethe Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 65009 Frankfurt am Main

Teilnehmer:

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hellriegel
Vivantes-Klinikum Friedrichshain,
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin
Turmstr. 21, 10559 Berlin

Dr. med. Ulrich Placzek
Praxis für Gynäkologie
Bahnhofstr. 2, 97769 Bad Brückenau

Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Schulz
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie der
Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

VIII. Kosten-Nutzen-Analyse

Leitung:

Wilfried Jacobs
Vorsitzender des Vorstandes AOK Rheinland –
Die Gesundheitskasse
Kasernenstr. 61, 40213 Düsseldorf

Teilnehmer:

Dr. Elke-Dagmar Herz
Mitglied des Vorstandes des Verbandes der Angestellten-
Krankenkasse (VDAK), Abt. für Grundsatzfragen/med. Versorgung/Leistungen
Frankfurter Str. 84, 53721 Siegburg

Gerd Schumacher
Geschäftsführer des Berufsverbandes Deutscher Radiologen
Daimlerstr. 285, 41462 Neuss

Dr. Christoph Straub
Leiter des Stabsbereiches der Unternehmensentwicklung
der Techniker-Krankenkasse
Brahmfelder Str. 140, 22305 Hamburg

IX. Dokumentation und Informatik

Leitung:

Dr. med. Jutta Engel
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie
und Epidemiologie, Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15, 81377 München

Dr. med. Helmut Altland
Berufsverband der Deutschen Radiologen
Wilhelmstr. 50, 53721 Siegburg

Dr. med. Kay Goerke
Frauenklinik des Kreis-Krankenhauses
Bodelschwinghstr. 10, 68723 Schwetzingen

Prof. Dr. med. Ingrid Schreer
Deutsche Gesellschaft für Senologie
Mammazentrum, Universitäts-Frauenklinik
Michaelisstr. 16, 24105 Kiel

X. Leitlinie Fraueninformation

Leitung:

Dr. med. Ute-Susann Albert
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie
und Onkologie der Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

Teilnehmer:

Dr. med. Dieter Alt
Aktion „Bewusstsein für Brustkrebs“
Untere Kippstr. 21, 69198 Schriesheim

Dr. med. Volker Beck
Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Hanauer Landstr. 194, 60314 Frankfurt

Julia Doherty, MHSA
Susan G. Komen Breast Cancer Foundation Hessen
Fuchstanzstr. 4, 61389 Oberreifenberg/Ts.

Dr. med. Kirsten Holsteg
Deutscher Ärztinnenbund e.V.
Am Baumgarten 2, 35085 Ebsdorfergrund

Dr. med. Eva Kalbheim
Pressesprecherin und Bereichsleiterin med.-wiss. Öffentlichkeitsarbeit
der Deutschen Krebshilfe
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Dr. med. Judith Müller, MPH
Institut für Epidemiologie, GSF, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg

Irmgard Naß-Griegoleit
Präsidentin und Gesundheitspolitische Sprecherin
Women's Health Coalition e.V.
Heidelberger Landstr. 22, 64297 Darmstadt

Dr. Julia Nill
Verbraucherzentrale Baden-Württemberg e.V.
Paulinenstr. 47, 70178 Stuttgart

Gabriele Nioduschewski
Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Hanauer Landstr. 194, 60314 Frankfurt

Hilde Schulte
Vorsitzende des Bundesverbandes
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Trieschweg 18, 34626 Neukirchen

Almuth von Wietersheim
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Kurfürstenstr. 13, 53913 Swisttal

XI. Implementierung der Leitlinien

Leitung:

Prof. Dr. Wilfried Lorenz
Vorsitzender der Ständigen Kommission „Leitlinien“ der AWMF
Institut für Theoretische Chirurgie
Zentrum für Operative Medizin der Philipps-Universität
Baldingerstraße, 35033 Marburg

Priv.-Doz. Dr. phil. Michael Koller
Methodik (AWMF)
Institut für Theoretische Chirurgie
Zentrum für Operative Medizin der Philipps-Universität
Baldingerstraße, 35033 Marburg

Teilnehmer:

Dr. med. Ute-Susann Albert
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie

und Onkologie der Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

Dr. med. Helmut Altland
Berufsverband der Deutschen Radiologen
Wilhelmstr. 50, 53721 Siegburg

Isa Berndt
Referentin des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.
Heilmannstr. 25H, 81479 München

Dr. med. Annette Lebeau
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchnerstr. 36, 80337 München

Irmgard Naß-Griegoleit
Präsidentin und Gesundheitspolitische Sprecherin
Women's Health Coalition e.V.
Heidelberger Landstr. 22, 64297 Darmstadt

Dr. med. Peter Potthoff
Stellv. Vorsitzender des Vorstandes der KV Nordrhein
Emanuel-Leutze-Str. 8, 40547 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Klaus Prechtel
Berufsverband Deutscher Pathologen
Höhenweg 18a, 82229 Seefeld

Prof. Dr. med. Werner Schlake
Rotthauer Str. 15, 45879 Gelsenkirchen

Prof. Dr. med. Ingrid Schreer
Deutsche Gesellschaft für Senologie
Mammazentrum, Universitäts-Frauenklinik
Michaelisstr. 16, 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Schulz
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität
Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

Gerd Schumacher
Geschäftsführer des Berufsverbandes Deutscher Radiologen
Daimlerstr. 285, 41462 Neuss

Dr. med. Manfred Steiner
Stellv. Vorsitzender des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V.
Fohrenbergstr. 15, 79021 Ihringen

1.7 Finanzierung

Sämtliche vorbereitenden, wissenschaftlich-medizinischen Texte, Referate und Diskussionsbeiträge wurden durch die Koordinatoren und die Mitglieder der Planungskommission finanziell getragen und nicht in Rechnung gestellt.

Die organisatorischen Voraussetzungen (Sekretariatsarbeiten, Erstellung und Vervielfältigung der Manuale, Übernahme der Reise- und ggf. Übernachtungskosten für die Treffen der Planungskommission und der Arbeitsgruppen, insbesondere aber für die zwei Konsensuskonferenzen, Mieten für Konferenzräume und dazugehöriger technischer Ausrüstung, einschließlich der kompletten Audio-Aufzeichnung der Konsensuskonferenzen) wurden dankenswerterweise durch die Deutsche Krebshilfe übernommen.

Ein Wirtschaft-, Politik- und Industrie-Sponsoring hat nicht stattgefunden.

1.8 Unabhängigkeit und Mandat

Von den Autoren und allen Teilnehmern der Konsensuskonferenz liegen schriftliche Unabhängigkeitserklärungen vor, die eventuell bestehende Interessenskonflikte, vor allem zur Industrie, offen legen. Ein Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da durch die Transparenz eventuell bestehender Interessensverbindungen und die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme durch Einzelpersonen vermieden werden konnte.

Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch-wissenschaftlichen Organisationen und nicht-wissenschaftlichen Organisationen wurde schriftlich eingeholt.

1.9 Zeitdauer

September 1999 – März 2002. Letztes Konsensusverfahren nach 31 Monaten. Dies entspricht dem mittleren zeitlichen Aufwand ähnlich qualifizierter SIGN-Leitlinien von 30 Monaten. Zusätzlicher Aufwand von 10 Monaten von der Vorveröffentlichung und den Peer-Review-Verfahren des Leitlinienreports und für die Formulierung der Leitlinienendfassung (Kurz-, Langfassung).

2. Einführung

2.1 Gründe für die Leitlinienentwicklung

Die verschiedenen Formen des Brustkrebs stellen weltweit und in Deutschland die häufigste Tumorerkrankung der Frau dar. Dies gilt auch für das Ausmaß der Mortalität. Im europäischen Vergleich lag die altersstandardisierte Mortalitätsrate für Deutschland 1994 bei 22,12 deutlich unter den Vergleichszahlen aus Dänemark mit 27,17, Niederlanden 26,76, Großbritannien 27,07, jedoch über den Vergleichszahlen aus Schweden mit 17,41 und Norwegen mit 19,04 (240). Für 1997 wurden 18 378 Brustkrebssterbefälle ausgewiesen (77). 1998 wurde die Neuerkrankungsrate auf 46 295 geschätzt (27). Für das Jahr 2000 wird mit 51 710 jährlichen Neuerkrankungen und knapp 19 149 jährlichen Todesfällen gerechnet (203). Im Gegensatz zu anderen westlichen Ländern ist ein deutlicher Rückgang der Brustkrebssterblichkeit derzeit nicht erkennbar (320). Die Inzidenz ist seit Jahren ansteigend. Die eigentliche Entstehungsursache ist unbekannt. Es gibt jedoch eine Reihe von Risikofaktoren, zu denen das interne und externe hormonale Milieu, insbesondere die Sexualsteroidhormone, sowie reproduktives Verhalten, Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten gehören. Größtes Erkrankungsrisiko ist das Lebensalter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 63 Jahren. Die Ergebnisse der populationsbezogenen Feldstudien in fünf Regionen in Deutschland zeigten, dass im Durchschnitt 79% (74,8–82,9%) der Erkrankungen nach dem 50. Lebensjahr auftreten (134).

Unabhängig davon, dass das Mammakarzinom die häufigste Krebstodesursache der Frau darstellt, beeinträchtigt die manifeste Brustkrebskrankung die Lebensqualität betroffener Frauen in nahezu allen Bereichen. Hierzu gehören Sexualität und Familienplanung, Beruf und Freizeitgestaltung, hormonelle Behandlungsmöglichkeiten in der Postmenopause, Mode und Kosmetik, letztendlich aber auch die Gestaltung der wirtschaftlichen Lebensgrundlage. Prävention, Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge beim Brustkrebs erfordern eine multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit, wie sie in dieser Form für kaum eine andere Erkrankung erforderlich ist.

In die Betreuung sind in alphabetischer Reihenfolge Chirurgie, Diagnostische Radiologie, Frauenheilkunde, Humangenetik, Internistische Onkologie, Medizinische Informatik, Pathologie, Psycho-Onkologie, Sozialmedizin und Strahlentherapie involviert. Die Erkrankung stellt nicht nur eine ärztlich-wissenschaftliche Herausforderung dar, sondern bedarf auch der Berücksichtigung ökonomischer Gesichtspunkte sowie der Unterstützung sozial- und gesundheitspolitischer Entscheidungsträger.

Nicht jedes Gesundheitsproblem rechtfertigt den extrem hohen methodischen, finanziellen, personellen und zeitlichen Aufwand für die Erstellung einer hochqualifizierten Stufe-3-Leitlinie. Ein leitlinienbedürftiges Versorgungsproblem ist

dann gegeben, wenn eine hohe Krankheitsinzidenz, eine Unausgewogenheit der Gesundheitsversorgung in der Fläche sowie starke Schwankungen der Versorgungsqualität gegeben sind. Weiterhin gehören zu den Priorisierungskriterien für eine Leitlinienerstellung die unzureichende Verfügbarkeit neuer Technologien, aber auch strukturelle Defizite im Versorgungssystem.

Sämtliche Kriterien treffen für Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms zu. Der Sachverständigenrat der „Konzertierten Aktion im Gesundheitswesen“ hat in seinem Gutachten aus dem Jahre 2001 festgestellt, dass Unter-, Fehl- und Überversorgung auf diesem Gebiet mit nachhaltigen Versorgungsproblemen verbunden sind (350). Bei kontinuierlich ansteigender Inzidenz ist die Mortalität in Deutschland im Vergleich zu vielen anderen westlichen Industrienationen immer noch inakzeptabel hoch.

Die Häufigkeit gut heilbarer Frühformen des Mammakarzinoms zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ist in Deutschland im Vergleich zu den USA deutlich geringer. Die prognostisch günstigsten Stadien der Erkrankung (Stadium 0: nicht-invasiver Brustkrebs, und Stadium I: Brustkrebs überwiegend auf die Brustdrüse beschränkt bei einer Tumorgöße bis 2 cm Durchmesser) werden derzeit durchschnittlich in 40,8% (35,5–44,9%) der Fälle diagnostiziert (134). Die Diagnose liegt damit weit unter den mit 57% angegebenen Vergleichszahlen der Vereinigten Staaten aus dem Jahr 1997. Es werden auch nicht die Zahlen, wie sie für die sozial schlechter gestellten Bevölkerungsgruppen lateinamerikanischer und afrikanischer Herkunft mit 46,5% beschrieben wurden, erreicht (213, 288, 338).

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

Grundsätzlich bieten sich drei Wege der Problemlösung an:

- Primäre Prävention, d. h. Verhinderung der Erkrankung.
- Entwicklung und Einführung neuer Therapieverfahren.
- Sekundäre Prävention, d.h. Früherkennung von Tumoren und damit Primärdiagnose in einem Stadium dominierender Heilbarkeit.

Ansätze zur primären Prävention, speziell zur Chemoprävention, werden derzeit in Risikokollektiven wissenschaftlich überprüft, sind jedoch gegenwärtig hinsichtlich qualitativer und quantitativer Auswirkungen nicht abschließend beurteilbar. Eine Reihe neuer therapeutischer Ansätze findet sich derzeit ebenfalls in wissenschaftlicher Erprobung, lassen aber in einem überschaubaren Zeitraum keine grundlegende Lösung des Problems erwarten. So ist aktuell eine qualitätsgesicherte und flächendeckende Brustkrebs-Früherkennung die einzige Möglichkeit, zeitnah eine wesentliche Versorgungsverbesserung zu erreichen. Es handelt sich derzeit um die einzige Chance, die Heilungsmöglichkeiten unter Erhalt der Lebensqualität betroffener Frauen deutlich anzuheben.

Unter diesem Aspekt ist die Etablierung eines qualitätsgesicherten und flächendeckenden Brustkrebs-Früherkennungsprogramms ein ganz vorrangiges ärztliches Handlungsmandat. Allerdings sollte unbedingt beachtet werden, dass Früherkennungsuntersuchungen an primär gesunden, symptomlosen Frauen vorgenommen werden, bei denen glücklicherweise nur in wenigen Fällen ein prä-invasives Karzinom oder die Frühform eines manifesten Tumors entdeckt wird. Körperliche und psychische Belastung, insbesondere durch falsch positive und falsch negative Befunde sowie mögliche Auswirkungen einer Strahlenbelastung, sind Faktoren, die für Frauen, die an einer Früherkennung interessiert sind, eine besondere Rolle spielen. Es besteht daher die ärztliche Verpflichtung, Konzepte zu entwickeln, die eine maximal qualifizierte, hocheffiziente und minimal belastende Früherkennung garantieren und in diesem Zusammenhang der informierten Selbstbestimmung der Frau einen besonderen Stellenwert einräumen.

In verschiedenen westeuropäischen und außereuropäischen Industrienationen war die Startphase der Früherkennung durch Einführung einer Screening-Mammographie gekennzeichnet. Unzureichende Verfügbarkeit apparativer Ausrüstung und eine sehr geringe Zahl qualifizierter Befunder ließen zur damaligen Zeit diese Entscheidung zum einzig gangbaren Weg werden. Die klassische Screening-Mammographie entspricht daher einer Röntgen-Reihenuntersuchung, in deren Rahmen die ärztliche Begleitung auf die Befundung der Röntgenbilder beschränkt ist.

Den jahrzehntelangen Erfahrungen anderer Länder zufolge ist die Einführung eines klassischen Screening-Programms auf mammographischer Basis somit als Minimalforderung in einem nationalen Krebsbekämpfungs-Programm anzusehen. Im Oktober 2002 hat eine internationale Expertengruppe über die Etablierung von Früherkennungsprogrammen in Ländern mit geringen finanziellen Ressourcen, d. h. Ländern der Zweiten und Dritten Welt, debattiert. Die Screening-Mammographie ist, wenn überhaupt eine wirksame Früherkennung initiiert werden soll, erster und zunächst einziger Schritt in dieser Richtung (Global Summit: Guidelines on Breast Cancer, 2002¹). In Ländern mit günstigeren finanziellen Bedingungen dagegen bedarf das Programm einer Erweiterung über die Mammographie hinausgehend. Die Mammographie muss dann integrierter Bestandteil einer qualitätsgesicherten, multifaktoriellen und multidisziplinären Diagnosekette werden, die ihrerseits einer Einbindung in ein noch komplexeres Gesamt-Versorgungsnetz „Mammakarzinom“ bedarf, bestehend aus Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge.

Auf der Basis bisheriger Studienerfahrungen ist es zweifelsfrei, dass die klassische Screening-Mammographie bei konsequenter und qualifizierter Anwendung in der Lage ist, die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Strittig dagegen ist das quantitative Ausmaß dieser Wirkung. Insbesondere in den letzten beiden Jahren wurde Kritik an früher publizierten, prospektiv randomisierten Studien geäußert und wegen angeblicher methodischer Mängel das bisher angenommene Potenzial der Mortalitätsenkung von etwa 30% deutlich reduziert (175). Inzwischen hat ein

¹ The Breast J 2003; 9 (Suppl 2) 39–104

Expertenteam der WHO die Studien nochmals analysiert und die zuvor zitierten methodischen Einwände relativieren können. Demnach besteht kein Zweifel, dass Mammographie-Screening in der Lage ist, die Mortalität in nennenswertem Umfang zu senken. Dies wird auch in weiteren Reanalysen (401) bestätigt. Dennoch muss hinterfragt werden, ob die Screening-Mammographie tatsächlich als ultimative Problemlösung anzusehen ist. Gerade in den letzten Jahren wurden weitere Stimmen laut, dass nicht die Mammographie allein, sondern, wie von der WHO (420) vorgeschlagen, deren Einbindung in eine qualifizierte, fachübergreifende und flächendeckende Diagnosekette eine noch größere Effizienz und geringere Belastungen der an dem Programm teilnehmenden Frauen erwarten lässt (87, 305). Einladungssysteme und Röntgen-Reihenuntersuchung können nur eine Starterfunktion haben, wirken sonst aber eher demotivierend, denn motivierend (368). Zusätzliches ärztliches Gespräch und klinische Untersuchung können dagegen die Akzeptanz weiter erhöhen. Es wurde außerdem berichtet, dass qualifizierte Mammographieergebnisse nur dann wirklich zu einer stärkeren Senkung der Mortalität beitragen können, wenn die Qualitätssicherung des onkologischen Umfeldes stimmig ist (143, 172, 231, 266, 305, 351). Allein die operative Abklärung und Therapie nicht tastbarer Läsionen durch untrainierte Operateure erhöht die Brustkrebssterblichkeit bis zu 9% (169, 351).

Eine zusätzliche Neueinschätzung zur Verbesserung moderner Brustkrebs-Früherkennungsprogramme erwuchs aus der Forderung, die Effizienz nicht mehr ausschließlich nach einer möglichen Senkung der Brustkrebssterblichkeit auszurichten (294).

Moderne Konzepte der Gesundheitsversorgung werden nicht mehr nur nach Struktur- (Unit-Cost-Management) oder Prozessqualität (Utilization-Management) bewertet, sondern überwiegend nach der Ergebnisqualität, d.h. dem Outcome!

Der diesbezüglich eingetretene Paradigmenwechsel erfordert neben der Berücksichtigung objektiver klinischer Parameter auch die Hinzuziehung von subjektiven Einschätzungen (psychischen, physischen und sozialen), wie sie von den Frauen selbst berichtet werden. Erst hieraus ergibt sich eine Aussage zur Bewertung der klinischen Relevanz und damit des integrierten Outcome-Konzeptes (224, 253, 254). Zufriedenheit der Frau mit der ärztlichen Information und mit der Beteiligung am ärztlichen Entscheidungsprozess sind unverzichtbare Komponenten (414, 415). Ebenso wesentlich ist die Chance, die Lebensqualität betroffener Frauen zu erhalten und die Morbidität zu senken, indem bei frühen Brustkrebsformen weniger belastende Behandlungsverfahren eingesetzt werden können (362).

Prinzipien einer modernen Brustkrebs-Früherkennung müssen daher sein:

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

Es soll an dieser Stelle nochmals in Erinnerung gerufen werden, dass die **Mortalität eben nicht nur durch die Früherkennung bestimmt wird, sondern durch eine Reihe modifizierender Faktoren, die mit Diagnose, Therapie und Nachsorge verbunden sind** (363, 364). Dennoch besteht kein Zweifel, dass nicht-invasive Vorstufen und frühe Formen des Brustkrebs, insbesondere, wenn sie nicht palpabel sind und mammographisch entdeckt werden, zu über 90% heilbar sind (90, 211, 346). Es gibt keine Studie weltweit, die diese Aussage widerlegt. Auch in Deutschland existieren entsprechende Beobachtungen, die die guten Überlebenschancen bei kleinen Geschwülsten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bestätigen (131–133).

Trotz der zuvor aufgelisteten Vorteile werden die Möglichkeiten und Notwendigkeiten der Etablierung einer wirksamen Brustkrebs-Früherkennung seit Jahrzehnten in Deutschland immer wieder kontrovers diskutiert. Derzeit ist nur bei besonderen Erkrankungsrisiken, dem Vorhandensein tastbarer Befunde oder der Existenz von Symptomen neben der Tastuntersuchung eine Mammographie zulässig, die von den gesetzlichen und privaten Krankenkassen finanziert wird. Mammographien im Sinne der Früherkennung bei symptomfreien Frauen werden, zumindest was die Finanzierung anbetrifft, nicht akzeptiert.

Dennoch werden schätzungsweise jährlich 3 bis 4 Millionen so genannter „grauer“ oder „opportunistischer“ Mammographien durchgeführt, die die Früherkennung zum Ziel haben, aber unter der Indikation fiktiver Mammaerkrankungen (z.B. Mastopathie) abgerechnet werden. Hinsichtlich Qualität und Effizienz dieser Untersuchungen lassen sich mangels brauchbarer Daten keinerlei Aussagen machen. Sicherlich sind sie punktuell nicht so schlecht wie ihr Ruf. So konnten Engel, Hölzel et al. zeigen, dass Frauen, die sich regelmäßig einer Mammographie unterziehen, in einem sehr viel höheren Prozentsatz mit günstigeren, d.h. kleineren Tumoren zur Erstdiagnose gelangen, im Vergleich zu Frauen, die sich vor der Primärdiagnose nie mammographieren ließen (131). Dennoch ist diese Beobachtung nicht ausreichend, um nicht flächendeckend in der Bundesrepublik eine grundlegende Verbesserung der Brustkrebs-Früherkennung anzustreben. Diese Forderung ist auch unter dem Hintergrund zu sehen, dass die Erkrankungshäufigkeit jenseits des 50. Lebensjahres kontinuierlich ansteigt und gerade diese Altersgruppe in den kommenden Jahrzehnten permanent zunehmen wird (119). Der sich seit 1970 abzeichnende Wandel in der persönlichen Lebensgestaltung zeigt, dass der Aspekt der Kinderlosigkeit zunehmend an Bedeutung gewinnen wird (119), wobei gerade die Kinderlosigkeit einen nicht unerheblichen Risikofaktor für die Brustkrebsentstehung darstellt.

Die Notwendigkeit einer qualitätsgesicherten und flächendeckenden Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland muss parallel diskutiert werden mit anderen Konzepten einer Versorgungsverbesserung auf dem Sektor „Brustkrebs“. Hierzu gehört die angestrebte Kompetenzsteigerung durch Einrichtung von qualifizierten Brustzentren sowie die geplante Einführung eines Disease-Management-Programms „Mammakarzinom“.

Eine kritische Auseinandersetzung mit der aktuellen Situation muss zu der Einsicht führen, dass die medizinisch-wissenschaftlichen Inhalte Voraussetzung für erfolgreiche Versorgungskonzepte sind. Unverzichtbares Werkzeug in dieser

Richtung ist die Erstellung einer Leitlinie, an die wegen ihrer fachübergreifenden Komplexität und der Beschreibung einer mit vielen Schnittstellen versehenen Diagnosekette besonders hohe Anforderungen zu stellen sind. In diesem Zusammenhang muss nochmals betont werden, dass es sich hierbei um ein Angebot an primär gesunde Frauen handelt. Es liegt somit eine Situation vor, die eine besondere Sorgfalt im Umgang mit der Materie erfordert.

Schlussfolgerung

- **Es bestehen Versorgungsdefizite auf dem Sektor der Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland.**
- **Gesundheitsziel ist die Etablierung eines qualitätsgesicherten, flächendeckenden und fachübergreifenden Brustkrebs-Früherkennungsprogramms.**
- **Hierzu gehört eine qualitätsgesicherte Diagnosekette, da die Beschränkung auf die klassische Screening-Mammographie nicht die mögliche Effektivitäts- und Qualitätsverbesserung der Früherkennung hinreichend nutzt.**
- **Hinsichtlich Nutzen und Risiken ist der informierten Selbstbestimmung der Frau eine besonders hohe Priorität beizumessen.**
- **Die sektorübergreifende Kooperation zwischen Klinik und Praxis ist unverzichtbar.**
- **Im Hinblick auf Zeitnähe und Kosten der angestrebten Versorgungsverbesserung müssen die etablierten Versorgungsstrukturen genutzt werden.**
- **Basis jedes Konzeptes muss eine nach den Regularien der Arbeitsgemeinschaft für Wissenschaftliche Medizinische Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) hochqualifizierte Stufe-3-Leitlinie sein (186, 255).**

2.2 Vorbereitung der Leitlinienentwicklung

Die aufgelisteten Prämissen waren Ausgangspunkt für die Arbeit der Planungskommission im Rahmen der „Konzertierten Aktion zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Zielsetzung war die Erstellung einer Leitlinie, die als nationale Versorgungsleitlinie zur Anwendung kommen kann. Nach Prüfung der wichtigsten, ähnlich thematisierten nationalen und internationalen Leitlinien ergab sich, dass bisher eine analoge Leitlinie mit identischen Inhalten und identischem Qualitätsanspruch weder vorlag noch derzeit vorliegt (139, 176, 214, 290, 292, 367). Dies trifft auch und ganz besonders für die immer wieder in die Diskussion eingebrachten „Europäischen Leitlinien zur Brustkrebs-Früherkennung“ zu (10, 316).

Moderne Leitlinien sind längst nicht mehr nur als Resultat einer Expertenabsprache zu sehen, in der das Prinzip der Beliebigkeit einen heute nicht mehr akzeptablen Stellenwert besitzt. Moderne Leitlinien sind „systematisch entwickelte Feststellungen (Thesen) mit dem Ziel, *Ärzte und Patienten* über eine angemessene Gesundheitsversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) für spezifische klinische Situationen zu unterstützen“ (255). Sie stellen somit einen

Empfehlungskorridor dar, von dem bei Besonderheiten des individuellen Krankheitsverlaufes nicht nur abgewichen werden kann, sondern auch nach sachlicher Begründung abgewichen werden muss.

Nachdem eine Übereinkunft darüber besteht, dass die Effizienz einer Gesundheitsversorgung nicht mehr nur durch Messung der Leistungszahlen oder Beschreibung des finanziellen Aufwandes, d. h. die Kosten, beurteilt werden kann, sondern eine Ergebnisorientierung zwingend notwendig ist, muss dies auch Gegenstand von Leitlinieninhalten sein. Leitlinien bedürfen einer Erstellung nach standardisierten, reproduzierbaren Methoden. Ihre medizinischen Inhalte sollen nicht nur für Ärzte ein Handlungspotenzial darstellen, sondern müssen auch, ggf. über Formulierung einer begleitenden Laien-Leitlinie, einen Informationswert für Interessenten besitzen, die über keine spezielle medizinische Sachkenntnis verfügen. Leitlinien sollen einen ganz wesentlichen Beitrag zu der immer wieder von Öffentlichkeit, Politik und Kostenträgern angemahnten Transparenz ärztlichen Handelns beitragen (71, 300, 362, 376).

Hochqualifizierte Leitlinien, d.h. Leitlinien der Stufe 3, müssen zwingend fünf Punkte berücksichtigen:

- **Vermittlung des problemorientierten, aktuellen medizinischen Wissensstandes in der Gesundheits- und Krankenversorgung.**
- **Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement.**
- **Outcome-Analysen (Ergebnis-Analysen).**
- **Planung der Implementierung, d. h. der Umsetzung.**
- **Garantie der informierten Patientenselbstbestimmung und der Patientenzufriedenheit.**

Bei der Planung der hier vorliegenden Leitlinie ergaben sich zusätzliche Anforderungen, die bisher in Leitlinien zu anderen medizinischen Themen in der Form noch nicht Berücksichtigung gefunden hatten bzw. nicht finden konnten. Es galt hier, eine Beschreibung medizinischer Entscheidungsprozesse und begleitender Qualitätssicherung für eine fachübergreifende Versorgungskette zu erreichen. Ein besonderes Problem war in diesem Zusammenhang die Definition der Qualitätssicherung und der Qualitätsindikatoren im Bereich der multidisziplinären Schnittstellen. Es waren außerdem Outcome-Definitionen gefragt, die sich nicht nur auf Teilbereiche der Diagnosekette beschränken, sondern eine Ergebnisbewertung der kompletten Versorgungskette zulassen. Dementsprechend mussten besonders schwierige multidisziplinäre Abstimmungsprozesse vorbereitet werden. Es galt, Überlegungen zur strukturellen Umsetzbarkeit zu formulieren und die sektorübergreifende Kooperation zwischen Praxis und Klinik, d.h. Formen der integrierten Versorgung, in die Überlegungen einzubeziehen.

Die Summe der vorausgegangenen Begründungen, Hintergründe und Anforderungen führten zur Erstellung der nachfolgend beschriebenen S-3-Leitlinie. Weitere methodische Einzelheiten sind dem Kapitel „Methodik“ zu entnehmen und vor allem dem kürzlich publizierten Leitlinienreport (7).

2.3 Rahmenbedingungen im Deutschen Gesundheitswesen

In Deutschland wird geschätzt, dass jährlich 3 bis 4 Millionen Mammographien mit dem Ziel der Früherkennung durchgeführt werden, aber unter einer fiktiven Diagnose laufen, um sie gegenüber den Kostenträgern abrechenbar zu machen. Zur Qualität und Effizienz dieser Untersuchungen lassen sich wegen fehlender Dokumentation keine Aussagen machen. Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass regional bereits heute hochqualifizierte diagnostische Zentren bestehen, die im Hinblick auf die gelieferte Qualität durchaus internationalen Ansprüchen genügen und problemlos zum Kristallisationspunkt einer weiteren Versorgungsverbesserung in der Region werden könnten. Dass die lückenhaften Früherkennungsmaßnahmen in Deutschland gegenwärtig durchaus nennenswerte Erfolge erzielen, wird daraus ersichtlich, dass präinvasive Formen und invasive Frühstadien des Mammakarzinoms zum Zeitpunkt der Primärdiagnose in einer Häufigkeit von mehr als 40% gefunden werden (134). Es handelt sich dabei um Stadien, denen nicht tastbare, also nur durch Früherkennungsmaßnahmen detektierbare Läsionen zu Grunde liegen. Aus einer weiteren Datenerhebung der gleichen Arbeitsgruppe wird außerdem ersichtlich, dass sich dieser Prozentsatz bei Frauen, die sich einer regelmäßigen Mammographie unterzogen, auf mehr als 60% erhöht (131, 133, 135). Die in Deutschland vorhandene personelle und technische Ausrüstung von Praxen und Kliniken ist ausreichend für eine flächendeckende Versorgung. Entscheidend ist, möglichst umgehend die vorhandenen Ressourcen zu nutzen und die punktuell vorhandene Qualität flächendeckend anzuheben. Voraussetzung ist jedoch die Verfügbarkeit einer Leitlinie, die in evidenzbasierter Form die medizinischen Inhalte, die Qualitätssicherung und die Anforderungen an das Outcome vorgibt (364).

In aktuellen Diskussionen um die Brustkrebs-Früherkennung wird immer wieder die „Europäische Leitlinie“ als vorrangig nachahmenswert in den Vordergrund gestellt. Dies ist für eine Reihe grundlegender Merkmale sicherlich richtig und nachvollziehbar. Aber es ist zu bedenken, dass diese Leitlinie allenfalls eine mäßige Qualität der Stufe 1 aufweist und wegen struktureller Unterschiede in der Gesundheitsversorgung der europäischen Nachbarländer nicht 1:1 in das deutsche Versorgungssystem übernommen werden kann. Eine neu zu erstellende Stufe-3-Leitlinie muss im Rahmen der Umsetzung die vorhandenen Gesundheitsversorgungsstrukturen nutzen, um kurzfristig und flächendeckend die Qualität der Früherkennung anheben zu können. Es kann nicht das Ziel in Deutschland sein, mit hohem Kostenaufwand neue Strukturen zu schaffen und vorhandene Ressourcen unter finanziellen Verlusten aufzugeben. Hinsichtlich der finanziellen Engpässe im Gesundheitswesen liegt hier eine besondere gesundheitspolitische Verantwortung vor. Der Bedarf an Früherkennungsmammographien wird für die Altersgruppe zwischen 50 bis 69 mit 5 Millionen veranschlagt, von denen 3 bis 4 Millionen bereits jetzt mit allerdings nicht überschaubarer Qualität geleistet werden. Eine Umschichtung in neu zu gründende Screening-Zentren würde bei den EUSOMA-Vorgaben, jährlich mindestens 5000 Mammographien zu erbringen, eine bundesweite Neugründung von 500 bis 1000 Zentren erforderlich

machen (316, 317). Der hiermit verbundene finanzielle und zeitliche Aufwand dürfte ein qualitätsgesichertes Programm in weite Ferne rücken lassen. Unabhängig davon muss, von diesen Zentren ausgehend, die Qualitätssicherung der gesamten Diagnosekette neu strukturiert werden. Langfristig wird im Hinblick auf die notwendige Versorgungsqualität eine Integration der angelaufenen Screening-Modelle in die Versorgungsstrukturen der Umgebung in leitlinienkonformer Weise erfolgen müssen. Die zwischenzeitlich erarbeitete und nunmehr in definitiver Form vorliegende S-3-Leitlinie ist hierfür hilfreich.

Fazit

- 1. Eine effektive und qualifizierte Brustkrebs-Früherkennung ist derzeit die einzige Möglichkeit, die Brustkrebssterblichkeit in Deutschland zeitnah zu senken und die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität von Frauen auf diesem Sektor zu verbessern.**
- 2. Ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm muss altersgruppenspezifisch, ab dem 20. Lebensjahr bis über das 70. Lebensjahr hinaus, Handlungsempfehlungen für an der Brustkrebs-Früherkennung und -Diagnose interessierte Frauen vorgeben.**
- 3. Kernelement eines Früherkennungsprogramms ist die Mammographie, deren Ergebnisqualität durch Einbettung in eine qualitätsgesicherte Diagnosekette deutlich verbessert werden kann.**
- 4. Hierzu gehören Risikoberatung, Anleitung zur Selbstuntersuchung, klinische Tastuntersuchung, apparative Zusatzdiagnostik bei Mammographiebefunden, interventionelle Gewebe-Entnahmetechniken, operative Abklärung, pathohistologische Befundung.**
- 5. Ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm muss daher flächendeckend und fachübergreifend gestaltet sein, wobei eine sektorübergreifende Kooperation von Praxis und Klinik zwingend erforderlich ist.**
- 6. Die Umsetzung muss unter Nutzung der vorhandenen Strukturen des deutschen Gesundheits-Versorgungssystem erfolgen, ggf. mit problemorientierten Teiladaptationen.**
- 7. Voraussetzung für die Realisierung des Konzeptes ist eine methodisch besonders aufwändige Stufe-3-Leitlinie nach den Qualitätskriterien der AWMF und ÄZQ (255). Sie muss die Anforderungen der Europäischen Union unter Einbeziehung des AGRE.E-Instrumentes abdecken und soll auch die Forderungen der WHO zur Etablierung Nationaler Krebsprogramme berücksichtigen (3, 5, 140, 420).**
- 8. Sie muss systematisch entwickelt, evidenz- und konsensusbasiert sein, medizinische Inhalte und daraus resultierende Handlungsempfehlungen beschreiben sowie die Elemente der Qualitätssicherung und der Outcome-Messung enthalten.**
- 9. Da Früherkennungsmaßnahmen und -methoden vorzugsweise primär gesunde Frauen betreffen, sind die Prinzipien der informierten Selbstbestimmung und der Beteiligung an medizinischen Entscheidungen (informed consent – shared decision-making) besonders hoch anzusetzen.**

10. Es ist eine problemorientierte Dokumentation und ein entsprechendes Daten-Management vorzuhalten.

2.4 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Ziel der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung ist es, Ärztinnen und Ärzten einerseits sowie Frauen mit einem relevanten Brusterkrankungsrisiko andererseits bei der Entscheidung für die Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen behilflich zu sein. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung auf dem Früherkennungssektor zu garantieren, bei abklärungsbedürftigen Befunden einen qualitätsgesicherten Ablauf der weitergehenden Diagnostik zu ermöglichen und bei einem positiven Tumornachweis den Übergang in ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Die Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ stellt somit, Bezug nehmend auf aktuelle Leitliniendefinitionen, einen Empfehlungskorridor dar (255). Wenn es die individuelle Situation erfordert, ist ein Abweichen von den Empfehlungen nicht nur möglich, sondern notwendig (315). Die Leitlinie entbindet somit nicht von der ärztlichen Pflicht, im Rahmen des medizinischen Entscheidungsprozesses die jeweilige klinische Situation und die individuellen psychischen, physischen und sozialen Begleitumstände gesondert zu berücksichtigen. Ebenso wenig kann und darf die Leitlinie das Recht auf eine informierte Selbstbestimmung der Frau einschränken. Es ergibt sich vielmehr die zusätzliche Aufgabe, durch eine verbesserte Transparenz des Entscheidungsprozesses die partnerschaftliche Beteiligung der Frauen an der informierten individuellen Entscheidung zu fördern. Bei Nutzung der Leitlinie im klinischen Alltag muss klar sein, dass diese niemals sämtliche medizinischen Möglichkeiten komplett enthalten kann. Sie schließt auch keine ärztlichen Maßnahmen aus, die individuell zu einem gleich guten klinischen Resultat führen können. Die Leitlinie gibt den evidenzbasierten Stand des medizinisch-wissenschaftlichen Wissens zum Zeitpunkt der Drucklegung wieder. Sie unterliegt einer festgelegten Fortschreibung und Überarbeitung. Die Publikation einer überarbeiteten Fassung ist zum 1. Mai 2005 vorgesehen. Neue Erkenntnisse, die zwischenzeitlich eine Aufnahme in die Leitlinie erforderlich machen, werden in Form eines Addendum publiziert.

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

sekundären Prävention des Brustkrebs. Die psychischen und sozialen Auswirkungen neuer Entwicklungen sind im Rahmen derartiger Studien in die Betrachtung einzubeziehen.

Die Leitlinie soll helfen, Methoden der Qualitätssicherung zu etablieren und diese über den Einsatz von Qualitätsindikatoren messbar zu machen. Sie ist die Voraussetzung für die Entwicklung und Umsetzung neuer Konzepte in der Gesundheitsversorgung (z.B. Früherkennungsprogramme, Brustzentren, Disease-Management-Programme etc.).

Die Kurzfassung enthält die Leitlinien-Statements und stellt die wichtigsten Handlungsempfehlungen des Algorithmus dar (s. Kapitel 2.5). Ebenso werden die Messinstrumente der Qualitätssicherung, d.h. die Qualitätsindikatoren beschrieben. Die zugrunde liegenden Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Leitlinien-Statements sind den Leitlinien-Statements in Klammern angefügt. Die Tabelle III gibt die Voraussetzungen an Level und Grad der Empfehlung wieder (114). Qualitätsindikatoren, die identisch mit Indikatoren der *European Guidelines on Mammographic Screening* sind, wurden besonders kenntlich gemacht (* EU-LL) (73). Die Kapitelnummern sind zur schnelleren Übersicht gelistet.

2.5 Kurzfassung der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

Erläuterung der Textanordnung:

Leitlinien-Statement [Evidenzlevel und Grad der Empfehlung nach (114)] Kapitel

Handlungsempfehlung im Algorithmus

Qualitätsindikatoren und Zielbereich

Einführung

Neue tumorbiologische Kenntnisse und aktuelle therapeutische Entwicklungen lassen innerhalb der nächsten Jahre keine grundlegende Reduktion der Brustkrebssterblichkeit erwarten [IIA]. Nur ein qualitätsgesichertes, fachübergreifendes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm verspricht eine deutliche Reduktion. Die Qualitätssicherung Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es muss ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung, pathomorphologischer Beurteilung und medizinischer Dokumentation bestehen mit Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements. 4. und 6.

Handlungsempfehlung bei Vorliegen eines unauffälligen Normalbefundes:
 Altersspezifisches Vorgehen entsprechend dem Algorithmus (Weiterführung der Früherkennung entsprechend der Leitlinie)

Handlungsempfehlung bei Vorliegen eines prämaligen oder malignen Befundes:

Adäquate onkologische Versorgung und Betreuung entsprechend der Stufe-3-Leitlinie Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; derzeitige Empfehlung (185, 281, 282).

Vollständige Dokumentation der für das gesamte Qualitätsmanagement der Diagnosekette erforderlichen Parameter $\geq 90\%$.

Aufklärung und Information

4.3, 5.4

Früherkennungsuntersuchungen können zu einer psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist dringend durch eine sorgfältige Aufklärung Rechnung zu tragen [IIB]. Die Leitlinie Fraueninformation gibt als Empfehlung den Korridor an, in dem die Erstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien und ihre Bewertung, unabhängig vom präsentierenden Medium, erfolgen soll.

zusätzlich
10.2, 10.3

Obligat ist bei allen Handlungsempfehlungen eine Aufklärung der Frau über die Art der Durchführung von Maßnahmen und Methoden, ihre Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einschließlich der erforderlichen Dokumentation. Die schriftliche Einverständnis- oder Ablehnungserklärung zur Datenweitergabe (klinische Register, Krebsregister) nach informierter Entscheidung ist jeweils einzuholen. Die Selbstbestimmung zur informierten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen ist immer zu gewährleisten (Leitlinie Fraueninformation). Informationen umfassen: Untersuchungsintervalle, Zeitpunkt von Untersuchungen und Maßnahmen, Art der Durchführung, Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken von Früherkennungsmaßnahmen und Methoden, Qualität der Diagnostik, Physiologie und Pathologie der Brust, Brustsymptome (inspektorisch, funktionell oder palpatorisch), Eigenverantwortung und Patientinnenrechte, evtl. Kosten, konkrete Fragen, praktische Informationen und Angebote von Hilfen und Betreuung.

Anteil der Frauen, denen Informationsmaterial zugänglich gemacht wurde entsprechend dem klinischen Algorithmus für das altersspezifische Vorgehen $> 90\%$.

Anamnese

4.1

Mit Beginn des gesetzlichen Krebs-Früherkennungsprogramms (§25 Abs.2 SGB V) soll ab dem 20. Lebensjahr ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über Risikofaktoren angeboten werden (78, 79). Der wichtigste Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das Alter. Qualitätsgesicherte Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen sind, unabhängig von verschiedenen Erkrankungsrisiken, für jede Frau nützlich, deren Alter eine höhere Erkrankungsrate erwarten lässt [IIB].

Die Anamnese umfasst: Alter, Menarche, Menopause, BMI, Zyklusphase, erste ausgetragene Schwangerschaft, Stillzeit, Krebserkrankungen und Strahlentherapie, benigne Brusterkrankungen, prä-maligne Brusterkrankungen, Brustoperationen, Hormontherapie (Präparate, Zeitdauer, aktuelle Einnahme), sozio-ökonomischer Status, familiäre Krebsbelastung speziell Brust- und Ovarialkarzinom (genetische Risikokonstellation).

Individuelle Risikoberatung

4.2, 4.3,

Bei Vorliegen von Risikofaktoren muss eine individuelle Früherkennungsstrategie besprochen und empfohlen werden. Für BRCA1/BRCA2-Mutations-trägerinnen werden Früherkennungsstrategien derzeit in Studien angeboten [IIB].

zusätzlich
10.4

Individuelle Risikoauflärung: (ggf. in Anlehnung an das GAIL-Modell (157)), absolutes Risiko, genetische Risikokonstellation. Primäre individuelle Risikoreduktion: Ernährung, Lebensstilberatung, Beratung zur Selbstuntersuchung.

Bei Vorliegen spezieller Risikoprofile ist eine entsprechende individuelle Strategie der Früherkennung indiziert. Hierzu zählt z.B. die Studienteilnahme nach Testung auf hereditäres Mammakarzinom, modifizierte Maßnahmen und Methoden zur Früherkennung, modifizierte Zeitintervalle für Untersuchungen.

Anleitung zur Selbstuntersuchung

4.4

Die Selbstuntersuchung der Brust trägt wesentlich zur individuellen Motivation und Bewusstseinsförderung für präventive Maßnahmen bei. Die regelmäßige, sachgerechte Selbstuntersuchung begünstigt die Entdeckung von Karzinomen. Auch wenn die Wirksamkeit der Selbstuntersuchung nicht überschätzt werden darf, muss die Selbstuntersuchung der Brust Bestandteil eines Früherkennungsprogramms sein und bleiben. Sie kann nicht früh genug erlernt und begonnen werden, soll jedoch ab dem 30. Lebensjahr regelmäßig erfolgen. Frauen sollten über die Wirkung, Vor- und Nachteile der Maßnahme in einem Früherkennungsprogramm informiert und aufgeklärt werden [IIC].

Inspektion und Palpation von Brust, Mamillen-Areolar-Komplex und regionale Lymphabflussgebiete. Die Anleitung kann durch eine Schulung an Tastmodellen, und durch entsprechendes Informationsmaterial unterstützt werden.

Ärztlich-klinische Untersuchung

4.5

Die ärztliche palpatorische und inspektorische Untersuchung von Brustdrüse und regionären Lymphabflussgebieten muss Bestandteil jedes Früherkennungsprogramms sein und soll zumindest ab dem 30. Lebensjahr lebenslang in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Studienergebnisse zeigen, dass gerade ab dem 40. Lebensjahr durch die ärztliche palpatorische und inspektorische Untersuchung der Brustdrüse und der Lymphabflussgebiete in Kombination mit der Mammographie die Brustkrebs-Früherkennung wirksamer zu gestalten ist [IIB].

Inspektion und Palpation: Brust, Mamillen-Areolar-Komplex und regionale Lymphabflussgebiete (in aufrechter und liegender Position: Schmerzen, Hautveränderungen, Asymmetrie, Sekretion, Gewebsverdichtung, Tumorbildung). Bei Vorliegen klinischer Befunde ist eine entsprechende individuelle Strategie der Früherkennung indiziert. Hierzu zählen die Indikationen für bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Brustserkrankungen.

Anteil der Frauen, die durch ihren Arzt/Ärztin eine Risikoberatung, Anleitung zur Selbstuntersuchung sowie eine klinische Untersuchung erhalten $\geq 97\%$.

Mammographie

4.6, 4.7,

Die Mammographie ist zzt. die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode [IA]. Prospektiv randomisierte Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammographie als Röntgen-Reihenuntersuchung eine altersabhängige Brustkrebssterblichkeitsreduktion um 20–40% möglich ist. Aufgrund der randomisierten Studien ist eine Wirksamkeit der Früherkennungsmammographie für Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, neuerdings auch zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, belegt, aber auch nach dem 70. Lebensjahr anzunehmen [IB]. Der individuelle Nutzen der Mammographie überwiegt ab dem 40. Lebensjahr die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Das Optimum des Verhältnisses aus Nutzen und Risiko liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr [IIB].

5.1.1,
5.2.1,
5.3.1,
5.3.2,
5.3.3

Anteil der Frauen < 40 Jahren ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko, die eine Mammographie erhalten $\leq 0,1\%$.

Für ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm sollen folgende Vorgaben berücksichtigt werden: Die Durchführung einer mammographischen Untersuchung ohne Vorliegen von Symptomen erfolgt

- auf jeden Fall zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, da für diese Altersgruppe der größte Benefit beschrieben wird,
- in 2 Ebenen in Kombination mit einer ärztlich-klinischen Untersuchung,
- in Untersuchungsintervallen von längstens 24 Monaten sowie
- unter Sicherung der technischen und der Befundungsqualität.

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

Indikation: asymptotische Frauen im Alter zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Vor jeder Mammographie: Anamnese, Aufklärung, schriftliche Einwilligung und klinische Untersuchung. 2-Ebenen-Mammographie in der Follikelphase prämenopausal, ggf. absetzen einer Hormonbehandlung postmenopausal: qualitätsgesichert personell und technisch in Anlehnung an EUREF (316), einschließlich Durchführung und Dokumentation, standardisierte Befundung nach PGMI-Kriterien und BIRADS-Klassifikation (16), Doppelbefundung (mindestens BIRADS III–V), im Anschluss an die Untersuchung ist der Befund im Gespräch mit der Frau zu erläutern. Befunde BIRADS III bedürfen der mammographischen Kontrolle nach 6 Monaten. Befunde BIRADS IV und V müssen einer weitergehenden Früherkennungsdiagnostik und einer priorisierten minimal-invasiven histopathologischen Abklärung zugeführt werden.

Qualitätssicherung in der Mammographie: Der technischen Qualitätssicherung werden die Europäischen Leitlinien zugrunde gelegt (316). Spezielle Aus- und Fortbildung des medizinisch-technischen sowie Weiter- und Fortbildung des

ärztlichen Personals (Stufenkonzept) muss sichergestellt sein. Bei der mindestens selektiv notwendigen Doppelbefundung (BIRADS III–V) ist die Zweitbefundung durch einen zertifizierten Experten durchzuführen. Die sorgfältige Befunddokumentation und Befundevaluation müssen gewährleistet sein. Das Intervall zwischen Erstbefundung und notwendigen apparativen sowie invasiven diagnostischen Zusatzmaßnahmen muss auf ein zeitliches Minimum reduziert werden [IIIB].

Anteil der Frauen, die eine nach PGMI-Kriterien qualitativ akzeptable Mammographie (P, G & M) erhalten $\geq 97\%$ *EU-LL.

Anteil der mammographisch als BIRADS V diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positive) $< 10\%$.

Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und über die Methode aufgeklärt werden $\geq 97\%$.

Anteil der Frauen, denen der Befund im Anschluss an die Untersuchung durch einen Arzt/Ärztin erläutert wird $\geq 97\%$.

Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und sich während und nach der Untersuchung gut betreut fühlten $\geq 97\%$ *EU-LL.

Erweiterte Diagnostik: Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT)

4.8, 4.9,

Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde. Als alleinige Methode ist sie für die Früherkennung ungeeignet [IIIB]. Die Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie ist eine Zusatzuntersuchung unter spezieller Indikationsstellung. Als alleinige Methode ist sie für die Früherkennung ungeeignet. Der Wert der Magnetresonanztomographie ist im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien nicht evaluiert [IIIB].

5.1.2,

5.2.2,

5.3.1.2,

5.3.2,

5.3.3

Indikation zur Sonographie: mammographische Befunde BIRADS IV und V. Standardisierter Untersuchungsablauf in Rückenlage, Befundung nach der Fünferklassifikation (I–V), obligate standardisierte Angaben zur Lokalisation, Größe und Sonomorphologie, einschließlich Empfehlung zum weiteren Prozedere der Diagnostik.

Anteil der Frauen mit einem mammographischen Befund BIRADS IV und V, die eine Mammasonographie erhalten $\geq 97\%$.

Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht:

Zwischen Mammographiebefund und interventioneller Diagnostik ≤ 5 Arbeitstage $\geq 90\%$ * EU-LL.

Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht:

Zwischen Entscheidung zur operativen Intervention und Aufnahmezeit ≤ 15 Arbeitstage $\geq 90\%$ * EU-LL.

Interventionelle minimal-invasive Diagnostik

4.10,

Die histologische Diagnostik unklarer Befunde erfolgt durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie. Perkutane Interventionen müssen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden. Die Punktionsrichtung ist

5.1.3,

5.2.3,

5.3.2,

so zu wählen und zu dokumentieren, dass der Stichkanal bei typischer Schnittführung durch eine evtl. nachfolgende Operation exzidiert werden kann [IIB]. 5.3.3

Indikation: interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung bei mammographischen Befunden BIRADS IV und V und/oder sonographischen Befunden IV und V. Die Wahl der einzusetzenden Methode (Technik der interventionellen Steuerung, Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie) legt der Diagnostiker nach den vorliegenden Befunden fest. Der Befund muss mit der gewählten Methode eindeutig identifizierbar sein, der Einstichkanal sollte einem ggf. vorgesehenen operativen Zugangsweg entsprechen. Stanzbiopsie: > 5 Proben, bei Mikrokalk: 5–20 Proben, Präparatradiographie. Vakuumbiopsie vorzugsweise bei BIRADS IV-Befunden, Durchführung entsprechend der Konsensusempfehlung (190). Nach Gewebesentnahme Mammographie in 2 Ebenen. Ergebniskontrolle: Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund. Follow-up-Kontrollen bei histopathologisch benignem Befund nach 6 und 24 Monaten.

Anteil der nicht tastbaren, malignen Befunde, die präoperativ durch mammographisch- oder sonographisch-kontrollierte, interventionelle Methoden (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden > 70% *EU-LL.
Falsch-negativ-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) < 5%.
Falsch-positiv-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) < 1%.

Offene Biopsie nach sonographischer oder radiographischer Markierung 4.11,

Die operative Qualitätssicherung bei der Entnahme mammographisch entdeckter Läsionen erfolgt in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission. Vor einer offenen Biopsie sollte bereits durch interventionelle Techniken eine histologische Vorabklärung erfolgen. Grundsätzlich ist die präoperative Markierung des nicht tastbaren, mammographisch nachgewiesenen Befundes erforderlich. Die Sicherung der korrekten Gewebeeentnahme erfolgt durch Präparatradiographie, ggf. ergänzt durch Präparatsonographie. Die Schnittführung muss an die Befundlokalisierung angepasst werden (keine Gewebetunnelung). Bei intraoperativ nicht tastbaren Gewebeveränderungen keine Schnellschnittuntersuchung [IVB]. 5.1.4, 5.2.4, 5.3.1.4, 5.3.2, 5.3.3

Indikation: Die offene Biopsie nach Markierung ist bei nicht tastbarem Befund BIRADS IV und V durchzuführen, wenn eine interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung nicht durchführbar ist, oder wenn bei vorangegangener interventioneller minimal-invasiver Diagnostik eine Diskrepanz zwischen apparativ-diagnostischem Befund und histopathologischem Befund besteht.

Bildgebungsgesteuerte Drahtmarkierung: Befund wird penetriert oder liegt < 1 cm vom Herd entfernt. Mammographie in 2 orthogonalen Ebenen nach Markierung mit exakter Erläuterung der Drahtlage (ggf. Skizze) an den Operateur.

Intraoperative Präparatradiographie (unter Kompression ggf. Vergrößerung) ggf. Präparatsonographie. Befundmitteilung an den Operateur mündlich intraoperativ, postoperativ schriftlich.

Schriftliche Befundmitteilung an den Pathologen.

Resultatanalyse mit schriftlicher Stellungnahme.

Drahtmarkierung, platziert im Abstand von ≤ 1 cm zur Läsion $\geq 90\%$ *EU-LL.

Anteil der nicht palpablen Läsionen, die eine positive Präparatradiographie (Präparatsonographie) aufweisen und primär komplett operativ nach Drahtmarkierung entfernt werden $\geq 95\%$ *EU-LL.

Operatives Vorgehen: Schnittführung (bogenförmig) dem Herd angenähert, keine Gewebstunnelung, onko-plastische Techniken falls erforderlich, keine Schnellschnittuntersuchung (nur bei palpablen Befunden, > 1 cm und mit intraoperativer Konsequenz), keine Inzision am gewonnenen Gewebsmaterial durch den Operateur, eindeutige topographische Markierung der Gewebeproben nach einem örtlich vorgegebenen Protokoll in Zusammenarbeit mit dem Pathologen, perioperative Antibiotikaprophylaxe.

Anteil der topographisch eindeutig markierten Präparate bei offener Biopsie $\geq 97\%$.

Rate der an den Pathologen übersandten Präparatradiographien (Präparatsonographien) bei präoperativ markierten nicht palpablen Läsionen $\geq 90\%$.

Anteil der Frauen, die mit dem kosmetischen Ergebnis nach offener Biopsie bei histopathologisch benignem Befund zufrieden sind $\geq 90\%$.

Rate der benignen : malignen Befunde der offenen Biopsie (Bezug zum Leitlinien-Statement: interventionelle Methoden) < 1:1 *EU-LL.

Pathologie

4.12,

Die Qualitätssicherung der pathohistologischen Befundung erfolgt entsprechend den Leitlinien der Europäischen Kommission. Pathologische Referenzzentren sind zur zentralisierten Befunddokumentation und ggf. Zertifizierung einzurichten. In schwierigen Fällen ist eine Doppelbefundung durch ein Expertenpanel vorzusehen [IIB].

5.1.5,

5.2.5,

5.3.1.5,

5.3.2,

5.3.3,

Perkutane Biopsien: Kompletteinbettung.

zusätzlich

Exzisionsbiopsien: Oberflächenmarkierung zur Schnitttrandbeurteilung, Lamellierung des Gewebes.

10.1, 10.5

Makroskopische und mikroskopische Gewebsbearbeitung, Befundung und Befundbeschreibung entsprechend dem Manual Mammopathologie.

Obligat: metrische Tumorgößenangaben, metrische minimale Abstandsangaben zum Resektionsrand, WHO-Klassifikation des histologischen Tumortyps nach (347), pTNM-Klassifikation (UICC TNM, 6. Auflage, 2002 (390)), histologisches Grading nach Elston und Ellis (128) sowie immunhistochemische Östrogen- und Progesteronrezeptorbestimmung bei invasiven Karzinomen. Korrelation des histopathologischen Befundes mit dem Befund der bildgebenden Diagnostik.

Angaben der Tumorgöße (DCIS und invasive Karzinome) in metrischen Maßen (mm/cm), des histologischen Tumortyps (WHO-Klassifikation modifiziert (347)) und der pTNM-Klassifikation (UICC, TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage 2002 (390)) $\geq 95\%$.

Angaben zum Abstand von DCIS und invasiven Karzinomen zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm) $\geq 95\%$.

Angaben zum Grading invasiver Karzinome nach Elston und Ellis (1991) (128) $\geq 95\%$.

Angaben zum Hormonrezeptorstatus invasiver Karzinome (Östrogen- und Progesteronrezeptor), immunhistochemische Bestimmung $\geq 95\%$.

Dokumentation und Qualitätsanforderungen: Outcome

6.,

Gesundheitsergebnis und Lebensqualität müssen erfasst und bewertet werden. Nur solche klinischen Messgrößen sollten zur Beurteilung der Qualität der Versorgung bei der Brustkrebs-Früherkennung zum Einsatz kommen, die den anerkannten Qualitätsanforderungen genügen, die im Konsensuspapier der BÄK, KBV und AWMF niedergelegt sind.

5.3,
5.4.4

Die in der Diagnosekette erhobenen Befunde des Einzelfalles sind in eine bereichsübergreifende einheitliche Dokumentation einzubringen. Hierzu zählen auch örtliche Regelungen bezüglich des Qualitätsmanagements: Datenrückmeldungen zur Qualitätsoptimierung (Prozess- und Ergebnisqualität unter Nutzung der Qualitätsindikatoren), einschließlich multidisziplinärer Fallkonferenzen und Qualitätszirkel, die ggf. vertraglich abzusichern sind. Die Datenflüsse bezüglich klinischer und epidemiologischer Krebsregister sind örtlich und regional zu regeln.

Anteil der dukalen Carcinoma in situ $\geq 10\%$ *EU-LL.
 Anteil der invasiven Karzinome ≤ 5 mm $\geq 10\%$ * EU-LL.
 Anteil der invasiven Karzinome ≤ 10 mm $\geq 20\%$ * EU-LL.
 Anteil der invasiven Karzinome ≤ 20 mm $\geq 65\%$ *EU-LL.
 Anteil der Lymphknoten-negativen invasiven Karzinome $> 75\%$.
 Anteil der Frauen, die angeben, innerhalb des Früherkennungsprogrammes gut informiert und an den daraus folgenden Entscheidungen beteiligt worden zu sein, über die Einverständniserklärung hinaus $> 90\%$.

Anteil der Karzinome, die nach einer vorangegangenen Mammographie BIRADS I–III innerhalb von 24 Monaten auftreten (Intervallkarzinome/falsch negative) $\leq 50\%$ *EU-LL.
Anteil der Intervallkarzinome, die einer interdisziplinären Detailanalyse zugeführt werden $\geq 95\%$.
Die Detektionsrate liegt über der beobachteten Inzidenzrate $> 50\%$.

Implementierung

7.,

Implementierung gelingt nicht durch Richtlinien, sondern nur durch wissenschaftlich fundierte Veränderungsstrategie. Die Leitlinie Fraueninformation ist Bestandteil der Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ und ein Instrument der Implementierung.

5.4

3. Methodik

3.1 Leitlinienentwicklung: Systematischer Mehrschrittprozess

Die methodische Leitlinienentwicklung erfolgte als systematischer Mehrschrittprozess (s. Tab. I), der ausführlich im Leitlinienreport beschrieben wurde (7). Die Entwicklung umfasste die folgenden Elemente:

- Evidenzbasierter, medizinischer Kenntnisstand
- Algorithmus zur Beschreibung des ärztlichen Entscheidungsablaufes
- Outcome-Analyse der Diagnosekette
- Informierte Selbstbestimmung und Lebensqualität der an einer Früherkennung interessierten Frauen
- Qualitätssicherung der gesamten Versorgungskette unter besonderer Berücksichtigung der fachübergreifenden Schnittstellen zwischen den Teilbereichen
- Konsensusprozess zur Festlegung der medizinischen Inhalte und Qualitätsindikatoren zwischen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden und nicht-ärztlichen Organisationen

Bei der Leitlinienentwicklung wurden nationale, europäische und internationale Erfahrungen bei der methodischen Erarbeitung genutzt (80, 104, 127, 186, 226, 250, 267, 366). Die Empfehlungen des Leitlinienmanuals der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (255) wurden integriert. Internationale Leitlinien und Empfehlungen, die eine besondere inhaltliche Berücksichtigung fanden, sind in Kapitel 8.1 zusammengestellt. Die Leitlinie entspricht den Anforderungen der Europäischen Union (5), den Empfehlungen des Europarates (103) und den Anforderungen der WHO für die Erstellung von nationalen Krebskontrollprogrammen (420).

3.2 Arbeitsgruppen der Leitlinienentwicklung

Die Arbeitsgruppen formierten sich gemäß der elf Schwerpunkte der systematischen Entwicklung der multidisziplinären Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung.

1. Evidenzbasierte Medizin (EBM)
2. Qualitätssicherung Mammographie
3. Qualitätssicherung Mammasonographie
4. Qualitätssicherung interventioneller Techniken
5. Qualitätssicherung operatives Vorgehen
6. Qualitätssicherung der pathohistologischen Befundung

Tabelle I. Methodische und zeitliche Entwicklung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung; modifiziert nach (226).

| | |
|---------|--|
| 9/1999 | <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Bildung der Leitlinienplanungskommission</i> 2. <i>Formulierung der ersten Statements</i> 3. <i>Bilden der Leitliniengruppe</i> |
| 2/2000 | <ol style="list-style-type: none"> 4. <i>Erster Konsensusprozess: Format nach Vang (410), wie auch vom National Institute of Health (NIH) 1997 durchgeführt.</i> 5. <i>Publikation als S-2-Leitlinie (361)</i> Inhalt: 10-Punkte-Programm 6. <i>Bildung von 11 Arbeitsgruppen</i> <i>Kriterien der Systematik:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konsens 2. Evidenzstärke 3. Klinischer Algorithmus 4. Entscheidungsanalyse 5. Outcome 6. Qualitätssicherung der Versorgungskette: Definieren von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität 7. Entwicklung von Qualitätsindikatoren 7. <i>Formulierung des Leitlinienmanuals I und II zur Leitlinienkonferenz (365)</i> |
| 3/2002 | <ol style="list-style-type: none"> 8. <i>Zweiter Konsensusprozess: Entwicklung und Abstimmung der Qualitätsindikatoren</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delphi-Prozess (108) 2. Konsensuskonferenz (nach Vang (410)) 9. <i>Pilotphase</i> Begründung für den <i>sofortigen</i> Einsatz der Leitlinie: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dringlichkeit bei erwiesener ausgeprägter Fehl-, Über- und Unterversorgung (Sachverständigenbericht 2001 (350)) 2. <i>Erste Anwendung einer Leitlinie der neuen Generation</i> <p>Festlegung der Leitlinienüberarbeitung: 24 Monate nach Veröffentlichung (2005, damit die Erfahrungen aus der Praxisanwendung zeitnah einfließen)</p> |
| 4/2002 | <ol style="list-style-type: none"> 10. <i>Implementierungsstrategie</i> Anwendungsbegleitende Versorgungsforschung zur Implementierung, da keine nationalen Erfahrungen vorliegen |
| 10/2002 | <ol style="list-style-type: none"> 11. <i>Leitlinienreport (7)</i> |
| 09/2002 | <i>Informations-Postkarte für Frauen</i> |
| 12/2002 | <i>Kurzfassung für Ärzte</i> <i>Fraueninformations-Fragenversion, Langversion der Leitlinie</i> |

7. Strukturelle Qualitätssicherung
8. Kosten-Nutzen-Analyse
9. Dokumentation und Informatik
10. Leitlinie Fraueninformation
11. Implementierung der Leitlinie

Die Leiter und Mitglieder der Arbeitsgruppen sind dem Kapitel 1.6 zu entnehmen. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen wurden schriftlich in allen Sitzungen dokumentiert und während des laufenden Entwicklungsprozesses als Publikation (pdf-datei, html) über das Internet: unter www.senologie.org transparent zur Diskussion gestellt. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen Qualitätssicherung sind im Kapitel 5 dargestellt. Die Qualitätsindikatoren wurden über einen formalen zweistufigen Konsensusprozess entwickelt und abgestimmt. Im Text sind diese ebenfalls markiert und durch einen grauen Texthintergrund hervorgehoben.

Die Interessen von Selbsthilfegruppen und Fraueninitiativen wurden neben der unmittelbaren Einbeziehung in die Gesamtplanung auch zusätzlich über die Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Leitlinie „Fraueninformation“ gewahrt (s. Kapitel 5.4). Die Disseminierung der Leitlinie Fraueninformation erfolgte als Publikation und im Internet (Internet pdf datei www.senologie.org) (365)¹. Zusätzlich wurde das Konzept den Teilnehmerinnen und Teilnehmern und Initiatoren (Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Arbeit, Frauen, Gesundheit und Soziales) der Fachtagung „FrauenGesundheit – FrauenLeben und FrauenArbeit“ (4.–5.10.2001, Berlin) vorgestellt. Zwischenzeitlich haben insgesamt 30 Organisationen und Interessensvertretungen schriftlich eine Unterstützung der Inhalte und der Umsetzung der Leitlinie Fraueninformation bekundet. Zwei Organisationen konnten ihre Unterstützung nicht zusagen, da sie das in der Leitlinie abgebildete Qualitätssicherungskonzept nahezu ausschließlich auf Leistungszahlen begrenzt haben wollten. Die in der Leitlinie vorhandenen Vorschläge zur Prozess- und Ergebnisqualität fanden in diesen beiden Fällen nicht die notwendige Akzeptanz. Tabelle II gibt die unterstützenden Organisationen der Leitlinie Fraueninformation wieder.

Die Arbeitsgruppe „Kosten-Nutzen-Analyse“ kam bereits nach dem ersten Treffen zu keinem brauchbaren Ergebnis, da in Deutschland keine relevanten Daten verfügbar sind. Auch die Datenlage bei den Krankenkassen ist so lückenhaft, dass hieraus keine informativen Rückschlüsse möglich sind. Im Kapitel 9 „Ökonomische und strukturelle Aspekte der Brustkrebs-Früherkennung“ werden daher nur exemplarisch einige Berechnungen zu Teilgebieten der Diagnosekette und zur Gesamteinschätzung benannt, die aus den Erfahrungen anderer Länder stammen. Eine Einschätzung der vom Bericht des Sachverständigenrates (350) hervorgehobenen Fehlversorgung bei Mammographie konnte durch Daten aus

¹ Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J et al (2003) Leitlinie für Leitlinien – Qualitätssicherung im Informationsbereich: Erstellung der Leitlinie Fraueninformation. Zentralbl Gynaecol (in press)

dem Gesamtprojekt des Bundesministeriums für Gesundheit „Modellprojekt zur Verbesserung der Versorgung Krebskranker in Deutschland“ ergänzt werden (s. Kapitel 9.2).

Tabelle II. Unterstützende Organisationen der Leitlinie Fraueninformation.

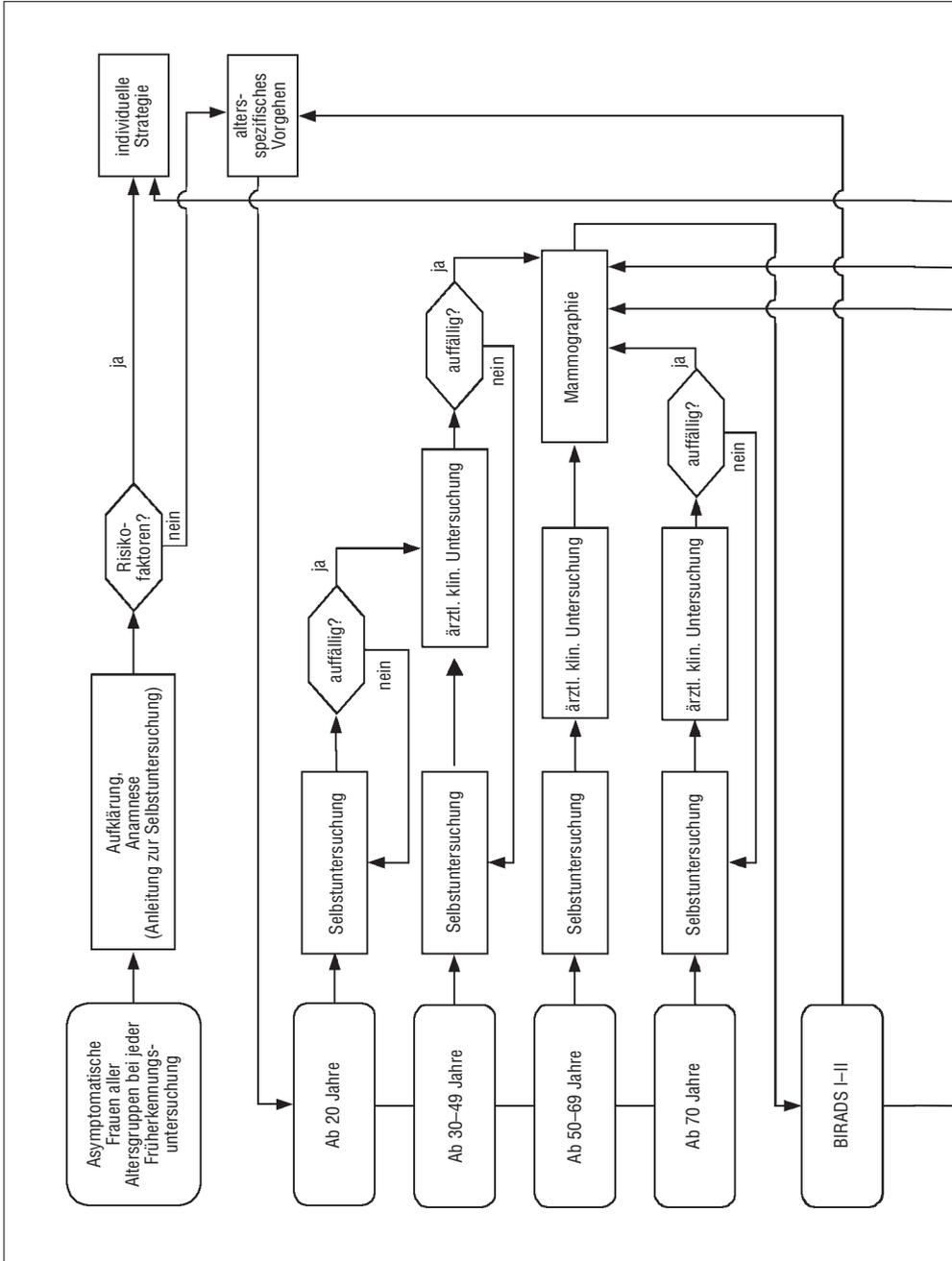
Aktion Bewusstsein für Brustkrebs e.V., Hanauer Landstr. 194, 60314 Frankfurt
Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V.,
 Knochenhauerstr. 20–25, 28195 Bremen
Brustkrebsinitiative (BKI) e.V., Holsteinische Str. 98, 12181 Berlin
Bundesverband der Lymphselbsthilfe e.V., Günthersgraben 13, 35392 Gießen
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V., B 6, 10/11, 68159 Mannheim
Dachverband der Frauengesundheitszentren in Deutschland e.V.,
 Goetheallee 9, 37073 Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V., Pilgrimstein 3, 35037 Marburg
Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten (DGVP),
 Postfach 1241, 64630 Heppenheim
Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Hanauer Landstr. 194, 60314 Frankfurt
Deutsche Krebshilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn
Deutscher Ärztinnenbund e.V., Herbert-Lewin-Str. 1, 50931 Köln
EUROPA DONNA (Europäische Koalition gegen Brustkrebs, Nationales Forum
 Deutschland) e.V., Findorffstr. 106, 28215 Bremen
Forum Frauengesundheit e.V., Andreas-Jerin-Str. 11, 88499 Riedlingen
Frauen- und Mädchengesundheitszentrum (MEDEA) e.V., Prießnitzstr. 55, 01099 Dresden
Frauen und Männer im Kampf gegen Brustkrebs e.V. (MUT) e.V.,
 Westfalenstr. 197, 48165 Münster
Frauenbibliothek & Dokumentationszentrum Frauenforschung e.V.,
 Bleichstr. 4, 66111 Saarbrücken
Frauen-Gesundheitszentrum e.V., Alte Eppelheimerstr. 38, 69115 Heidelberg
Gesellschaft für Gesundheitsförderung mbH (medusana Stiftung),
 Hindenburgstr. 1a, 32257 Bünde
Hessische Krebsgesellschaft e.V., Heinrich-Heine-Str. 44, 35039 Marburg
Informationsnetz für Krebspatienten und Angehörige (INKA) e.V.,
 Postfach 500745, 22707 Hamburg
Institut für Epidemiologie, GSF, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit,
 Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg
Institut für innovative Gesundheitskonzepte, Wilhelmshöher Allee 259, 34131 Kassel
Institut für Mammadiagnostik (Prof. Dr. Barth u. Dr. Herrmann),
 Hirschlandstr. 93, 73730 Esslingen
Median – Klinikum für Rehabilitation, Alte Vlothuer Str. 47–49, 32105 Bad Salzuflen
Patienteninitiative „Onko-Gyn“ e.V., Veilchenstr. 26, 76571 Gaggenau
Pro Sina e.V., Dr.-Ottmar-Kohler-Str. 2, 55743 Idar-Oberstein
The Susan G. Komen Breast Cancer Foundation e.V., Windthorststr. 21, 65929 Frankfurt
Verbraucherzentrale Baden-Württemberg, Paulinenstr. 47, 70178 Stuttgart
Women's Health Coalition (WHC) e.V., Heidelberger Landstr. 22, 64297 Darmstadt
World Society for Breast Health e.V., Pilgrimstein 3, 35037 Marburg

3.3 Auswahlkriterien und Werturteile für die Benennung der wissenschaftlichen Belege

Die Literatursuche erfolgte als systematische internationale Recherche in Medline, Pubmed, der Internetseite der amerikanischen Library of Medicine, EMBASE und Cochrane Library. Zusätzlich führten die Autoren eine manuelle Literatursuche der deutschsprachigen Publikationen und Review-Artikel durch. Gesonderte Berücksichtigung fanden die Leitlinien anderer Länder (s. Kapitel 8). Die Literaturrecherche umfasste die zurückliegenden wissenschaftlichen Arbeiten der letzten zehn Jahre. Eigene Metaanalysen wurden von den Autoren nicht durchgeführt. Es wurden strukturierte Übersichten zu den medizinisch-wissenschaftlichen Inhalten der Teilbereiche der Diagnosekette verfasst. Die Klassifikation der American Society for Clinical Oncology in Evidenzlevel I–V und ihre Bewertung in Graden A bis D (s. Tab. III) (19) wurden auf die Studien und Publikationen angewandt. Jeder Übersichtsbeitrag im Kapitel 4 wurde so aufgebaut, dass der Zusammenhang zwischen Evidenzlevel und Empfehlungsgrad auf der Basis der zitierten wissenschaftlichen Daten eindeutig nachvollziehbar ist. In der qualitativen, methodischen Bewertung haben prospektiv randomisierte Studien den höchsten Stellenwert, retrospektive Fallbeschreibungen den geringsten Evidenzlevel. Neben dem Level der Evidenz (I–V) wird der Grad der Empfehlung bestimmt und gibt als Ergebnis die Bewertung der klinischen Bedeutung von

Tabelle III. Level der Evidenz und Grad der Empfehlung; nach (114).

| Level | Voraussetzung für den Evidenzlevel |
|-------|--|
| I | Metaanalyse von multiplen, gut geplanten, kontrollierten Studien. Randomisierte Studie mit niedrigem falsch positiven und niedrigem falsch negativen Fehler (hohe Power). |
| II | mindestens eine gut geplante, kontrollierte experimentelle Studie oder randomisierte Studien mit hohem falsch positiven und/oder hohem falsch negativen Fehler (niedrige Power). |
| III | gut geplante, nicht-randomisierte, kontrollierte Einzelgruppen, Prä-post-Kohorten-, Zeit- oder Fall-Kontrollstudien. |
| IV | gut geplante, vergleichende oder korrelierende, deskriptive oder Fallstudien. |
| V | Fallberichte und klinische Beispiele. |
| Grad | Voraussetzung für den Empfehlungsgrad |
| A | Evidenzlevel I oder übereinstimmende Ergebnisse aus Studien Evidenzlevel II, III oder IV. |
| B | Evidenzlevel II, III, oder IV mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen. |
| C | Evidenzlevel II, III oder IV, aber die Ergebnisse sind inkonsistent. |
| D | Wenig oder keine systematische empirische Evidenz. |



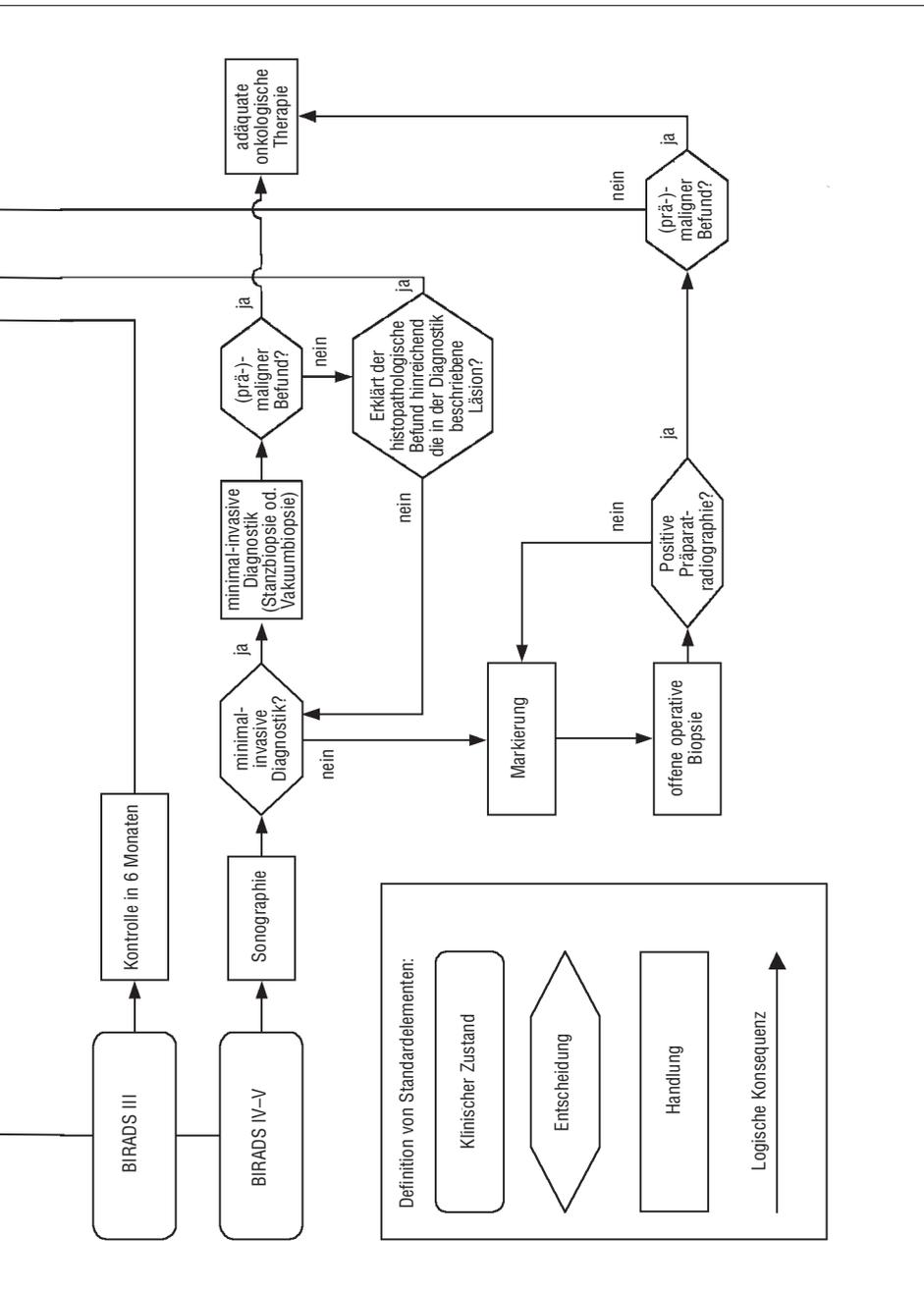


Abbildung 1. Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung; aus M. Koller, U.-S. Albert, K. Bock et al. (2001).

Aussagen für die Handlungsempfehlungen wieder. Hierbei hat die geringste Evidenz durchaus nicht immer den geringsten Empfehlungsgrad zur Folge, da insbesondere zu einzelnen Teilbereichen der Diagnosekette keine randomisierten Studien vorliegen (10). Im Text der thematischen Einzelbeiträge sind die relevanten Studien als Literaturstellen mit dem jeweiligen Level der Evidenz gekennzeichnet. Um ein Höchstmaß an Übereinstimmung in der Bewertung der evidenzbasierten Leitlinien-Statements zu erzielen, wurden diese zusätzlich im formalen Konsensusverfahren abgestimmt. Die konsensierten Leitlinien-Statements der medizinisch-wissenschaftlichen Inhalte sind im Text als *Leitlinie* markiert und durch einen grauen Texthintergrund hervorgehoben.

Anmerkung: Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin haben zwischenzeitlich das Leitlinienmanual publiziert (255), indem eine etwas abweichende Einteilung von Evidenzstärke und Evidenzklassen vorgeschlagen wird. Da jedoch die Autoren der Arbeitsgruppen bereits seit November 1999 mit der zuvor genannten und tabellarisch dargestellten Klassifikation gearbeitet haben, wurde diese beibehalten.

3.4 Klinischer Algorithmus der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung

Der klinische Algorithmus beschreibt die altersspezifischen Entscheidungs- und Handlungsschritte der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung für asymptomatische Frauen, bezogen auf das Lebensalter, als wichtigsten Risikofaktor (s. Abb. 1).

3.5 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die finale Konsensuskonferenz fand am 28. Februar und 1. März 2002 statt. Eine Überarbeitung der Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ ist 24 Monate nach Erscheinen der Leitlinie festgelegt (Mai 2005). Zwischenzeitlich vorliegende, grundsätzlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse mit Änderungskonsequenz für das Gesamtkonzept werden durch ein vorgezogenes Überarbeitungsverfahren berücksichtigt und müssen als Addendum publiziert werden.

4. Medizinische Inhalte (EBM)

Leitlinie

Neue tumorbiologische Kenntnisse und aktuelle therapeutische Entwicklungen lassen innerhalb der nächsten Jahre keine grundlegende Reduktion der Brustkrebssterblichkeit erwarten.

Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad A

Leitlinie

Nur ein qualitätsgesichertes, fachübergreifendes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm verspricht eine deutliche Reduktion.

Leitlinie

Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es muss ein qualitätsgesicherter, interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung, pathomorphologischer Beurteilung und medizinischer Dokumentation bestehen mit Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements.

Der klinische Algorithmus zeigt als Flussdiagramm die altersspezifische Vorgehensweise zur Brustkrebs-Früherkennung für asymptomatische Frauen. Die ärztlich-medizinischen Handlungen umfassen: Anamnese, Information und Aufklärung über altersentsprechendes Vorgehen, Anleitung zur Selbstuntersuchung, Risikoberatung und individuelle Strategie bei Risikofaktoren, ärztlich-klinische Untersuchung, Mammographie, Sonographie, interventionelle Diagnostik einschließlich der Markierung von okkulten Befunden mit eventuell erforderlicher anschließender offene Biopsie und die histopathologische Befundung von Gewebeproben.

Die nachfolgenden Kapitel beschreiben die zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegende Evidenz der medizinischen Inhalte und die sich daraus für die Leitlinie ergebenden Empfehlungen. Sie stellen eine Zusammenstellung der derzeitigen Hintergrundinformation für Entscheidungen dar und ihr Charakter ist normativ verbindlich (315). Aufgaben, Inhalte und Anwendung von Leitlinien wurden an anderer Stelle ausführlich dargestellt (7, 11, 226, 255).

4.1 Anamnese

Autoren: U.-S. Albert, K.-D. Schulz

Die Anamnese ist ein erster und wesentlicher Schritt im partnerschaftlichen Dialog zwischen Arzt und Frauen, die an einer Früherkennung interessiert sind. Sie ist Grundvoraussetzung für die ärztliche Einschätzung, die nachfolgenden Empfehlungen und die individuelle Beratung. Mit offenen Fragen sollte das Gespräch eröffnet werden zum Abbau häufig zu beobachtender Angstreaktionen. Die Anamnese über nicht-formale Fragen erlaubt es der Frau, ihre individuelle Situation darzustellen, Probleme anzusprechen und auch ihre emotionale und soziale Befindlichkeit zu äußern (Level II) (268). Nachfolgend soll sich die Erinnerung auf Symptome, physische Problembereiche und das individuelle psychische und soziale Umfeld konzentrieren (Level IV) (147, 283, 369). Mit typisierten, vorgegebenen Fragen werden insbesondere die für eine Risikoeinschätzung wichtigen persönlichen Grunddaten erhoben: Menstruationszyklus, Schwangerschaften, familiäre Tumorerkrankungen und Belastungen (väterlicherseits und mütterlicherseits), Medikamente einschließlich Hormonpräparate, eigene vorangegangene und bestehende Erkrankungen sowie operative Eingriffe. Im Rahmen der Qualitätssicherung zur Früherkennung von Krebserkrankungen sind die schriftliche Einverständniserklärung und Zustimmung der Frau zur Weiterleitung von relevanten personenbezogenen Daten bereits an dieser Stelle einzuholen. Dem Bedürfnis nach Erinnerung an vorzunehmende regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen kann auf Wunsch der Frau durch ein Anschreiben entsprochen werden (140, 296).

Leitlinie

Mit Beginn des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms (§25 Abs. 2 SGB V) (78, 79) soll ab dem 20. Lebensjahr ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über Risikofaktoren angeboten werden.

Evidenzlevel nicht erfasst. Empfehlungsgrad A, entsprechend der Richtlinie §25 Abs. 2 SGB V.

4.1.1 Risikofaktoren

Geschlecht, Alter und familiäre Belastung mit Brustkrebs stellen die drei wesentlichen Risikofaktoren dar. Brustkrebs ist primär eine Erkrankung von Frauen. Brustkrebs tritt bei Männern unter 1% auf. Der wichtigste Risikofaktor für die Brustkrebsentstehung ist das Geschlecht und das zunehmende Alter (Level II A) (46, 220, 313, 346) (s. Tab. IV).

Zusätzliche Risikofaktoren werden in der Regel als „relatives Risiko“ an der Erkrankung angegeben. Diese Angaben können jedoch für sich genommen zu einer Überbewertung führen. Um Frauen eine individuelle Aussage geben zu

können, ist das Angeben des relativen Risikos zusammen mit dem absoluten altersbedingten Risiko hilfreich. Ein Beispiel zeigt Tabelle V.

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

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

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

Tabelle V. Berechnungsbeispiel absolutes Risiko.

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

Tabelle VI. Risikofaktoren, bewertet nach Evidenzlevel.

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

Tabelle VI. Fortsetzung.

| Risikofaktoren | Relatives Risiko | Evidenzlevel | Literatur |
|--|------------------|--------------|--|
| DCIS prämenopausal (sinkend nach 10 Jahren) | 5 | II | { London 1992 (251) Yarbo 1999 (430) |
| Brustkrebs kontralateral < 45. Lebensjahr | 2,8–5,9 | III | Adami 1985 (1) |
| 45.–59. Lebensjahr | 5–9 | | |
| > 60. Lebensjahr | 3,7–4,1 | | |
| Gewebisdichte postmenopausal (Wolfe-Typ DY) BIRADS TM Typ 4 | 0,7 | III | Favero 1998 (152) |
| Körpergewicht > 30 BMI prämenopausal | 2 | III | Franceschi 1996 (152) |
| Körpergewicht > 30 BMI postmenopausal | 1,3 | II | { Smith-Warner 1998 (387) Longnecker 1994 (252) Willett 1997 (421) |
| Alkohol (regelmäßig täglich > 1 Glas Bier, oder 1/8 l Wein) | 10 | III | { Bhatia 1996 (51) O'Brien 1995 (91) Hancock 1993 (180) |
| Bestrahlung im 10.–16. Lebensjahr, Bestrahlung bei Morbus Hodgkin unabhängig vom Lebensalter | 20 | II | Kaste 1998 (216) |
| Krebserkrankung als Kind | 1,25 | II | { Paul 1990 (310) Collaborative Group 1996 (100) |
| Hormonelle Kontrazeption (sinkend nach Absetzen) | | II | { Collaborative Group 1997 (101) Chen CL 2002 (93) |
| Hormontherapie in der Postmenopause (Kombinationstherapie) | 3,07 | | |
| Unter Therapie > 5 Jahre (Kombinationstherapie) | 3,91 | | |

Die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen wird bestimmt durch das individuelle Erkrankungsrisiko. Als methodische Hilfen für eine Nutzen-Risiko-Bewertung stehen verschiedene biostatistische Kalkulationsmodelle zur Verfügung (z.B. Modelle nach GAIL, CLAUS und BRCAPRO http://www.swmed.edu/home_pages/cancergene). Gemeinsames Grundprinzip ist die Einarbeitung verschiedener Risikofaktoren in einen Scorewert, wie z.B. beim GAIL-Modell.

Hierbei werden die anamnestischen Parameter über die familiäre Belastung, das aktuelle Lebensalter, der Zeitpunkt von Menarche oder Menopause, das Alter bei der ersten Entbindung sowie Brustbiopsien einbezogen. Der ermittelte Scorewert mit einem Cut-off-Level von 1,67% ermöglicht damit eine Abschätzung des individuellen Brustkrebsrisikos (Level II) (157, 158). Derzeit finden die Kalkulationsmodelle Anwendung in klinischen Studien. Eine generelle Empfehlung zur routinemäßigen Anwendung kann noch nicht gegeben werden. Neuere Arbeiten zeigen, dass das GAIL-Model zunehmend Anwendung findet, da es valide und reliabel ist, und zwischen niedrigem und hohem Risiko zu unterscheiden vermag (97, 160, 278, 403).

Für die Bewertung der individuell vorliegenden Risikokonstellation in der täglichen Praxis kann die Einteilung der neuseeländischen Leitlinie herangezogen werden (348). Liegt das relative Risiko über 4, besteht eine Hochrisikokonstellation. Eine individuelle Risikoberatung, insbesondere zur weiteren Diagnostik für eine genetisch bedingte Konstellation, ist der Frau anzubieten (s. Kapitel 4.2).

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

Spezifische Maßnahmen der primären Prävention sind derzeit nur im Rahmen von Studien zu empfehlen (8). Frauen in der Prä- oder Postmenopause kann derzeit eine Teilnahme an den Präventionsstudien der German Adjuvant Breast Cancer Study Group (GABG) angeboten werden (s. Kapitel 10.4; Adressen, Studienzentren).

Alle Frauen sollten über die allgemeinen, unspezifischen Maßnahmen zur Risikoreduktion durch eine gesunde Lebensführung informiert werden. Hierzu zählen: konsequente Änderungen der Ernährung durch Verminderung des Anteils an tierischen Fetten (330, 429), einer vegetarisch betonten Ernährung („5-A-Day“) (4, 63, 382, 388), einer Gewichtseinstellung unter einem BMI von 30 (152, 201), moderater Alkoholkonsum (61) sowie regelmäßige Bewegung und Freizeitsport (210, 406). Nach der vorliegenden Datenlage zu den genannten Maßnahmen ist eine erhebliche Risikoreduktion zu erzielen (331, 428). Die Grenzen der wissenschaftlichen Evidenz sind durch die praktisch nicht durchführbaren kontrollierten, randomisierten Studien im Bereich Ernährung, Lifestyle und den gegebenen Lebensbedingungen gesetzt. Dennoch sollte die ärztliche Risikoberatung diese wichtigen Informationen einschließen und Frauen motivieren, ihre Eigenverantwortung über Änderungen von Lebensgewohnheiten wahrzunehmen.

Leitlinie

Der wichtigste Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das Alter. Qualitätsgesicherte Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen sind, unabhängig von verschiedenen Erkrankungsrisiken, für jede Frau nützlich, deren Alter eine höhere Erkrankungsrate erwarten lässt. Bei Vorliegen von Risikofaktoren muss eine individuelle Früherkennungsstrategie besprochen und empfohlen werden.

Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

4.2 Genetische Prädisposition

Autor: R. Kreienberg

4.2.1 Risikogruppen

Die kumulative Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom bis zum 80. Lebensjahr zu erkranken, wird für eine Frau in der Bundesrepublik Deutschland auf 7% geschätzt. Die überwiegende Zahl der Brustkrebserkrankungen tritt sporadisch auf, d.h. ohne familiäre Häufung. Etwa 5% der Brustkrebserkrankungen treten in Familien entsprechend einem autosomal-dominanten Erbgang auf, d.h. die Veranlagung wird an 50% der Nachkommen weitergegeben. Frauen aus Familien mit klinischer Prädisposition zu einem Mammakarzinom entwickeln dieses Karzinom in jüngerem Lebensalter oft beidseitig sowohl synchron als auch metachron. Weitere 10% aller Brustkrebserkrankungen treten in Familien zwar gehäuft auf, lassen jedoch aufgrund der Familienanamnese keinen eindeutigen Erbgang erkennen (25).

Bei genetischer Prädisposition zum Mammakarzinom liegen Veränderungen einer Reihe verschiedener Gene zugrunde. Zu diesen Genen werden die bereits klonierten Gene BRCA1, BRCA2, p53 Tumor-Suppressor-Gen und ATM-Gen (bei Ataxia teleangiectatica mutiert) gezählt. Eines der beiden Allele des jeweiligen Gens kann mit einer Mutation von der Mutter oder vom Vater vererbt werden. Die Mutation bedingt ein interaktives Genprodukt (Protein). Während der Tumorentstehung kann es in der Tumorzelle zu einem Verlust des anderen, nicht mutierten Alleles, zum Verlust der Heterozygotie für dieses Gen kommen. Übrig bleibt das inaktivierte Gen.

BRCA1-Mutationen sind für etwa 50% der familiären Mammakarzinomerkrankungen sowie mit 75% für die Mehrzahl der familiären Syndrome mit einem Ovarial- und Mammakarzinom, BRCA2-Mutationen für etwa 35% der familiären Brustkrebserkrankungen, p53-Keim-Mutationen für etwa 1% der familiären Brustkrebserkrankungen verantwortlich (Level II). Es bleiben etwa 15% der familiären Brustkrebserkrankungen, für die eventuell andere Gene mit hoher Penetranz zukünftig identifiziert werden (25, 373).

In der täglichen Praxis stellen zunehmend sowohl von Brustkrebs betroffene Frauen als auch nicht-betroffene, gerade junge Frauen aus Familien mit gehäuftem Auftreten von Brustkrebs die Frage nach der Vererbbarkeit der Prädisposition und nach ihrem individuellen Krebsrisiko. Durch die Identifizierung prädisponierender Gene ergibt sich die Möglichkeit, die Tumorrisiko-Beratung nicht nur auf die Basis des Familien-Stammbaums, sondern auch auf die Basis der molekulargenetischen Analytik der prädisponierenden Gene zu stützen (427).

4.2.2 Kriterien der Beratung und molekulargenetische Untersuchung

Derzeit gelten für eine Beratung hinsichtlich der genetischen Tumorrisiko-Situation und der eventuell anschließenden molekulargenetischen Untersuchung folgende Kriterien:

Frauen von Familien werden beraten bzw. untersucht, in denen

- mindestens zwei erst-gradig verwandte Frauen der Familie von Brust- und/oder Eierstockkrebs betroffen sind, wobei mind. eine Frau zum Zeitpunkt der Erkrankung unter 50 Jahre alt gewesen ist,
- eine Frau der Familie von einseitigem Brustkrebs betroffen ist, wobei die Erkrankung im Alter von 30 Jahren oder früher aufgetreten ist,
- eine Frau der Familie von beidseitigem Brustkrebs betroffen ist, wobei die Erkrankung im Alter von 40 Jahren oder früher aufgetreten ist,
- eine Frau der Familie von Eierstockkrebs betroffen ist, wobei die Erkrankung im Alter von 40 Jahren oder früher aufgetreten ist und
- ein männlicher Verwandter von Brustkrebs betroffen ist.

Frauen aus Familien mit vererbtem Brustkrebs stellt sich häufig die Frage nach ihrem individuellen Krebsrisiko. Diese Frauen können über die Wahrscheinlichkeit informiert werden, mit der sie bis zu welchem Lebensalter an Brustkrebs erkranken könnten. Die Genauigkeit der Risikoberechnung hängt zum einen von dem Umfang der familienanamnestischen Angaben und zum anderen von den molekulargenetischen Untersuchungsergebnissen ab.

Das individuelle Brustkrebsrisiko einer Ratsuchenden wird sich in Zukunft durch die direkte Genanalyse sowohl einer Betroffenen als auch bei einer Ratsuchenden am sichersten berechnen lassen.

4.2.3 Prävention und Früherkennungsmaßnahmen im Hochrisikokollektiv

Die Beratung über den präventiven Einsatz von Früherkennungsmaßnahmen ist eine wichtige Aufgabe der betreuenden Ärzte. Bei den Überlegungen zur Früherkennung muss berücksichtigt werden, dass das mittlere Erkrankungsalter für familiären Brustkrebs deutlich niedriger ist als bei sporadischen Fällen und dass der klinische Verlauf bei BRCA1-Mutationsträgerinnen nicht ungünstiger ist als bei sporadischen Fällen (342).

Derzeit können für die Früherkennung des Mammakarzinoms für nicht-betroffene Ratsuchende mit genetischer Brustkrebsdisposition (Hochrisikosituation) folgende Empfehlungen und Angebote gemacht werden:

- Anleitung zur monatlichen Selbstpalpation/-inspektion).
- Halbjährliche Untersuchung durch den Frauenarzt mit ausführlicher physikalischer Untersuchung der Brust.
- Einmal jährlich apparative Diagnostik durch Mamma-Sonographie mit hochauflösender Technik (7,5–13 MHz), insbesondere bei jüngeren Frauen (25–40 Jahre) mit mammographisch dichtem Drüsenkörper.
- Jährliche Mammographie, beginnend etwa fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter einer Betroffenen aus der Familie oder ab 35 Jahren, bei fraglichem Befund zusätzlich Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).
- Großzügige Indikationsstellung zur operativen Diagnostik mit einer durch die Bildgebung kontrollierten Stanzbiopsie bei palpablen, nicht oder wenig suspekten Befunden oder mit einer Probeexzision bei suspekten oder unklaren Befunden.

Gegenwärtig werden in molekulargenetischen Studien auch Gene niedriger Penetranz untersucht. Es handelt sich um Gene, die im Stoffwechsel von Karzinomgenen eine Rolle spielen (z.B. CYP 1A1, Zytochrom p450-1a1-Gen, GST Glutathion-S-Transferase, Polymorphismen im H-Ras-Onkogen oder p53-Gen), deren Mutation zu einem erhöhten Krebsrisiko bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (z. B. Rauchen) führen. Durch derartige Untersuchungen an risikomodifizierten Genen können in den kommenden Jahren wahrscheinlich zusätzlich Familien auch ohne autosomal-dominanten Erbgang mit höherem Risiko definiert werden, die ein entsprechend intensiviertes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm insbesondere unter Einbeziehung der Mammographie benötigen.

Frauen aus Hochrisikofamilien ist eine Beratung in einem der interdisziplinären Zentren im Rahmen von Studien (Programm der Deutschen Krebshilfe zum hereditären Mammakarzinom) anzubieten (s. Kapitel 10.4).

Leitlinie

Bei Vorliegen von Risikofaktoren muss eine individuelle Früherkennungsstrategie besprochen und empfohlen werden. Für BRCA1/BRCA2-Mutationsträgerinnen werden Früherkennungsstrategien derzeit in Studien angeboten.

Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

4.3 Information und Lebensqualität

Autoren: M. Koller, G. Richter

4.3.1 Aspekte der Lebensqualität

Die Krankheit „Krebs“ ist verständlicherweise mit vielfältigen negativen Emotionen besetzt. Dies gilt nicht nur für die Diagnose, Behandlung und Nachsorge, sondern auch für Früherkennungsmaßnahmen. Die psychischen Reaktionen umfassen Angst, Depression, Ärger und Verdrängung (299).

In Zusammenhang mit der Mammographie steht die Angst vor der Entdeckung einer Krebserkrankung im Vordergrund, was zum Versäumen von regelmäßigen Terminen und dem Verzögern der Diagnose führen kann. Im schlimmsten Fall wird die Krankheit verschleppt und die Patientin kommt erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium zur Therapie. In vier Studien zeigte sich, dass 20–60% der Frauen auffällige Angstwerte vor der Mammographie aufwiesen; als Risikofaktoren erwiesen sich dabei geringer Bildungsstand, Familiengeschichte mit Brustkrebs und mangelnde Information und Vorbereitung auf die Untersuchung (339) (Level II).

Ein besonderes Problem bei Mammographien stellen falsch positive Befunde dar. Nach Umfrage bei amerikanischen Radiologen muss von weit über einer Million falsch positiver Befunde pro Jahr ausgegangen werden. In einem neueren Übersichtsartikel sind die psychologischen Reaktionen auf falsch positive Befunde zusammengefasst (339) (Level II). Diese Zusammenstellung bezieht sich auf neun Studien. Die meisten Studien zeigen kurzzeitige Erhöhungen in Bezug auf Angst, Stress und Grübeleien. Eine Studie konnte solche Effekte noch drei Monate nach einer abnormen Mammographie nachweisen, eine weitere Studie sogar noch nach 18 Monaten. Relativ selten wurden Verhaltensaspekte berücksichtigt: in einer Studie wurde vermehrtes Durchführen von Selbstuntersuchungen erhoben, in einer weiteren Studie die Inanspruchnahme der Mammographie nach einem vorher erfolgten falsch positiven Befund.

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

Eine Möglichkeit, die psychischen „Kosten“ möglichst gering zu halten, eröffnet sich über effektive Kommunikationsstrategien (197, 198, 284) (Level IV). Der Arzt soll signalisieren, dass er über mögliche psychische Nöte der Patientinnen Bescheid weiß. Im Falle eines verdächtigen Befundes ist effektive Logistik gefordert (146, 164, 337). Weiterführende Untersuchungen sind schnell und sicher

abzuschließen, um der Patientin die qualvolle Zeit der Unsicherheit abzukürzen. Für den deutschsprachigen Raum stehen keine gesicherten Daten zum Thema „falsch positive Befunde und Reaktionen von Patientinnen und Ärzten“ zur Verfügung. In einem ersten Schritt wäre eine breite, nach epidemiologischen Gesichtspunkten angelegte Befragung von Patientinnen und Ärzten wünschenswert. Die Effektivität unterschiedlicher Kommunikationsstrategien zur Verminderung der psychischen Belastung der Patientinnen sollte Gegenstand kontrollierter klinischer Studien sein.

4.3.2 Ethische Aspekte

Das Spannungsfeld zwischen positiven und negativen Konsequenzen der Mammographie erfordert es, die medizinethischen Aspekte dieser Früherkennungsmaßnahme zu diskutieren (89).

Die medizinische Ethik fordert, dass therapeutische Entscheidungen begründet und mit nachvollziehbaren, rationalen Argumenten gerechtfertigt werden.

Die wichtigsten ethischen Prinzipien bei der medizinischen Entscheidungsfindung sind:

- das Prinzip der Autonomie
- das Prinzip des Nichtschadens (*nil nocere*)
- das Prinzip der Fürsorge (*bonum facere*) und
- das Prinzip der Gerechtigkeit (43, 200).

Prinzip der Autonomie

Die Patient-Arzt-Interaktion bewegt sich immer im Spannungsfeld zwischen der Selbstbestimmung des Patienten (Patientenautonomie) und der ärztlichen Fürsorge (Paternalismus).

Der Patient kann seine Rolle im Entscheidungsprozess nur kompetent wahrnehmen, wenn er dies im Sinne einer „einsichtigen Einwilligung“ (*informed consent*) entscheiden kann. Voraussetzungen sind hierfür, die Kompetenz zu verstehen und zu entscheiden sowie die Freiwilligkeit bei der Entscheidung. Der Arzt muss die Aufklärung über die Diagnoseverfahren und/oder Therapie leisten. Diese besteht darin, über Art und Zweck der Therapie (des Diagnoseverfahrens) zu informieren, Risiken und Konsequenzen darzustellen, die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs (des Diagnoseverfahrens) abzuschätzen, mögliche Alternativen aufzuzeigen und über die Prognose zu informieren, wenn die Therapie (das Diagnoseverfahren) nicht durchgeführt wird.

*Prinzip des Nichtschadens (*nil nocere*)*

Im Zusammenhang mit der Früherkennungsmammographie sind aus Sicht der medizinischen Ethik strenge Anforderungen an die apparative Ausstattung (geringe Strahlenbelastung, regelmäßige Überprüfung der Geräte) zu fordern. Die Untersuchungen dürfen nur von qualifizierten Ärzten und von qualifiziertem Personal durchgeführt werden.

Prinzip der Fürsorge (bonum facere)

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

Prinzip der Gerechtigkeit

Leistungsfähige medizinische Diagnostik und Therapie wird auch unter der Frage der Bezahlbarkeit diskutiert werden müssen. Die volkswirtschaftlichen Kosten/Einsparungen bei erfolgreicher Umsetzung des Programms sind abzuwägen. Gerechtigkeit für die einzelne Patientin bedeutet, dass jede Patientin (ab einem bestimmten Alter oder mit einem bestimmten Risikoprofil) das Recht auf die Früherkennungsmaßnahme hat, und dass der Anteil einer möglichen Eigenbeteiligung keinen demotivierenden/abschreckenden Charakter haben darf.

Leitlinie

Früherkennungsuntersuchungen können zu einer psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist dringend durch eine sorgfältige Aufklärung Rechnung zu tragen. Das Intervall zwischen Erstbefundung und notwendigen apparativen sowie invasiven diagnostischen Zusatzmaßnahmen muss auf ein zeitliches Minimum reduziert werden.

Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

Leitlinie

Die Leitlinie Fraueninformation ist Bestandteil der Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ und Instrument der Implementierung.

Sie gibt als Empfehlung den Korridor an, in dem die Erstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien und ihre Bewertung, unabhängig vom präsentierenden Medium, erfolgen soll.

4.4 Selbstuntersuchung

Autoren: U.-S. Albert, K.-D. Schulz

Die Selbstuntersuchung der Brust wird aus gesundheitspolitischer, teilweise auch aus ärztlicher Sicht als ein entscheidender Teil der Brustkrebs-Früherkennung eingestuft und der Öffentlichkeit in unterschiedlichen Aufklärungskampagnen auch in dieser Weise nahe gebracht. Inzwischen existiert eine große Zahl gebildeter Laieninformationen unterschiedlicher Herkunft, die Frauen im entsprechenden Risikoalter mit einer möglichst effektiven Technik vertraut machen

wollen. Die Selbstuntersuchung der Brust wird mit variierender Intensität seit mehr als 60 Jahren empfohlen. Umso erstaunlicher ist, dass erst seit Ende der 70er- und Anfang der 80er-Jahre begonnen wurde, den Wert der Empfehlung und den Nutzen der Untersuchung wissenschaftlich zu analysieren.

4.4.1 Retrospektive Studien

Bis Ende der 80er-Jahre wurde eine Reihe *retrospektiver Analysen* publiziert (III/IV B) (44, 199, 298), die in Aussagen zu folgender Übereinstimmung kamen:

- Die Selbstuntersuchung der Brust führt häufiger zur Erkennung kleinerer Tumoren mit seltenerem axillären Lymphknotenbefall.
- Der Effekt ist jedoch nur erreichbar, wenn die Untersuchung regelmäßig erfolgt und ein methodisches Training der Frauen garantiert ist.

Ob hierdurch eine Überlebensverlängerung oder Senkung der Mortalität möglich ist, lässt sich aus diesen Studien nicht ablesen.

Zusätzlich wurden aber auch andere retrospektive Analysen publiziert, für die die vorhergehenden Aussagen nicht getroffen werden konnten. 1987 wurde eine zusammenfassende Stellungnahme zu den bis zu diesem Zeitpunkt publizierten Daten (298) (III C(D)) mit folgendem Resultat gegeben: „Es handelt sich durchgängig um deskriptive Studien, die keine, kleine oder nicht-signifikante Unterschiede ergeben haben.“

1988 wurde eine Metaanalyse (195) ((I)/(C) III B) publiziert, die in etwa die Aussage bestätigt, dass bei regelmäßiger und methodisch einwandfreier Brust-Selbstuntersuchung kleinere Tumoren nachweisbar sind, die seltener einen axillären Lymphknotenbefall aufweisen. Hinsichtlich Überlebensverlängerung und Mortalitätssenkung ergaben sich aber wiederum keine eindeutigen Unterschiede. Die retrospektiven Studien sind mit erheblichen methodischen Problemen belastet. Compliance und Gewährleistung einer sorgfältigen Technik der Brust-Selbstuntersuchung wurden nicht hinreichend analysiert. Ebenso wenig wurden die diagnostischen Methoden im Detail berücksichtigt, die dann im Einzelfall zur Erstdiagnose der beurteilten Mammakarzinome führten.

4.4.2 Prospektive Studien

Erwähnenswert sind zwei *prospektive Fall-Kontrollstudien* aus Kanada und Finnland (III B/C) (36, 163). Beide berichten über eine Senkung der Mortalität, aber nur, wenn regelmäßige Selbstuntersuchungen verbunden mit ständigen Trainingsprogrammen zur Untersuchungsmethodik umgesetzt werden. Der hiermit verbundene Aufwand lässt daran zweifeln, dass hier eine populationsbezogene Motivierbarkeit erreicht werden kann.

Daten aus *prospektiv randomisierten Studien* liegen aus den seit mehreren Jahren laufenden Studien aus Russland und China vor (370, 371, 405) (II C/D). In beiden Studien konnte bezüglich der Brustkrebssterblichkeit kein signifikanter Unter-

schied zwischen der Selbstuntersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe gefunden werden. Die chinesische Studie wurde abgeschlossen und ausgewertet (404, 405). 266 064 Frauen nahmen an der Studie teil. Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen bezüglich einer Gruppe mit einem intensiven Selbstuntersuchungsprogramm (nach ärztlicher Schulung und Reschulung nach 1 und 3 Jahren sowie einem Erinnerungssystem an die monatliche Selbstuntersuchung) und einer Kontrollgruppe mit einer ärztlich-klinischen Begleitung in halbjährlichen Abständen über mindestens fünf Jahre. Die kumulierte Brustkrebssterblichkeitsrate war nach 10 und 11 Jahren Nachbeobachtung gleich (RR = 1,04, CI 95%: 0,82–1,33, $p = 0,72$). In der Selbstuntersuchungsgruppe wurden mehr benigne Brusterkrankungen diagnostiziert. Die Autoren schließen daraus, dass Programme, die die Frauen zur Selbstuntersuchung anregen, ohne begleitende Mammographie nicht in der Lage sind, die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Frauen, die sich für die Selbstuntersuchung entscheiden, sollten informiert werden, dass die Wirksamkeit der alleinigen Selbstuntersuchung nicht belegt ist und dass die Wahrscheinlichkeit einer Gewebeprobenentnahme mit gutartigem Resultat erhöht ist. Eine kontrollierte Studie in Großbritannien konnte ebenfalls keine Mortalitätsreduktion nachweisen (III D) (409). Ein Effekt, dass Tumoren in niedrigeren Stadien detektiert werden, konnte in den drei Studien nicht bestätigt werden (D).

4.4.3 Systematische Analyse

Eine systematische Metaanalyse der in den vergangenen 34 Jahren (1966–2000) publizierten Studien liegt seit Juni 2001 von der Canadian Task Force on Preventive Health Care vor (39) (II D). Die Analyse basiert auf den zwei randomisierten Studien aus Russland und China, der nicht-randomisierten Studie aus Großbritannien, drei Fall-Kontrollstudien und zwei Kohortenstudien und untersucht die Effektivität der Brust-Selbstuntersuchung zur Mortalitätsreduktion bei Brustkrebs. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass für Frauen im Alter von 40 bis 69 Jahren keine Evidenz für einen Vorteil durch die Brust-Selbstuntersuchung vorliegt und Evidenz für das Überwiegen der Nachteile gegeben ist. Hierunter werden psychische Belastung, vermehrte Konsultation von Ärzten und eine erhöhte Rate an Biopsien angeführt. Die Autoren merken an, dass Frauen, die eine Unterweisung in der Brust-Selbstuntersuchung suchen, über die Vor- und Nachteile der Methode informiert werden sollten.

4.4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Aus den Studien lassen sich die *Nachteile* der regelmäßig empfohlenen Brust-Selbstuntersuchung wie folgt zusammenfassen:

- Psychische Belastung durch häufiger wechselnde Gewebsveränderungen, insbesondere unter unterschiedlichen hormonellen Bedingungen.
- Erhöhte Rate falsch positiver Befunde.

- Überbewertung als Maßnahme der Früherkennung unter Vernachlässigung der apparativen Diagnostik.
- Andererseits vermehrte Veranlassung zusätzlicher apparativ-diagnostischer Maßnahmen und operativer Interventionen.

Aufgrund der vorliegenden Studienlage ist die Selbstuntersuchung als alleinige Methode nicht in der Lage, die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Es stellt sich dabei die Frage, ob die Methode an sich die Bedingungen einer wirklichen Früherkennungsuntersuchung erfüllt. Während die Mammographie in der Lage ist, nicht tastbare Brustkrebsvorstufen oder Mammakarzinome von 10 mm und weniger zu entdecken, gilt dies nicht für die Selbstuntersuchung. Selbst unter günstigen Bedingungen bei normal großer Brust dürften allenfalls Veränderungen zwischen 10 und 20 mm Größe feststellbar sein. Im Schnitt liegen sie jedoch deutlich darüber. In Kenntnis tumorbiologischer Daten ist bei dieser Tumorgöße von einem häufigeren axillären Lymphknotenbefall auszugehen als bei mammographisch entdeckten Frühbefunden mit daraus resultierender schlechterer Prognose. Mammographie und Selbstuntersuchung sind daher zwei völlig unterschiedliche Methoden, die in unterschiedlichen Phasen des Tumorwachstums ihre größere Effizienz entwickeln. Die Frage ist, ob die Kombination der Selbstuntersuchung mit der Mammographie die Früherkennungsergebnisse verbessert. Hinweise hierfür ergaben sich aus den Untersuchungen von *Engel et al.* (131). Es liegen jedoch keine randomisierten Studiendaten vor. Auch ist generell denkbar, dass durch die sachgerechte regelmäßige Selbstuntersuchung Intervallkarzinome im Einzelfall früher entdeckt werden, obwohl hier die begleitende ärztliche Untersuchung mindestens einen gleich hohen, wenn nicht gar höheren Stellenwert besitzt.

Der mögliche positive Effekt der Selbstuntersuchung auf die Brustkrebssterblichkeit ist aus den vorliegenden Studien wegen methodischer Mängel nicht abschließend und gesichert zu beantworten. Zwischen der Selbstuntersuchung und dem durch Brustkrebs verursachten Tod liegt eine Versorgungskette mit multiplen Einflussgrößen, die hinsichtlich ihrer zeitlichen und inhaltlichen Bedeutung nicht ausreichend definiert sind. Sollte sich ein positiver Effekt nur auf eine kleinere Subgruppe beziehen, dürfte ein Nachweis nur schwer in Studien möglich sein. Prospektiv randomisierte Studien müssten eine Fallzahl beinhalten, die wegen ihrer Höhe nicht realisierbar ist.

In verschiedenen Studien wurde über die Beobachtung berichtet, dass Frauen, die bereit sind, eine Brust-Selbstuntersuchung regelmäßig durchzuführen, besonders motiviert sind, die vorhandenen Möglichkeiten der Früherkennung wahrzunehmen. Dies betrifft natürlich insbesondere die Mammographie (III B) (131, 182, 208, 368). Daher sollte die von vielen Seiten empfohlene Brust-Selbstuntersuchung innerhalb eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms beibehalten werden, unter dem Aspekt der Motivation und Bewusstseinsförderung für die Probleme der Brustkrebs-Früherkennung. Frauen sind darüber zu informieren, dass dies keine Methode der Früherkennung darstellt, die die Brustkrebssterblichkeit senkt. Die Aufklärung muss die Wirkung, den Nutzen und die Risiken eindeutig erläutern.

Leitlinie

Die Selbstuntersuchung der Brust trägt wesentlich zur individuellen Motivation und Bewusstseinsförderung für präventive Maßnahmen bei. Die regelmäßige, sachgerechte Selbstuntersuchung begünstigt die Entdeckung von Karzinomen. Auch wenn die Wirksamkeit der Selbstuntersuchung nicht überschätzt werden darf, muss die Selbstuntersuchung der Brust Bestandteil eines Früherkennungsprogramms sein und bleiben. Sie kann nicht früh genug erlernt und begonnen werden, soll jedoch ab dem 30. Lebensjahr regelmäßig erfolgen. Frauen sollten über die Wirkung, Vor- und Nachteile der Maßnahme in einem Früherkennungsprogramm informiert und aufgeklärt werden.
Level II, Empfehlungsgrad C

4.5 Klinische Untersuchung

Autor: R. Kreienberg

4.5.1 Klinische Untersuchung

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

4.5.2 Die Technik der Brustuntersuchung

Die physikalische Untersuchung der Brust schließt die gesamte Brustdrüse im Areal zwischen Klavikula, medialem Sternalrand und mittlerer Axillarlinie ein. Zusätzlich müssen die Lymphabflussgebiete der Axilla, der Infra- und Supraklavikular-Region abgetastet werden. Die Dokumentation der getasteten Befunde erfolgt entsprechend der Einteilung der Brust in vier Quadranten und in die Mamillenregion sowie in die Lymphabflussgebiete. Darüber hinaus müssen Größe, Konsistenz eines Knotens, umgebendes Gewebe, Tiefenausdehnung, Fixierung zur Haut und zur Unterlage dokumentiert werden. Die Brustuntersuchung sollte bei

prämenopausalen Frauen und bei postmenopausalen Frauen unter sequenzieller HRT-Einnahme nach der Abbruchblutung erfolgen. Bei auffälligen Befunden in der 2. Zyklushälfte sollte eine Befundkontrolle in der 1. Zyklushälfte nach Abschluss der Regelblutung durchgeführt werden.

Im Einzelnen sollte die Untersuchung folgendermaßen ablaufen:

1. Inspektion der Brust, der Brusthaut, des Mamillen-Areolar-Komplexes und der Lymphabflussgebiete in sitzender Position der Patientin, mit in die Hüfte gestemten Armen sowie mit über den Kopf erhobenen Armen.
2. Abtastung der verschiedenen Brustquadranten mit rotierender Bewegung (mittlere 3 Finger, milder Druck) von der Peripherie zum Mamillen-Areolar-Komplex. Der Brustwarzenbereich sollte zart ausgepresst werden, um Absonderungen aus den Milchgängen auszuschließen oder zu diagnostizieren.
3. Die Untersuchung der Brust sollte in sitzender Stellung der Patientin und in liegender Position durchgeführt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte jeder Größendifferenz oder Konturunregelmäßigkeit, Schwellungen, Rötungen und Ulzerationen der Haut gewidmet werden. Retraktionen und Inversionen der Brustwarze sollte ebenfalls eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Inspektion, Tastuntersuchung des Drüsenkörpers und der Lymphabflussgebiete müssen umfassend und ausreichend erfolgen.

4.5.3 Daten aus der Literatur

Zurzeit existieren einige wenige, schon ältere Studien zum Wert der Brustkrebs-Früherkennung durch die physikalische Brustuntersuchung mit und ohne zusätzlicher Mammographie. Im Einzelnen sind dies

- die Health Insurance Plan Study (HIP-Studie) aus New York (1973–1986) (Level II),
- das Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP), durchgeführt in den USA in den 70er-Jahren (Level II),
- die Edinburgh Study von 1979–1986 (Level II) und
- die in Kanada durchgeführte National Breast Screening Study (NBSS), die in den frühen 80er-Jahren erfolgte (Level II).

Diese Studien zeigen zusammenfassend, dass durch die Mammographie alleine etwa 40% der Mammakarzinome, durch die Mammographie und zusätzliche physikalische Untersuchung etwa 30% der Karzinome und durch die physikalische Untersuchung alleine etwa 30% der Karzinome früh entdeckt werden können (Level II, D). Berücksichtigt man, dass alle diese frühen Studien darunter leiden, dass die Qualität der Mammographie heutigen Anforderungen in keiner Weise entspricht, so kann doch festgestellt werden, dass in einem wie auch immer kombinierten Brustkrebs-Früherkennungsprogramm die physikalische Untersuchung der Brust

a) zu einem großen Prozentsatz *die* Karzinome herausfindet, die palpabel sind,

- b) die falsch negativen Befunde einer Früherkennungsmammographie vermindern hilft und
- c) alle *die* Hautveränderungen erfasst, die sich jeglicher mammographischer Erkennung entziehen.

4.5.4 Sensitivität und Spezifität der physikalischen Untersuchung

Unter Zugrundelegung der Daten der o.g. Studien ergaben sich für die Spezifität der physikalischen Untersuchung Ergebnisse von über 90%. Die Sensitivitätsdaten schwankten zwischen 65 und 86% (38) (Level II). Wichtig ist – wie oben schon erwähnt –, dass durch die physikalische Untersuchung der Brust in einigen Fällen auch Tumorgößen unter 1 cm tastbar sind. Der besondere Wert der klinischen Tastuntersuchung liegt jedoch in der Erkennung der in der Mammographie nicht erfassbaren Befunde (Hautveränderungen und große Tumoren bei unauffälligem Mammogramm).

4.5.5 Zusammenfassung

Aufgrund der in der Literatur vorliegenden Daten muss jede Brustkrebs-Früherkennung aus einer qualifizierten physikalischen Untersuchung der Brust durch speziell trainierte Untersucher in Kombination mit einer technisch exzellenten Mammographie erfolgen. Durch die Kombination beider Methoden lassen sich die falsch negativen Befunde beider Untersuchungskomponenten vermindern und auch die sonst gewonnenen Befunde besser einordnen. Durch eine additive physikalische Untersuchung der Brust, der Lymphabflussgebiete, in Kombination mit der durchgeführten Früherkennungsmammographie lässt sich das Ergebnis der Brustkrebs-Früherkennung deutlich verbessern (58, 131) (Level III, B). Die physikalische Untersuchung der Brust und der Lymphabflussgebiete erfolgt nach strengen Qualitätsrichtlinien. Eine sorgfältige Dokumentation der erhobenen Befunde muss gewährleistet sein (s.o.).

Leitlinie

Die ärztliche palpatorische und inspektorische Untersuchung von Brustdrüse und regionären Lymphabflussgebieten muss Bestandteil jedes Früherkennungsprogramms sein und soll zumindest ab dem 30. Lebensjahr lebenslang in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Studienergebnisse zeigen, dass gerade ab dem 40. Lebensjahr durch die ärztliche palpatorische und inspektorische Untersuchung der Brustdrüse und der Lymphabflussgebiete in Kombination mit der Mammographie die Brustkrebs-Früherkennung wirksamer zu gestalten ist.

Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

4.6 Mammographie

Autoren: I. Schreer, J. Engel

Für keine andere Tumorart sind Wirkung und Effektivität einer Früherkennungsmethode so gut evaluiert und dokumentiert wie für das Mammakarzinom und seine Detektion durch Mammographiescreening. Von der WHO werden Voraussetzungen benannt, die ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm sinnvoll machen (422) (V):

- Es muss sich um ein wichtiges gesundheitspolitisches Problem handeln.
- Der Tumor muss in einem frühen Stadium erkennbar sein.
- Der Früherkennungstest sollte eine geeignete und von den Frauen akzeptierte Methode darstellen.
- Es müssen Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten in ausreichend hohem Standard für die Handhabung der entdeckten Auffälligkeiten zur Verfügung stehen.
- Der Nutzen muss größer sein als ein möglicher Schaden.

Nationale Screening-Programme werden in England, Frankreich, Holland und Schweden durchgeführt, regionale Screening-Programme in Belgien, Griechenland, Italien, Irland, Portugal und Spanien.

4.6.1 Studienergebnisse

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

Die Höhe des Effektes zwischen Studien- und Kontrollgruppe wird entscheidend durch die Teilneherrate bestimmt, da in randomisierten Studien die Gruppe der Eingeladenen mit der Kontrollgruppe verglichen wird und nicht wie bei Fall-Kontrollstudien die Teilnehmerinnen mit Nichtteilnehmerinnen. Auch die so genannte Evidenz ist kein absolutes Maß, denn sie beruht auf dem zur Verfügung stehenden (gestellten) finanziellen Rahmen einer Screening-Strategie und der gewünschten Effektivität. Je höher die Sensitivität des Tests, desto höher die Falsch-positiv-Rate und mit ihr ungewünschte Effekte wie hohe Kosten, Entdeckung möglicherweise klinisch unbedeutender Tumoren, physische und psy-

chische Morbidität als Folge notwendiger Abklärungsstrategien. Hebt man andererseits die Schwelle zur Intervention an, steigt die Falsch-negative-Rate, d.h. es werden mehr Karzinome nicht erkannt.

4.6.1.1 Randomisierte Studien

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

HIP-Studie (Health Insurance Plan, New York) (374, 375) (II A). Diese Studie ist die älteste randomisierte Studie überhaupt (s. Tab. VII). Von 1963 bis 1970 wurde etwa 31 000 Frauen zwischen 40 und 64 Jahren vier Jahre lang eine jährliche Mammographie in zwei Ebenen zusammen mit klinischer Untersuchung angeboten. Eine Population gleicher Größe diente als Kontrollgruppe. Nach zehn Jahren betrug die Mortalitätsreduktion 29% verglichen mit der Kontrollgruppe. Während in den frühen Nachbeobachtungsjahren kein Effekt für die Gruppe der 40- bis 49-Jährigen nachweisbar war, ließ sich nach 18 Jahren ein geringer (23%), nicht statistisch signifikanter Effekt errechnen. Die Analyse der kumulativen Mortalitätsrate in der HIP-Studie bezogen auf das Alter bei Studieneintritt jedoch zeigte, dass die Unterschiede in der jüngeren Frauengruppe auf einer nur kleinen Anzahl von Todesfällen beruhen.

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

Malmö-Studie (23, 24) (II A). Sie wurde 1976 gestartet, umfasste Frauen im Alter von 45 bis 69 Jahren, die in 18- bis 24-monatigem Intervall eine Zwei-Ebenen-Mammographie erhielten. Die Studie lief über fünf Runden, es erfolgte konsequente Doppelbefundung. Das Pooling der Daten der ersten Kohorte (MMST1) mit einer zweiten Kohorte (MMST2) ergab den Nachweis einer statistisch signifikanten Mortalitätsreduktion von 36% für die Interventionsgruppe der Frauen

Tabelle VII. Mammographie-Screening-Studien.

| Studie | Beginn | Alter, Jahre | Untersuchungsmodalität | Intervall, Mo. | Beteiligung, % | Follow-up, Jahre | Relatives Risiko (95%-CI) Alle | < 50 Jahre |
|-----------------------------------|--------|--------------|-------------------------------------|-----------------------|----------------|------------------|--|---|
| M | | | | | | | | |
| HIP | 1963 | 40-64 | 2-View Mx + PE | 12 | 67 | 10 | 0,71 (0,55-0,93) | 0,77 (0,50-1,16) |
| Two County | 1977 | 40-74 | 1-View Mx | 24 (< 50) 33 (50+) | 89 | 15,2 14,2 | K ⁺ 0,68 (0,52-0,98) O ⁺ 0,82 (0,64-1,05) | 0,73 (0,37-1,4) 1,02 (0,52-1,99) |
| Malmö | 1976 | 45-69 | 2-View Mx | 18-24 | 74 | 12 | 0,81 (0,62-1,07) | 0,64 (0,45-0,89) |
| Stockholm | 1981 | 40-64 | 1-View Mx | 24 | 81 | 11,4 | 0,80 (0,53-1,22) | 1,08 (0,54-2,17) |
| Gothenburg | 1982 | 40-59 | 2-View Mx | 18 | 84 | 12 | 0,56 (0,31-0,99) | 0,71 (0,57-1,89) |
| All Swedish studies (Update 1997) | | 40-49 | | 18-24 | | 12,8 (median) | | |
| Edinburgh | 1978 | 45-64 | 2-View Mx + PE (later 1-View Mx) | 12 (PE) 24 (Mx) | 61 | 14 | 0,79 (0,60-1,02) | 0,75 (0,48-1,18) |
| Canada 1 (NBSS 1) | 1980 | 40-49 | 2-View Mx + PE | 12 | 100 | 10,5 | | 1,14 (0,83-1,56) |

K⁺ = KopparbergO⁺ = Östergötland

unter 50 Jahren. Die für die Gesamtgruppe mit 19% relativ geringe Mortalitätsreduktion beruht auf einer Kontamination der Kontrollgruppe: 24% der Nicht-Eingeladenen hatten zumindestens eine mammographische Untersuchung; außerdem war die Beteiligungsrate mit 74% deutlich niedriger als in den übrigen schwedischen Studien. Dies trägt zur Verwässerung des Effektes zwischen Studien- und Kontrollgruppe bei.

Two-County-Studie (398, 399) (II A). Es wurden 162 981 Frauen zwischen dem 40. und dem 74. Lebensjahr randomisiert. Die aktive Studienpopulation erhielt eine Ein-Ebenen-Mammographie, die passive Studienpopulation diente als Kontrollgruppe. Die Frauen unter 50 Jahren wurden in 24-monatigem Intervall, die Frauen über 50 in 33-monatigem Intervall in spezialisierten Screening-Zentren mammographiert. Die Beteiligung lag zwischen 83,3 und 89,2%. Nach 12-jährigem Beobachtungszeitraum lag die Mortalitätsreduktion für Kopparberg bei 32%, für Östergötland bei 18%. Bereits 1987 nach Abschluss der dritten Runde und einer mittleren Verlaufsbeobachtung von sieben Jahren empfahl *Tabår* jährliche Zwei-Ebenen-Mammographie für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren, weil er nachweisen konnte, dass die proportionale Inzidenz der Intervallkarzinome bei den jüngeren Frauen bereits im 2. Jahr bei 68% lag, während die Intervallkarzinomrate, ausgedrückt in Prozent der Kontrollinzidenzrate, bei den 50- bis 74-Jährigen im ersten Jahr 13% und im zweiten Jahr nur 29% betrug. 1993, nach einer mittleren Beobachtungszeit von 13 Jahren, waren 2467 Karzinome diagnostiziert worden, 1426 in der aktiven Studienpopulation und 1041 in der passiven Studienpopulation. Die Analyse von Histologie und Grading in Korrelation zu Prognose und so genannter „sojourn time“ (Zeit, während der sich ein Karzinom in der präklinisch detektierbaren Phase befindet) zeigte, dass für die Frauen zwischen 50 und 69 Jahren ein deutlicher Zusammenhang zwischen „sojourn time“ und histologischem Typ bestand (397). Die kürzeste „sojourn time“ beobachtete er für medulläre (1,2 Jahre) und lobuläre (2 Jahre) Karzinome, die längste für die invasiv duktales Grad-I- (7,7 Jahre) und tubuläre Karzinome (7,1 Jahre). Ein Hauptgrund für das schlechtere Abschneiden der jungen Frauen in der Two-County-Studie liegt nach *Tabår* im schnelleren Tumorwachstum und schnelleren Inzidenzanstieg begründet, so dass kürzere Untersuchungsintervalle auch zur Entdeckung der schneller wachsenden Karzinome führen müssten, so lange diese noch klein seien. Damit hätte ein Screening-Programm abgesehen von der Reduktion fortgeschrittenerer Tumorstadien einen zweiten Nutzen dahingehend, Tumoren zu entdecken, bevor der aggressivere Anteil dominiert. Anhand der Two-County-Daten schätzte er, dass 91% der invasiv duktales Karzinome bei Frauen im Alter von 40 bis 54 Jahren das Potenzial zur Dedifferenzierung tragen, während dies bei Frauen zwischen 54 und 69 Jahren nur bei 38% liegt.

Stockholm-Studie (154, 155) (II A). 1981 wurden etwa 43 000 Frauen im Alter von 40 bis 64 Jahren in die Studie aufgenommen. Sie erhielten eine Ein-Ebenen-Mammographie in 28-monatigem Abstand. Die Teilnehmerate lag bei 81% in den ersten beiden Runden. Während in der Gesamtgruppe eine Mortalitätsreduktion von 20% nach 11,4 Jahren beobachtet werden konnte, war diese für Frauen unter 50 Jahren nicht nachweisbar.

Göteborg-Studie (53) (II A). Sie ist die jüngste und sensitivste schwedische Studie, wurde 1982 begonnen und umfasste etwa 50 000 Frauen im Alter zwischen 40 und 59 Jahren. Es wurde eine Zwei-Ebenen-Mammographie mit höchstem Qualitätsstandard durchgeführt, das Untersuchungsintervall betrug 18 Monate, es erfolgte konsequente Doppelbefundung. Nach sieben Jahren betrug das relative Risiko für diese Gesamtgruppe 0,86. Mit zunehmend längerer Nachbeobachtung ließ sich eine Mortalitätsreduktion von 44% (RR 0,56, 95%iges Konfidenzintervall 0,31–0,99) statistisch signifikant nachweisen.

Uppsala-Studie (407) (II A). Die jüngste randomisierte populationsbezogene Screening-Studie läuft seit 1988 in Uppsala mit Zwei-Ebenen-Mammographie der 40- bis 59-jährigen Frauen. Es wird den 40- bis 54-jährigen Teilnehmerinnen in der ersten Runde eine Zwei-Ebenen-Mammographie angeboten, das Intervall beträgt 18 Monate, die Frauen zwischen 55 und 59 Jahren erhalten eine Ein-Ebenen-Mammographie in zweijährlichem Untersuchungsabstand. Auch wenn noch keine Daten zur Mortalitätsreduktion vorliegen, ist bereits ein positiver Effekt an den Surrogat-Parametern abzulesen: Die mittlere Tumorgroße betrug in der ersten Runde 16 mm mit einem Anteil von 29% G3-Tumoren, in der zweiten Runde 13 mm mit einem 35%igen Anteil G3-Tumoren. 80% der im Screening entdeckten Karzinome waren nodalnegativ. Die Entdeckungsrate lag bei 0,26–0,46%, die offene Biopsierate bei 0,49–0,79%. Die Spezifität betrug 95% und war nicht unterschiedlich bei Frauen unter bzw. über 50 Jahren.

Edinburgh-Studie (12, 13, 341) (II A). Sie begann 1978. Es wurden 54 654 Frauen randomisiert, 28 628 zum Screening eingeladen, 26 026 kontrolliert. Erste unkorrigierte Daten kamen zu einer Mortalitätsreduktion von 13%. Da diese Studie an einem erheblichen sozio-ökonomischen Bias leidet, wurde dieser in die Berechnungen mit einbezogen und nach Korrektur ergab sich eine Mortalitätsreduktion von 21%. Auch hatten jüngere Teilnehmerinnen weder einen geringeren noch einen verzögerten Nutzen (relatives Risiko 0,7, 95%iges Konfidenzintervall 0,41–1,20). Berücksichtigt man die unbefriedigende Teilnehmerate von 61%, ist der wirkliche Effekt für die Teilnehmerinnen als noch höher einzuschätzen. Kritisch ist weiterhin zu bemerken, dass die Mammographiequalität in den frühen Tagen der Studie unbefriedigend war. Die proportionale Inzidenz an Intervallkarzinomen lag nach zwölf Monaten bei 28%, nach 24 Monaten bei 36% im Vergleich zu den Two-County-Daten (19% und 23%).

Kanadische Studien (NBSS 1, NBSS 2) (279) (II C). Sie sollten verschiedene Fragen beantworten: NBSS 1 begann 1980 mit etwa 53 000 Frauen zwischen 40 und 49 Jahren, die entweder Mammographie plus klinische Untersuchung in jährlichen Abständen erhielten oder nur eine einmalige klinische Untersuchung bei Beginn und weitere Verlaufsbeobachtungen, um die Effektivität der kombinierten Untersuchungsmethode gerade in dieser jungen Altersgruppe zu testen.

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

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

4.6.1.2 Fall-Kontroll- und Kohortenstudien

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

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

Nijwegen-Studie (304) (III). 1975 wurde in der Stadt Nijwegen (Holland) ein bevölkerungsbasiertes Mammographie-Screeningprogramm gestartet. Mit zweijährlichem Intervall wurden bis 1986 sechs Runden mit Ein-Ebenen-Mammographie ohne klinische Untersuchung bei Frauen ab dem 35. Lebensjahr durchgeführt. Ab Runde 3 betrug die Beteiligungsrate bei den Frauen unter 50 Jahren etwa 70%, bei den Frauen zwischen 50 und 69 Jahren 62% und bei den Frauen über 70 Jahren 22%. Der positive Vorhersagewert vor weiterer Abklärung konnte bei den Frauen unter 50 Jahren von 20% auf 62% in der 9. Runde angehoben werden, in der Gruppe der 50- bis 69-Jährigen von 37% auf 58%. Der positive Vorhersagewert vor Biopsie stieg von 40% auf 72% in der 9. Runde. Die Intervallkarzinom-Rate betrug 2,2/1 000 gescreenter Frauen und stieg auf 2,9/1 000 gescreente Frauen in der Altersgruppe 70 Jahre und älter. Generell wurde nach der

4. Screeningrunde auf zwei im Screening entdeckte Karzinome ein Intervallkarzinom diagnostiziert, bei den jungen Frauen lag die Rate sogar bei 1:1 (68, 312, 313).

4.6.1.3 Weitere Screening-Studien

United Kingdom Trial of Early Detection of Breast Cancer (TEDBC) (409) (III A). In Großbritannien wurde 1979 eine nicht-randomisierte Studie aufgelegt, die zum Ziel hatte, den Effekt von Screening und Training der Selbstuntersuchung auf die Brustkrebssterblichkeit zu untersuchen. Acht Zentren wurden bestimmt: 2 Screening-Zentren (Guilford, Edinburgh), 2 Selbstuntersuchungs-Zentren (Huddersfield, Nottingham) und 4 Vergleichs-Zentren. Frauen im Alter von 45 bis 64 Jahren wurden Mammographie und klinische Untersuchung alle zwei Jahre sowie eine klinische Untersuchung im Intervall angeboten. Die Mortalitätsraten wurden errechnet durch Vergleich der erwarteten mit der beobachteten Anzahl von Todesfällen. Nach einem 16-jährigen Beobachtungszeitraum wurde in der Kohorte 1 (Guilford, Edinburgh) eine 27%ige Mortalitätsreduktion (RR 0,73, 95%iges Konfidenzintervall 0,63–0,84) nachgewiesen. In den beiden Selbstuntersuchungs-Zentren konnte kein mortalitätsreduzierender Effekt beobachtet werden. Für die Gruppe von 45- bis 64-Jährigen bei Studienbeginn betrug die Mortalitätsreduktion 34% (RR 0,64, 95%iges Konfidenzintervall 0,50–0,86), so dass das abschließende Statement lautete: „Es gab keine Evidenz für weniger Nutzen in der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre bei Studienbeginn; der Screening-Effekt in dieser Altersgruppe beginnt sichtbar zu werden nach 3 bis 4 Jahren“.

The Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) (385) (IV). 1973 initiierte die Amerikanische Krebsgesellschaft zusammen mit dem Nationalen Krebsinstitut eine nicht-randomisierte Screening-Studie, in der innerhalb der Vereinigten Staaten mehr als 218 000 Frauen im Alter von 35 bis 74 Jahren eine jährliche Zwei-Ebenen-Mammographie in Kombination mit klinischer Untersuchung angeboten wurde. Gut die Hälfte der Frauen war unter 50 Jahre alt. Nach einem 14-jährigen Verlaufszeitraum konnten bei 64 185 untersuchten Frauen 4 275 Karzinome analysiert werden in drei Altersgruppen: 40 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre und 60 bis 69 Jahre. Es ergaben sich weder für die Studienverteilung noch für das Überleben signifikante Differenzen für Frauen unter oder über 50 Jahre, die jüngere Altersgruppe zeigte sogar ein gering besseres Überleben (90,2%, 40 bis 49; 86,2%, 50 bis 59; 27,6%, 60 bis 69 Jahre). Hervorzuheben ist, dass in der BCDDP-Studie ein höherer Anteil an Frauen mit familiärem Risiko teilnahm, was zu einer höheren Gesamtinzidenz an Brustkrebs führte. Im Vergleich zu den Daten des Nationalen Krebsregisters (SEER) war die Mortalität der BCDDP-Teilnehmerinnen um 20% niedriger. An den Ergebnissen der BCDDP-Studie ist auch der begünstigende Effekt einer besseren Mammographietechnik im Vergleich zur älteren HIP-Studie abzulesen. Während noch in der HIP-Studie nur 40% der Karzinome bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren ausschließlich mammographisch entdeckt wurden und 60% der Karzinome bei den 50- bis 59-Jährigen, waren diese Daten in der BCDDP-Studie nahezu identisch: 91% der Karzinome in

der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen und 92% bei den 50- bis 59-Jährigen wurden ausschließlich mammographisch entdeckt.

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

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

4.6.2 Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren

Die randomisierten, kontrollierten Studien hatten zum Ziel, die Effektivität mammographischen Screenings zu evaluieren unabhängig vom Alter. Sie alle enthielten einen mehr oder weniger großen Anteil jüngerer Frauen, waren aber mit einer Ausnahme, der kanadischen NBSS 1-Studie, nicht dazu angelegt, prospektiv die junge Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen zu evaluieren. Dies geschieht zurzeit in zwei laufenden Studien (UK Trial 40–47, UICC Trial).

Mit zunehmender Laufzeit der einschlägigen Studien hat sich der Früherkennungseffekt bei Frauen unter 50 Jahren von „kein nachgewiesener Effekt“ zu „signifikanter, aber später Effekt“ gewandelt (151, 187, 302) (I A). Die relative Mortalitätsreduktion ist bei Start im Alter zwischen 40 und 50 Jahren nicht geringer. Die HIP-Studie konnte als erste in der jüngeren Altersgruppe eine

24%ige Mortalitätsreduktion nachweisen, die allerdings erst nach einem Beobachtungszeitraum von neun Jahren evident wurde. Da die Datenanalyse allerdings auf einer sehr geringen Zahl von Todesfällen in der jungen Altersgruppe beruht, wird ihre statistische Power als zu gering angesehen. Eine neuere Metaanalyse aller acht randomisierter prospektiver Screening-Studien ergab eine Mortalitätsreduktion von 18% (95%iges Konfidenzintervall 0,71–0,94). Wurden nur die sieben populationsbezogenen Studien zusammengefasst, ergab sich eine Mortalitätsreduktion von 26% (293) (I A). Diese Daten waren nach einer mittleren Beobachtungszeit von 12,7 Jahren statistisch signifikant. In einer zusammenfassenden Analyse aktueller Daten aller fünf schwedischen randomisierten Studien konnte eine ebenfalls signifikante Mortalitätsreduktion von 29% für die junge Frauengruppe nachgewiesen werden. Die Göteborg-Studie (53) mit sensitiver Screening-Strategie (Zwei-Ebenen-Mammographie, Rastertechnik, Doppelbefundung, Screening-Intervall 18 Monate) erbrachte eine 24%ige Mortalitätsreduktion nach zwölf Jahren Nachbeobachtungszeit. In der Malmö-Studie betrug die Mortalitätsreduktion bei den 40- bis 49-jährigen Frauen 36% (13). Die Edinburgh-Studie, ebenfalls prospektiv randomisiert-kontrolliert, konnte für Frauen, die bei Studienbeginn 45 bis 46 Jahre alt waren, eine ebenfalls statistisch signifikante Mortalitätsreduktion von 35% (RR 0,65, 95%iges Konfidenzintervall 0,50–0,86) bei einem 16-jährigen Beobachtungszeitraum nachweisen.

Gründe für die erst nach langjährigem Beobachtungszeitraum evidente Mortalitätsreduktion sind in der geringeren Inzidenz und Mortalität bei der jüngeren Altersgruppe zu suchen, der insgesamt geringen Fallzahl dieser Altersgruppe in den älteren randomisierten Studien, der größeren Anzahl duktaler In-situ-Karzinome und dem langen Zeitraum bis zur Invasion, aber auch der Tatsache, dass Screening-Intervalle von zwei Jahren und mehr weniger effektiv sind für die Detektion aggressiverer Tumoren in günstigen Stadien. Sicher wird ein Teil des Effektes in der jungen Altersgruppe erzielt durch Detektion von Karzinomen jenseits des 50. Lebensjahres. Hier kann es sich jedoch nur um einen kleinen Anteil handeln, wenn man sich die Daten der Göteborg-Studie betrachtet: Das relative Risiko für Karzinome, die vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurden, lag bei 0,59 und damit nur um 3% unter dem der Gesamtgruppe, während die Karzinome, diagnostiziert nach dem 50. Lebensjahr, ein relatives Risiko von 0,47 aufwiesen. In gleicher Richtung weisen Daten der BCDDP-Studie. Hier konnte für die Frauen unter 50 gegenüber den Frauen über 50 Jahre kein Zeitunterschied zwischen Studieneintritt und Diagnosestellung entdeckt werden.

4.6.3 Intervallkarzinome

Randomisierte Studien zur Evaluation verschiedener Screening-Intervalle für die unterschiedlichen Altersgruppen fehlen.

Zur Gruppe der Intervallkarzinome werden die falsch negativen und die echten Intervallkarzinome gerechnet. Falsch negative umfassen die fehlinterpretierten Fälle (als gutartig, bereits auf der Voruntersuchung erkennbar, nur in einer Ebene

sichtbar, im ehemaligen Operationsbereich gelegen), die übersehenen Karzinome und die nicht detektierten als Folge schlechter Mammographiequalität. Falsch negative Fälle können durch Zwei-Ebenen-Mammographie und Doppelbefundung reduziert werden, die echten Intervallkarzinome durch Verkürzung des Screening-Intervalls. Ein gutes Maß für die Höhe der Intervallkarzinom-Rate ist die relative Anzahl im Vergleich zur Gesamtzahl im Screening entdeckter Karzinome.

In der Nijmegen-Studie (312, 314) wurden bei Frauen unter 40 Jahren 54 Karzinome im Screening entdeckt gegenüber 51 Intervallkarzinomen (48,6% relative Häufigkeit), bei den 50- bis 64-Jährigen betrug sie 34,5%, bei den über 64-Jährigen 22%. Die mittlere Tumorvolumen-Verdopplungszeit betrug für die unter 50-Jährigen 80 Tage, für die 50- bis 70-Jährigen 157 Tage und für die über 70-Jährigen 188 Tage.

In der DOM-Studie (69) betrug die Sensitivität bei den 40- bis 49-Jährigen nach einem halben Jahr 0,89, nach einem Jahr 0,76, nach zwei Jahren 0,43. Die Daten für die Frauen zwischen 50 und 59 Jahren sind: 0,94, 0,88, 0,76. Dies zeigt, dass die Karzinominzidenz bei den jüngeren Frauen schneller ansteigt als bei den älteren. Die Rate der Intervallkarzinome im Vergleich zu den durch Screening entdeckten betrug in der DOM-Studie nach 1,5 Jahren 1:1 für die Frauen zwischen 40 und 49 Jahren und 1:4 für die Frauen zwischen 50 und 64 Jahren. Nach zwei Jahren waren mehr Intervallkarzinome als im Screening entdeckte aufgetreten in der jüngeren Altersgruppe (33 versus 25), während die 50- bis 64-Jährigen weiter profitierten (26 versus 67). Im nationalen englischen Screening-Programm (426) mit dreijährigem Screening-Intervall waren nach dem ersten Jahr 31%, nach dem zweiten Jahr 52% und im dritten Jahr 82% der inzidenten Karzinome als Intervallkarzinome herangewachsen. Aus dem Nottingham Trial (84) ist eine Intervallkarzinom-Rate von 2,68/10 000 untersuchte Frauen im ersten Jahr, 5,50/10 000 im zweiten Jahr und 6,60/10 000 im dritten Jahr publiziert. Auch *Tabâr* publizierte aus der Two-County-Study für die 40- bis 49-jährigen Teilnehmerinnen eine relative Intervallkarzinom-Rate von 38% im ersten Jahr, 68% im zweiten Jahr, während bei den Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im ersten Jahr nur 13%, im zweiten Jahr 29% Intervallkarzinome auftraten. Die „sojourn time“ lag bei den 40- bis 49-Jährigen bei 1,7 Jahren, bei den 50- bis 59-Jährigen bei 3,3 Jahren, bei den 60- bis 69-Jährigen bei 3,8 Jahren und den 70- bis 74-Jährigen bei 2,6 Jahren. Vergleicht man die Intervallkarzinom-Rate mit dem Screening-Intervall, so hat Stockholm mit einem 28-monatigen Screening-Intervall die höchste Rate (19,2/10 000 untersuchte Frauen), während Göteborg mit 18-monatigem Screening-Intervall nur zwei Intervallkarzinome/10 000 untersuchte Frauen publizierte. Die Prognose der Intervallkarzinome scheint nach den vorliegenden Studienergebnissen der der symptomatischen Karzinome zu entsprechen.

4.6.4 Früherkennung für Frauen ab dem 70. Lebensjahr

Für die Altersgruppe ab dem 70. Lebensjahr erlauben die Studienergebnisse der sieben randomisierten Studien keine Aussagen zum Mammographiescreening, da

aus dieser Altersgruppe nicht rekrutiert wurde (289). Eine erste Analyse zu Ergebnissen der Nutzung der Mammographie in Medicare deutet einen kleinen positiven Effekt an, der aber nicht als Grundlage eines bevölkerungsbezogenen Angebotes genommen werden kann (416) (IV A). Ähnliche Hinweise gibt es in Abhängigkeit von der Knochendichte (221) (IV A). Eine systematische Knochendichtemessung als Voraussetzung für eine Früherkennung mittels Mammographie ist ebenfalls nicht denkbar. Mit abnehmender Lebenserwartung geht auch der Nutzen kontinuierlich zurück (221) (IV A).

Den Frauen ab 70 Jahren sollte aber dennoch besondere Beachtung geschenkt werden, weil sie die Gruppe mit den größten Tumoren ist und mit der höchsten Mortalitätsrate an Mammakarzinom. Diese ist in den letzten Jahren am meisten angestiegen, v.a. ab dem 75. Lebensjahr, also nach der zu erwartenden zeitlichen Verzögerung nach Diagnose (76, 135).

Da die klinische Palpation doch eine sinnvolle Früherkennung für Tumoren ab 1–2 cm ermöglicht (38) (I A), sollte die Palpation als Versorgungsangebot systematisch auch über das 70. Lebensjahr hinaus aufrecht erhalten werden. Parallel dazu sollte auch die Brust-Selbstuntersuchung durchgeführt werden. Da häufige Arztkontakte insbesondere in diesem Alter stattfinden, ist eine Motivation zur regelmäßigen Brust-Selbstuntersuchung sowie die klinische Palpation leicht umsetzbar.

Für Frauen ab dem 70. Lebensjahr bis in das hohe Senium wird eine jährliche Untersuchung auf Brustkrebs empfohlen. Die Untersuchung sollte die Inspektion, klinische Palpation und Motivation zur Selbstuntersuchung beinhalten.

4.6.5 Metaanalysen, bevölkerungsbezogene Ergebnisse aus der Routineversorgung und Schlussfolgerungen

Die Schlussfolgerung der metaanalytischen Bewertung der randomisierten Screening-Studien von *Goetsche* und *Olsen* im Lancet 2000, dass ein Mammographiescreening nicht gerechtfertigt ist, hat wieder eine Grundsatzdiskussion ausgelöst (174) (I D). Die Arbeit ist ein Beispiel für eine formalistische Diskussion ohne substanzwissenschaftliche und entwicklungsgeschichtliche Sensibilität. Dies beginnt bei der grundsätzlichen Frage, ob als Ergebnis der Schwedischen Studien die Vermeidung eines Sterbefalles pro 1000 Frauen in zwölf Jahren bzw. 400 Mammographien pro gewonnenen Lebensjahre zu rechtfertigen sind. Bewertungskriterien waren die Qualität der Randomisierung, die Charakteristika der Vergleichsgruppe, die Stabilität der Rekrutierungszahlen in den Publikationen, die Art der Bewertung des Zielkriteriums Tod und die mit dem Screening verbundene Morbidität. Wenn z.B. der HIP-Studie, die Ende der 60er-Jahre in New York durchgeführt wurde, unklare Randomisierung, variierende Fallzahlen in acht Publikationen und eine Imbalance in den Ausgangscharakteristika vorgehalten werden, wird fehlendes Urteilsvermögen für die wissenschaftlichen Entwicklungen und für die Follow-up-Erhebung in einer freien Gesellschaft ohne Einwohnermeldungen erkennbar.

Hohe Qualität wurde den kanadischen Studien bescheinigt und hätte die Chance für eine medizinische Bewertung aufgrund publizierter Daten geboten (279) (II A). Sicherlich ist das härteste Zielkriterium für ein Screening die Senkung der Mortalität. Diese ist aber direkt mit der Größe des entdeckten Tumors verbunden (35, 163, 280) (IV). In den schwedischen Studien waren die mittleren Tumordurchmesser in der Mammographiegruppe 2,2 cm und in der Kontrollgruppe 2,8 cm, was eine Mortalitätsdifferenz von 10% bedingt. In der kanadischen Studie waren die Werte 1,6 cm und 1,9 cm mit einer Mortalitätsdifferenz von ca. 5%. Die 1,9 cm in der kanadischen Kontrollgruppe wurden im Unterschied zu Schweden durch regelmäßige exzellente Palpation (im Wesentlichen durch speziell ausgebildete Krankenschwestern) erreicht. Warum die Mammographiegruppe nicht ein wesentlich besseres Ergebnis vorlegen kann, ist eine berechtigte Frage.

Die konkrete Schlussfolgerung aus medizinischer Sicht kann deshalb nur lauten, dass Faktoren, von der Gerätetechnik, über Befundqualität bis zur regelmäßigen Teilnahme, das Ergebnis des Mammographiescreenings beeinflussen können. Eine Transparenz der Ergebnisse durch permanentes Monitoring, die diese Faktoren beschreiben, ist Voraussetzung für eine rationale Diskussion, wobei der Gewinn eines Lebensjahres durch weniger als 200 Mammographien die Messlatte sein könnte.

Dass sich etwas bewegt, wird auch durch die Publikation von *Peto* über den geschätzten Rückgang der Brustkrebsmortalität um 25% belegt (320) (IV A). Dies ist zunächst unabhängig davon, dass der Rückgang nur zu ca. 30% dem Screening und zu ca. 70% anderen Faktoren (wie adjuvante Therapie) zugeschrieben wird (319) (IV A). Dies gilt auch für die Arbeit von *Tabâr* zu den Ergebnissen aus Schweden (319, 400) (II, IV), die die Mortalität für drei Perioden belegt, nämlich die Zeit vor den Screening-Studien, die Zeit der Screening-Studien und die Zeit der bevölkerungsbezogenen Routinefrüherkennung. Belegt wurde eine Reduktion der Mortalität von 57% bzw. 63% (oder 50% im „intend to treat“-Sinne, d.h. bei Bezug auf alle eingeladenen Frauen) im Vergleich zur Vorscreeningzeit. Die zunehmende Senkung der Mortalität ist auch ein Hinweis auf den Rückgang der Inzidenz invasiver Karzinome aufgrund der Entdeckung von In-situ-Karzinomen.

Leitlinie

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

Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad A

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

Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad B

Prospektiv randomisierte Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammographie als Röntgen-Reihenuntersuchung eine altersabhängige Brustkrebssterblichkeitsreduktion um 20–40% möglich ist.

Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad B

Aufgrund der randomisierten Studien ist eine Wirksamkeit der Früherkennungsmammographie für Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, neuerdings auch zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, belegt, aber auch nach dem 70. Lebensjahr anzunehmen.

Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad B

Für ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm sollen zzt. folgende Vorgaben berücksichtigt werden:

Die Durchführung einer mammographischen Untersuchung ohne Vorliegen von Symptomen erfolgt

- a) auf jeden Fall zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, da für diese Altersgruppe der größte Benefit beschrieben wird,
- b) in 2 Ebenen in Kombination mit einer ärztlich-klinischen Untersuchung,
- c) in Untersuchungsintervallen von längstens 24 Monaten sowie
- d) unter Sicherung der technischen und der Befundungsqualität.

Qualitätssicherung in der Mammographie:

Der technischen Qualitätssicherung werden die Europäischen Leitlinien zugrunde gelegt. Spezielle Aus- und Fortbildung des medizinisch-technischen sowie Weiter- und Fortbildung des ärztlichen Personals (Stufenkonzept) muss sichergestellt sein.

Bei der mindestens selektiv notwendigen Doppelbefundung ist die Zweitbefundung durch einen zertifizierten Experten durchzuführen.

Die sorgfältige Befunddokumentation und Befundevaluation müssen gewährleistet sein.

4.7 Hormone und Brustdrüsengewebsdichte

Autoren: K. Bock, U.-S. Albert, K.-D. Schulz

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

Die mammographische Gewebisdichte stellt die Summation sehr unterschiedlicher Gewebsreaktionen dar. Epitheliale Komponenten sind ebenso bestimmend wie bindegewebige Strukturen, interstitielle Flüssigkeitsansammlung und Änderungen der Vaskularisation. Östrogene führen durchaus zu einer Zunahme der mammographischen Gewebisdichte, aber nur in geringem Umfang. Gestagene sind hier sehr viel stärker wirksam. Tibolon, ein zur Behandlung des Postmenopausen-Syndroms eingesetztes synthetisches Pharmakon mit vielschichtiger, teilweise ungeklärter endokriner Wirksamkeit, ist hinsichtlich der Wirkung auf das Drüsenparenchym eher als Östrogen-antagonisierend einzustufen.

In der bildgebenden Mammadiagnostik wird die mammographische Dichte in Klassen eingeteilt, wie sie von *Wolfe* (424) oder nach dem BIRADS[®] (16) vorgeschlagen wurden. Die unzureichende Berücksichtigung von Hormoneffekten bei der Interpretation mammographischer Bilder führt häufig zu vermeidbaren falsch negativen und falsch positiven Befunden. Dies betrifft insbesondere die Gruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen und die Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen. Bei ersteren spielt die hormonale Änderung während des normalen menstruellen Zyklus oder durch eine hormonale Kontrazeption eine wesentliche Rolle. Bei der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen sind die verschiedenen Formen der hormonalen Substitutionsbehandlung zu berücksichtigen. Weitere Faktoren, die zu Dichteveränderungen im mammographischen Bild beitragen, sind die individuelle Konstitution, die Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften, benigne Brusterkrankungen, Lebensalter und in Einzelfällen eine vorausgegangene Strahlentherapie (66). Neben den zuvor erwähnten Einflussfaktoren sind ergänzend ethnische Differenzen hinsichtlich der mammographischen Dichte zu erwähnen (271). Im Vergleich zu Frauen aus kaukasischen und hawaiianischen Populationen weisen Chinesinnen und Japanerinnen eine insgesamt geringere mammographische Gewebisdichte auf, wobei allerdings bezogen auf das Gesamtvolumen der Brust die Relation zwischen Fettgewebe und Drüsenkörper zu Gunsten des Drüsenkörpers verschoben ist. Inwieweit hormonelle Unterschiede hier entscheidend sind, ist derzeit unklar. Ebenso ist die Frage offen, ob die höhere Brustkrebsinzidenz in der kaukasischen und hawaiianischen Population in irgendeiner Weise mit der höheren Gewebedichte zusammenhängt. Inzwischen mehren sich erste Hinweise, dass auch genetische Faktoren Einfluss auf die mammographische Dichte haben könnten (184). Nach ersten Befunden scheint es sich um Gene zu handeln, die regulierend in die Steroidhormonbiosynthese bzw. den Metabolismus im Brustdrüsenewebe eingreifen und damit einen Einfluss auf die Hormonsensitivität des Gewebes haben.

4.7.1 Daten aus der Literatur

Studien, die sich mit der Frage des Einflusses von Hormonen insbesondere in der Postmenopause auf die Brustdrüsenewebsdichte und der Zuverlässigkeit der Mammographie im Rahmen der Früherkennung von Brustkrebs beschäftigen, sind überwiegend retrospektive Kohortenstudien und beruhen zu einem großen Teil

auf sehr kleinen Fallzahlen (III/IV B) (37, 47, 48, 138, 217, 218, 233, 238, 259, 270, 311, 318, 332, 395, 396). Es liegen vier prospektiv randomisierte Studien vor (II B) (232, 257, 258, 274). Die überprüften Kollektive sind sehr heterogen, die hormonalen Therapieverfahren vielfach nicht ausreichend definiert und die Klassifizierungssysteme zur mammographischen Dichte unterschiedlich sowie die biometrische Auswertung unzureichend. Die vorliegenden Daten sind unter diesen einschränkenden Gesichtspunkten zu bewerten.

4.7.2 Prämenopause

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

Diese Empfehlung gilt übrigens auch für die Durchführung der Kernspintomographie der Brust (285).

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

4.7.3 Postmenopause

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

2001 wurde eine prospektive Studie publiziert (257), der eine ähnliche Gruppenbildung der durchgeführten Hormonbehandlung zu Grunde lag. Wiederum ergab

sich das Phänomen, dass die kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Kombination in fast jedem 2. bis 3. Fall zu einer mammographischen Dichtezunahme in der Postmenopause führte, während die alleinige orale oder transdermale Östrogen-therapie nur in Einzelfällen eine geringfügige Dichtezunahme erbrachte. Aus der gleichen Arbeitsgruppe stammt die methodisch wohl beste Studie (258), die prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert die Wirkung einer kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Kombination mit dem bereits erwähnten synthetischen Steroid Tibolon und einem Plazebopräparat vergleicht. Diese Arbeit bestätigt das Phänomen, dass die Östrogen-Gestagen-Kombination die mammographische Gewebsdichte erheblich vermehrt, während dies in der Tibolongruppe nur in einem Fall und in der Plazebogruppe in keinem Fall beobachtet wurde.

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

Die zunehmende Erkenntnis der Hormonabhängigkeit mammographischer Befunde führte in den letzten Jahren in verstärktem Umfang zur Überprüfung der Wirkung des Antiöstrogens Tamoxifen auf die Gewebsdichte, sei es als Bestandteil einer langfristigen adjuvanten endokrinen Therapie oder als Versuch einer Chemoprävention in definierten Risikokollektiven. Zwei Arbeitsgruppen (72, 94) stellten in prospektiven, teilweise randomisierten Studien fest, dass Tamoxifen in keinem Fall die postmenopausale, mammographische Gewebsdichte erhöht. In der Übersichtsarbeit von *Boyd et al.* (62) werden die einzelnen Studien miteinander verglichen. Übereinstimmend ist festzustellen, dass Tamoxifen langfristig zu einer Reduktion der Gewebsdichte führt, wobei das quantitative Ausmaß sehr unterschiedlich ist. Hieraus ist der Schluss zu ziehen, dass Gewebsdichtezunahmen unter Tamoxifen, und seien sie unter radiomorphologischen Aspekten auch nicht malignomverdächtig, immer als problematisch angesehen werden müssen und einer weiteren apparativen, ggf. interventionellen oder operativen Zusatzdiagnostik bedürfen. In einer kürzlich publizierten Studie (95) wurde ein weiteres Antiöstrogen, das Raloxifen, im Rahmen der Osteoporosebehandlung getestet und mit Frauen unter Tibolon-Substitution sowie unbehandelten Kontrollen verglichen. Sowohl die Raloxifen-Behandlung als auch die Hormonbehandlung mit Tibolon ergaben keine individuell quantitativen oder von der Fallzahl her auffällige Zunahmen der mammographischen Gewebsdichte.

4.7.4 Zusammenfassung

Es ist zweifelsfrei, dass hormonale Faktoren, insbesondere der reguläre Menstruationszyklus, die hormonale Kontrazeption und die hormonale Substitution, Sensitivität und Spezifität der mammographischen Untersuchung beeinflussen. Dies ist besonders problematisch für die klassische Screening-Mammographie, die als Röntgen-Reihenuntersuchung ohne begleitendes ärztliches Gespräch und ohne klinische Untersuchung verstanden wird.

Es gibt keine schlüssigen Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zwischen einer hormoninduzierten Dichtezunahme in der Mammographie und einem erhöhten Mammakarzinom-Erkrankungsrisiko. Dennoch werden Mammakarzinome häufiger bei einem mammographisch gewebsdichten Hintergrund (Wolfe-Typ DY bzw. BIRADS™ Typ 4) bei postmenopausalen Frauen diagnostiziert (relatives Risiko 5,2; CI 95%: 3,6–7,5) (85, 392, 413) (Level II). Hieraus ergibt sich ein Bias in der Beurteilbarkeit der Mammographie, da die Sensitivität um 7–12% und die Spezifität um 15–50% durch die hormonbedingte Dichtezunahme vermindert sind (141). Die damit verbundene Zunahme falsch negativer und falsch positiver Befunde führt zu einer vermeidbaren Zusatzbelastung von Frauen, durch eine übersehene Tumorerkrankung, aber auch durch unnötige interventionelle Maßnahmen und offene Biopsien. Ein weiteres diagnostisches Problem ergibt sich dadurch, dass gerade Frauen mit hormonbedingter Transparenzverminderung des Drüsenkörpers als Folge einer mehr als 5-jährigen Hormonbehandlung ein erhöhtes Brustkrebs-Erkrankungsrisiko aufweisen (93, 101) (Level II).

Es gibt eine Reihe von Argumenten, das Prinzip der klassischen Screening-Mammographie im Sinne einer ausschließlichen Röntgen-Reihenuntersuchung zu verlassen. Hier kommt ein weiteres hinzu, da Methoden der Hormonbehandlung in der für Screening-Untersuchungen in Betracht kommenden Population in Deutschland weit verbreitet sind. So zeigt eine im Oktober 2002 durchgeführte bundesweite, repräsentative Studie, dass in der Altersgruppe der 50- bis 54-jährigen Frauen 29%, der 55- bis 59-jährigen Frauen 38%, der 60- bis 69-jährigen 16% und selbst in der Gruppe von Frauen älter als 70 Jahre noch 14% Hormone einnehmen. Jede 2. Hormonverwenderin nimmt diese länger als fünf Jahre ein, 31% sogar länger als zehn Jahre (Women's Health Coalition-Studie: Anteil der Frauen mit Hormonbehandlung. Durchführung NFO Infratest, Unterstützung durch die Barmer Ersatzkasse). Nur das sachkompetente ärztliche Gespräch und die begleitende klinische Untersuchung bei gegebener endokriner Sachkenntnis ermöglichen eine optimierte Diagnostik im Interesse der Patientin.

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

Folgende Maßnahmen sind hierbei in Betracht zu ziehen:

- Zusätzlicher Einsatz anderer bildgebender Verfahren
- Unterbrechung der Hormoneinnahme für 3 bis 4 Wochen

- Kurzfristig alleinige Östrogen-Behandlung
- Modifikation der Hormontherapie durch Dosisenkung oder Veränderung der Behandlungszyklen (längere Östrogen-Phase, Verkürzung der Gestagen-Medikation)

Leitlinie

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

Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

4.8 Mammasonographie

Autoren: H. Madjar, V.F. Duda, I. Schreer

Der Ultraschall hat sich in den vergangenen Jahren als Methode zur Abklärung von Tastbefunden, unklaren mammographischen Verdichtungen und zur sicheren Diagnostik von Zysten etabliert. Er dient der bildgebenden Steuerung perkutaner Punktions- und Biopsiemethoden sowie der präoperativen Lokalisation. Die Früherkennung ist der Mammographie vorbehalten und der Ultraschall spielt hierbei bislang eine nachgeordnete Rolle. Die Leistungsfähigkeit der Ultraschallgeräte wird ständig verbessert und mit besserer Bildqualität, Kontrast- und räumlicher Auflösung werden die Einsatzmöglichkeiten dieser Untersuchungsmethode ständig erweitert.

4.8.1 Indikationen

Folgende Indikationen wurden in großen klinischen Studien erarbeitet (96, 113, 206, 260–262, 264) (alle Evidence-Level III–IV).

- Sichere Diagnose der einfachen Zyste.
- Ergänzende Differenzialdiagnose mammographischer Herdbefunde, die teilweise oder auch vollständig durch mammographisch dichte Parenchymstrukturen überlagert werden.
- Abklärung mammographisch unklarer Tastbefunde.
- Erste bildgebende Untersuchungsmodalität zur Abklärung von Tastbefunden bei jungen Frauen, in Schwangerschaft und Laktationsperiode.
- Komplementäre Mammadiagnostik: Mammographische Befunde BIRADS IV und V
- Sonographische Steuerung interventioneller Maßnahmen (präoperative Lokalisation, Feinnadelpunktion, Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie).

Die Umsetzung gesicherter Indikationen für die tägliche Routinediagnostik setzt allgemein gültige Geräte- und Untersuchungsstandards voraus, die bisher nicht umgesetzt sind, ebenso wenig wie wirksame Qualitätskontrollmechanismen.

4.8.2 Zusammenfassung

Neuere Untersuchungsergebnisse durch erfahrene Untersucher, modernste Gerätetechnik und standardisierte Untersuchungstechnik erbrachten Hinweise auf eine ergänzende Detektierbarkeit kleiner, mammographisch und klinisch okkult Karzinome (74, 173, 223, 329) (III) – dies ist jedoch in der Routinediagnostik noch nicht etabliert. Die Sonographie hat daher keinen Stellenwert als primäre Früherkennungsmethode.

Leitlinie

Die Sonographie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde. Als alleinige Methode ist sie für die Früherkennung ungeeignet.
Evidenzlevel III, Empfehlungsgrad B

4.9 Magnetresonanztomographie

Autoren: S.H. Heywang-Köbrunner, H. Altland

4.9.1 Grundlagen

Die Kontrastmittel-MRT ist ein neues Verfahren, das darauf beruht, dass das Brustgewebe mit 2–4 mm Schichtdicke vor und nach Gabe eines kernspintomographischen Kontrastmittels abgebildet wird. Areale mit vermehrter KM-Anreicherung sind hochsensitiv nachzuweisen. KM-Anreicherung erklärt sich durch vermehrte Vaskularisation, Gefäßpermeabilität und vermehrten interstitiellen Raum. Da die meisten invasiven Malignome sowie ein Teil der präinvasiven Malignome solche pathophysiologischen Änderungen (Neoangiogenese) aufweisen, können sie sehr sensitiv durch KM-MRT dargestellt werden. Da vergleichbare pathophysiologische Veränderungen aber auch bei verschiedenen gutartigen Prozessen (gutartige Tumoren, proliferierende hyperplastische oder entzündliche Veränderungen) anzutreffen sind, ist der Nachweis von Anreicherungen im Allgemeinen nicht spezifisch und die Anwendung weiterer Kriterien (Anreicherungsdynamik, Morphologie, Informationen der Mammographie, Klinik, Anamnese, ggf. Sonographie) ist für eine akzeptable Treffsicherheit notwendig. Alle Untersuchungen beruhen derzeit auf Studien der Evidenzklasse II bis IV. Bisher liegen neben den Ergebnissen zahlreicher unizentrischer Studien eine

große kontrollierte Multizenterstudie mit standardisierter Technik zur evidenzbasierten Entwicklung optimierter Auswertekriterien vor. Zwischen den größeren Studien (> 50 Patienten) besteht ein akzeptabler Konsens bezüglich Technik, Auswertekriterien und Indikationen (Empfehlungslevel B). Im Detail gibt es Unterschiede in Technik und Beurteilungskriterien, die aber dennoch bei sorgfältigem Vorgehen zu vergleichbaren Ergebnissen führen, die wohl auf derselben ROC-Kurve liegen dürften. Prinzipiell verhalten sich Sensitivität und Spezifität der Mammographie, wie bei fast jedem biologischen Test, invers. Sehr hohe Sensitivität ist nur erreichbar bei Verlusten in der Spezifität und umgekehrt.

4.9.2 Stand der Technik und Qualitätssicherung

Prinzipiell sind verschiedene Techniken möglich und werden auch international angewandt. In Deutschland haben sich die Experten auf die sog. Gradientenechotechnik (2-D oder 3-D) mit Subtraktion geeinigt. Für die Durchführung der Mamma-MRT existieren Empfehlungen der Dt. Röntgengesellschaft (116).

4.9.3 Befundung und Qualitätssicherung

Die o.g. DRG-Empfehlung nennt als wichtigste Rahmenvoraussetzung für eine korrekte Befundung, dass diese nur in Kenntnis von Mammographie, Sonographie und klin. Befund durchgeführt und befundet werden darf. Fundierte Kenntnisse in Mammographie und MRT sind Voraussetzung für die korrekte Befundung.

Eine standardisierte Terminologie für Mamma-MRT wird derzeit von einer Arbeitsgruppe des ACR erarbeitet (202).

Prinzipielle Malignitäts- und Benignitätskriterien (die aber auch von der verwendeten Technik abhängen) sind bekannt. Durch variable Kombination und Schwellenwertanwendung können entweder hohe Sensitivitäten (> 95%) kombiniert mit mäßiger Spezifität (ca. 30%) oder mäßige Sensitivitäten (85–90%) kombiniert mit hoher Spezifität (70–85%) erreicht werden (s. Tab. VIII). Die Ergebnisse einer ersten umfangreichen Multizenterstudie, basierend auf über 500 histopathologisch gesicherten Befunden, liegen vor (193). Diese Ergebnisse belegen die erreichbaren Kombinationen von Sensitivität und Spezifität für eine streng standardisierte, allgemein verfügbare FLASH-3-D-Technik.

4.9.4 Indikationen

Zwar bestätigen fast alle Studien, dass durch ergänzende KM-MRT die Sensitivität für die Erkennung von invasiven Karzinomherden, z.T. auch in situ (-Herden), deutlich gesteigert werden kann. Wie aus den erreichbaren Treffsicherheiten zu erkennen, könnte eine unkritische Anwendung von Mamma-MRT aber zu hohen Falsch-positiv-Raten führen. Deshalb muss die Mamma-MRT auf ein enges

Tabelle VIII. Effektivität der Magnetresonanztomographie der Brust.

| Autor | Patienten, n | Sensitivität, % | Spezifität, % | Kollektiv | Gold- standard |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|---------------------------------------|--|
| Boetes | 87 | 96 | 86 | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Boné | 231 | 93 | 73 | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Brezina | 169 | 95 | 94 | Risiko- Kollektiv | Histologie/ Follow-up |
| Buchberger | 254 | 93,7 (91) | 83,3 | Risiko- Kollektiv | Histologie/ Follow-up |
| Fenlon (Szinti) | 44 | 90 (81) | 91 (82) | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Fischer 1993 | | 95 | 89,5 | präop. | Histologie |
| Fobben, Rubin | 89 | 82,5 (74,6) | 82,5 (79,1) | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Gilles | 143 | 95 | 53 | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Heiberg | 56 | 100 | 73 | Risiko- Kollektiv | Histologie/ Follow-up |
| Helbich | 66 | 96 | 82 | Risiko- Kollektiv | Histologie/ Follow-up |
| Heywang- Köbrunner 1994 | 525 Problem- fälle | 99 (60) | 65 (45) | Risiko- und diagn. Problemfälle | Histologie/ 2-J-Follow-up, sel. Probleme |
| Kaiser 1993 | | 97 | 97 | gemischt | Histologie/ Follow-up |
| Liu 1998 | 120 | 98,5 | 75 | | |
| Müller- Schimpfle | 89 | 95 (83) | 64 (92) | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Mussurakis | 47 | 95 | 86 | Risiko- Kollektiv | Histologie/ Follow-up |
| Nunes | 93 | 97 | 78 | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Obdeijn | 54 | 91 | 67 | Risiko- Kollektiv | Histologie |
| Sittek 1995 Stomper | 49 | 94 100 (88) | 75 65 (27) | Risiko- Kollektiv | SPGR, 1,5 T, SD 3 |

Spektrum von Indikationen begrenzt werden, wo aufgrund eingeschränkter Treffsicherheit der konventionellen Methoden und erhöhtem Risiko ein diagnostischer Gewinn zu erwarten ist (189).

Indikationen, für die in der Literatur einhellig ein relevanter Informationsgewinn bestätigt ist (Evidenz-Level III bis IV, Empfehlungslevel B), betreffen:

1. lokales Staging (Ausschluss Multizentrität) bei histologisch nachgewiesenem Mammakarzinom
2. Nachsorge (nach brusterhaltender Therapie oder Wiederaufbauplastik sowie postoperative Abklärung einer evtl. fraglichen Befundentfernung)
3. Monitoring bei neoadjuvanter Therapie
4. Tumorsuche bei unbekanntem Primärtumor

Die Empfehlung der DRG beinhaltet auch eine Beschränkung der Mamma-MRT in der Niederlassung auf die Indikationen 2 bis 4. Es wird davon ausgegangen, dass MRT-Untersuchungen der Indikation 1 stationär durchgeführt werden, wo im Falle zusätzlicher, nur im MRT sichtbarer Anreicherungen eine MRT-gestützte Markierung durchgeführt wird.

Als weitere Indikation wird derzeit in verschiedenen Ländern der Wert der Mamma-MRT als ergänzende Methode bei der Früherkennung des Mammakarzinoms bei hohem genetischem Risiko untersucht (52, 67, 227, 235).

4.9.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend hat die KM-MRT keinen Stellenwert in der allgemeinen Brustkrebs-Früherkennung. Ihr Wert bei der Karzinom-Früherkennung genetisch belasteter Patientinnen wird derzeit in Studien untersucht. Für die Abklärung mammographisch oder klinisch unklarer Befunde sind primär ergänzende mammographische Aufnahmen, Sonographie und perkutane oder offene Biopsie indiziert.

Leitlinie

Die KM-Magnetresonanztomographie ist eine Zusatzuntersuchung unter spezieller Indikationsstellung. Als alleinige Methode ist sie für die Früherkennung ungeeignet. Der Wert der Magnetresonanztomographie ist im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien nicht evaluiert. Evidenzlevel III, Empfehlungsgrad B

4.10 Interventionelle Techniken

Autoren: R. Schulz-Wendtland, S. Heywang-Köbrunner

4.10.1 Grundlagen

Stanz- und Punktionstechniken stehen zur Verfügung für

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

Die Qualitätssicherung dieser Untersuchungen umfasst:

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

4.10.2 Methodenwahl

Steuerung

Tastbare Befunde können mit oder ohne sonographische Kontrolle perkutan punktiert werden. Bei Befunden, die nur mit Bildgebung entdeckt sind, ist die Methode zu wählen, die Befunddarstellung und Steuerung der Punktion am sichersten gewährleistet. Dies können mammographische Stereotaxie oder Sonographie sein. Die MR-tomographisch gesteuerte Punktion wird erst an einzelnen Instituten durchgeführt.

Wahl der Punktionsmethode

Derzeit stehen als Standardverfahren Feinnadelbiopsie (FNB), Stanzbiopsie zur Verfügung sowie neue Verfahren, wie Vakuumbiopsie oder Makrostanzverfahren. Die Methodenwahl ergibt sich aus der klinischen Fragestellung sowie aus der mit der jeweiligen Methode erreichbaren Treffsicherheit.

Hier bestehen deutliche Unterschiede:

- Für die FNB werden sehr variable Treffsicherheiten in der Literatur berichtet: 53–100% (32, 109, 110, 122). Dabei konnten die hervorragenden, aus Schweden berichteten Ergebnisse auch in zentralisiertem Screening bislang nicht reproduziert werden (291, 326). Problematisch sind neben der Rate von nicht-beurteilbaren (unzureichenden) Zytologien die sehr variable Zahl falsch negativer Befunde. Aufgrund der in der bisherigen Literatur belegten unzureichenden Reproduzierbarkeit kann FNB nicht als Standardmethode empfohlen werden (Level II, D). Ihre Anwendung sollte auf Sonderfälle (V. a. Fibroadenom, Fett-

nekrose, Lymphknoten) mit zu erwartender „spezifischer“ Zytologie begrenzt bleiben.

- Für die Stanzbiopsie konnten hingegen bei standardisierter Technik (s.u.) Sensitivitäten von 85–98% und gute Reproduzierbarkeit erreicht werden (209, 225, 276, 306, 325) (Level II, B).
- Ergänzende Methoden mit hoher Treffsicherheit sind Vakuumbiopsie oder großlumige Stanzbiopsien (57, 70, 83, 106, 149, 194, 204, 205, 229, 236, 245, 272, 333, 377, 423, 425, 432) (Level III, B).

4.10.3 Qualitätssicherung

Die Europäischen Guidelines beziehen sich lediglich auf die Qualitätssicherung der FNB. Hauptkriterium ist hier die Rate der als „unzureichend“ bezeichneten Proben, die unter „25% liegen sollte“. Weitere Ausführungen zur technischen Qualitätssicherung der Punktionsmethode oder fachlichen Qualitätssicherung (Ausbildung des Untersuchers) existieren nicht.

In den Standards des American College of Radiology (ACR) 1997 sind erstmalig Voraussetzungen für die Qualitätssicherung bei Mammainterventionen genannt. Sie betreffen einerseits die technische Qualitätssicherung der mammographischen Stereotaxie, andererseits die Dokumentation der Untersuchung, (bildliche Dokumentation), der korrekten Nadellage, Ergebnisdokumentation, Dokumentation von Problemen und auch Nachkontrollen der Patienten. Des Weiteren sind minimale Voraussetzungen für die Ausbildung des Untersuchers und eine – allerdings sehr geringe – Anzahl jährlicher Untersuchungen zum Erhalt der Expertise benannt.

Zur Qualitätssicherung der Stanzbiopsie gibt es Untersuchungen betreffend optimale Nadeldicke und Zahl der Stanzen (70, 204).

Vergleichbare Qualitätsempfehlungen sind vom Ausschuss Mammadiagnostik der DRG erarbeitet. Für die Qualitätssicherung bei Vakuumbiopsie liegt eine freiwillige Qualitätssicherung auf hohem Niveau von den derzeitigen Anwendern des „Mammotome“ vor (117, 190).

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

4.10.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend bedarf die perkutane interventionelle Gewebsgewinnung einer sorgfältigen Qualitätssicherung auf verschiedenen Ebenen. Gute Reproduzierbarkeit und Treffsicherheit sind bislang für Stanzbiopsie, Vakuumbiopsien und

größlumige Stanztechniken berichtet, während diese bei FNB problematisch sind. Eine Ausarbeitung der Qualitätsstandards erfolgte für Stanzbiopsien und Vakuumbiopsien.

Leitlinie

Die histologische Diagnostik unklarer Befunde erfolgt durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie. Perkutane Interventionen müssen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden. Die Punktionsrichtung ist so zu wählen und zu dokumentieren, dass der Stichkanal bei typischer Schnittführung durch die nachfolgende Operation exzidiert werden kann. Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

4.11 Offene Biopsie

Autoren: K.-D. Schulz, R. Kreienberg, D. Berg

Ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm kann nur erfolgreich sein, wenn für die im Einzelfall notwendige operative Abklärung erfahrene und trainierte Operateure zur Verfügung stehen. Besondere Prinzipien der Qualitätssicherung sind natürlich auch von den im Rahmen der Früherkennung tätigen Pathologen zu fordern. Dies wird jedoch an anderer Stelle ausführlich erörtert. Hohe Qualitätsanforderungen sind auch an die medizinische Dokumentation, d.h. lokale oder regionale Krebsregister zu stellen.

Die nachfolgenden Ausführungen zur Qualitätssicherung der operativen Abklärung mammographischer Frühbefunde beruhen im Wesentlichen auf den 1998 publizierten Leitlinien der Europäischen Kommission (297). Manches in den Leitlinien vorgegebene Detail wird hinterfragt, kommentiert und zur Diskussion gestellt. Ziel sind die Vereinheitlichung und Qualitätsüberprüfung des operativen Vorgehens in Deutschland. Dabei steht der diagnostische Wert des Eingriffes im Vordergrund. Therapieentscheidungen können einbezogen sein, bedürfen jedoch unter Berücksichtigung zusätzlicher Prognose- und Selektionsfaktoren einer gesonderten Darstellung.

Es geht hier um die Beschreibung von Rahmenbedingungen, die eine Garantie für betroffene Patientinnen darstellen, dass suspekte Läsionen korrekt und kosmetisch tolerabel abgeklärt werden und spätere Früherkennungsuntersuchungen nicht unnötigerweise beeinträchtigt werden. Manche der nachfolgend formulierten Anforderungen liegen nicht allein in der Verantwortung des Operateurs.

Somit muss der Operateur integriertes Mitglied eines interdisziplinären Teams sein, das sich schwerpunktmäßig mit der Brustkrebs-Früherkennung befasst. Es ist zu wünschen, wenn in einer größeren operativen Klinik ein auf dem Gebiet der Mamma-Operationen besonders erfahrener Facharzt verantwortlich ist für die permanente Qualitätsüberwachung. Der Operateur muss eng zusammenarbeiten mit Spezialisten auf dem Gebiet der bildgebenden Diagnostik, der Pathologie, der

Radiotherapie, der Internistischen Onkologie und der Medizinischen Informatik. Umgekehrt müssen die Vertreter der genannten Fachdisziplinen erwarten können, dass der Operateur über spezielle theoretische und praktische Kenntnisse auf dem Gebiet der operativen Abklärung mammographisch entdeckter und abklärungsbedürftiger Befunde verfügt.

In den Leitlinien der Europäischen Kommission spielen zeitliche Abläufe als Qualitätsindikatoren eine große Rolle. So wird beispielsweise gefordert, dass zwischen Mammographie und Entscheidung für eine weitergehende Diagnostik nicht mehr als eine Woche vergehen sollte. Innerhalb von drei Wochen nach Mammographie soll diese Zusatzdiagnostik abgeschlossen sein. Zwischen abschließender Beurteilung und Aufnahme zur operativen Abklärung wird ebenfalls eine Zeitspanne von einer Woche limitierend vorgegeben.

Diese Qualitätskriterien reflektieren eher die strukturellen Besonderheiten in den Gesundheitssystemen der verschiedenen Mitgliedsländer der Europäischen Union. Für die Bundesrepublik Deutschland sind sie dagegen weitgehend irrelevant.

Als weiteres Qualitätskriterium wird verlangt, dass mehr als 70% aller nicht-tastbaren Veränderungen bereits durch eine präoperative Diagnostik mittels Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie abgeklärt sein müssen (s. hierzu Kapitel 4.10).

Grundsätzlich ist die Zahl unnötiger offener Biopsien zu reduzieren. Bei offenen operativen Gewebentnahmen sollte das Verhältnis von benignen zu malignen Befunden nicht größer als 1 zu 1 sein. Ein Verhältnis von 1 zu 2 ist anzustreben. Die operative Identifikation eines abklärungsbedürftigen Mammographiebefundes muss in mehr als 95% der Fälle bereits beim ersten Eingriff gelingen.

Für die präoperative Lokalisation und Markierung, die bei nicht tastbaren Befunden nahezu immer notwendig ist, soll der Drahtmarkierung den Vorzug gegeben werden. Durch den gezielten Einsatz der Ultraschalldiagnostik ist in 55% der Fälle ein sonographisches Korrelat zum mammographischen Befund detektierbar (340). In diesen Fällen kann die Drahtmarkierung unter Ultraschallkontrolle erfolgen. Mindestens in 80% aller Fälle sollte die Drahtmarkierung nicht mehr als 10 mm von der abklärungsbedürftigen Struktur entfernt liegen (56).

Schnell- bzw. Gefrierschnitte sind generell ungeeignet für die Beurteilung nicht-tastbarer Gewebsveränderungen. In seltenen Einzelfällen mag sich intraoperativ dann doch noch ein palpatorisch lokalisierbarer Befund finden, der für eine Schnellschnittuntersuchung geeignet ist und dann eine einzeitige Fortführung der Operation erlaubt.

Voraussetzung hierfür sind jedoch zwei Kriterien:

1. Die mammographisch entdeckte Läsion muss in dem entfernten Gewebe klar und unmissverständlich makroskopisch identifizierbar sein.
2. Der Befund muss groß genug sein, um neben der Schnellschnittuntersuchung noch ausreichend Material für weitere Untersuchungen am fixierten Gewebe verfügbar zu haben.

Die operative Abklärung einer nicht-tastbaren Gewebsveränderung ist erst dann beendet, wenn durch eine Präparatradiographie die korrekte Gewebentnahme

gesichert ist. In geeigneten Fällen kann die Sicherung der Befundentfernung zusätzlich durch eine Präparatsonographie erfolgen. In Einzelsituationen gelingt es nicht, die mammographischen Veränderungen im Präparatradiogramm zu identifizieren. Dies ist vor allem dann zu erwarten, wenn eine präoperative Markierung ungenau ist oder Veränderungen von Gewebsstrukturen bestehen, die im entfernten Gewebe von der Form her instabil sind. In diesen Fällen ist durch kurzfristige postoperative Mammographien nach dem Verbleib der Läsionen zu fahnden.

Der Operateur sollte vermeiden, in eigener Initiative und Verantwortung entfernte Gewebeproben aufzuschneiden, bevor nicht eine makroskopische Beurteilung durch den Pathologen erfolgt ist. Das entfernte Gewebe bedarf einer eindeutigen topographischen Markierung (Faden-, Farb- oder Clipp-Markierung), um auch nachträglich noch eine Zuordnung der Probenränder zu den Rändern der Wundhöhle zu ermöglichen. Die Markierung sollte einheitlich auf der Basis einer örtlichen bzw. regionalen Festlegung erfolgen.

Grundsätzlich ist die Vermeidung kosmetischer Probleme in die operative Entscheidung einzubeziehen. Gerade bei offenen Biopsien, denen vorzugsweise eine diagnostische Bedeutung zukommt, müssen Lokalisation und Länge der Inzision diesem Aspekt gerecht werden. Natürlich nicht unter Vernachlässigung onkologischer Gesichtspunkte. Hierzu gehört beispielsweise die aus kosmetischen Gründen vorgenommene Gewebstunnelung bei mamillenfernen Befunden von einem Mamillarrandschnitt ausgehend. Unter therapeutischen Aspekten steht immer der onkologische Befund und dessen Ausheilung im Vordergrund. Die kosmetische Situation ist von sekundärer Bedeutung.

Falls sich kein prämaligener oder maligner Befund findet, der letztendlich das Ausmaß der Gewebsentfernung bestimmt, wurde in den Europäischen Leitlinien festgelegt, dass die exziierten Gewebeproben in mehr als 80% ein Gewicht von weniger als 30 g haben sollten. Das Gewicht der entnommenen Gewebprobe ist in den Krankenunterlagen zu dokumentieren.

Die Europäischen Leitlinien differenzieren sehr stark zwischen diagnostischer und therapeutischer Indikation für einen Mammaeingriff. Es erscheint jedoch sinnvoller, diagnostische und therapeutische Indikationsstellung miteinander zu kombinieren und abzustimmen. Der Übergang vom diagnostischen in einen therapeutischen Eingriff ist in vielen Fällen fließend. Zum einen werden Läsionen der offenen Biopsie zugeführt, die nicht durch interventionelle Methoden histopathologisch gesichert werden können. Zum anderen bedarf es der offenen Biopsie nach Drahtmarkierung von histopathologisch gesicherten, nicht-palpablen Befunden.

Die Behandlung mammographisch vermuteter und histologisch gesicherter, nicht-tastbarer Karzinome folgt den Leitlinien, wie sie für palpable Tumoren gültig sind. Gerade die frühen Brustkrebsformen dürften in den meisten Fällen brusterhaltend zu operieren sein. Dennoch muss jede Patientin über die therapeutischen Alternativen, in diesem Fall Mastektomie oder Brusterhaltung, sorgfältig informiert werden. Zur Information gehört auch der Hinweis, dass im Falle einer Mastektomie eine primäre oder sekundäre Brustrekonstruktion möglich ist.

Unter qualitätssichernden Aspekten ist für den therapeutischen Einsatz der offenen Mammabiopsie die Gewährleistung makroskopisch tumorfreier Ränder zu fordern. Bestehen Zweifel daran, ist durch einen ergänzenden oder Zweit-eingriff diese Zielsetzung zu realisieren.

In den Europäischen Leitlinien wird für die intraoperative Beurteilung des Randes eine Präparatradiographie in zwei Ebenen und/oder die Schnellschnitt- bzw. Gefrierschnittuntersuchung empfohlen. Diese Empfehlung steht eindeutig in Widerspruch zu den zuvor formulierten Indikationen für eine Schnellschnittuntersuchung. Somit dürften hier vor allem palpable Tumoren für solch ein Vorgehen in Betracht kommen. Ist der Tumor randbildend, muss eine Nachresektion vorgenommen werden. Unter qualitätssichernden Aspekten sollte dies jedoch in weniger als 10% aller Fälle notwendig werden.

Die Europäischen Leitlinien nehmen zusätzlich Stellung zur axillären Lymphonodektomie, zur postoperativen Strahlen- und Medikamentenbehandlung sowie zu Besonderheiten des DCIS und LCIS. Sie sind Bestandteil der weiteren Versorgungskette „Mammakarzinom“ und sind nach den wissenschaftlich-medizinischen neuen Erkenntnissen zu prüfen und im Rahmen einer Leitlinie „Therapie“ entsprechend aktuell festzulegen.

Abschließend wird noch darauf hingewiesen, dass der Operateur unbedingt in die Nachsorge (Follow-up) einbezogen werden muss. Dies gilt gleichermaßen für die klinische Beurteilung als auch für die Information über das Ergebnis von Nachsorge-Mammographien. Die Nachsorgedaten sollten den in der Früherkennung tätigen Arbeitsgruppen zugeleitet werden, um dann in die entsprechende Dokumentation über die Qualität der Früherkennung aufgenommen zu werden. Grundsätzlich sind alle invasiven Maßnahmen, aber insbesondere Diagnosen von Präkanzerosen und invasiven Karzinomen detailliert zu dokumentieren und in ein Register zu integrieren.

Leitlinie

Die operative Qualitätssicherung bei der Entnahme mammographisch entdeckter Läsionen erfolgt in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission. Die Schnittführung muss an die Befundlokalisation angepasst werden (keine Gewebetunnelung). Bei intraoperativ nicht-tastbaren Gewebeveränderungen keine Schnellschnittuntersuchung.

Vor einer offenen Biopsie sollte bereits durch interventionelle Techniken eine histologische Vorabklärung erfolgen. Grundsätzlich ist die präoperative Markierung des nicht tastbaren, mammographisch nachgewiesenen Befundes erforderlich. Die Sicherung der korrekten Gewebeentnahme erfolgt durch Präparatradiographie, ggf. ergänzt durch Präparatsonographie.
Evidenzlevel IV, Empfehlungsgrad B

4.12 Mammopathologie

Autoren: W. Böcker, M. Dietel

Der hier dargestellte Auszug entspricht der Europäischen Leitlinie für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening, die für den deutschsprachigen Raum 1997 unter Federführung von W. Böcker (Gerhard-Domagk Institut für Pathologie, Münster, Domagkstraße 17) unter Beteiligung von R. Bässler, T. Decker, M. Dietel, K. Prectel, H. Sinn, H.J. Stegner publiziert worden sind (64), (Pathologie 18: 71–88, 1997). Sie sind das Ergebnis einer mehrjährigen Arbeit europäischer Pathologen, die im Rahmen der Qualitätssicherung beim Mammographiescreening unter dem Vorsitz von John P. Sloane tätig waren (384).

Mitglieder der europäischen Arbeitsgruppe:

J.P. Sloane, I. Amendoeira, N. Apostolikas, J.P. Bellocq, S. Bianchi, W. Böcker, G. Bussolati, C.E. Connolly, C. De Miguel, P. Dervan, R. Drijkoningen, C.W. Elston, D. Faverly, A. Gad, R. Holland, J. Jacquemier, M. Lacerda, A. Lindgren, J. Martinez-Peiuuela, J.L. Peterse, E. Rank, V. Tsakraklides, C. de Wolf und B. Zafrani.

Als Ergänzung zu diesen Leitlinien wird im Rahmen des Brustkrebs-Früherkennungsprogramms die Einrichtung von Pathologischen Referenzzentren zur Qualitätssicherung mit Standardisierung, Dokumentation, Zertifizierung und Konsiliardienst angeregt (vgl. Konsensus-Statements der Deutschen Ges. f. Senologie).

Der Erfolg eines Programms zum Mammascreeing hängt in hohem Maße von der Qualität der pathohistologischen Aufarbeitung und Diagnostik ab. Dies gilt insbesondere bei röntgenologisch nachgewiesenen Läsionen ohne Palpationsbefund. Eine exakte morphologische Diagnose ist hier zur Klärung der Dignität und zur Bestimmung der Prognose als Basis einer rationellen Therapie von besonderer Relevanz. Aus diesem Grunde hat die Arbeitsgruppe „Pathologie“ im Rahmen des Europäischen Qualitätssicherungsprogramms einen Standarddatensatz erarbeitet, der die präparatorischen und diagnostischen Standards zusammenfasst. Dieser Leitfaden stellt den Konsensus der oben aufgeführten Arbeitsgruppe und zahlreicher europäischer Pathologen (s.u.) dar und sollte für die im Mammascreeing-Programm tätigen Pathologen als Leitfaden genutzt werden. Die Systematik der Datenaufzeichnung soll helfen, die Diagnostik zu vereinheitlichen.

4.12.1 Makroskopische Begutachtung von Biopsaten und Resektaten

Biopsate von mammographisch nachgewiesenen Läsionen können sich bei der histologischen Beurteilung als besonders schwierig erweisen. Sie verlangen demzufolge eine optimale Fixierung und sorgfältige Handhabung. Da gelegentlich eine photographische Dokumentation der Schnittfläche des Exzidates – evtl. mit dem entsprechenden Führungsdraht – erforderlich sein kann, sollte die Möglichkeit der makroskopischen Photographie gegeben sein.

Das Exzidat ist vom Operateur mit Fäden zu markieren, um die Orientierung zu ermöglichen. Fäden sind Metallklammern vorzuziehen, da diese häufig in die Probe einsinken, dort nicht mehr erkannt werden und schließlich auch Mikroverkalkungen bei Präparatradiographien verdecken können. Hinweise zur Lage der Fäden sind auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken. Der Operateur sollte die Gewebeprobe vor ihrer Übersendung an den Pathologen nicht einschneiden.

Bei den im Rahmen des Screening-Programms entdeckten *palpablen Läsionen* ist eine Präparatradiographie nicht notwendig, sofern kein Zweifel darüber besteht, dass die radiologische und die palpable Läsion identisch sind.

Bei *radiologisch nachgewiesener Mammaläsion* sollte die Gewebeprobe – mit dem Führungsdraht in situ – geröntgt werden (Präparatradiographie). Im Idealfall wird dies in der radiologischen Abteilung durchgeführt, so dass Radiologe und Operateur gemeinsam entscheiden können, ob tatsächlich die relevante Läsion reseziert wurde. Aus juristischen Gründen kann es erforderlich sein, einen sachverständigen Radiologen zu benennen, der die mammographisch entdeckten Läsionen beurteilt. Im Idealfall ist dies der Radiologe, der die vorausgegangene Mammographie beurteilt hat. Eine gute Arbeitsbeziehung zwischen Pathologie, Chirurgie und Radiologie ist unerlässlich. Sinnvoll ist es, je eine Kopie der Präparatradiographie für die Röntgenabteilung und eine für die Pathologie bereitzustellen.

Hin und wieder wird es vorkommen, dass die mammographisch nachgewiesene Läsion in der Präparatradiographie nicht identifiziert werden kann. Auch in diesem Fall sollte eine eingehende morphologische Aufarbeitung erfolgen, deren Ergebnisse dem Operateur mitzuteilen sind.

Gewebeproben sollten nach dem Eingang im Institut für Pathologie spätestens 2–3 h nach Exzisionszeitpunkt untersucht werden. Für die biochemische Bestimmung von Hormonrezeptoren mit dem Ligandenbindungstest sollten die Proben innerhalb von 30 min nach der Exzision in flüssigem Stickstoff schockgefroren werden. Der Rezeptorstatus kann aber auch an formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem Material immunhistochemisch analysiert werden (20, 389).

Schnellschnitte eignen sich i. Allg. nicht zur Beurteilung nicht-palpabler Läsionen. Sie können jedoch in seltenen Fällen sinnvoll sein, um ein invasives Karzinom auszuschließen oder im Rahmen eines Eingriffs weitere operative Entscheidungshilfen zu erhalten. Für die Durchführung eines Schnellschnittes müssen drei Kriterien erfüllt sein:

- Die mammographisch festgestellte Läsion muss in der makroskopischen Untersuchung klar und unzweideutig identifiziert worden sein.
- Die Läsion muss groß genug sein (i. Allg. mindestens 10 mm), damit ein angemessener Teil der Läsion ohne vorheriges Gefrieren fixiert und aufgearbeitet werden kann.
- Eine präoperative morphologische Abklärung ist nicht möglich.

Eine sachgemäße *Fixierung* der Gewebeprobe ist für die Beurteilung von „Borderline-Läsionen“, für die Bestimmung des Malignitätsgrades und für die Frage der Gefäßinvasion von besonderer Bedeutung. Kleine Gewebeproben

werden als Ganzes fixiert, größere Exzidate sollten so früh wie möglich, spätestens 2–3 h nach der Exzision, zugeschnitten werden, um mit der Fixierung eine optimale Gewebserhaltung zu bekommen.

Zum Nachweis der Vollständigkeit einer exzidierten Läsion (*tumorfrem Exzisionsränder!*) sollte die gesamte Oberfläche der Probe mit Tusche, strahlendurchlässigen Pigmenten, gefärbter Gelatine, Latex oder anderem geeigneten Material markiert werden. Spezielle Bepinselung ist dem Eintauchen des Präparates in flüssige Tusche vorzuziehen. Um ein Verschmieren der gewählten Markierungssubstanz zu vermeiden, ist für eine ausreichende Zeit zum Trocknen Sorge zu tragen.

Die *makroskopische Beurteilung* umfasst die Bestimmung des Gewichts, die Inspektion und die Palpation. Nach Bestimmung des Gewichts (und erforderlichenfalls der Größe) der Probe wird das Exzidat lamelliert (bis zu 4 mm Dicke). Die Lamellen werden durch Inspektion und Palpation sorgfältig untersucht. Auch die Palpation hat Informationswert. Maximaler Durchmesser, Umriss, Farbe und Konsistenz jeder Läsion werden aufgezeichnet. Die gemessenen Größen der Läsionen werden später anhand der histologischen Schnitte überprüft, da die tatsächliche Ausdehnung einer Läsion sich nicht immer durch makroskopische Inspektion abschätzen lässt. Bei Abweichungen sind die histologisch festgestellten Ausmaße als relevante Größen zu werten. Bei Tumoren wird durch makroskopische und später durch mikroskopische Untersuchung beurteilt, ob die Exzision im Gesunden vorgenommen wurde.

Bei allen schwierigen Präparaten empfiehlt sich die *Präparatradiographie*, insbesondere dann, wenn mammographischer und makroskopischer Befund nicht übereinstimmen. Es ist daher wünschenswert, dass der Pathologe bei der makroskopischen Begutachtung eine Beschreibung des Mammographiebefundes vorliegen hat. Der Pathologe sollte neben makroskopisch verdächtigen Herden gezielt nach dem mammographischen Befund das Gewebe zuschneiden. Dieses Verfahren ermöglicht auch eine genaue Zuordnung radiologischer und histologischer Befunde. Obwohl die Präparatradiographie hierzu die Methode der Wahl ist, hat sich gezeigt, dass dieses Verfahren für einige Institute zu aufwändig ist. Es wurden daher vereinfachte Methoden beschrieben (s. z.B. Anderson sowie Armstrong u. Davies) (22, 30).

Unabhängig vom Verfahren muss der Pathologe die für die mammographischen Anomalien verantwortlichen morphologischen Veränderungen in den histologischen Schnitten nachweisen können, hierzu kann eine Konsultation mit dem Radiologen erforderlich sein. Andernfalls sollten das nicht-eingeblockte Gewebe und/oder die Paraffinblöcke erneut geröntgt werden. Alles verbleibende Gewebe ist zu asservieren, bis die mammographischen Veränderungen histologisch charakterisiert worden sind. Es empfiehlt sich, nicht nur das um einen präoperativ eingeführten Führungsdraht gelegene Gewebe zu entnehmen, da es zu Verlagerungen des Führungsdrahtes im Rahmen der präparativen Maßnahmen kommen kann.

Es ist möglich, Präparatradiographien mit Hilfe eines klinischen Mammographiegeräts anzufertigen. Dieses Vorgehen kann jedoch mit logistischen Schwierigkeiten

verbunden sein. Es gibt spezielle Geräte für die Präparatradiographie auf dem Markt. Ihre Merkmale, Arbeitsweisen und die Verwendung von Zubehör wurden kürzlich in einer Publikation des britischen Gesundheitsministeriums beschrieben (112).

Die *Zahl der zu untersuchenden Gewebelöcke* hängt von der Größe und der Anzahl der mammographisch und/oder palpatorisch nachweisbaren Läsionen ab. Bei kleinen Biopsaten sollte das gesamte Gewebe eingeblockt und untersucht werden. Bei malignen Tumoren von mehr als 20 mm sind etwa drei Tumorböcke wünschenswert. Nach Möglichkeit sollte mindestens ein Block den Tumorrund und den nächstgelegenen Exzisionsrand erfassen, damit der entsprechende Abstand zum Exzisionsrand (in mm) im histologischen Schnitt gemessen werden kann.

Bei größeren Biopsaten, die nicht als Ganzes eingeblockt werden können, sollten einige Gewebstückchen – möglichst das fibröse Parenchym und nicht das Fettgewebe – von radiologisch und makroskopisch unauffälligem Mammagewebe angefertigt werden, damit kleine okkulte Karzinome (insbesondere In-situ-Karzinome und atypische Hyperplasien) erfasst werden. Die Häufigkeit derartiger Läsionen bei nicht-gescreenten Frauen hängt von der Anzahl der angefertigten Böcke ab (355). Wie viele Gewebelöcke von Exzidaten mit benignen, durch Screening entdeckten mammographischen Anomalien hergestellt werden, ist vor Ort zu entscheiden.

In einigen Laboratorien werden *Großflächenschnitte* verwendet, die sich als wertvoll zur Identifizierung von mammographisch gescreenten Läsionen mit Bestimmung von Größe, Ausbreitung und Vollständigkeit der exzidierten Läsion im Gesunden erwiesen haben. Sie erleichtern die Orientierung und ermöglichen Vergleiche zwischen makroskopischen, histologischen und radiologischen Befunden. Ebenso reduzieren sie die Anzahl der erforderlichen Paraffinböcke (Level II, B) (156). Die Probleme, die bei Großflächenschnitten auftreten, liegen in der Fixierung und der zytologischen Detailbegutachtung, beim Anfertigen dieser Schnitte und bei der Archivierung.

Leitlinie

Die Qualitätssicherung der pathohistologischen Befundung erfolgt entsprechend den Leitlinien der Europäischen Kommission. Pathologische Referenzzentren sind zur zentralisierten Befunddokumentation und ggf. Zertifizierung einzurichten. In schwierigen Fällen ist eine Doppelbefundung durch ein Expertenpanel vorzusehen.

Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

5. Qualitätssicherung „Brustkrebs-Früherkennung“

Die nachfolgend dargestellten Qualitätssicherungsmaßnahmen und Qualitätsindikatoren wurden in der Konsensuskonferenz 2002 abgestimmt. Grundlage bilden die 3. Auflage der „European Guidelines on Mammographic Screening“ (316), die Empfehlungen von EUSOMA (317) sowie die nationalen Empfehlungen zur Leitlinie Mammadiagnostik (Stufe 1, AWMF online) (31, 117), die Leitlinie Vakuumbiopsie (190), die Leitlinie Fraueninformation; zur Mammopathologie siehe die Gesamtdarstellung im Anhang: 10.5 Anleitung Mammopathologie.

Leitlinie

Nur solche klinischen Messgrößen sollten zur Beurteilung der Qualität der Versorgung bei der Brustkrebs-Früherkennung zum Einsatz kommen, die den anerkannten Qualitätsforderungen genügen, die im Konsensuspapier der BÄK, KBV und AWMF niedergelegt sind.

Tabelle IX. Gliederung des Kapitels 5: Qualitätssicherung.

| Autoren | I. Schreer, S. Heywang- Köbrunner | V.F. Duda ^a | R. Schulz- Wendtland | D. Berg, K.-D. Schulz | A. Lebeau | |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------------|---|---|-------------------------|
| 5.1 | Struktur- qualität | ... 1 Mammo- graphie | ... 2 Sono- graphie | ... 3 interven- tionelle Techniken ... 3.1 perkutane Biopsie ... 3.2 Markierung | ... 4 Operatives Vorgehen, offene Biopsie | ... 5 Pathologie |
| 5.2 | Prozess- qualität | 5.2.1 | 5.2.2 | 5.2.3 | 5.2.4 | 5.2.5 |
| 5.3 | Ergebnis- qualität | | | | | |
| 5.3.1 | Kategorie 1 | 5.3.1.1 | 5.3.1.2 | 5.3.1.3 | 5.3.1.4 | 5.3.1.5 |
| 5.3.2 | Kategorie 2 | | | | | |
| 5.3.3 | Ergebnisqualität der gesamten Diagnosekette | | | | | |
| 5.4 | Qualitätssicherung Fraueninformation: Leitlinie Fraueninformation – Selbstbestimmung und Lebensqualität | | | | | |

^a Madjar H, Munding A, Degenhardt F, Duda V, Hackelöer BJ, Osmers R (2003) Qualitätskontrolle in der Mamma-Sonographie. *Ultraschall in Med* 24(3): 190–194

5.1 Strukturqualität

Es ist die multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathohistologischer Begutachtung über die Vorgabe entsprechender Strukturen zu garantieren. Die Funktionsfähigkeit hängt wesentlich ab von einer fachübergreifenden Dokumentation und einem ebensolchen Datenmanagement. Eine vertragliche Absicherung der Kooperation ist empfehlenswert.

5.1.1 Mammographie

5.1.1.1 Technische Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung der Mammographie betrifft technische Aspekte, die Durchführung, die Befundung sowie die Dokumentation. Die Qualitätssicherung der Mammographietechnik dient einerseits der Sicherung der für die Diagnostik unverzichtbaren sehr guten Bildqualität, andererseits der Minimierung der hierfür verwendeten Röntgendosis. Während dies mit den früheren Prüfungen und Normen nicht ausreichend gewährleistet war, ist dies nach dem sog. EPQC (European Protocol for the Quality Control of the Physical und Technical Aspects of Mammography Screening, EUREF certification protocol-working document, 3rd Edition) entsprechend internationaler Einschätzung erfüllt (316). Die European Guidelines sind aber keine bindende Richtlinie, sondern eine für das Mammascreeing erarbeitete Empfehlung.

Für Deutschland wurden im Jahr 2002 nun wesentliche Teile des EPQC in die in Deutschland bindenden DIN-Normen aufgenommen. Diese sog. DIN-EN-Normen (DIN EN 61223-3-2 regelt die Abnahmeprüfung für Mammographiegeräte; Grenzwerte für diese Abnahmeprüfung sind in der DIN EN 6868-152 enthalten; DIN EN 60601-2-45 enthält besondere Festlegungen für die Sicherheit von Röntgen-Mammographiegeräten und mammographischen Stereotaxie-Einrichtungen) sind bereits in Kraft getreten oder treten im Laufe des Jahres 2003 in Kraft (Normenentwurf zur Konstanzprüfung der Geräte: DIN 6868-7). Abnahme- und Konstanzprüfung der Filmverarbeitung regeln diese auf hohem Niveau (DIN 6868 Teil 55 und DIN 6868/Teil 2) (28).

Sobald die genannten Normen in Kraft und auch umgesetzt sind, sind alle gesetzlichen Grundlagen für eine dem EPQC äquivalente technische Qualitätssicherung gelegt. Verbliebene geringe Unterschiede zwischen EPQC und DIN-EN erklären sich aus Interferenzen mit anderen Regelungen. Von Experten werden diese Unterschiede als unbedeutend eingestuft (191).¹

¹ siehe hierzu: Mammographiescreening in Deutschland: Bewertung des Strahlenrisikos. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung. München, Urban und Fischer, Hrsg. im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit von der Geschäftsstelle der Strahlenschutzkommission beim Bundesamt für Strahlenschutz; 2002

5.1.1.2 Überprüfung der technischen Qualität

Die Umsetzung der technischen Qualitätssicherung obliegt weiterhin den ärztlichen Stellen. Mit dem Ziel, auch andere Prüfer zu integrieren, wurde von DRG und BDR ein Zertifizierungskonzept¹ für Prüfer entwickelt (192). Die Umsetzung der sehr aufwändigen Prüfungen, die z.T. durch Physiker vor Ort vorzunehmen sind, ist schwierig, zumal auch die Prüfer spezieller Schulung bedürfen. Von einer Prüfung ohne Zustimmung der ärztlichen Stellen oder von einer Prüfung durch Institute, die nicht offiziell zertifiziert sind, ist streng abzuraten. Zertifikate, die von ungeprüften Prüffirmen an Anwender vergeben werden, sind wertlos.

5.1.1.3 Überprüfung der Durchführung

Für die *Durchführung der Mammographie* sind korrekte Belichtung, gute Kompression und exakte Positionierung erforderlich. Die Prüfung der korrekten Durchführung wird durch die Änderung der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie §135 Abs.2 des SGB V, Anlage 3 BMV/EKV, veröffentlicht am 29. März 2002 (82), geregelt. Zur Prüfung der korrekten Durchführung ist hierin eine Stichprobenprüfung anhand von 20 Fällen pro Anwender vorgesehen. Die Anforderungen an die im Bild dokumentierte Qualität entsprechen im Wesentlichen denen des EPQC.

5.1.1.4 Medizinisch-Technische Radiologie-Assistenten (MTRA): Aus- und Fortbildung

Für die Umsetzung der Anforderungen betreffend Qualität der Durchführung gilt dasselbe wie für die Umsetzung der Anforderungen zur technischen Qualitätssicherung. Voraussetzung für die korrekte Durchführung von Mammogrammen ist eine hervorragende Ausbildung der MTRA und stetes Training. Nach EPQC wird empfohlen, dass MTRA, die Mammographien durchführen, mehr als 40 Mammographien pro Woche, also > 2000 pro Jahr durchführen. Des Weiteren brauchen MTRA eine spezielle Grundausbildung und regelmäßige Fortbildung (Minimum: 1-mal jährlich eine spezielle Fortbildungsveranstaltung für bildgebende Mammadiagnostik).

Wichtige Voraussetzung für die korrekte Durchführung der Mammographie ist die gute Ausbildung der MTRA sowie stetes Training. Empfehlungen hierzu sind im EPQC niedergelegt. Nach EPQC sollen MTRA, die Screening-Mammogramme anfertigen, eine Grundausbildung (3 Tage Theorie, 2–6 Wochen praktische Ausbildung) erhalten. Inhalte: Gerätetechnik, Konstanzprüfung von Geräten, Film, Kassetten, Positionierung, Kompression, Aufnahme- und Entwicklungstechnik. Für Screening-Programme werden zusätzlich Inhalte zur Schulung der psychosozialen Kompetenz, Training bezüglich organisatorischer Aspekte und bezüglich epidemiologischer Fragen erwartet. Regelmäßige Fortbildungen werden gefordert.

¹ Zertifizierungsverfahren zur Zertifizierung von Prüfinstituten der Deutschen Röntgen-gesellschaft (DRG) und des Berufsverbandes Deutscher Radiologen (BDR)

Zur Aufrechterhaltung der personellen Qualifikation wird empfohlen, dass MTRA, die Mammographien durchführen, mehr als 20 Mammographien pro Woche (1000 pro Jahr) anfertigen.

5.1.1.5 Ärztliche Ausbildung und Zertifizierung

Zur Verbesserung der *Befundungsqualität* enthält diese Vereinbarung, die für die kassenärztliche Versorgung und für die derzeitige *diagnostische Mammographie* gilt, Regelungen betreffend einer Grund-Zertifizierung (eine Prüfung, die von jedem in der kassenärztlichen Versorgung tätigen mammographierenden Radiologen oder Gynäkologen abzulegen ist). Die Prüfung besteht aus der Beurteilung von 50 Mammogrammen, wobei ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden müssen. Des Weiteren ist festgeschrieben die jährliche Teilnahme am Verfahren der Selbstüberprüfung, Teilnahme an regelmäßigen ärztlichen Fortbildungen in der Mammadiagnostik (CME-Zertifizierung).

5.1.1.6 Dokumentationsanforderungen

Es werden grundlegende Informationen festgeschrieben, die in einem Mammographiebefund und in der Dokumentation hierzu enthalten sein müssen. Aus dem Befund müssen gemäß § 135 Abs. 2 SGBV (82) ersichtlich sein:

Die Qualität der mammographischen Untersuchung mit ihren diagnostischen Informationen sowie die Nachvollziehbarkeit und Schlüssigkeit der medizinischen Fragestellung, Indikation und Befundung. Sie muss enthalten Daten zur Anamnese, Indikation zur Mammographie, klinischen Untersuchungsbefund, aufnahme-technische Bedingungen, Beschreibung der auffälligen Bildinhalte, Lokalisation des Befundes und seine Ausdehnung und ist mittels eines 5-Stufen-Systems zu bewerten. Dieses entspricht der amerikanischen BIRADSTM-Klassifikation (16): I = auffällig, II = benigner Befund, III = wahrscheinlich benigner Befund, IV = suspekter Veränderung, V = hochgradig malignitätsverdächtiger Befund, Dokumentation auf standardisierten Befundbögen. Eine Dokumentationsüberprüfung findet alle zwei Jahre anhand von Stichproben (10 abgerechnete Fälle) statt, die von den ärztlichen Stellen durchzuführen ist. Schließlich wird auch die Teilnahme der in der kassenärztlichen Versorgung arbeitenden mammographierenden Ärzte an regionalen Qualitätszirkeln gefordert.

5.1.1.7 Screening-Mammographie nach Europäischen Guidelines (EPQC)

Für die *Screening-Mammographie* wird im EPQC (European Guidelines) gefordert:

- Eine spezielle zusätzliche Grundausbildung, deren Dauer von der Erfahrung des Mammographieurs abhängen kann.
- Regelmäßige Teilnahme an interdisziplinären Fallkonferenzen (histologisch bestätigte Fälle, Feed-back über falsch positive und falsch negative Befunde).
- Aufrechterhaltung der Erfahrung durch Lesen von mindestens 5000 Mammogrammen pro Jahr im zentralisierten Screening. Im dezentralen Screening wird

diese Zahl lediglich für Zweitbefunder gefordert. Die Zahl 5000 beruht auf einem Expertenkonsens und ist nicht evidenzbasiert (42, 102, 431). Evidenz für eine bessere Befundungsqualität ist in der Literatur für Reader belegt, die mehr als 2000 Mammogramme pro Jahr lesen (215).

- Es wird die generelle unabhängige Doppelbefundung (durch zwei Reader, die in Unkenntnis des Ergebnisses des jeweils anderen Readers befunden) gefordert. Die Befundungen werden dann durch eine zentrale Erfassung verglichen. Für Diskrepanzen wird die Zusammenführung der Befunde und die Erarbeitung einer Empfehlung durch einen Experten (Drittbefunder) empfohlen. Zur wissenschaftlichen Bewertung der Doppelbefundung besteht eine inkonsistente Studienlage auf hohem Niveau: (Level II, C) (21, 26, 41, 55, 237, 353).
- Eine vollständige Dokumentation ist notwendig, um nach Zusammenführen dieser Daten mit denen von Krebsregistern Fehlbefunde zu erkennen und Unzulänglichkeiten in der Detektions-/Diagnosekette aufzudecken.

5.1.1.8 Umsetzung der Europäischen Guidelines in die dezentrale Versorgung

Für eine flächendeckende Anwendung der Früherkennungsmammographie in unserem dezentralen Gesundheitswesen werden derzeit umsetzbare Konzepte erarbeitet. In jedem Fall ist eine optimale Qualitätssicherung nicht nur für Früherkennung, sondern gleichermaßen für Abklärung und Staging zu verlangen. Jegliche Qualitätssicherung ist nur denkbar zusammen mit einer angemessenen Dokumentation. Zusammen mit der Dokumentation des Krebsregisters ermöglicht sie (durch Aufdecken falsch negativer und falsch positiver Befunde) Fehleranalyse und weitere Prozessoptimierung. Die Einbindung epidemiologischer Krebsregister ist unabdingbar. Die Dokumentation ist gemäß der Qualitätsindikatoren der Leitlinie Stufe 3 in logischen Datengruppen zusammenzufassen.

5.1.2 Mammasonographie

Die Mammasonographie kann im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nur dann qualitätsgesichert eingesetzt werden, wenn sie standardisiert durchgeführt wird und die eingesetzten Geräte definierten technischen Anforderungen entsprechen.

Es werden die Qualitätsanforderungen des Arbeitskreises Mammasonographie (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) DEGUM und die in der Arbeitsgruppe Mammasonographie entwickelten Standards entsprechend der internationalen Literatur berücksichtigt (17, 263, 265).

5.1.2.1 Technische Ausstattung und Gerätequalität

Es wird nach allgemeinen Geräteanforderungen und Geräteleistungen, die an Phantomen überprüfbar sind, unterschieden. Neben den grundsätzlichen Zulassungstests müssen regelmäßige Kontrollen zur technischen Funktionsprüfung der Geräte durchgeführt werden (265).

Allgemeine Geräteanforderungen

Bildgüte im klinischen Einsatz:

- 128 Graustufen
- differenzierte Darstellung von Brustgewebe (Weichteildifferenzierung)
- Darstellung von Strukturunregelmäßigkeiten im Brustgewebe
- Darstellung von Wandunregelmäßigkeiten bei Tumoren
- differenzierte Darstellung von Zysten ab 2 mm Größe
- differenzierte Darstellung von soliden Tumoren ab 5 mm Größe
- Schallpenetration von mindestens 4 cm Schichtdicke mit guter Auflösung
- Darstellung einer 20-G-Nadel im Brustgewebe entlang der Bildebene

Technische Bedingungen:

- Dokumentation: digital oder Hardcopy (Multiformat-Film, Videoprinter, Polaroid)
- Schallkopffrequenz > 5 MHz bzw. Multifrequenztransducer, vorausgesetzt, dass die Anforderungen des Phantomtests erfüllt werden
- Bildrate \geq 12 Bilder/sec
- Bildfeldbreite \geq 3,8 cm
- fest adaptierbare Vorlaufstrecke, wenn die Auflösung im Nahbereich nicht ausreicht
- Bildschirmdisplay: Patientenidentität, Datum, Schallkopfbezeichnung, Messkaliber, Bodymarker o. ä., Leistung, Tiefenausgleich, Preset, Tiefenskalierung
- Gerätesicherheit entsprechend MedGV
- Biopsie freihändig oder Punktionsführung mit Bildschirmdisplay (5-mm-Läsion muss in allen Tiefenbereichen erreichbar sein)

Geräteleistung geprüft an Phantomen: Phantomtests geben nur einen Anhalt über die Geräteleistung im Brustgewebe. Daher sind sie zu ergänzen durch eine klinische Beurteilung. Qualitätsanforderungen an das Testphantom selbst (es können Phantome verschiedener Anbieter für Gerätetests herangezogen werden, sofern sie folgende Merkmale aufweisen):

- Schallabschwächung 0,5–0,7 dB/cm/MHz bei 7–15 MHz
- Hintergrund mit feinem homogenen Speckle-Muster
- Schallgeschwindigkeit 1540 (\pm 10) m/sec oder geometrische Kompensation bei Abweichung
- Eindringtiefe mindestens 8 cm, Länge über 10 cm, Breite über 5 cm
- Metall- oder Nylon-Targets $\varnothing < 0,4$ mm für Kontrolle der axialen und lateralen Auflösung, Kaliber-Check und Bildgeometrie-Überprüfung in unterschiedlichen Tiefen
- zylindrische Targets mit unterschiedlicher Echogenität (Kontrast –15 bis +15 dB)
- zylindrische oder sphärische Zystenstrukturen ab 1 mm \varnothing zur Untersuchung der Zylinder in Quer- und Längsrichtung: Querrichtung zur Überprüfung der Lateralauflösung, Darstellung als Zyste; Längsrichtung zur Überprüfung der

Schichtdickenauflösung, Darstellung als schlauchartige Struktur; Lokalisation der Zylinder oder sphärischen Zystenstrukturen in 1–4 cm Tiefe

Qualitätsanforderungen an die Ultraschallgeräte beim Phantomtest: Zu fordern ist je nach Schallabschwächung des Phantoms eine Penetrationstiefe von 4–5 cm. Die Geräteleistung und Verstärkung werden so eingestellt, dass die Teststrukturen in allen Tiefenbereichen erkannt werden und der Phantomkörper gleichmäßig hell abgebildet wird. Da die Fokussierung außerhalb der maximalen Fokuszone abweichen kann, ist zu fordern, dass neben der Auflösung am Fokuspunkt eine Mindestauflösung in einem Tiefenbereich von 1–3 cm gewährleistet ist. Die Geräteeinstellung muss dabei gleichzeitig eine Untersuchung mit mindestens 12 Bildern/sec ermöglichen.

- Darstellung von Zysten (oder echofreien Zylindern im Querschnitt): 1 mm \varnothing in mindestens einer Tiefe sowie mindestens 2 mm \varnothing in 1–3 cm Tiefe
- laterale Auflösung (Drahtphantom im Querschnitt): mindestens 2 mm in einer Tiefe und 4 mm in 1–3 cm Tiefe
- Schichtdicke (Darstellung von sphärischem Zystenphantom oder echofreien Zylindern im Längsschnitt): < 2 mm am Fokuspunkt \pm 1 cm Abstand davon und maximal 4 mm in 1–3 cm Tiefe
- korrekte Wiedergabe der Bildgeometrie und Kalibrierung
- axiale Auflösung von 0,5 mm im gesamten Tiefenbereich

Basistest und Routinetests alle 6 Monate (sollten ebenso wie die generelle Geräteleistung von Experten überprüft werden; jedes Ultraschallgerät sollte vor seiner Zulassung für das jeweilige Untersuchungsgebiet einen solchen Test durchlaufen):

- Inspektion (Kabel, Stecker, Transducer)
- Kristalldefekte (Überprüfung mit schmalen Target auf gleichmäßig helle Echolinien)
- Kalibergenauigkeit (Phantomtest vertikal und horizontal \pm 0,5 mm)
- Penetration (Gainsetting, bis niedriges Echo gerade verschwindet)
- Bilddokumentation und Grauwertwiedergabe (Vergleich zwischen Hardcopy und Bildschirmdarstellung)
- Zystenerkennung (minimale Größe, die in verschiedenen Tiefen erkennbar ist)
- axiale Auflösung (kürzester Abstand von Drähten, der registrierbar ist)
- laterale Auflösung (kürzester Abstand von Drähten senkrecht zum Schallstrahl)
- Schichtdicke (Schallkopf längs über den zylindrischen Zystenphantomen bzw. sphärischen Zysten)
- Ausfüllen eines Standard-Testprotokolls

Tägliche Gerätetests (dafür ist jeder Untersucher nach Anleitung selbst verantwortlich):

- Setup-Kontrolle
- Monitor-Helligkeit im Kontrast
- Output-Power
- Tiefenausgleich
- Fokuseinstellbereich, der die relevante Eindringtiefe möglichst breit abdeckt
- Dokumentationseinheit, Belichtung, ggf. Entwicklung

5.1.2.2 Anforderung an die ärztliche Qualifikation

Grundvoraussetzungen für die Berechtigung zur Durchführung von Mammasonographien:

- Mindestens 18 Monate klinische Tätigkeit in der Gynäkologie, Radiologie oder Chirurgie, davon 6 Monate in der Mammadiagnostik.
- Nachweis über 300 selbstständig durchgeführte und vollständig dokumentierte Mammasonographien;
- unter den 300 Fällen müssen mindestens 100 mit einem pathologischen Befund sein;
- von den 100 pathologischen Befunden sollten 50 nachgewiesenermaßen solide und 20 von diesen 50 wiederum Mammakarzinome sein.
- Jährliche Auflistung der Pathologie mit Histologie oder Zytologie.
- Eine von DEGUM anerkannte Fortbildung/Jahr.

Dies entspricht der *Stufe I* gemäß der Stufeneinteilung für DEGUM-Mitglieder (265).

Stufe II:

- Facharztanerkennung für Gynäkologie, Radiologie oder Chirurgie
- Nachweis von 100 eigendiagnostizierten Karzinomen
- 200 benignen Pathologien mit Dokumentation des weiteren Vorgehens und der Histologie
- 50 dokumentierte ultraschallgeführte Punktionstechniken einschließlich Ergebnisdokumentation
- Zwei von DEGUM/IBUS anerkannte Fortbildungen/Jahr
- Anerkennung nach mündlicher Prüfung

Entsprechend der bestehenden Schnittstellen werden spezielle Trainingsprogramme entwickelt, die der Tatsache Rechnung tragen, dass bei der Brustkrebs-Früherkennung asymptotische Frauen mit auffälligen Mammographiebefunden untersucht werden, die der sonographierende Arzt erkennen, lokalisieren und beurteilen muss. Ebenso werden Trainingsprogramme für die sonographisch gestützte Durchführung minimal-invasiver Maßnahmen und präoperativer Markierungen kleiner klinisch okkultur Befunde entwickelt.

5.1.2.3 Dokumentationsanforderungen

Der *Befundbericht* über eine Mammasonographie muss folgende Angaben enthalten:

- Patientenidentität
- Datum der Untersuchung
- wesentliche Angaben zur Anamnese, Vorgeschichte, Vorbefunde
- Indikation
- Inspektions- und Palpationsbefund

Der *Ultraschall-Befundbericht* selbst sollte gegliedert sein in:

- Beschreibung der Parenchymstruktur zur Einschätzung der Beurteilbarkeit

- Lokalisation, Biometrie und Sonomorphologie von Herdbefunden
- Zusatzbefunde
- Dignitätseinstufung nach der Fünferklassifikation
- Empfehlung zum weiteren Prozedere, z.B. Kontrollintervalle, weitergehende diagnostische oder invasive Maßnahmen

5.1.2.4 Qualitätsanforderungen

- Anforderungen an die *Sonographiergeräte* (Phantomtests, Bildgüte im klinischen Einsatz; Basis- und Routinetests)
- Anforderungen an die *Untersucher* (Fortbildung und Training)
- Anforderungen an die *Untersuchung* (standardisierte Vorgehensweise und Dokumentation)

5.1.3 Interventionelle Techniken

5.1.3.1 Perkutane Biopsie

5.1.3.1.1 Personelle Voraussetzungen

Voraussetzungen (Arzt):

1. Profunde Kenntnisse in der bildgebenden Mammadiagnostik inklusive Abklärungsdiagnostik als Voraussetzung für die sichere Erkennung des Befundes und seiner Lokalisation in 2 (!) orthogonalen Ebenen.
2. Verwendung stereotaktischer Technik: Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen oder Einarbeitung durch Firma bei 10 Untersuchungen sowie durch einen erfahrenen Kollegen bei weiteren 20 Untersuchungen, profunde Kenntnisse der Kalibrierung (selbstständige Durchführung von 10 Kalibrierungen).
3. Bei Verwendung von Ultraschall: profunde Kenntnisse in Mammasonographie und Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen (siehe Mammasonographie: DEGUM-Anforderungen).
4. Regelmäßige Durchführung von stereotaktisch gesteuerten perkutanen Biopsien (mind. 50/Jr.), sonographisch gesteuerten perkutanen Biopsien (mind. 50/Jr.).

Voraussetzungen MTRA oder Arzthelferin mit entsprechender Qualifikation:

1. Ausbildung als MTRA
2. Bei mammographischer Stereotaxie:
 - profunde Kenntnisse der Mammographietechnik; Bildqualität, Positionierung, Strahlenschutz
 - Einarbeitung in Kalibrierung (mind. 10 Kalibrierungen) und bei mind. 10 Untersuchungen durch eine erfahrene MTRA oder Medizinphysiker/-techniker oder -ingenieur

5.1.3.1.2 Technische Qualitätskontrolle

MTRA:

- Kalibrierung an jedem Interventionstag, mindestens aber $1 \times$ pro Woche
- $1 \times$ pro Monat: Lokalisationsgenauigkeit für jede Nadel, die in Verwendung ist

Medizin-Physiker:

- Qualitätssicherung der digitalen Mammographie-Einheit entsprechend Hersteller-Spezifikation

5.1.3.1.3 Dokumentationsanforderungen

Der Diagnostiker muss Mitglied eines interdisziplinären Teams sein, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik, der interventionellen Abklärung und der pathohistologischen Befundung protokollarisch geregelt ist, sofern es sich nicht um ein zertifiziertes Brustzentrum handelt. Interdisziplinäre Fallbesprechungen sind einzurichten.

Anforderungen:

- statistische Erfassung aller perkutanen Biopsieergebnisse
- Nachkontrolle der eigenen Biopsieergebnisse nach 6 und 24 Monaten
- interdisziplinäres Konsil für die Besprechung aller unklaren oder diskrepanten Befunde zwingend erforderlich

5.1.3.2 Markierung nicht-tastbarer Befunde

5.1.3.2.1 Personelle Voraussetzungen

Voraussetzungen (Arzt):

1. Profunde Kenntnisse in der bildgebenden Mammadiagnostik inklusive Abklärungsdiagnostik als Voraussetzung für die sichere Erkennung des Befundes und seiner Lokalisation in 2 (!) Ebenen.
2. Bei Verwendung der 2-Ebenen-Technik (Lochplatte): Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 20 Untersuchungen.
3. Verwendung stereotaktischer Technik: Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 20 Untersuchungen oder Einarbeitung durch Firma bei 10 Untersuchungen sowie durch einen erfahrenen Kollegen bei weiteren 10 Untersuchungen, profunde Kenntnisse der Kalibrierung (selbstständige Durchführung von 10 Kalibrierungen).
4. Bei Verwendung von Ultraschall: profunde Kenntnisse in der Mammasonographie und Einarbeitung durch erfahrenen Kollegen bei mindestens 30 Untersuchungen (siehe Anforderungen Mammasonographie, Stufe II DEGUM).
5. Regelmäßige Durchführung von mammographisch gesteuerten Lokalisationen (mind. 25/Jr.) bzw. sonographisch gesteuerten Lokalisationen (mind. 25/Jr.).

Voraussetzungen MTRA oder Arzthelferin mit entsprechender Qualifikation:

1. Ausbildung als MTRA
2. Bei mammographischer Stereotaxie: profunde Kenntnisse der Mammographietechnik; Bildqualität, Positionierung, Strahlenschutz
 - Einarbeitung in Kalibrierung (mind. 10 Kalibrierungen) und bei mind. 10 Untersuchungen durch eine erfahrene MTRA oder Firma Medizinphysiker/-techniker oder -ingenieur

5.1.3.2.2 Technische Qualitätskontrolle

MTRA:

- Kalibrierung (an jedem Interventionstag, mindestens aber $1 \times$ pro Woche)
- Qualitätskontrolle Filmverarbeitung, falls Film verwendet wird (an jedem Interventionstag, mindestens aber $1 \times$ pro Woche)
- $1 \times$ pro Monat: Lokalisationsgenauigkeit für jede Nadel, die in Verwendung ist
- Qualitätssicherung der Mammographie-Einheit – Ziel sind die European Guidelines (Stufenplan)

5.1.3.2.3 Dokumentationsanforderungen

Diagnostisch tätige Ärzte müssen Mitglieder eines interdisziplinären Teams sein, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik, der interventionellen Abklärung, der Operation und der pathohistologischen Befundung protokollarisch geregelt ist, sofern es sich nicht um ein zertifiziertes Brustzentrum handelt. Interdisziplinäre Fallbesprechungen sind einzurichten.

5.1.4 Operatives Vorgehen – Offene Biopsie

5.1.4.1 Allgemein-operative Voraussetzungen

Die qualitätssichernden Maßnahmen einschließlich der zugehörigen Messgrößen (Qualitätsindikatoren und ihre Referenz- bzw. Zielbereiche) beziehen sich auf die offene Biopsie bei nicht-tastbaren, durch Früherkennungsmaßnahmen ausschließlich apparativ entdeckter Läsionen. Es geht hier nicht um das therapeutisch operative Vorgehen bei bereits vorliegender Diagnose einer Präkanzerose oder einer invasiven Brustkrebserkrankung. Obwohl der diagnostische Ansatz hier im Vordergrund steht, sind fließende Übergänge zu therapeutischen Operationskonzepten vielfach gegeben. Basis für die Qualitätssicherung sind die Vorgaben aus den Europäischen Leitlinien (297, 316), den Qualitätskriterien der European Society for Mastology (EUSOMA) (317) und die Vorgaben der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) www.bqs-online.de.

Eine *isolierte Betrachtung der operativen Qualität* ist im Zusammenhang mit der Früherkennung nicht sinnvoll. Das operative Vorgehen ist eingebettet in eine *fachübergreifende Diagnosekette*. So hängt die Qualität des operativen Eingriffes nicht nur vom Operateur, sondern auch von den Teilbereichen ab, die bis zur Indika-

tionsstellung für eine offene Biopsie eine leitlinienkonforme präoperative Diagnostik gewährleisten. Für eine korrekte Gewebentnahme bei nicht-tastbaren Läsionen sind Kooperationen mit der Radiodiagnostik und der Gewebsbeschreibung und -bewertung durch den Pathologen unverzichtbar. Erst dann ist im Falle einer positiven Diagnose der Operateur gemeinsam mit anderen Fachdisziplinen in der Lage, einen der individuellen Situation entsprechenden leitlinienkonformen Therapieplan zu erstellen.

Voraussetzungen:

- Operationsräume, personelle Ausstattung, anästhesiologische und postoperative Überwachung sind zu gewährleisten.
- Verfügbarkeit präoperativer Markierungsmethoden (üblicherweise Drahtmarkierung) für nicht-tastbare Läsionen, intraoperative Präparatradiographie und Präparatsonographie, intraoperative Kommunikationsmöglichkeiten mit dem Diagnostiker bezüglich korrekter Gewebentnahme und evtl. erforderlicher Gewebsnachresektion.

5.1.4.2 *Qualitätsvoraussetzungen für den ärztlichen Dienst (in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien und der EUSOMA (297, 317))*

Der Operateur muss Mitglied eines interdisziplinären Teams sein, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik, der interventionellen Abklärung und der pathohistologischen Befundung protokollarisch geregelt ist, sofern es sich nicht um ein zertifiziertes Brustzentrum handelt.

- Operateure müssen über ein spezielles Training auf dem Gebiet der Mamma-Operationen verfügen und sich auf diesem Sektor weiterbilden.
- Eine Kenntnis über medizinische Inhalte, Organisationsformen und Qualitätsmanagement der kompletten Diagnosekette ist nachzuweisen.
- Gleiches gilt für Diagnose, Therapie, Nachsorge und Rehabilitation bereits diagnostizierter Brusterkrankungen.
- Präoperative und postoperative interdisziplinäre Fallbesprechungen müssen erfolgen.
- Vollständige Dokumentation der Operationsindikation, Operationsdurchführung, einschließlich intraoperativer Besonderheiten bedingt durch notwendige Markierung (Komplettentfernung, Teilentfernung, Nachresektion).
- Ebenso ist die Zusammenführung des histopathologischen Befundberichtes mit dem prä- und intraoperativen Status zu dokumentieren sowie die sich hieraus ableitenden therapeutischen und nachsorgenden Empfehlungen.

Anmerkung: Die von der EUSOMA (317) angegebenen Leistungszahlen wurden hier nicht erneut aufgelistet, da sie allenfalls als Anhaltspunkt dienen können, da sie ebenso wie die Leistungszahlen der European Guideline on Mammographic Screening (316) nicht evidenzbasiert sind. Eine Beschreibung der Quantität gibt keine Auskunft über die Qualität. Eine ergebnisorientierte Qualifizierung und eine Beschreibung der Messgrößen, ihre Validierung und eine Evaluation des Ziel- bzw.

Referenzbereichs sind für eine nachhaltige Qualitätsentwicklung notwendig (15, 212).

5.1.4.3 *Qualitätsziele und Qualitätsanforderungen bei Mamma-Operationen (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS))*

Die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH widmet sich der externen Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V. Sie wurde 2001 von der Deutschen Krankenhausgesellschaft, den Spitzenverbänden der Krankenkassen, dem Verband der Privaten Krankenkassen, unter Beteiligung der Bundesärztekammer und dem Deutschen Pflegerat beauftragt, die Leitung und Koordination der inhaltlichen und organisatorischen Umsetzung von Qualitätssicherungsmaßnahmen in deutschen Krankenhäusern zu übernehmen. Die Qualitätsziele der BQS wurden für die Brustkrebs-Früherkennung mit der Planungskommission der Leitlinie abgestimmt.

Die Qualitätsziele sind:

- Hohe Übereinstimmung zwischen präoperativer invasiver Diagnostik und histologischem Befund (Präkanzerosen (DCIS, ADH etc.), Karzinome, benigne Herdbefunde)
- Hohe Rate präoperativ histologisch gesicherter Karzinome
- Hohe Rate der Markierungen bei mammographisch und/oder sonographisch auffälligen Befunden
- Hohe Rate an Markierungen < 10 mm vom Herd entfernt
- Hohe Rate der postoperativen Kontrollaufnahmen (mammographisch/sonographisch) nach präoperativer Markierung*
- Hohe Rate komplett entfernter Herdbefunde nach präoperativer Markierung
- Hohe Rate der entdeckten Karzinome pro Inzision
- Niedrige Rate revisionsbedürftiger Wundheilungsstörungen
- Niedrige Rate postoperativer Wundinfektionen unter allen Brusteingriffen*
- Niedrige Rate postoperativer Infektionen im Wundgebiet nach perioperativer Antibiotikaprophylaxe*

Die mit * versehenen Qualitätsziele und die dafür entwickelten Indikatoren sind bereits evaluiert (167). Zusätzlich wurden zwei weitere Qualitätsindikatoren „Brustkrebs“ geprüft:

1. Anteil der Patientinnen mit Hormonrezeptoranalyse unter allen Mammakarzinom-Patientinnen;
2. Anteil Patientinnen mit geplanter adjuvanter Therapie unter allen Patientinnen mit Mammakarzinom und positivem Lymphknotenbefund (oder \geq pT1c, N0).

Als wichtigstes Werkzeug für eine umfassende Datenerfassung wurde das Datenbankmodul „Mamma“ 18/1 inzwischen entwickelt. Von der BQS ist zunächst ein Prozess des Benchmarking vorgesehen, bevor die Qualitätsindikatoren und ihre Referenzbereiche festgelegt werden (15, 212).

5.1.5 Mammaphathologie

Eine isolierte Betrachtung von Qualitätsanforderungen an die Pathologie ist nicht sinnvoll. Die pathomorphologische Begutachtung ist eingebettet in eine fachübergreifende Diagnose- und Behandlungskette. So hängt die Qualität der pathomorphologischen Diagnostik nicht nur vom Pathologen ab, sondern auch von jenen Teilbereichen, die für die Indikationsstellung zur interventionellen und operativen Abklärung verantwortlich sind sowie die sachgerechte Gewebentnahme bei nicht-tastbaren Läsionen gewährleisten. Der Pathologe hat die Aufgabe, durch die exakte pathomorphologische Begutachtung der eingesandten Gewebeproben die Informationen zu erarbeiten, die notwendig sind, um für eine Patientin einen individuellen, Leitlinien-adaptierten Betreuungs- bzw. Therapieplan zu erstellen.

5.1.5.1 Technische Ausstattung

Der Pathologe verfügt über die notwendigen apparativen und technischen Voraussetzungen für eine sachgerechte Bearbeitung der Gewebeproben zur pathohistologischen Begutachtung:

- Adäquater makroskopischer Zuschnittplatz mit Voraussetzung für metrische Größenmessungen und Gewichtsbestimmungen, mit Lupenmikroskop und Photoeinrichtung, mit so genannter Schnellschnittdiagnostik (Kryostat).
- Histologisch-Zytologisches Labor mit der Möglichkeit konventioneller Zell- und Gewebearbeitung, zumindest ergänzt durch histo- und immunhistochemische Untersuchungsmethoden, fakultativ mit apparativer Unterstützung wie Färbeautomaten.
- Räumlichkeiten für Archivierung von Objektträgern über mindestens 10 Jahre und von in Paraffin eingebettetem Restgewebe über mehrere Jahre sowie Konservierung von fixiertem Restgewebe über mehrere Wochen.
- Arbeitsplatz mit Hochleistungsmikroskop (Objektive 2,5- bis 100fach, Polarisationseinrichtung und Mikrometrie); Fluoreszenz- und Photoeinrichtung wünschenswert.
- Dokumentation mit elektronischer Datenverarbeitung (interner Zugriff auf Patientendaten, pathologisch-anatomische Diagnosen im Klartext, Abrechnungsverfahren). Räumlichkeiten für Archivierung (Untersuchungsanträge, Arztkorrespondenz etc.), sofern keine elektronische Datenspeicherung.

5.1.5.2 Notwendige Untersuchungsmethoden

- Konventionelle histopathologische Diagnostik, ergänzt durch Histo- und Immunhistochemie, Mikrometrie, Polarisation etc; ggf. konventionelle zytologische Diagnostik, ergänzt durch Zyto- und Immunzytochemie.

5.1.5.3 Ärztliche Kenntnisse und Training

- Der Facharzt für Pathologie verfügt über spezielle ärztliche Kenntnisse auf dem Gebiet der Mammaphathologie und bildet sich durch die Teilnahme an Fort-

bildungsveranstaltungen auf diesem Sektor über (regionale) Qualitätszirkel und die Internationale Akademie für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Pathologie und den Berufsverband Deutscher Pathologen weiter.

- Der Pathologe ist Mitglied eines interdisziplinären Teams, in dem die Kooperation mit dem Bereich der apparativen Diagnostik sowie der interventionellen und operativen Abklärung protokollarisch geregelt ist, sofern es sich nicht um ein zertifiziertes Brustzentrum handelt.
- Es finden regelmäßige interdisziplinäre Fallbesprechungen statt.

5.2 Prozessqualität

5.2.1 Mammographie

5.2.1.1 Algorithmus

Die mammographischen Untersuchungen sind entsprechend der Qualitätsforderungen durchzuführen (s. Abb. 2). Qualitätsbedingte Wiederholungsaufnahmen sind dadurch auf ein Minimum zu reduzieren (minimal < 3%, anzustreben < 1%).

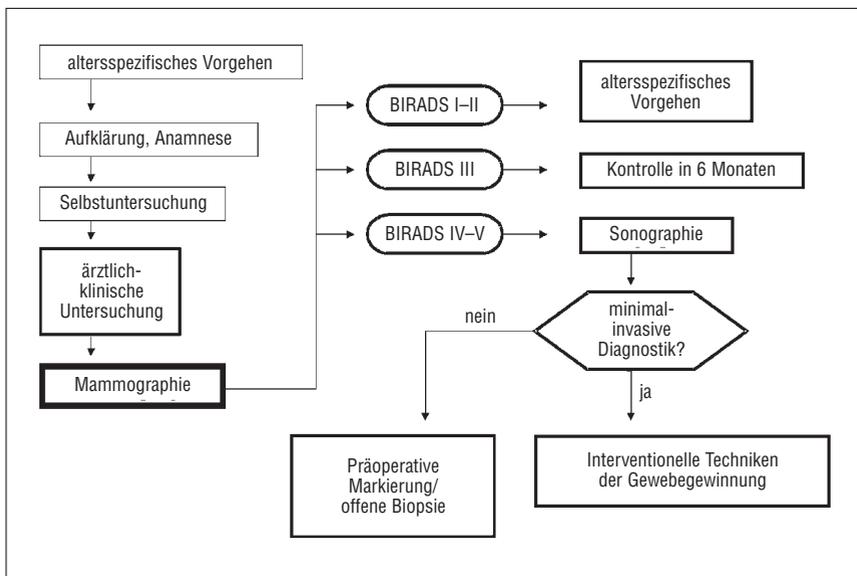


Abbildung 2. Algorithmus Mammographie.

Mammographische Untersuchungen sind bei asymptomatischen Frauen unter dem 40. Lebensjahr ohne Existenz bestehender Risikofaktoren nicht indiziert.

5.2.1.2 Beurteilung der Bildqualität in der Mammographie

Eine Beurteilung der Mammographie-Qualität durch Stichprobenprüfung ist ab 2003 gesetzlich vorgeschrieben gemäß § 135 Abs. 2 SGB V, Anlage 3 BMV/EKV. Die dort erläuterten Beurteilungskriterien entsprechen im Wesentlichen denen des nationalen englischen Screening-Programms (Quality assurance guidelines for radiographer (1997) NHSBSP Publikation No. 30) (192). Die im englischen Screening-Programm verwendeten Bewertungen, das sog. PGMI-System (P entspricht perfekt, G gut, M mäßig und I insuffizient), wurden in drei analoge Bewertungsstufen von der Bundesärztekammer aufgenommen (entsprechend § 135 Abs. übersetzt) (82): Stufe I = sehr gute oder gute Qualität, entsprechend P oder G, Stufe II entspricht M, Stufe III entspricht I.

Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)-Klassifikation

Die Befundbewertung erfolgt in fünf Stufen entsprechend der amerikanischen BIRADSTM-Klassifikation (16), wobei

I = unauffällig,

II = gutartig,

III = wahrscheinlich gutartig,

IV = verdächtig und

V = hoch malignitätsverdächtig
bedeutet.

Die Bewertung mit III hat eine kurzfristige (in der Regel 6-monatige) Kontrolluntersuchung zur Folge. Mammographische Befunde der Bewertungsstufe IV und V erfordern die histologische Abklärung nach erweiterter apparativer Diagnostik. Mammographisch detektierte Befunde können für eine endgültige Befundklassifikation nach BIRADS zusätzlich spezielle Aufnahmen bzw. Projektionen erforderlich machen. Hierzu gehören u.a. gerollte Aufnahmen, Spotkompressionen, Vergrößerungsaufnahmen etc. Die erweiterte Diagnostik bei Befunden BIRADS IV und V indiziert obligat eine Ultraschalldiagnostik. Eine MRT-Diagnostik bedarf der speziellen Indikationsstellung (81). Vorzugsweise ist eine Gewebentnahme durch perkutane interventionelle Techniken für die histologische Diagnostik durchzuführen.

5.2.1.3 Doppelbefundung

Eine Doppelbefundung ist bei Befunden BIRADS III, IV und V vorzusehen, aber auch bei unauffälligen Befunden einzurichten (26, 41, 55, 111, 237). Die European Guidelines empfehlen für Screening die unabhängige Doppelbefundung aller Befundklassen (BIRADS I–V) (316).

5.2.1.4 Gewährleistung der Zusatzdiagnostik (Ultraschall, Kernspintomographie)

Vor jeder Mammographie ist eine klinische Tastuntersuchung durchzuführen. Wird bei vormals asymptomatischen Frauen ein Befund erhoben, so ist entsprechend der symptomatischen Indikationsstellung der Einsatz der Methoden (Ultraschall, Mammographie, Kernspintomographie) zu wählen. 5–10% aller bereits tastbaren Läsionen sind in der Mammographie nicht sichtbar. Hierzu zählen: atypische Lokalisation und Tumoren mit spezifischer Morphologie (345).

Für asymptomatische Frauen mit einem mammographischem Befund BIRADS IV und V ist die sonographische Untersuchung obligat. Diese Befunde bedürfen der histopathologischen Befundbestätigung. Die Wahl der interventionellen Technik ist nach Vorliegen der kompletten Zusatzuntersuchungen vom Diagnostiker zu empfehlen. Vorzugsweise sollen ultrasonographische interventionelle Techniken (Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie) eingesetzt werden, bei ausschließlich mammographisch darstellbaren Befunden, insbesondere bei Mikrokalk, sind stereotaktische Interventionen einzusetzen. Vorzugsweise sind interventionelle Techniken bei Befunden BIRADS IV durchzuführen. Die offene Biopsie nach präoperativer Markierung ist dann einzusetzen, wenn eine histopathologische Befundsicherung durch interventionelle Methoden nicht durchführbar ist (s. Kapitel 5.1.3 und 5.2.3).

Eine kurzfristig innerhalb von 24 bis 48 Stunden durchzuführende Abklärungsdiagnostik (klinische Untersuchung, Mammographie, Sonographie, interventionelle Techniken) sollte möglich sein. Längstes tolerables Intervall zwischen Mammographie und zusätzlich erforderlicher interventioneller Diagnostik sollten fünf Arbeitstage sein. Im Sinne der Stressreduktion ist eine unangemessene Eile ebenso zu vermeiden wie eine Verzögerung der weitergehenden Abklärung.

5.2.1.5 Aufklärung, Befundmitteilung

Frauen sind über die Art und Weise der Durchführung, die Wirkungen, den Nutzen und die Risiken der mammographischen Untersuchung und die für eine Dokumentation notwendige Erfassung von personenbezogenen Daten aufzuklären, einschließlich der Weiterleitung zur zentralen Erhebung für das Tumorregister. Eine schriftliche Einwilligung zur Untersuchung und die Weitergabe von Untersuchungsergebnissen in Form von Arztbriefen an die betreuenden Kollegen sind notwendig. Jede Frau sollte zur persönlichen, beliebigen Verwendung eine Kopie der Befunde und Arztbriefe erhalten. Eine unterzeichnete Ablehnung, ohne Angaben von Gründen, ist möglich und ist auf dem gleichen Formblatt bereits vorzusehen. Informationsmaterial ist in schriftlicher Form jeder, an Früherkennungsmaßnahmen interessierten Frau zur Verfügung zu stellen. Neben der schriftlichen ist immer auch eine mündliche Information zu geben. Im unmittelbaren Anschluss an die Untersuchung ist der Befund durch den verantwortlichen bzw. untersuchenden Arzt oder Ärztin der Frau im Gespräch zu erläutern. Den Belastungen von Früherkennungsuntersuchungen im psychischen und physischen Bereich ist

durch besondere Zuwendung und problembewusste Betreuung zu begegnen. Bei Befunden, die eine weitergehende Diagnostik erforderlich machen, sind neben der ausführlichen Information auch die damit verbundene mögliche Zeitspanne der Ungewissheit zu erörtern und ggf. psychische Unterstützung und Hilfen anzubieten.

5.2.1.6 Dokumentationsqualität

Komplette Befunddokumentation einschließlich Inspektions- und Palpationsbefund.

Beim Einsatz von interventionellen Techniken einschließlich offener Biopsie nach präoperativer Markierung und Präparatkontrolle ist der histopathologische Befund mit den in der multimodalen Diagnostik erhobenen Befunden zu korrelieren. Entsprechend dem Algorithmus sind die Kontroll-Mammographie durchzuführen und der Befundbericht zu komplettieren. Bei Dissens ist, vorzugsweise nach multidisziplinärer Fallkonferenz, entsprechend dem Algorithmus vorzugehen.

5.2.1.7 Qualitätsanforderungen

- Mammographie bei asymptomatischen Frauen < 40 Jahren ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko ist nicht indiziert;
- Anteil der nach PGMI-Kriterien (bzw. Bewertung nach Prüfung entspr. § 135 Abs. 2) qualitativ akzeptablen Mammographien;
- Information und Aufklärung;
- Psychische Betreuung, Zeitintervall zwischen Mammographie und Abklärung.

5.2.2 Mammasonographie

5.2.2.1 Algorithmus (s. Abb. 3)

5.2.2.2 Indikation zur Mammasonographie

Als *Indikationen* für die Mammasonographie bei der Brustkrebs-Früherkennung können derzeit angesehen werden:

- Die weitere Abklärung klinisch okkulterer mammographischer Befunde BIRADS IV und V (glatt oder unscharf begrenzte Herdbefunde, umschriebene Asymmetrien).
- Die Unterstützung interventioneller Techniken in der Mammadiagnostik (minimal-invasive Diagnostik und präoperative Markierungen).
- Ergänzende Differenzialdiagnose mammographischer Herdbefunde, die teilweise oder auch vollständig durch mammographisch dichte Parenchymstrukturen überlagert werden.

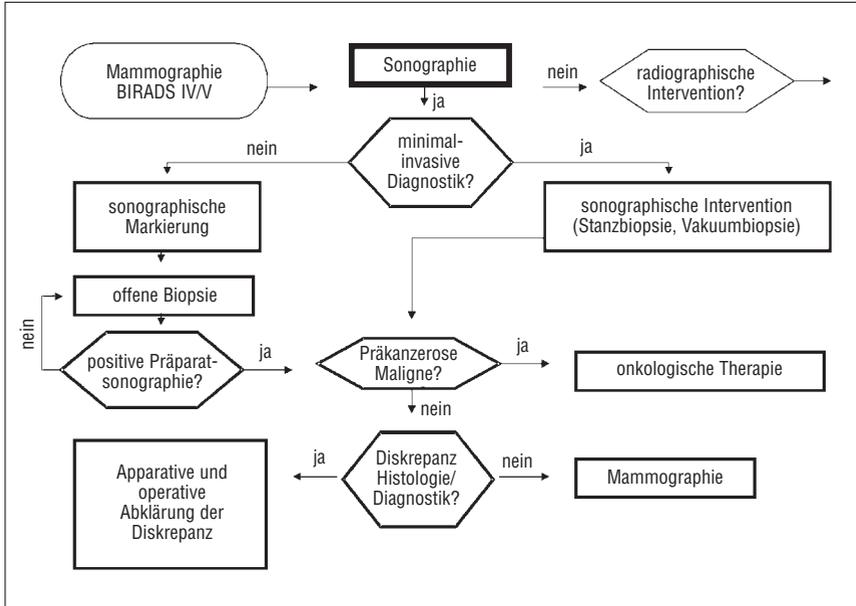


Abbildung 3. Algorithmus Mammasonographie.

5.2.2.3 Zeitraum der Verfügbarkeit

Die Mammasonographie sollte als indizierte Zusatzuntersuchung von mammo-graphischen Befunden BIRADS IV und V innerhalb eines Tages verfügbar sein.

5.2.2.4 Standardisierter Untersuchungsablauf

Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae unter Einbeziehung der Axilla.

Zur Positionierung empfiehlt sich die Rückenlage mit hinter dem Kopf ver-schränkten Armen, im Bedarfsfall zur besseren Beurteilbarkeit der äußeren Qua-dranten eine alternierende Halbseitenlage oder eine Unterpolsterung mittels Keil. Bei dieser Positionierung spannt sich die Brust optimal auf der Thoraxwand aus, was eine ungewünschte Mobilität des Organs während der Untersuchung sowie auch dessen Schichtdicke reduziert. Eine Untersuchung bei stehender oder sitzen-der Patientin ist als Standarduntersuchung nicht geeignet. Die Schallkopfhaltung sollte stets senkrecht zur Haut und Faszie ausgerichtet sein.

Die Ankopplung hat komplett über die gesamte Schallfeldbreite mit adäquatem Auflagedruck zu erfolgen, um die Bindegewebsstrukturen weitgehend abzu-

flachen. Ein zu großer Ankopplungsdruck ist zu vermeiden, um Herdbefunde nicht aus der Schallebene herauszudrücken. Andererseits ist eine wohl dosierte Kompression vonnöten, um Artefakte (Schallschatten) zu vermeiden.

Der Bildausschnitt soll die Bildschirmbreite maximal ausnutzen, wobei die Faszie als schallkopferne Begrenzung des Organs noch eindeutig identifizierbar sein muss.

Es ist eine gleichmäßige Fokussierung zwischen Kutis und Faszie anzustreben, u. U. unter Benutzung eines Mehrfachfokus.

Bei der Untersuchungstechnik ist auf überlappende Schnittebenen zu achten, so dass eine lückenlose Durchuntersuchung der gesamten Brust gewährleistet ist (s. Tab. X). Zur Verfügung stehen alternativ die Methoden antiradiär/radiär und parasagittal/transversal – mäanderförmig.

Die Schnittebene soll sowohl bei der Dokumentation eines unauffälligen Schnittbildes als auch bei der Darstellung von Herdbefunden eindeutig reproduzierbar sein. Hierzu empfiehlt sich der Einsatz so genannter Bodymarker mit entsprechend einjustierten Pfeilen oder Balken.

5.2.2.5 Kriterien für die Befundbeurteilung nach der Fünferklassifikation

Die zusammenfassende *Dignitätseinstufung* erfolgt nach der Fünferklassifikation:

- Klasse I: unauffällig
- Klasse II: benigne erscheinende Befunde (z. B. Zysten)
- Klasse III: solid erscheinende Befunde, die ausschließlich Benignitätskriterien zeigen oder sich in Verlaufskontrollen als unverändert erweisen¹
- Klasse IV: abklärungsbedürftig¹
- Klasse V: malignitätsverdächtig²

Die Dignitätseinstufung sollte auf jeden Fall durch eine Empfehlung zum weiteren Prozedere ergänzt werden unter Spezifizierung von Kontrollintervallen oder evtl. notwendiger weiterer diagnostischer oder invasiver Maßnahmen.

5.2.2.6 Zeitrahmen zur Durchführung interventioneller Techniken

Die Durchführung interventioneller Techniken (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, präoperative Markierung und Präparatsonographie) sollte als Zusatzuntersuchung einen Zeitrahmen von fünf Arbeitstagen nicht unterschreiten.

¹ Ein Befund der Klasse IV kann ebenso nach einer Stanzbiopsie oder entsprechenden Verlaufskontrollen nach III umgruppiert werden, wie ein Befund der Klasse III durch den Nachweis von Strukturveränderungen im Rahmen von Verlaufskontrollen nach IV umgruppiert werden muss.

² Ein Befund der Klasse V kann nicht durch ein unspezifisches Stanzbiopsieergebnis entkräftet werden, sondern erzwingt in einem solchen Fall eine offene Biopsie zur definitiven Klärung.

Tabelle X. Orientierung im mammasonographischen Bild.

| Vorgehensweise | Bildrand | Patientenseite |
|------------------|-----------------------------|--------------------------|
| parasagittal | links | kranial |
| | rechts | kaudal |
| transversal | links | rechts |
| | rechts | links |
| duktusorientiert | Mamille am linken Bildrand | äußere Quadranten links |
| | Mamille am rechten Bildrand | innere Quadranten rechts |
| | | innere Quadranten links |
| | | äußere Quadranten rechts |

5.2.2.7 Dokumentationsqualität

Die *Bilddokumentation eines unauffälligen Befundes* soll mindestens einen repräsentativen Drüsenkörperanschnitt jeder Mamma unter Einbeziehung der Mamillenregion wiedergeben. Bei Mituntersuchung der Axilla ist auch hierüber ein Bilddokument anzufertigen.

Bei der *Bilddokumentation eines Herdbefundes* muss zur reproduzierbaren Lokalisation:

- die Brustseite angegeben werden (rechts/links),
- nach der Zifferblattmethode (Analoguhr) die „Uhrzeit“ angegeben werden, bei der der Befund von der Mamille aus zu finden ist,
- die Entfernung zwischen dem Zentrum der Mamille und dem mamillennahen Befundrand in mm oder cm beziffert werden,
- die Tiefe von der Kutis zum kutisnahen Befundrand in mm oder cm gemessen werden.

Die *Größe* des Befundes soll in zwei senkrecht zueinander stehenden Schallebenen mit drei Durchmessern angegeben werden. Zusätzlich empfiehlt sich die Angabe der Tumorthauptachse, insbesondere dann, wenn diese nicht einer der drei vorbeschriebenen Ebenen entspricht (z. B. Tumorthauptachse in duktusorientierter Richtung, wenn zuvor parasagittal/transversal untersucht wurde). Neben den rein metrischen Angaben hat noch eine Konkretisierung des Messobjektes zu erfolgen (z.B. nur hyporeflektiver Herd oder aber hyporeflektiver Herdkern einschließlich hyperreflektivem Randsaum).

Bei der Beschreibung der *Sonomorphologie* eines Befundes werden zu folgenden Punkten Stellungnahmen erwartet:

- Echoverhalten im Vergleich zur Umgebung: a-, hypo-, iso-, hyperreflektiv
- Form: rund, oval, komplex
- Kontur: glatt, gelappt, unregelmäßig
- Berandung: scharf, unscharf
- Binnenstruktur: homogen, inhomogen

- Komprimierbarkeit: gut, gering, fehlend
- Schallfortleitung: abgeschwächt, indifferent, verstärkt
- Satelliten, Zweitherde, kontralaterale Herde
- axilläre Lymphknoten: verfettet, indifferent, suspekt

5.2.2.8 Qualitätsanforderungen

- Verfügbarkeit als indizierte *Zusatzuntersuchung* bei mammographischen Befunden entsprechend *BIRADS IV und V* innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens: ~ 1 Arbeitstages
- Befundbeurteilung nach einer BIRADS-analogen *Fünferklassifikation*
- Verfügbarkeit zusätzlicher interventioneller Maßnahmen innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens: ≤ 5 Arbeitstage

5.2.3 Interventionelle Techniken

Diagnosesicherung zur Therapieplanung sowie zum Karzinomausschluss bei Läsionen der Klassifikation nach BIRADS IV und V. Als Methode stehen die Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder die offene Biopsie mit und ohne Markierung zur Verfügung. Die Methode ist je nach Fragestellung und hierfür benötigter Treffsicherheit, in Abhängigkeit der vom Diagnostiker selbst erreichbaren Treffsicherheit zu wählen.

5.2.3.1 Algorithmus (s. Abb. 4)

5.2.3.2 Perkutane Biopsie

5.2.3.2.1 Definition

Diagnosesicherung zur Therapieplanung sowie zum Karzinomausschluss bei Läsionen der Klassifikation nach BIRADS IV und V. Das Ziel ist die präoperative bzw. prätherapeutische histopathologische Sicherung der Diagnose zur Reduktion der Häufigkeit offener Biopsien, insbesondere bei benignem histopathologischem Befundergebnis (einschränkend ist die informierte Entscheidung der Patientin zur offenen Biopsie zu respektieren). Der Diagnostiker hat die Aufgabe, durch die Kooperation mit der apparativen Basisdiagnostik, der Pathologie und dem Operateur die pathohistologische Enddiagnose in qualifizierter Form zu gewährleisten.

5.2.3.2.2 Methodenwahl

Die Entscheidung zur Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie hängt von der Fragestellung ab und der in diesem Zusammenhang angestrebten Treffsicherheit. Für die präoperative Verifikation eines Karzinoms bei hochverdächtigen Läsionen

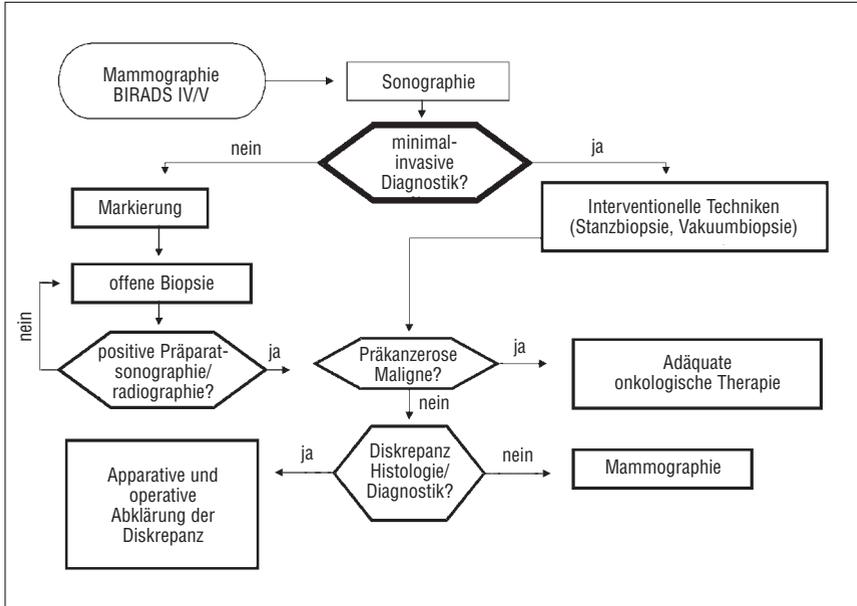


Abbildung 4. Algorithmus interventionelle Techniken und präoperative Drahtmarkierung.

(BIRADS V) ist z.B. nicht unbedingt höchste Sensitivität nötig, da auch bei negativem Ergebnis der perkutanen Biopsie eine Operation oder Rebiopsie erfolgen würde. Die Methodenwahl erfolgt auch, je nach selbst erreichter Treffsicherheit, entsprechend sorgfältiger Dokumentation und Nachkontrolle.

Steuerung mittels:

- stereotaktischer Mammographie (digital)
- Ultraschall
- MRT (*nur* bei hoher Expertise)

Kriterien der Methodenauswahl:

- Der Befund muss mit der gewählten Methode eindeutig identifizierbar sein.
- Der Einstichkanal sollte einen ggf. vorzusehenden offen-operativen Zugangsweg berücksichtigen.
- Nach Möglichkeit soll die kostengünstigste Methode gewählt werden.
- Vorzugsweise Vakuumbiopsie bei Läsionen BIRADS IV.
- Wichtigstes Ziel ist aber die verlässliche Gewinnung des abzuklärenden Gewebes.

5.2.3.2.3 Indikationen und Kontraindikationen

Indikation:

Diagnosesicherung zur Therapieplanung sowie zum Karzinomausschluss bei Läsionen d. Kl. IV und V nach BIRADS. (Für Läsionen der BIRADS-Kategorie III werden 6-monatige Kontrolluntersuchungen empfohlen.)

Kontraindikationen:

- Kontraindikationen gegen verwendete Medikation (z.B. Lokalanästhetika)
- schwere Gerinnungsstörungen (relativ: abzuwägen mit OP-Risiko)

Bedingte Kontraindikation:

- Architekturstörungen (= „Verdacht auf radiäre Narbe“)
- hautnahe Befunde

5.2.3.2.4 Gewebsentnahme unter stereotaktischer oder sonographischer Steuerung

Stanzbiopsie: Entnahme von

- bei Herdbefunden ≥ 5 Stanzen ≤ 14 -Gauge (≥ 2 mm \varnothing) Entnahmefenster 15–23 mm Länge
- bei geeignetem Mikrokalk 5–20 Stanzen ≤ 14 -Gauge (≥ 2 mm \varnothing) Entnahmefenster 15–23 mm Länge
 - vorzugsweise Vakuumbiopsie bei BIRADS IV
 - bei Mikrokalk Präparatradiogramm erforderlich
 - Mammographie in 2 Ebenen nach Entnahme

Vakuumbiopsie: Vorgehen und Qualitätssicherung entsprechend dem Konsensus: Interdisziplinärer Konsensus zur Anwendung und Technik der stereotaktischen Vakuumbiopsie (190). Hier sind bei der Durchführung der Vakuumbiopsie folgende Punkte zu berücksichtigen:

- a) Vor Beginn der Vakuumbiopsie soll neben der cc-Aufnahme eine streng seitliche mediolaterale oder lateromediale Mammographie zur exakten räumlichen Orientierung vorliegen.
- b) Wahl eines Zuganges, der (im Falle von Malignität) eine Exzision des Stanzkanals erlaubt und die operativen therapeutischen Optionen nach Möglichkeit nicht einschränkt (ggf. Abstimmung mit dem Operateur im interdisziplinären Team).
- c) Dokumentation des Zugangsweges (z.B. kraniokaudal, mediolateral, lateromedial, schräg 30°, 45°, 60°) und des „stroke margin“ (soweit nicht bereits auf dem Laserfilm dokumentiert).
Durch Vergleich mit der jeweils orthogonalen zweiten Mammographieebene ist die stereotaktische Tiefenberechnung gegenzuchecken. Die niedergelegten Werte sind des Weiteren hilfreich für eine eventuell spätere stereotaktische Drahtlokalisierung vor Nachexzision.
- d) Vakuumbiopsien sollen prinzipiell mit 11 G Nadeldicke, ggf. auch mit dickeren Nadeln durchgeführt werden.

- e) Die mittlere Zahl der entnommenen Biopsiezylinder soll 20 bei 11 G Nadel-
dicke (bzw. bei Verwendung dickerer ein diesem entsprechendes Volumen)
nicht unterschreiten.
- f) *Das Ziel* ist die weitestgehende diagnostische Entfernung kleiner Befunde.
Die diagnostische Vakuumbiopsie ist prinzipiell nicht als therapeutisches Ver-
fahren im Falle von invasiven und nicht-invasiven Karzinomen oder Ver-
änderungen im Sinne einer ADH (atypische duktale Hyperplasie) anzusehen.
In diesen Fällen ist prinzipiell eine chirurgische Nachexzision mit therapeu-
tischer Zielsetzung notwendig.
- g) Folgende Dokumentationen werden als notwendig erachtet:
 - Nativbilder (+ 15°, – 15°, ggf. 0°)
 - „zwei pre-fire“-Bilder (mit unterschiedlicher Röhrenangulierung)
 - zwei „post-fire“-Bilder (mit unterschiedlicher Röhrenangulierung)
 - zwei Bilder der Exzisionshöhle nach Entfernung der Nadel (mit unterschied-
licher Röhrenangulierung)
- h) Nach der Vakuumbiopsie ist eine Präparatradiographie in Vergrößerungstech-
nik durchzuführen und dem Pathologen bei Versendung der Präparate bei-
zulegen.
- i) Nach Beendigung der Vakuumbiopsie (spätestens aber am folgenden Arbeits-
tag) ist eine ergänzende Mammographie in zwei orthogonalen Ebenen zu
erstellen, die sowohl die korrekte Entnahmetiefe nochmals bestätigt, als auch –
im Fall von Malignität – die präoperative Drahtmarkierung vor Nachexzision
unterstützen kann.

5.2.3.2.5 Dokumentation für stereotaktische oder sonographische Steuerung

Generelle Befunddokumentation:

- Beschreibung des Vorgehens (Skizze); Angabe von Kompressionsebene/Win-
kel, Zugang (von medial, lateral, kranial, kaudal), Distanz der Nadel zur Film-
ebene „stroke margin“-Kompressionsdicke
- Bericht über evtl. Komplikationen
- Stellungnahme, ob Entnahme repräsentativ
- Therapieempfehlung unter Berücksichtigung des Ergebnisses (nach Rück-
sprache/interdisziplinäre Konferenz mit Pathologen, und unter Berücksichti-
gung der eigenen Treffsicherheit)
- Mammographie in 2 Ebenen nach Entnahme

Dokumentation von:

- Stereotaxieaufnahmen (aus 2 Winkeln) ohne Nadel
- Stereotaxieaufnahmen (aus 2 Winkeln) Nadel vor Befund
- Stereotaxieaufnahmen (aus 2 Winkeln) Nadel im Befund
- Mammographie in 2 orthogonalen Ebenen nach Entnahme

Dokumentation und Evaluation:

- Statistische Erfassung aller perkutanen Biopsieergebnisse

- Nachkontrolle der eigenen Biopsieergebnisse nach 6 und 24 Monaten (Die Kontrollmammographien sollten nach Möglichkeit am selben Institut durchgeführt werden.)
- Interdisziplinäres Konsil für die Besprechung aller unklaren oder diskrepanten Befunde zwingend erforderlich

5.2.3.3 Markierung nicht-tastbarer Befunde

5.2.3.3.1 Definition

Präoperative Markierung eines nicht-tastbaren Befundes mit Hilfe eines Markierungsdrahtes. Farbmarkierungslösungen oder einfache Nadelmarkierungen sollten nur bei begründeten Ausnahmen angewandt werden.

Steuerung mittels:

- a) 2-Ebenen-Mammographie
- b) stereotaktischer Mammographie
- c) Ultraschall
- d) MRT oder CT bei Befunden, die nur mit KM-MRT (KM-CT) sicher zu erkennen sind

5.2.3.3.2 Indikation und Kontraindikation

Indikation: Markierung jedes nicht-tastbaren Befundes vor Operation.

Kontraindikation:

- keine absoluten Kontraindikationen;
- bei Markierung intraduktaler Raumforderungen müssen Kontraindikationen für Röntgenkontrastmittel beachtet werden.

5.2.3.3.3 Methodenwahl

- Der Befund muss mit dieser Methode eindeutig identifizierbar sein.
- Der Einstichkanal sollte möglichst gut dem vorgesehenen operativen Zugangsweg entsprechen.
- Bei sonographischem Korrelat zum mammographischen Befund ist die sonographische Markierung mit anschließender mammographischer Lagedemonstration durchzuführen (Begründung: Reduktion der benötigten mammographischen Aufnahmen, dadurch 1. Kostenreduktion, 2. Strahlenexposition).

5.2.3.3.4 Ergebnis der Markierung

- Befund soll penetriert sein, Draht soll Herd um weniger als 2 cm überragen.
- Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, muss die Entfernung zw. Draht und Herdrand < 1 cm sein.

5.2.3.3.5 Dokumentation der Markierung

Dokumentation:

- a) Mammographie nach Markierung in 2 orthogonalen Ebenen, bei allen mammographisch sichtbaren nicht-tastbaren Befunden (ggf. sonographische Bilddokumentation)
 - b) Befund mit exakter Erläuterung der Drahtlage zum Befund (ggf. Skizze)
 - c) Dokumentation von Komplikationen
- a) und b) müssen an den Operateur weitergeleitet werden.

5.2.3.3.6 Ergebnis der Präparatradiographie (ggf. zusätzlich Präparatsonographie)

- Eine Präparatradiographie ist bei *allen* nicht-tastbaren mammographisch sichtbaren Herden sowie bei allen Mikrokalk enthaltenden Läsionen durchzuführen.
- Durchführung: mit Kompression und bei Mikrokalk mit Kompression und Vergrößerung.
- Präparatradiographie der Blöcke bei Bedarf.
- Eine Präparatsonographie kann zusätzlich bei sonographischer Markierung erfolgen (insbesondere ist dadurch eine rasche intraoperative Befundmitteilung möglich).

5.2.3.3.7 Dokumentation der Präparatradiographie (ggf. Präparatsonographie)

- Befund mit Stellungnahme,
- ob Befund (a)
 - sicher enthalten und vollständig
 - sicher enthalten und fraglich vollständig
 - sicher enthalten und unvollständig
- Befund (b) sicher nicht enthalten
- Befund (c) unsicher.

Der Befundbericht muss an den Operateur intraoperativ mündlich und postoperativ schriftlich sowie schriftlich dem Pathologen mit dem Gewebsmaterial zugeleitet werden.

5.2.3.3.8 Resultatüberwachung Markierung

- Dokumentation der Histologie
- Stellungnahme, ob repräsentativ
- falls nicht, Veranlassung weiterer Abklärung postoperativ innerhalb von 14 Tagen: 2-Ebenen-Mammographie/stereotaktische Mammographie/Re-Operation
- Fallbesprechung

5.2.4 Operatives Vorgehen, offene Biopsie

5.2.4.1 Algorithmus

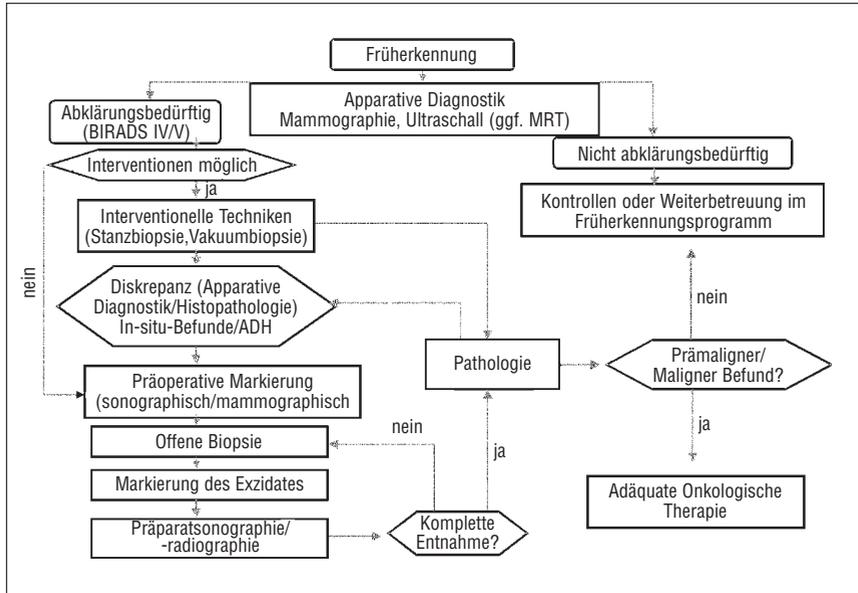


Abbildung 5. Algorithmus offene Biopsie.

5.2.4.2 Qualitätsanforderungen

- Offene Biopsie nur, wenn eine interventionelle Abklärung nicht möglich ist, oder aber das pathohistologische Ergebnis der interventionellen Abklärung dies erfordert
- Präoperative Drahtmarkierung und Sicherung der Entnahme durch Präparatradiographie und/oder Präparatsonographie
- Die Hautinzision sollte dem abzuklärenden Befund möglichst angenähert sein, bevorzugt bogenförmige Schnittführung, onko-plastische Techniken falls erforderlich
- Keine Gewebsuntertunnelung
- Keine Schnellschnittuntersuchung von nicht-palpablen Befunden
- Schnellschnittuntersuchungen nur bei palpablen Befunden, größer als 1 cm und bei intraoperativer Konsequenz
- Keine Inzision am entnommenen Gewebematerial durch den Operateur
- Eindeutige topographische Markierung der Gewebeproben nach einem örtlich vorgegebenen Protokoll in Zusammenarbeit mit dem Pathologen

- Ggf. vorläufiger intraoperativer Befundbericht zur Entfernung der Läsion, bei möglichst Kompletterentfernung bei Erstoperation
- Perioperative Antibiotikaphylaxe

5.2.5 Mammaphathologie

Die Qualitätssicherung der Mammaphathologie orientiert sich an international anerkannten Publikationen und Protokollen, unter anderem an den „Quality Assurance Guidelines for Pathology in Mammography Screening“ (125, 126) der „European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening“ (139), den „Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), UK (292), sowie an der Monographie „Histopathology Reporting“ von *D.C. Allen* (14) und weiteren Schriften zu diesem Thema (115, 150, 383, 411). Dieser Abschnitt stellt die relevanten Teilaspekte für die Brustkrebs-Früherkennung aus der „Anleitung Mammaphathologie“ dar. Im Anhang sind das systematische Vorgehen bei der pathomorphologischen Begutachtung sowie Klassifikationen und Graduierungssysteme im Detail dargestellt.

5.2.5.1 Algorithmus

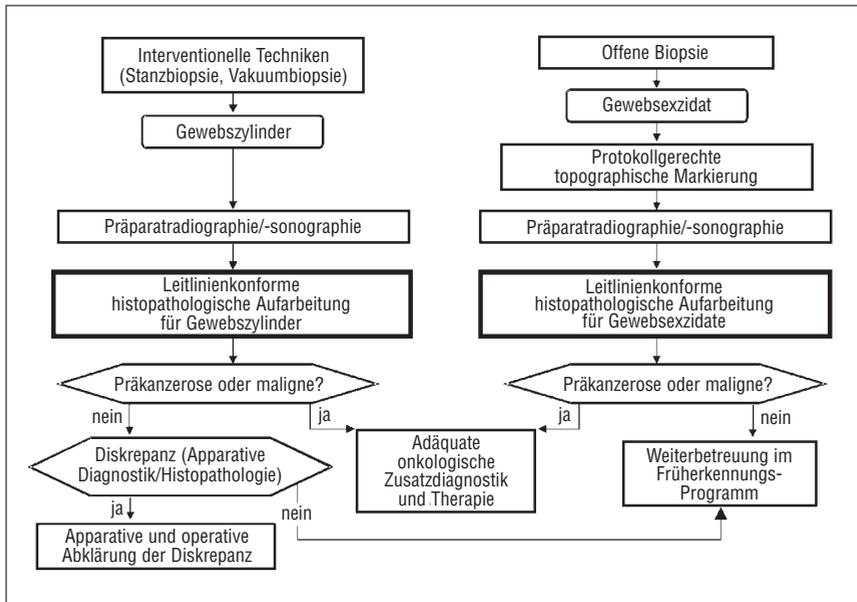


Abbildung 6. Algorithmus Pathologie.

5.2.5.2 Allgemeine Voraussetzungen

Eine gut organisierte Kooperation zwischen allen beteiligten Disziplinen ist Grundlage für eine qualifizierte pathomorphologische Diagnostik. Für eine qualitätsgesicherte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- und Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind.

- Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.
- Die Exzisate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z.B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Anhang 10.5 Anlage 6.7: Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z.B. für wissenschaftliche Untersuchungen), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorheterogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.

5.2.5.3 Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung: Anzahl, maximale Größe der Stanzzyylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Gesamtgewicht, Farbe, Konsistenz).

Gewebseinbettung: Vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben.

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Schnittstufen
- Spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER-2/neu) nur bei gezieltem Auftrag

Begutachtung: Dokumentiert werden die Angaben wie im Abschnitt 5.2.5.9. – Dokumentation unter Berücksichtigung der Qualitätsindikatoren –, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 10.5 Anlage 6.7: Formblatt 2).

Anmerkungen: Im Rahmen von Stanzbiopsien *Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden* in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder *Gefäßinvasion* schwierig.

Auf die *Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung* ist hinzuweisen bei:

- fehlendem morphologischen Korrelat für den Befund der Bildgebung;
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z. B. Feststellung einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der

eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist).

Zusätzlich kann eine *Klassifikation der pathomorphologischen Befunde* in fünf Kategorien (B1–B5) vorgenommen werden. Dieses Beurteilungsschema, das von der E. C. Working Group on Breast Screening Pathology (125) und der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) (292), Großbritannien, empfohlen wird, ist an zytologische Klassifikationsschemata angelehnt. Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer“ der NHSBSP verwiesen, die im Internet unter <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/qa-08.html> verfügbar sind.

B1: Nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe

B2: Benigne

u.a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis

B3: Benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial

u.a. atypische intraduktale Epithelproliferationen, bei denen eine definitive Festlegung an der perkutanen Biopsie nicht möglich ist (z. B. atypische dukta-
le Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); atypische lobuläre Hyperplasie und LCIS; papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS; gegebenenfalls auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor

B4: Malignitätsverdächtig

z.B. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (s.a. Kategorie B3)

B5: Maligne

z.B. DCIS, invasive Karzinome, maligne Lymphome

5.2.5.4 Exzisionsbiopsie

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (sofern nicht mitgeteilt, dass ausschließlich diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzisate nach präoperativer Lokalisation eines nicht-tastbaren Befundes mittels Markierungsdraht (Steuerung mittels Mammographie, Sonographie oder MRT);
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen eines tastbaren Befundes.

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Gesamte eingegangene Gewebeprobe:
 - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
 - Eingeschnitten/nicht eingeschnitten
 - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
 - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
 - Ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes

Palpabler Tumor:

- Größe (3 Dimensionen)
- Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
- Ggf. Korrelation zu Markierungdraht/Präparatradiographie
- Minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
- Weitere auffällige Befunde

Präparation:

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderen geeigneten Materialien zur Beurteilung der Schnittländer.
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte in ca. 5 mm Abstand von einem Ende des Präparates zum anderen: Bei entsprechender topographischer Markierung nach der Mamille orientiert (107), sonst senkrecht zur Längsachse des Präparates.

Gewebsentnahmen dienen Aussagen zu:

- Nicht-tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- Weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- Speziellen Fragestellungen (Hormonrezeptorbestimmung etc.)

Anmerkung: Zahl der Gewebelöcke abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z. B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

Nicht-tastbarer Befund

- Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung, der Resektionsränder sowie von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes.
- Orientierung der Gewebentnahme (wie auch beim Nachweis eines DCIS im Schnellschnitt), um gegebenenfalls Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie (evtl. auch zusätzliche Präparatradiographie) und Anfertigung einer Photokopie. Eintrag der Gewebentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Photokopie.
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (s. Anhang 10.5 Abb. 1).

5.2.5.5 Abklärung von Mikrokalk

- Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren (Präparatradiographie erforderlich).
- Bei fehlendem Nachweis von Mikrokalk in den initialen Schnitten: Weitere Schnittstufen, evtl. Untersuchung im polarisierten Licht zum Nachweis von Kalziumoxalat (Weddelit) oder Spezialfärbungen (Kossa); gegebenfalls auch Radiographie der Paraffinblöcke oder des noch nicht eingebetteten, restlichen Gewebes.
- Bei Nachweis von Mikrokalk: Angabe der Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung, Klassifikation als „lamellärer“ (psammomatöser, korpuskulärer) Mikrokalk und/oder als „amorpher“ (granulär-dystropher) Mikrokalk.

5.2.5.6 Schnellschnittuntersuchungen

Die Indikation für eine Schnellschnittuntersuchung ist äußerst selten gegeben und ist dann auch Ausgangspunkt für weitere intraoperative Konsequenzen.

Voraussetzungen für einen Schnellschnitt sind:

- Die Läsion ist durch Palpation sicher identifizierbar.
- Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen ≥ 10 mm), um noch ausreichend Gewebe für die primäre Fixation und Einbettung zur Verfügung zu haben.

Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, ist nicht empfehlenswert.

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (In-situ- oder invasive Karzinome)
- Größe eines Tumors
- Möglicherweise Erkennung multipler Tumorherde

5.2.5.7 Histologisches Grading invasiver Karzinome (s. Tab. XI)

- Histologisches Grading aller invasiver Mammakarzinome nach Modifikation des von *Bloom* und *Richardson* vorgeschlagenen Gradings entsprechend *Elston* und *Ellis* (128) (vgl. Tab. XI).
- Ausnahme: Fälle, in denen Beurteilung der Kriterien nicht möglich (z.B. schlechte Konservierung der Probe, zu wenig Tumormaterial).

Tabelle XI. Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (128).

| Merkmale | Kriterien | Scorewerte | |
|-------------------------|-----------------|------------|------------------------|
| Tubulusausbildung | > 75% | 1 | |
| | 10–75% | 2 | |
| | < 10% | 3 | |
| Kernpolymorphie | Gering | 1 | |
| | Mittelgradig | 2 | |
| | Stark | 3 | |
| Mitoserate ^a | 0–5/10 HPF | 1 | |
| | 6–11/10 HPF | 2 | |
| | ≥ 12/10 HPF | 3 | |
| Summenscore: | | 3–9 | |
| Summenscore | Malignitätsgrad | G-Gruppe | Definition |
| 3, 4, 5 | gering | G1 | gut differenziert |
| 6, 7 | mäßig | G2 | mäßig differenziert |
| 8, 9 | hoch | G3 | schlecht differenziert |

^a HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße entsprechend (128).

- Bei der Quantifizierung der Mitoserate Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße.
(Die in Tabelle XI angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus).

5.2.5.8 Hormonrezeptorstatus

- Bei invasivem Mammakarzinom in der Primärdiagnostik derzeit lediglich Bestimmung des Hormonrezeptorstatus obligat; mittlerweile überwiegend mittels Immunhistochemie.
- Optimale Voraussetzung für Immunhistochemie: Primär in neutral gepuffertem Formalin fixiertes Tumorgewebe.
- Auswertung immunhistologischer Resultate semiquantitativ: Stets Angabe des Anteils der positiven Zellkerne für den Östrogen- wie den Progesteronrezeptor.
- Grenzwert-Definition derzeit in Diskussion:
Gemäß *St. Gallen-Konsens* 2001 (171) Wertung als Hormonrezeptor-negativ (kein Ansprechen auf endokrine Therapie), wenn Kernanfärbbarkeit sowohl für den Östrogenrezeptor (ER) als auch für den Progesteronrezeptor (PgR) völlig fehlt; Wertung als Hormonrezeptor-positiv (Ansprechen auf endokrine Thera-

- pie), wenn mehr als 10% der Tumorzellkerne für ER und/oder PgR positiv reagieren. Allerdings Ansprechbarkeit auf eine endokrine Therapie auch bei Tumoren mit 1–10% ER- und/oder PgR-positiven Kernen nachgewiesen (183).
- Zusätzlich Empfehlung der Angabe des in Deutschland üblichen immunreaktiven Scores (IRS) nach *Remmele* und *Stegner* (335) (vgl. Tab. XII).

Tabelle XII. Immunreaktiver Score (IRS); nach (335).

| Prozentsatz positiver Zellkerne | | × Färbeintensität | | = IRS |
|---------------------------------|----------|------------------------|----------|-------------|
| Keine positiven Kerne | 0 Punkte | Keine Farbreaktion | 0 Punkte | 0–12 Punkte |
| < 10% positive Kerne | 1 Punkt | Schwache Färbereaktion | 1 Punkt | |
| 10–50% positive Kerne | 2 Punkte | Mäßige Färbereaktion | 2 Punkte | |
| 51–80% positive Kerne | 3 Punkte | Starke Färbereaktion | 3 Punkte | |
| > 80% positive Kerne | 4 Punkte | | | |

5.2.5.9 Dokumentation

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Anhang 10.5, Anlage 6.7: Formblatt Pathologie 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- Verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme

Weitere klinische Informationen:

- Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z.B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
- Art der Entnahme (z.B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)
- Klinischer/mammographischer Befund (z. B. Befund palpabel/nicht-palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparatradiographie)
- Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte (z. B. Familienanamnese, Mamillensekretion, Vorbiopsie der Mamma mit Ergebnis, bekannte Kollagenose bzw. Vaskulitis, Schwangerschaft oder Laktation, Stoffwechselerkrankungen)

Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung:

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung:

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anhang 10.5, Anlage 6.7: Formblatt 2):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Wesentliche pathologische Veränderungen (z.B. invasives Karzinom, nicht-invasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, duktale Hyperplasie, fibröz-zystische Mastopathie, Mastitis; siehe Anhang 10.5, Abschnitte 6.1 und 6.2).

Karzinom:

- Histologischer Typ (s. Anhang 10.5, Abschnitt 6.2)
- Grading (für invasive Karzinome und DCIS; s. Anhang 10.5, Abschnitte 6.3 und 6.5)
- Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS
- Tumorgröße¹ (bei reinen nicht-invasiven Karzinomen: Größenangabe nur bei DCIS; bei invasiven Karzinomen mit einer intraduktalen Komponente, die sich mehr als 1 mm über die infiltrierende Komponente hin ausdehnt: Zusätzlich Angabe der Gesamttumorgröße)
- Ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)¹
- Resektionsrand-Status¹ (für invasive Karzinome und DCIS):
 - Tumor unmittelbar am Resektionsrand
 - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
- Peritumorale Gefäßinvasion
- pTNM-Klassifikation¹ (390) (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)
- Spezielle Zusatzuntersuchungen
 - Hormonrezeptor-Status
 - Gegebenenfalls andere (z.B. HER-2/neu-Status)

Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation, Klassifikation als „lamellärer“ (psammomatöser, korpuskulärer) Kalk und/oder „amorph“ (granulär-dystroph)

Kommentare:

- Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnittbefund
- Bezug zu klinisch/radiologischen Befunden (v.a. Mikrokalzifikationen: z. B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
- Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)

¹ wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

Anmerkungen: – Bei geplantem brusterhaltenden Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer *extensiven intraduktalen Komponente (EIC)* (nach (354): intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25% der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus) und eines *invasiven duktales Karzinoms mit prädominierender intraduktaler Komponente (PIC)* (nach (418): invasives duktales Karzinom mit Verhältnis intraduktalem zu invasivem Tumoranteil 4:1).

– Bei *Ausdehnung der intraduktalen Komponente über Grenze des invasiven Karzinoms* hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm.

– Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe *Multifokalität* und *Multizentrität* vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:

- Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach *Faverly et al.* (144) bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.
- Multizentrität (synonym: „Tumorausdehnung multipel“ nach EU-Leitlinie (126)): Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

5.3 Ergebnisqualität

Hierbei sind zu unterscheiden die Ergebnisqualität in den Teilbereichen der Diagnosekette und die Abbildung der Ergebnisqualität im diagnostischen Gesamtkomplex des Brustkrebs-Früherkennungsprogramms. Bereits in den Europäischen Leitlinien ist niedergelegt, dass die Senkung der Mortalität durch die Brustkrebs-Früherkennung ein ungeeigneter Qualitätsparameter ist. Dies wird auch bestätigt durch die Cochrane-Analysen, die kürzlich von *Gøtzsche* und *Olsen* publiziert wurden (174): Die Mortalität ist letztendlich nicht ausschließlich der Endpunkt einer wirksamen Früherkennung, sondern das Ergebnis der Funktionsfähigkeit einer qualitätsgesicherten diagnostischen und therapeutischen Versorgungskette einschließlich der Nachsorge. So wurde bereits in den Europäischen Leitlinien vorgeschlagen, Surrogat-Parameter zu wählen, die sich auf den Beginn der Versorgungskette konzentrieren und somit kurzfristig eine bessere Aussage zur Effizienz eines Früherkennungsprogrammes erlauben. Somit sind drei Aussagen bei der Analyse der Ergebnisqualität zu berücksichtigen:

1. Ergebnisqualität in den Arbeits-Teilbereichen der Diagnosekette = Qualitätsindikatoren der *Kategorie 1*
2. Ergebnisqualität der Schnittstellen = Qualitätsindikatoren der *Kategorie 2*
3. Ergebnisqualität der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung insgesamt = „Surrogat-Auxiliar- oder Intermediär-Parameter“

5.3.1 Qualitätsindikatoren Kategorie 1: Ergebnisqualität der Teilbereiche

5.3.1.1 Mammographie (s. Tab. XIII)

Tabelle XIII. Qualitätsindikatoren Mammographie.

| | |
|---|--------|
| Anteil der Frauen < 40 Jahre ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko, die eine Mammographie erhalten | ≤ 0,1% |
| Anteil der Frauen, die eine nach PGMI-Kriterien qualitativ akzeptable Mammographie (P, G & M) erhalten | ≥ 97% |
| Anteil der mammographisch als BIRADS V diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positive) | < 10% |
| Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und über die Methode aufgeklärt werden | ≥ 97% |
| Anteil der Frauen, denen der Befund im Anschluss an die Untersuchung durch einen Arzt/Ärztin erläutert wird | ≥ 97% |
| Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und sich während und nach der Untersuchung gut betreut fühlen | ≥ 97% |

5.3.1.2 Mammasonographie (s. Tab. XIV)

Tabelle XIV. Qualitätsindikatoren Mammasonographie.

| | |
|---|-------|
| Anteil der Frauen mit einem mammographischen Befund BIRADS IV und V, die eine Mammasonographie erhalten | ≥ 97% |
| Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht: Zwischen Mammographiebefund und interventioneller Zusatzdiagnostik ≤ 5 Arbeitstage | ≥ 90% |
| Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht: Zwischen Entscheidung zur operativen Intervention und Aufnahmezeit ≤ 15 Arbeitstage | ≥ 90% |

5.3.1.3 Interventionelle Techniken (s. Tab. XV)

Tabelle XV. Qualitätsindikatoren interventionelle Techniken.

| | |
|--|-------|
| Anteil der nicht-tastbaren, malignen Befunde, die präoperativ durch mammographisch- oder sonographisch-kontrollierte, interventionelle Methoden (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden | > 70% |
| Falsch-negativ-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) | < 5% |
| Falsch-positiv-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) | < 1% |

5.3.1.4 Operative Abklärung (s. Tab. XVI)

Tabelle XVI. Qualitätsindikatoren offene Biopsie.

| | |
|---|-------------|
| Drahtmarkierung, platziert im Abstand von ≤ 1 cm zur Läsion | $\geq 90\%$ |
| Anteil der nicht-palpablen Läsionen, die eine positive Präparatradiographie (Präparatsonographie) aufweisen und primär komplett operativ nach Drahtmarkierung entfernt wurden | $\geq 95\%$ |
| Anteil der topographisch eindeutig markierten Präparate bei offener Biopsie | $\geq 97\%$ |
| Rate der an den Pathologen übersandten Präparatradiographien (Präparatsonographien) bei präoperativ markierten nicht-palpablen Läsionen | $\geq 90\%$ |
| Rate von benignen : malignen Befunden nach einer offener Biopsie | $< 1:1$ |
| Anteil der Frauen, die mit dem kosmetischen Ergebnis nach offener Biopsie bei histopathologisch benignem Befund zufrieden sind | $\geq 90\%$ |

5.3.1.5 Mammapathologie (s. Tab. XVII)

Tabelle XVII. Qualitätsindikatoren Mammapathologie.

| | |
|---|-------------|
| Angaben der Tumorgröße (DCIS und invasive Karzinome) in metrischen Maßen (mm/cm), des histologischen Tumortyps (WHO-Klassifikation) und der pTNM-Klassifikation (390) | $\geq 95\%$ |
| Angaben zum Abstand von DCIS und invasiven Karzinomen zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm) | $\geq 95\%$ |
| Angaben zum Grading invasiver Karzinome nach Elston und Ellis (129) | $\geq 95\%$ |
| Angaben zum Hormonrezeptorstatus invasiver Karzinome (Östrogen- und Progesteron-Rezeptor), immunhistochemische Bestimmung | $\geq 95\%$ |

5.3.2 Qualitätsindikatoren der Kategorie 2: Qualitätssicherung der Schnittstellen

Die Qualitätsindikatoren der Kategorie 2 messen die fachübergreifenden und dabei auch sektorübergreifende Kooperationen und haben eine unmittelbare Auswirkung auf die gesamte Diagnosekette. Als Messgrößen müssen sie allen an der ambulanten, stationären und intersektoralen Versorgung Beteiligten bekannt sein, um zielorientiertes Handeln zu ermöglichen. Qualitätsverluste sind insbesondere an diesen Schnittstellen zu vermeiden, da sie einen möglichen potenzierenden Effekt auf die Effektivität und Qualität der Versorgungskette Brustkrebs-Früh-erkennung haben. Dieser Effekt bildet sich zeitlich verzögert über die Surrogat-, Auxiliar- oder Intermediär-Parameter ab.

5.3.2.1 Schnittstelle: apparative Diagnostik – operative Abklärung (s. Tab. XVIII)

Tabelle XVIII. Qualitätsindikatoren Schnittstelle: apparative Diagnostik – offene Biopsie.

Befunde nach BIRADS IV und V und/oder Ultraschallbefunde IV und V

| | |
|--|-------|
| Anteil der nicht-tastbaren, malignen Befunde, die präoperativ durch mammographisch- oder sonographisch-kontrollierte, interventionelle Methoden (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden | > 70% |
|--|-------|

Offene Biopsie

| | |
|--|-------------|
| Drahtmarkierung, platziert im Abstand von ≤ 1 cm zur Läsion | $\geq 90\%$ |
|--|-------------|

5.3.2.2 Schnittstelle: apparative Diagnostik – Pathologie (s. Tab. XIX)

Tabelle XIX. Apparative Diagnostik – Pathologie.

Falsch negative und falsch positive Befunde nach interventioneller Diagnostik

| | |
|--|------|
| Falsch-negativ-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) | < 5% |
| Falsch-positiv-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) | < 1% |

5.3.2.3 Schnittstelle: operative Abklärung – Pathologie (s. Tab. XX)

Tabelle XX. Qualitätsindikator der Schnittstelle: offene Biopsie – Pathologie.

Eindeutige topographische Befundzuordnung

| | |
|---|-------------|
| Anteil der topographisch eindeutig markierten Präparate bei offener Biopsie | $\geq 97\%$ |
|---|-------------|

5.3.2.4 Schnittstelle: apparative Diagnostik – operative Abklärung – Pathologie (s. Tab. XXI)

Tabelle XXI. Qualitätsindikator Schnittstelle: apparative Diagnostik – offene Biopsie – Pathologie.

Rate benigne zu malignen Befunden nach offener Biopsie

| | |
|--|-------|
| Rate der benignen : malignen Befunde der offenen Biopsie | < 1:1 |
|--|-------|

Präparatradiographie und Präparatsonographie

| | |
|---|-------|
| Rate der an den Pathologen übersandten Präparatradiographien (Präparatsonographien) bei präoperativ markierten nicht-palpablen Läsionen | ≥ 90% |
|---|-------|

5.3.3 Ergebnisqualität der gesamten Diagnosekette (s. Tab. XXII)

Tabelle XXII. Qualitätsindikatoren der Ergebnisqualität der Diagnosekette.

| | |
|---|--------|
| Anteil der duktalem In-situ-Karzinome | ≥ 10% |
| Anteil der invasiven Karzinome ≤ 5 mm | ≥ 10% |
| Anteil der invasiven Karzinome ≤ 10 mm | ≥ 20% |
| Anteil der invasiven Karzinome ≤ 20 mm | ≥ 65% |
| Anteil der Lymphknoten-negativen invasiven Karzinome | > 75% |
| Anteil der Frauen, die angeben, innerhalb des Früherkennungsprogramms gut informiert und an den daraus folgenden Entscheidungen beteiligt worden zu sein, über die Einverständniserklärung hinaus | > 90% |
| Anteil der Karzinome, die nach einer vorangegangenen Mammographie BIRADS I–III innerhalb von 24 Monaten auftreten (Intervallkarzinome/falsch negative) | ≤ 50% |
| Anteil der Intervallkarzinome, die einer interdisziplinären Detailanalyse zugeführt werden | ≥ 95% |
| Vollständige Dokumentation der für das gesamte Qualitätsmanagement der Diagnosekette erforderlichen Parameter | ≥ 90 % |
| Die Detektionsrate liegt über der beobachteten Inzidenzrate | > 50% |

5.4 Qualitätssicherung im Informationsbereich: Leitlinie Fraueninformation, Patientinnenselbstbestimmung und Lebensqualität

Leitlinie

Die Leitlinie Fraueninformation ist Bestandteil der Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ und Instrument der Implementierung. Sie gibt als Empfehlung den Korridor an, in dem die Erstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien und ihre Bewertung, unabhängig vom präsentierenden Medium, erfolgen soll. Evidenzlevel II, Empfehlungsgrad B

5.4.1 Qualitätssicherung „gender“-spezifischer Information

Ein flächendeckendes, qualitätsgesichertes und fachübergreifendes Programm kann nur dann die Brustkrebssterblichkeit wirkungsvoll senken, wenn es von gesunden Frauen angenommen und genutzt wird (300). Hierbei spielt die „gender“-spezifische Information eine wesentliche Rolle, um interessierten Frauen eine individuelle Entscheidung zur Programmteilnahme zu ermöglichen.

In der Leitlinie werden verschiedene Methoden und Maßnahmen sowie spezielle und komplexe Situationen und Vorgehensweisen für Frauen mit unterschiedlichem Erkrankungsrisiko, verschiedenen Symptomen und Befunden angesprochen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität steht dabei im Mittelpunkt der Diskussion. Lebensqualität beinhaltet physische, psychische und soziale Teilaspekte. Sie gibt den Rahmen vor, in dem Entscheidungen zur Gesundheitserhaltung und -förderung von Frauen gefällt werden müssen.

Die Befähigung von Frauen zur informierten Entscheidung ist daher von der Bereitstellung sachkompetenter, qualifizierter, allgemeinverständlicher Informationen abhängig. Diese beschreiben den Nutzen und die Risiken der präventiven Maßnahmen für gesunde und betroffene Frauen (49, 197, 362). Gesunde oder betroffene Frauen, seien sie in Fraueninitiativen und Selbsthilfegruppen organisiert oder nicht, müssen die inhaltlich adäquate und qualifizierte Bereitstellung derartiger Fraueninformationen selbst in die Hand nehmen. Nur so können reale Bedürfnisse berücksichtigt und „Empowerment“ realisiert werden: Frauen werden unterstützt und befähigt, sich aktiv als Partnerin im Entscheidungsprozess für oder gegen medizinische Maßnahmen zu beteiligen. Eine partnerschaftliche informierte Entscheidungsfindung wird nur durch Wissensvermittlung erreicht (170, 295, 376, 379, 412, 415). Das Recht auf Information kann dabei als Menschenrecht verstanden werden („Conventions on Human Rights and Biomedicines“ Artikel 3, 4 und 10) (45, 168, 222, 303, 414, 419). Mit der Leitlinie Fraueninformation wurden die Empfehlungen des Europarates zur Entwicklung von Strukturen zur Beteiligung von Bürgern und Patienten im Entscheidungsprozess Gesundheit (No. R (2000) 5), die Empfehlungen zur methodischen Entwicklung von Leitlinien „on best medical practice“ (No. R (2001) 13) <http://www.coe.int>. aufgenommen und berücksichtigt

(103). Die Leitlinie Fraueninformation zur Brustkrebs-Früherkennung gibt als Empfehlung den Korridor an, in dem die Erstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien erfolgen soll und ist integraler Bestandteil der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (7, 364)¹.

5.4.2 Allgemeine Qualitätsanforderungen an Fraueninformation

Damit Frauen jeglichen Alters, Bildungsniveaus und Informationsstandes eine differenzierte, informierte Entscheidung treffen können, ob und an welchen medizinischen Maßnahmen sie im Rahmen von Prävention, Früherkennung, Therapie, Rehabilitation, Nachsorge und Palliation teilnehmen wollen, brauchen sie Informations- und Aufklärungsmaterial, das inhaltlich qualitätsgesichert sein muss. Dieses Material, unabhängig vom präsentierenden Medium, muss einer Reihe von Grundvoraussetzungen genügen, damit es seinen Zweck erfüllt.

1. *Zieldefinition und Abstimmung auf die Zielgruppe:* Ziel der Information? An wen richtet sich das Informationsmaterial? Die Zielgruppen müssen einerseits definiert sein nach dem Lebensalter, andererseits nach bestehenden Risikofaktoren und nach dem Vorliegen von Symptomen oder Befunden.
2. *Ansprache der Frau als Person in einem spezifischen sozialen Umfeld:* Sozio-ökonomische, sprachliche und kulturelle Unterschiede der Frauen sind bei der Erstellung des Informationsmaterials zu berücksichtigen. Der Aspekt „Lebensqualität“ mit seinen unterschiedlichen Facetten (psychisch, physisch und sozial) muss dargestellt sein.
3. *Seriöse, richtige und angemessene Darstellung:* Transparente Darstellungen wissenschaftlich-medizinischer Inhalte, im Sinne der „evidence-based medicine“, der systematisch Konsensus- und Outcome-basierten Leitlinie, müssen klar erkennbar sein. Die einzelnen Methoden, Behandlungsverfahren, ihre Wirkungen, Vor- und Nachteile sollen nicht isoliert dargestellt werden. Das Informationsmaterial soll das System der Qualitätssicherung beschreiben. Kritische Punkte müssen benannt werden.
4. *Verständliche Sprache:* Medizinisch-sachliche Informationen sind in eine verständliche, in Art und Weise angemessene Sprache zu bringen. Die erstellten Informationsmaterialien müssen mit Frauen, für die sie gedacht sind, getestet werden: Die Testpersonen sollen mit eigenen Worten wiedergeben können, was in den Materialien vermittelt wird. Ein Glossar ist anzubieten, und Synonyme sollen erklärt werden.
5. *Umfang und Zugänglichkeit:* Die Information ist in einer zugänglichen Form in den benutzten Medien darzustellen. Für Text- und Bildmaterial ist ein handliches Format, lesbar, ansprechend und vom Umfang her nicht vom Lesen abschreckend, zu erstellen.

¹ Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J et al (2003) Leitlinie für Leitlinien – Qualitätssicherung im Informationsbereich: Erstellung der Leitlinie Fraueninformation. Zentralbl Gynaecol (in press)

6. *Praktische Informationen:* Die Materialien sollen praktische Informationen enthalten, die Frauen bei einer informierten Entscheidung (informed consent) unterstützen. Für eine partnerschaftliche Entscheidungsfindung (shared decision making) sind strukturierte Fragen (Checklisten) an den Arzt oder die Ärztin wichtige Hilfen. Auch konkrete Hinweise für Maßnahmen und Behandlung sind hilfreich, z.B. „Nehmen Sie eine Vertrauensperson mit zum Arzt“. Weiterführende Informationsstellen sollen angegeben werden, z.B.: lokale Stellen, Organisationen, Informationsdienste, Links für Internet, Trainingsprogramme, Hotline, Telefon-Nummern.
7. *Aktualität und Quellenangaben:* Die Erkenntnisquellen und Grundlagen der Information sind mit Datum zu benennen.
8. *Verfasser und finanzielle Abhängigkeiten:* Die Angabe, wer die Information erstellt hat, sowie finanzielle Abhängigkeiten sind anzugeben. (Firmenbroschüren, Broschüren von unabhängigen Organisationen sind klar zu kennzeichnen. Broschüren, die durch Firmengelder unterstützt herausgegeben werden, sind ebenfalls zu kennzeichnen).
9. *Qualitätssicherung der Fraueninformation:* Methoden und Instrumente zur Erstellung und Prüfung von Verbraucherinformationen:
 - Audit-Verfahren (Fragebogen, Interview, Fokusgruppen, MCR = Mystery Customer Research, CI = Critical Incidents Technique, CE = Constitutive Ethnography etc.).
 - DISCERN = qualitatives Prüfinstrument für Fachinformation für Laien und Entwickler von Gesundheitsinformation (2, 33, 34, 65, 71, 92, 120, 136, 146, 159, 164, 196, 228, 239, 246, 275).
 - Organisationen: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Qualitätsprüfung durch die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF), Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem (AFGIS), Verbraucherschutz.

5.4.3 Inhaltliche Qualitätsanforderungen an Informationen zur Brustkrebs-Früherkennung

Begriffsdefinition „Früherkennung“

In der Fraueninformation soll der Begriff „Brustkrebs-Früherkennung“ erklärt werden. Früherkennung ist Sekundärprävention. Ein „Vorsorgen“ oder „Vorbeugen“ durch regelmäßige Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen im Sinne von „verhindern, nicht zu erkranken“, kann damit nicht erreicht werden. Das Ziel ist es, Brustkrebs in einem frühen Stadium zu erkennen, um mit weniger belastenden Maßnahmen eine Behandlung durchzuführen und die Überlebenschancen so hoch wie möglich zu gestalten.

Zielgruppen

Die angesprochenen Zielgruppen sind zu unterscheiden:

- Nach Altersgruppen: gesunde Frauen ab dem 20. Lebensjahr, ab dem 30. Lebensjahr, ab dem 40. Lebensjahr, zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, älter als

- 70 Jahre (Informationen über den Zugang zu verschiedenen Früherkennungsverfahren, abhängig vom jeweils aktuellen Stand des Wissens sind anzubieten).
- Bei bereits bestehender Symptomatik (Brustbeschwerden; selbst festgestellte, vom Arzt festgestellte oder in der Mammographie erhobene Befunde).
 - Nach Frauen mit Risikofaktoren (zunehmendes Alter, familiäre und erbliche Vorbelastung, andere Brusterkrankungen) und
 - nach sozio-ökonomischen Faktoren (sprachliche und kulturelle Unterschiede bei ausländischen Frauen sind zu berücksichtigen).

Früherkennung: Warum?

Werden Brusttumoren früh erkannt, d.h. solange sie noch klein sind und die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass noch keine Tochtergeschwülste in anderen Organen vorliegen, sind die Chancen einer Heilung sehr viel größer als bei einem spät gefundenen Tumor. Wird die Krankheit früh erkannt, sind zur Heilung schonendere Therapieverfahren ausreichend, mit einem positiven Effekt auf die Lebensqualität der Frau. Wichtig ist der Hinweis, dass die frühe Erkennung vor allem an die regelmäßige Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen gebunden ist.

Informationen über die Physiologie und Pathologie

Informationsmaterialien sollen kurz und verständlich auf die normale Form und Funktion der Brust und mögliche krankhafte, gut- und bösartige Veränderungen eingehen. Es ist auf hormonbedingte Einflüsse hinzuweisen, sei es durch die normale Eierstockfunktion, Pilleneinnahme oder die Hormonbehandlung in den Wechseljahren. Hier sind insbesondere die Dichteveränderungen der Brust zu erläutern, die eine Diagnostik erschweren können und somit ergänzende und/oder zusätzliche Maßnahmen notwendig machen können. Wichtig ist der Hinweis darauf, dass durch Infektionen, Voroperationen und Implantate Veränderungen am Brustgewebe (insbesondere Narben) entstanden sein können, die eine Beurteilung in der Früherkennung erschweren.

Eigenverantwortung der Frau

Jede Frau hat Verantwortung sowohl für sich selbst als auch für andere. Mit Eigenverantwortung ist gemeint, dass jede Frau auf sich selbst achtet und verantwortlich ist, Entscheidungen für oder gegen präventive Maßnahmen zu ergreifen. Hierzu zählt auch die Entscheidung zur gesunden Lebensführung: tierfettarme Ernährung, Vermeidung von Übergewicht und Alkoholabusus und vermehrte sportliche Aktivität. Wissen um das eigene Risiko, Wirksamkeit, Nutzen, Risiken und Grenzen von Methoden und Folgen – auch bei Nicht-Inanspruchnahme – sind Grundlage, Eigenverantwortung zu übernehmen. Die Eigenverantwortung ist auch innerhalb der Solidargemeinschaft notwendig. Wird bei einer Frau Brustkrebs diagnostiziert, so sollte sie ihre Verantwortung nicht abgeben. Idealerweise bleibt sie Handelnde und lässt sich nicht auf die Rolle der Behandelten reduzieren.

Patientenrechte

Die Frauen sollen rechtzeitig, umfassend und in verständlicher Weise über ihre Patientenrechte aufgeklärt werden (49, 146, 164, 168, 394).

Im Einzelnen ist auf folgende Patientenrechte hinzuweisen:

- Recht auf freie Arztwahl,
- Recht auf fachärztlichen Qualitätsstandard,
- Recht auf Information,
- Recht auf umfassende Aufklärung durch den behandelnden Arzt oder Ärztin,
- Recht auf sachgerechte Organisation und Dokumentation der Behandlung sowie Recht auf Einsichtnahme in die Krankenunterlagen.
- Frauen sollen darüber informiert sein, dass sie einen Anspruch haben, Untersuchungsunterlagen zu verlangen (z.B. Mammographiebilder, Arztbriefe).
- Sie haben das Recht, eine zweite Meinung einzuholen (Second Opinion). Eine Kostenübernahme ist mit der Krankenkasse zu klären.

Psychische Belastung – Ungewissheit und Diagnosestellung: Brustkrebs

Früherkennungsmaßnahmen im Rahmen der Diagnosekette sind eine psychische Belastung für Frauen. Je nach Symptomen und Befunden sind mitunter weitere Untersuchungen notwendig, die einen Zeitraum der Ungewissheit mit zusätzlichen Untersuchungsterminen und belastenden (psychische wie physische) Zusatzmaßnahmen umfassen. Dieser Zeitraum ist so kurz wie möglich zu gestalten. Fraueninformationen müssen insbesondere praktische Informationen und Hilfen beinhalten, die Frauen psychisch unterstützen und konkrete Hilfe anbieten. Wichtig ist der Hinweis darauf, dass nach einer Diagnosenstellung keine übertriebene Eile geboten ist, sondern dass immer ausreichend Zeit ist, sich umfassend zu informieren, sich über Behandlungsmethoden zu beraten und sich zusätzliche Meinungen einzuholen. Brustkrebs ist kein Notfall!

Früherkennungsmethoden: Wirksamkeit, Vor- und Nachteile

Die einzelnen Methoden und Maßnahmen sollen kurz und verständlich beschrieben sowie gegeneinander abgegrenzt werden. Dabei soll dargestellt werden, wie sie sich ergänzen und gegenseitig nicht ersetzen können. Die Wirksamkeit und der optimale Untersuchungszeitpunkt (zu Beginn des Zyklus) sollen erwähnt werden. Für die einzelnen Altersgruppen sollen die einzelnen vorgeschlagenen Untersuchungen mit ihren für die einzelnen Gruppen unterschiedlichen Nutzen und Risiken erläutert werden. Hierzu gehört die Information zur Verlässlichkeit der Untersuchungsmethoden und die Vorhersagewahrscheinlichkeit (einschließlich falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse, fehlendem Nutzen und auch die Folgen durch Nicht-Inanspruchnahme). Die einzelne Frau soll in die Lage versetzt werden, sich darin wiederzuerkennen und für sich selbst einen „Früherkennungsfahrplan“ aufzustellen. Es soll dargelegt werden, welche weiterführenden Untersuchungen notwendig werden können, wenn im Rahmen der Früherkennung auffällige Befunde erhoben werden. Hierzu gehört auch ein Hinweis auf den vorgeschlagenen zeitlichen Ablauf sowie darauf, welche Untersuchungen ambulant und welche stationär durchgeführt werden.

Qualität der Diagnostik

Die Informationsmaterialien sollen in einfachen Worten das System der Qualitätssicherung im Früherkennungsprogramm beschreiben. Die kritischen Punkte für

die Diagnostik sollen aufgeführt werden (z. B. Mammographie, Qualität der Aufnahme, Strahlenschutz, (Doppel-)Befundung durch qualifizierte Ärzte, Befundübermittlung). Besteht ein Qualitätssicherungssystem mit Zertifizierung, so ist anzugeben, wie eine zertifizierte Einrichtung erkannt wird, wo eine solche erfragt werden kann und welche Kriterien die Zertifizierung enthält.

Strahlenexposition

Die Frauen sollen darüber informiert werden, dass die Brustdrüse ein strahlenempfindliches Organ ist, und dass damit die Angst vor einer Strahlenbelastung durchaus berechtigt ist. Angaben zu konkreten Zahlen und nachvollziehbaren Vergleichen sind als Entscheidungshilfen zu benennen (197).

Kosten für die Frau

Die Informationsmaterialien sollen explizit beschreiben, welche Untersuchungskosten von den Krankenversicherungen/Krankenkassen übernommen werden. Des Weiteren soll auf die Kosten hingewiesen werden, die auf die einzelne Frau im Rahmen eines Früherkennungsprogramms zukommen könnten. Dabei sollten verschiedene Versicherungs-Rahmenbedingungen (gesetzlich, privat, Sozialhilfe) und die ggf. notwendige weiterführende Diagnostik berücksichtigt werden.

Konkrete Fragen und praktische Informationen

Die Informationen sollen konkrete „Fragen an meine Ärztin/meinen Arzt“ enthalten, um Frauen überhaupt dazu zu ermutigen, sich fragend zu informieren. Dazu gehören Fragen nach dem persönlichen Risikoprofil, Fragen nach der Qualität der Untersuchung und Befundung etc. Hinweise darauf, wie eine Frau sich auf das Arztgespräch vorbereiten kann, sind ebenfalls hilfreich, z.B.: Fragen vorher aufschreiben, sich im Vorfeld ausführlich informieren, Informationen aus verschiedenen Quellen ziehen, eine Vertrauensperson zur Untersuchung mitnehmen, nachfragen, bis man alles verstanden hat. Der Hinweis darauf, sich direkt an die behandelnden Ärztinnen/Ärzte und das Pflegepersonal zu wenden, trägt dazu bei, ein vertrauensvolles, partnerschaftliches Verhältnis als Grundlage aufzubauen.

Wo bekommt die Frau weiterführende Informationen und zusätzliche Hilfe? An welche lokalen Stellen oder Selbsthilfegruppen kann sie sich wenden? Wo findet sie im Internet Informationen zum Thema? Gibt es Trainingsprogramme, Hotlines, telefonische Informationsdienste? Wo kann sich eine gesunde Frau informieren? Und wo eine bereits von Brustkrebs betroffene? (siehe im Anhang 10.2: Fragenversion).

Wenn die Erkrankung festgestellt wird, ist es oft sehr hilfreich, mit Betroffenen zu sprechen, um aus deren Erfahrungen zu lernen. Selbsthilfeverbände geben Informationen, die leicht zu verstehen und sehr nah an der Realität sind.

5.4.4 Qualitätsindikatoren zur Lebensqualität und Fraueninformation (s. Tab. XXIII)

Tabelle XXIII. Qualitätsindikatoren: Fraueninformation und Lebensqualität.

| | |
|---|-------|
| Anteil der Frauen, denen Informationsmaterial zugänglich gemacht wurde, entsprechend dem klinischen Algorithmus für das altersspezifische Vorgehen | > 90% |
| Anteil der Frauen, die durch ihren Arzt/Ärztin eine Risikoberatung, Anleitung zur Selbstuntersuchung sowie eine klinische Untersuchung erhalten | ≥ 97% |
| Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und über die Methode aufgeklärt werden | ≥ 97% |
| Anteil der Frauen, denen der Befund im Anschluss an die Untersuchung durch einen Arzt/Ärztin erläutert wird | ≥ 97% |
| Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und sich während und nach der Untersuchung gut betreut fühlten | ≥ 97% |
| Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht: Zwischen Mammographiebefund und interventioneller Diagnostik ≤ 5 Arbeitstage | ≥ 90% |
| Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht: Zwischen Entscheidung zur operativen Intervention und Aufnahmezeit ≤ 15 Arbeitstage | ≥ 90% |
| Anteil der Frauen, die mit dem kosmetischen Ergebnis nach offener Biopsie bei histopathologisch benignem Befund zufrieden sind | ≥ 90% |
| Anteil der Frauen, die angeben, innerhalb des Früherkennungsprogramms gut informiert und an den daraus folgenden Entscheidungen beteiligt worden zu sein, über die Einverständniserklärung hinaus | > 90% |

6. Dokumentation

Autoren: J. Engel, D. Hölzel, I. Schreer, H. Altland, K. Goerke, U.S. Albert

Die Versorgungskette „Mammakarzinom“ zeichnet sich durch eine besondere Komplexität aus. Selbstuntersuchung, klinische Untersuchung, Mammographie, apparative Zusatzdiagnostik, interventionelle Techniken, offene Biopsie, Pathologie, operative, strahlentherapeutische und medikamentöse onkologische Behandlung, Rehabilitation und Nachsorge gehören zu dem vielschichtigen Versorgungsprozess. Für eine Bewertung der Prozess- und Ergebnisqualität (Outcomes) dieser Versorgungskette sind spezifische Qualitätsindikatoren notwendig, die einer sorgfältigen Dokumentation bedürfen (15, 212). Die Datensammlung von Brustkrebs Erkrankungen in klinischen Krebsregistern sind für die Qualitätssicherung der Versorgung unabdingbar. Die Datenzuführung zu epidemiologischen Tumorregistern ermöglicht dabei Aussagen zur Inzidenz, zur Stadienverteilung, zu Intervallkarzinomen und brustkrebsbedingter Mortalität, auch im europäischen und internationalen Vergleich. Entsprechende Tumorregister müssen für ein qualitätsversorgendes Programm „Brustkrebs“ vorgehalten werden (130). Die Empfehlungen und Vorgaben des Europarates über den Umgang mit medizinischen Daten in den Mitgliedsländern sind zu dabei zu beachten (No R (1997)5, <http://www.coe.int>). Für die Erhebung der Daten der Tumorregister sind die Landeskrebsregister einzubinden. Die Datenschutzregelungen sind entsprechend umzusetzen, wobei die Leitlinie der Europäischen Union „Guidelines on Confidentiality in Population-Based Cancer Registration in the European Union“ berücksichtigt werden sollte (140).

Die Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung beschreibt die qualitätsgesicherte Diagnosekette aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, interventioneller und operativer Abklärung, pathomorphologischer Beurteilung sowie deren Zusammenführung in ein übergeordnetes Qualitätsmanagement. Unverzichtbares Werkzeug für eine Funktions- und Qualitätsüberwachung ist die Verfügbarkeit einer entsprechenden Dokumentation. Die Dokumentationsinhalte sind aus Datenmodulen zusammengesetzt. Jedes Modul besteht aus einer logischen Datengruppe. Datenmodule spiegeln die einzelnen Glieder der Versorgungskette wider. Die folgenden Abschnitte sind ein Vorschlag zur Erstellung von Datengruppen und -modulen der Diagnosekette.

6.1 Logische Datengruppen

1. Pat.-ID aus vollständigen Angaben Name, Geb.-Datum, Wohnort für GKV-Versicherte, Selbstzahler und privat Versicherte, Untersuchungsdatum, KV-

Nr. bzw. Identifikation des Arztes, Datenschutzerklärung (klinische und epidemiologische Krebsregistrierung), Aufklärungsblatt, das allen Anforderungen des Datenschutzes genügt

2. Anamnese, Risikoberatung und Anleitung zur Selbstuntersuchung
3. Ärztlich-klinische Untersuchung
4. Befundung Mammographie
5. Befundung Sonographie und Empfehlung der bildgebenden Diagnostik
6. Minimal-invasive Diagnostik
7. Offene Biopsie
8. Histopathologischer Befund
9. Frauen- und Patientinnenbeurteilung
10. Outcome- und Ergebnis-Evaluation

Entsprechend der Qualitätsindikatoren einschließlich Inzidenz, Detektionsrate, Intervallkarzinome, Erfassungsqualität, Frauen- und Patientinnenbeurteilung, TNM-Stadium und Tumordurchmesser, onkologische Behandlung (Leitlinie Therapie und Nachsorge) abzustimmen mit dem zuständigen Tumorregister.

6.2 Datenmodule

- a) Anamnese, Risikoberatung, Anleitung zur Selbstuntersuchung: 1–2
- b) Erstbefundung: 1, 3–4
- c) Zweitbefundung: 1, 3–4
- d) Drittbefundung: 1–5
- e) Histologische Sicherung: 1, 6–8
- f) Frauen- und Patientinnenbeurteilung 1, 9
- g) Dokumentation des Tumorregisters 1, 10

6.3 Datendokumentation entsprechend der Qualitätsindikatoren

Autor: U.-S. Albert

Exemplarische Dokumentationszusammenstellung zur Erfassung der Dateninhalte für eine entsprechende Evaluation des qualitätssichernden Managements über die Qualitätsindikatoren der Leitlinie (15). Eine zukünftig elektronische Erfassung ist einzurichten.

1. Identifikationsdaten

Identifikationsnummer der Frau/Patientin

Name, Vorname

Geburtsdatum

PLZ, Wohnort, Straße

Datenschutzerklärung

Einwilligungserklärung

Identifikationsnummer Arzt/Praxis/Klinik

Einladungssystem vorhanden: eingeladene/nicht-eingeladene

2. Anamnese und Risikoberatung und Anleitung zur Selbstuntersuchung

Datum

Alter

Zyklusphase, Schwangerschaftswoche

BMI

Hormontherapie (Präparate, Zeitdauer, aktuelle Einnahme)

Menarche

Menopause

Alter 1. ausgetragener Schwangerschaft

Stillzeit

Eigene Krebserkrankungen

Eigene Strahlenbehandlung

Eigene Brustkrankungen

Brustoperationen

Sozio-ökonomischer Status

Familiäre Krebsbelastung

Individuelle Beratung (einschließlich individuelle primäre Risikoreduktion)

Anleitung zur Selbstuntersuchung

Empfehlung: altersspezifisches Vorgehen, individuelle Strategie

3. Ärztlich-klinische Untersuchung

Datum der Untersuchung

Untersuchungsbefund

Inspektion (Asymmetrie, Hautveränderungen)

Palpation (Mastodynie, Gewebsverdichtung, Tumorbildung, Mamillensekretion), Lokalisation, Seite

Empfehlung: altersspezifisches Vorgehen, individuelle Strategie (ggf. Indikationsstellung für bildgebende Verfahren)

Anleitung zur Selbstuntersuchung

4. Befundung Mammographie

Erstbefunder/Zweitbefunder

Datum vorangegangene Mammographie

Monate zwischen aktueller und vorangegangener Mammographie

BIRADS je Seite vorangegangene Mammographie

Datum aktuelle Mammographie

Aufnahmequalität (entsprechend PGMI) je Seite

BIRADS je Seite

Lokalisation

Multizentrisch, Multifokal

Mikrokalk

Opazität

Nebenbefunde

Zusatzaufnahmen

Empfehlung: Kontrolle (Mammographie-Zeitpunkt), Sonographie und histopathologische Abklärung (apparative/operative Intervention)

Besonderheiten: z.B. Galaktographie

Korrelation Zweitbefundung Mammographie

Gegeben/nicht gegeben

Dissens: Kontrolle, Review-Prozess

(Wiederholungsaufnahme/Zusatzaufnahme/interdisziplinäre Detailanalyse, u.a. Drittbefundung)

5. Befundung Sonographie und Empfehlung der bildgebenden Diagnostik

Untersuchungsdatum Sonographie

Lokalisation – Seite, Uhr, Abstand in cm von der Mamille

Befundbeschreibung

Klassifikation I–V (analog BIRADS)

Besonderheiten: z.B. Zystenpunktion, Magnetresonanztomographie

Empfehlung der bildgebenden Diagnostik

Magnetresonanztomographie

Indikation: radiographisch gesteuerte Stanzbiopsie/Vakuumbiopsie, sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie/Vakuumbiopsie, operative Intervention (offene Biopsie mit/ohne X-Draht-Markierung)

6. Minimal-invasive interventionelle Diagnostik

Datum der minimal-invasiven Diagnostik

Arbeitstage zwischen Mammographie und interventioneller Diagnostik

Herdbefundbeschreibung (Kalk etc.)

Lokalisation

Radiographisch/sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie

Anzahl der Stanzzyylinder

Radiographisch/sonographisch gesteuerte Vakuumbiopsie

Kontrollmammographie

Gesamtbeurteilung Korrelation histopathologischer Befund und Befunde der Bildgebung:

sicher repräsentativ, unsicher repräsentativ, nicht repräsentativ

Besonderheit: z.B. Intervallkarzinom, Komplikation (Hämatom, Infektion etc.)

Empfehlung: Kontrolle (Mammographie, Zeitpunkt), offene Biopsie mit X-Draht-Markierung, adäquate onkologische Therapie (chirurgisch/systemisch)

7. Offene Biopsie

Datum der Operation

Arbeitstage zwischen Indikationsstellung/Aufnahmetag zur Operation (offene Biopsie mit/ohne Markierung)

Radiographisch/sonographisch gesteuerte X-Draht-Markierung

Lokalisation

X-Draht maximal Distanz zur Läsion in mm

Topographische Markierung des Präparates

Präparatradiographie (ggf. Präparatsonographie)

Intraoperative Information Diagnostiker/Operateur

Nachresektion

Perioperative Antibiotikaphylaxe

Beurteilung: – sicher enthalten und vollständig (fraglich vollständig/unvollständig),

– sicher nicht enthalten, – unsicher

Gesamtbewertung Korrelation histopathologischer Befund und Befunde der Bildgebung:

sicher repräsentativ, unsicher repräsentativ, nicht repräsentativ

Besonderheit: z.B. Intervallkarzinom, Komplikation (Hämatom, sekundäre Wundheilung, Infektion etc.)

Empfehlung: Kontrolle (Mammographie, Zeitpunkt), offene Re-Biopsie mit X-Draht-Markierung, adäquate onkologische Therapie (chirurgisch/systemisch)

8. Histopathologischer Befund

Art der Gewebprobe: Stanzbiopsie/Vakuumbiopsie/Exzidat

Präparatradiographie erhalten

Präparat topographisch eindeutig markiert

Präparat eingeschnitten

Lokalisation

Mammographischer Befund im Präparat enthalten

Histologischer Nachweis der Kalzifikation

Histologischer Typ (WHO-Klassifikation)

Tumorgröße in metrischen Angaben (mm)

TNM-Klassifikation

Minimalster Abstand DCIS und invasive Karzinome vom Resektionsrand (mm)

Grading

Östrogen- und Progesteronrezeptor

Besonderheiten: Zweitbefundung bzw. Drittbefundung

9. Frauen- und Patientinnenbeurteilung

1. Informationsmaterial für altersspezifisches Vorgehen bei der Früherkennung erhalten?
2. Risikoberatung, klinische Untersuchung und Anleitung zur Selbstuntersuchung erhalten?
3. Aufklärung über die Methode der Mammographie erhalten?
4. Bewertung der Betreuung während der Mammographie
5. Ärztliche Befunderläuterung im Anschluss an die Untersuchung erhalten?
6. Selbstbeurteilung des kosmetischen Ergebnisses nach offener Biopsie
7. Selbsteinschätzung über eigenen Informations- und Aufklärungsstand der durchgeführten Maßnahmen und Methoden
8. Selbsteinschätzung zur Beteiligung an Entscheidungen
 - Lebensqualität (validierte, standardisierte Evaluation z.B. nach EORTC (137, 145))

10. Outcome- und Ergebnisevaluation

Die Qualitätsindikatoren Tab. XXII, Seite 128 kommen zur Anwendung.

6.4 Konzeptvorschlag für ein Qualitätssicherungsprogramm der Mammadiagnostik (QPM)

Autoren: J. Engel, D. Hölzel

Landesgrenzen, KV-Bezirke und die Einzugsgebiete der Tumorregister definieren die regionale Gliederung für ein flächendeckendes QPM. In jeder Region gibt es eine Dokumentationszentrale (DZ). Darunter existieren Gruppen von Mammographiegeräten und mammographierenden Ärzten (MG1 – MGx), die zusammen die Doppelbefundung organisieren (Qualitätsgruppen QG). Die Organisation der Doppelbefundung hängt von den regionalen Strukturen ab.

Alle Mammographien einer QG werden doppelt befundet, d.h. für die Früherkennung (FE) und für die Nachsorge, von GKV-, privat Versicherten und Selbstzahlern. Eine Reduktion ist von den Fakten abhängig zu machen. Die Größe einer Qualitätsgruppe hängt u.a. von der Kapazität der Zweitbefunder und von geographischen Gegebenheiten ab. Sie kann flexibel angepasst bzw. verändert werden (s. Abb. 7).

Logische Entwicklungsschritte des QPM sind:

1. Transparenz der Qualität für den Status quo erarbeiten
2. Steigerung der Teilnahme entsprechend den heutigen Früherkennungs-Richtlinien (opportunistisches Screening) anstreben
3. Einladungssystem erproben
4. Mammographie als Regelleistung in der Früherkennung zulassen (Bundesausschuss)

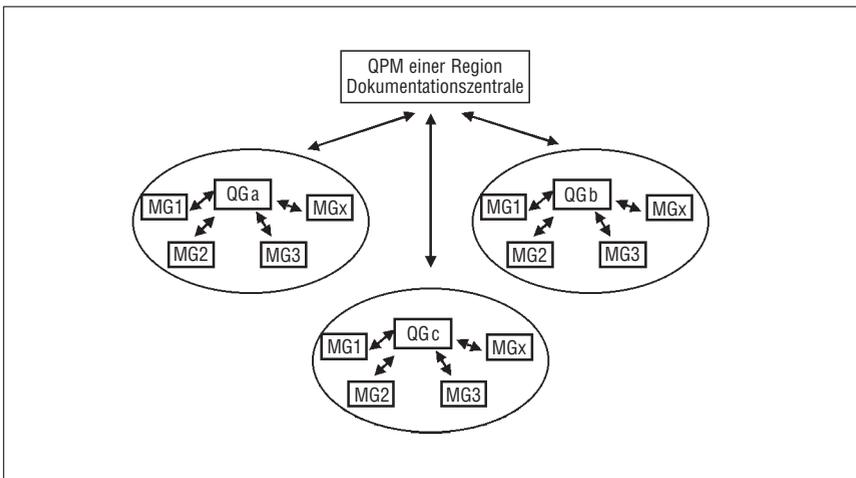


Abbildung 7. Regionales Qualitätssicherungsprogramm Mammographie (QPM).

5. Darüber hinaus könnte die Mitwirkung eines QPM bei der Zertifizierung von Krankenhäusern (zur Qualität der Versorgung) mit berücksichtigt werden.

Aufgrund der langen Verzögerungen mit der Einführung eines QPM im Vergleich zu anderen Ländern ist ein schneller Beginn mit einem flexiblen Konzept vorzuziehen. Es gibt allerdings regionale Alternativen für die Realisierung. Sie kann von den Siedlungsstrukturen (Stadt – Land) abhängen oder mit der Trägerschaft der Dokumentationszentrale variieren. In Bezug auf die Zielsetzung sollten alle Ansätze funktional äquivalent sein, d.h. Transparenz schaffen und Ergebnisse für Vergleiche vorlegen. Folgende Abhängigkeiten und Punkte sind zu beachten, für die individuell regionale Lösungen gefunden werden müssen:

- Ein detailliertes Studienprotokoll muss für das QPM vorliegen.
- Ein „Aufsichtsrat“ hilft bei der Realisierung und trägt Verantwortung.
- Die Einbeziehung der heutigen Früherkennung kann sicherlich nicht überall von Beginn an erfolgen.
- Die Kapazität der verfügbaren Doppelbefunder bestimmt die Größe einer Qualitätsgruppe (QG).
- Die Zentralisierung der Doppelbefundung und die Verfügbarkeit der Doppelbefunder wird eine tägliche Doppelbefundung nicht überall möglich machen.
- Die Zweitbefundung betrifft nur die Mammographie, blind bzgl. Beurteilung des Erstbefunders, notwendige Zusatzuntersuchungen werden fiktiv angegeben.
- Eine durchschnittliche Beurteilungszeit für die Zweitbefundung liegt unter 3 min.
- Der Vergleich der beiden Bewertungen muss geregelt sein. Die Dokumentationszentrale muss zeitnah diskrepante Befunde identifizieren und dann einen Drittbefunder einschalten.
- Auch wenn mehrere QG für eine Region erforderlich sind, sollte erst ein kritisch beurteiltes und erfolgreiches Anlaufen der ersten QG den Start für die nächsten geben.
- Die schriftliche Einverständniserklärung ist von allen involvierten Interessensgruppen zu billigen.
- Der Transport und insbesondere die Frequenz sind ein wichtiger Kostenfaktor.
- Ein hochverdächtiger Befund des Erstbefunders erfordert eine zweite Sofortbeurteilung.
- Jeder mitwirkende mammographierende Arzt hat Anspruch auf seine Leistungsstatistik.
- In Abhängigkeit von der erreichten Qualität ist die Reduktion des Umfangs der Doppelbefundung bei weiter laufender Dokumentation des Erstbefunders ein wichtiger Aufbauschritt eines QPM.
- Die zeitliche Verzögerung durch Doppelbefundung sollte bei der Formulierung des Arztbriefes des Erstbefunders beachtet werden.
- Die für die Bewertung der Früherkennung notwendigen Daten über entdeckte Krebserkrankungen, deren Behandlung und Verlauf, sollten in zuständigen Tumorregistern verfügbar sein.

7. Implementierung

Autoren: U.-S. Albert, I. Kopp, M. Koller, K.-D. Schulz, I. Nass-Griegoleit, W. Lorenz

Die Leitlinie richtet sich primär an Ärzte und Frauen, um bei der Entscheidung für die Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen behilflich zu sein, mit dem Ziel, eine Versorgungsverbesserung zu erreichen. Die Implementierung beschreibt dabei einen aktiven Prozess, der zur Kompetenzsteigerung bei Ärzten und zur Informations- und Wissenssteigerung bei Frauen beitragen soll. Hierbei sind initial die bestehenden Konditionen zu eruieren und zu dokumentieren, um eine Veränderung im Outcome (Ergebnis) auch darstellen zu können. Dabei sind klinische Messgrößen zur Überprüfung der Effektivität der Leitlinie heranzuziehen, die eine Veränderung durch die Implementierung zeitnah abbilden (15). Ziel des aktiven Prozesses der Umsetzung ist die Befähigung zur Entscheidung in der Medizin, die sich nicht nur auf die handelnden Personen selbst begrenzt, sondern immer auch eine „das Handeln möglich machende“ Anpassung des Umfeldes miteinschließt (324). Befähigung, d.h. „Empowerment“ kann dabei auch als ein „Lernen in der Medizin“ verstanden werden, realisiert durch die Elemente: „kennen, verstehen, können und wollen“. Auf der individuellen Ebene handelt es sich hierbei um mögliche Verhaltensänderungen, eine Domäne der Sozialpsychologie (148, 241). Auf der Systemebene handelt es sich um Organisationsmanagement und Organisationsentwicklung. Das Ziel der Versorgungsverbesserung, gemessenes und bewertetes Outcome, ist dabei heute nicht mehr nur das isolierte, objektive Gesundheitsergebnis, sondern schließt immer auch die subjektive, gesundheits- oder auch krankheitsbezogene Lebensqualität mit ein (224, 253, 254, 334).

Leitlinie

Gesundheitsergebnis und Lebensqualität müssen erfasst und bewertet werden. Implementierung gelingt nicht durch Richtlinie, sondern nur durch wissenschaftlich fundierte Veränderungsstrategie.

Die flächendeckende Implementierung (Umsetzung) von systematisch entwickelten, evidenz- und konsensusbasierten Leitlinien stellt in Deutschland ein Novum dar. Die im Nachfolgenden dargestellte Implementierungsplanung integriert die sich ebenfalls als „work in progress“ befindlichen internationalen Vorgaben. Die Realisierung ist durch die Steuerung der Leitliniengruppe, getragen von den beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbänden, nicht-ärztlichen Organisationen, der Selbstverwaltung und der Kostenträger zu erreichen.

7.1 Veränderungsstrategie: Methoden und Effektivität

Die Implementierung von Leitlinien in die Praxis kann nach dem heutigen Kenntnisstand nur über einen multimodalen Ansatz erfolgen. Grundlage bilden die Ergebnisse der Leeds Castle-Konferenz über optimale Methoden der Leitlinien-Implementierung (178). Die Durchführung von einzelnen Methoden allein ist generell nicht ausreichend (50, 391). Ein kombiniertes strategisches Vorgehen verspricht den größten Effekt (Tab. XXIV). Die wissenschaftliche Begleitung der eingesetzten Veränderungsstrategien ist Bestandteil der Leitlinie. Im Folgenden werden die Elemente des Implementierungsplans sowie bereits umgesetzte Teilaspekte vorgestellt.

Tabelle XXIV. Methoden der Implementierung.

| | Methode | Effektivität nach (178) |
|--------------------------|--|-------------------------|
| Lerntheoretische Ansätze | Kontinuierliche medizinische Aus- und Weiterbildung (CME) | - |
| | Akademische Erläuterungen, Publikationen | - |
| | Selbstinstruiertes Lernen | (+) |
| | Computergestützte Entscheidungshilfen | (+) |
| Erziehungsansatz | Audit und Feedback | (+) |
| | Erinnerungshilfen und Systeme der Anbieter | (+) |
| | Anreize und Belohnung | (+) |
| Soziale Interaktionen | Lokale Meinungsbildner (local opinion leaders) | (+) |
| | Vorortbesuche durch Qualitätssicherungsmonitor (Benchmarking) | + |
| | Initiativen zur kontinuierlichen Qualitätsverbesserung (Qualitätszirkel) | + |
| | Barrierenorientierte Intervention | + |
| | Lokale Konsensusprozesse (lokal tailoring) | + |

-: geringe, (+): mittlere, +: hohe Effektivität

7.2 Veränderungsstrategie und Implementierungsplan

Der Implementierungsplan (Tab. XXV) beschreibt in drei Phasen die zeitliche und methodische Einführung der Veränderungsstrategie. Die Phasen: Einführung, Aufbau und Erhaltung sind dabei überlappend umzusetzen und entsprechend den regionalen Gegebenheiten anzupassen. Die methodischen Elemente der Einführungsphase sind mit den gewonnenen Erkenntnissen und Erfahrungen durch die praktische Anwendung in der Aufbauphase und insbesondere der Erhaltungphase entsprechend fortzuführen.

Tabelle XXV. Implementierungsplan.

| Zielgruppe | Methode | Phase | Aktionen | Zeit, Monate |
|------------------------------|---|---|--|--------------|
| Ärzte, med. Personal | Kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildung (CME) Modifizierung: Interaktive Workshop-Gestaltung Schulungsprogramm (Prozessqualität: Durchführung + Dokumentation) | Einführung | Berufsverbände, medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften Anwenderorientierte, praxisbezogene, aktive Kleingruppenveranstaltungen | - 12 |
| Ärzte, med. Personal, Frauen | Akademische Erläuterungen, Publikationen | Einführung | Disseminierungsstrategie | - 12 |
| Ärzte, med. Personal, Frauen | Öffentlichkeitskampagne Patientinnenversionen und Fraueninformationen der Leitlinie | Einführung (Aufbau- phase/ Erhaltungs- phase) | Zielgruppenspezifische Kommunikationsstrategie und Kommunikationsplan | - 12 (> 24) |
| Frauen | Selbstuntersuchung und Information | Einführung | Zielgruppenspezifische Schulung, Interaktiver Modus: Schulung am Modell | - 12 |
| Ärzte, med. Personal, Frauen | Erinnerungshilfen und Systeme der Anbieter | Aufbau- phase/ Erhaltungs- phase | Unter Mitwirkung der Kostenträger: Einladungssysteme, Praxiserinnerungssysteme | > 24 |
| Ärzte | Anreize und Belohnung | Aufbau- phase/ Erhaltungs- phase | Unter Mitwirkung der Kostenträger: Dokumentations- und Registrierungsvergütung, Mehraufwand für Arzt/Patientinnen-Interaktion, Zertifizierungspunkte der Ärztekammern | > 24 |
| Ärzte, med. Personal | Vorortbesuche durch Qualitätssicherungsmonitor (Benchmarking) | Aufbau- phase/ Erhaltungs- phase | In Verbindung mit Anreizsystem über Berufsverbände und Qualitätszirkel, Einführung von Dokumentationssystemen und Qualitätsmanagement (Klinik und Praxis); Zertifizierung und Audit von Brustzentren | > 24 |

Tabelle XXV. Fortsetzung.

| Zielgruppe | Methode | Phase | Aktionen | Zeit, Monate |
|---|--|---|---|--------------|
| Ärzte, med. Personal, Brustkrebs-Betroffene | Initiativen zur kontinuierlichen Qualitätsverbesserung Qualitätszirkel (Bottom-up-Modell) | Aufbau- phase/ Erhaltungs- phase | In Verbindung mit Anreizsystem, Qualitätsmanagemententwicklung in Praxis und Klinik, Feedback, Prozess- und Ergebnisqualität, Barrierenanalyse, lokale Verbesserungsstrategie | > 24 |

Zur Einführung der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland sind die etablierten Methoden der Disseminierung und kontinuierlichen medizinischen Fort- und Weiterbildung einzusetzen. Sie dienen der Bewusstseinsförderung, Akzeptanz und Motivation, sich mit neuen Inhalten zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung von Frauen auseinander zu setzen. Die Öffentlichkeitskampagne hat dabei einen besonders hohen Stellenwert. Sie ist über den gesamten Zeitraum der Implementierung wissenschaftlich begleitet zu führen.

Strategisch ist in der Aufbauphase ein multimodaler Ansatz unter Hinzunahme der Elemente Anreize und Belohnung sowie Erinnerungssysteme notwendig. Insbesondere ist in Deutschland Qualitätssicherung mit Mehrarbeit und Sanktionen assoziiert, so dass die Bereitschaft zur Qualitätsorientierung und aktiven Beteiligung sehr wesentlich auch von positiven Anreizen zu unterstützen ist, die in die Erhaltungsphase mit eingeführt werden müssen.

7.3 Elemente des Implementierungsplans

7.3.1 Disseminierung

Passive Lernansätze durch Publikationen in Zeitschriften, Büchern und Internet sind nur unzureichend geeignet, um Verhaltensänderungen zu erreichen (50). Dennoch tragen sie wesentlich dazu bei, das Bewusstsein und die Aufmerksamkeit für neue Inhalte zu schaffen. Sie sind als erster wichtiger Schritt der strategischen Einführung anzusehen.

Die Leitlinie wird verfügbar sein:

1. im Internet (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsche Krebsgesellschaft, World Society for Breast Health)
2. im Buchhandel (als deutsche und englische Ausgabe)

3. als Kurzfassung für Ärzte in den Zeitschriften bzw. Publikationsorganen der Fachgesellschaften und Berufsverbänden (u.a.: Der Onkologe, Der Gynäkologe, Der Radiologe, Der Pathologe u.a. ...)
4. als Kurzfassung für Frauen einschließlich unterstützende Fragenversion (siehe Kapitel 10.3)

7.3.2 Öffentlichkeitskampagne

Die Inhalte der Leitlinie bedürfen einer Informations- und Wissensvermittlung in der Bevölkerung mit dem Ziel, die selbstbestimmte Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme an präventiv-medizinischen Maßnahmen zu gewährleisten. Die Besonderheit der Kommunikation liegt in der Geschlechtsspezifität und der damit verbundenen Berücksichtigung der Lebenssituation von primär „brustgesunden“ Frauen. Das heißt allerdings nicht, dass diese Frauen insgesamt als gesund einzustufen sind; insbesondere ältere Frauen leiden an verschiedenen chronischen Erkrankungen. Die Vermittlung von Information in Bildern, Texten, Filmen, die motivieren ohne Ängste zu schüren, ist bei der Früherkennung von Brustkrebs eine Gratwanderung, die eine besondere Sensibilität im Umgang mit der komplexen Materie erfordert. Die seit 1920 eingesetzten öffentlichen Informationsstrategien zur Förderung von Gesundheitsverhalten in der deutschen Bevölkerung zeigten nur mäßige Erfolge (36). Mit Ausnahme der in den letzten Jahren durchgeführten Kampagnen zum Thema „AIDS“ und „Darmkrebs“. Für die Implementierung der Leitlinie ist eine Öffentlichkeitskampagne notwendig, die Aufmerksamkeit und Bewusstsein von Frauen in den altersspezifischen Zielgruppen fördert.

Grundlagen hierfür sind:

1. Sozialpsychologische Konzepte, die sich mit Verhaltensänderungen beschäftigen (148, 241).
2. Bevölkerungsbezogene Studien zu Einstellung und Gesundheitsverhalten, insbesondere zu Präventionsverhalten zur Brustgesundheit und zu Informationsverhalten von Frauen. Dabei sind die Typologien von Zielgruppen und die Analyse von Barrieren Voraussetzung für eine zielgerichtete Kommunikation (86, 118, 207, 368).
3. Die Leitlinie Fraueninformation zur Erstellung der Informationen der verschiedenen Medien (Broschüren, Flyer, Plakate, Zeitschriften, Lokalpresse, Hörfunk, Fernsehen, Internet) (2, 416).
4. Meinungsbildnerinnen; Frauen, die sich für eine Teilnahme an einem Früherkennungs-Programm entscheiden und sich aktiv dafür einsetzen (343).

Eine grundlegende Erhebung zu Einstellungen von Frauen in Deutschland zu Brustgesundheit, Informations- und Wissensstand wurde durch das Modellprojekt Hessen evaluiert (286). Eine Studie der Women's Health Coalition „Präventions- und Vorsorgeverhalten bei Frauen im Alter von 40 bis 75 Jahren, unter besonderer Berücksichtigung der Brustgesundheit“ wurde im Oktober 2002 mit 1000 Frauen bundesweit und repräsentativ durchgeführt (I. Nass-Griegoleit, WHC-Newsletter 2003; 1: 4–5). Sie bildete die Basis für das Kommunikationskonzept der Öffentlich-

keitskampagne der Women's Health Coalition (WHC) und dem Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs (siehe WHC-Newsletter 2003; 1: 5–6), das inzwischen sowohl Politikern anlässlich eines Parlamentarischen Abends (14.1.2002) als auch im Rahmen einer Pressekonferenz (27.3.2003) vorgestellt wurde. Das Konzept verfolgt zwei Ziele:

1. Qualitativ: „brustgesunde, symptomfreie“ Frauen im Alter von 50–69 Jahren sollen motiviert werden, an qualifizierten Brustkrebs-Früherkennungsmaßnahmen teilzunehmen.
2. Quantitativ: Teilnahme der Zielgruppe an qualifizierten Mammographie-screening-Angeboten liegt bei mindestens 70%.

Öffentliche Information und Aufklärung als wichtiger Bestandteil von Verbesserungsempfehlungen und Maßnahmen in der Gesundheitsversorgung wurden zwischenzeitlich von den obigen Akteuren in die Arbeitsgruppe 5 „Brustkrebs“ und in die Arbeitsgruppe 8 „Gesundheitliche Kompetenz von Bürgern und Patienten stärken“ von www.gesundheitsziele.de [www.gesundheitsziele.de] eingebracht.

7.3.3 Fort- und Weiterbildung

Kontinuierliche Fort- und Weiterbildung als passive Vermittlung von akademischem Wissen durch Vorträge und Präsentationen sind nur mäßig effektiv (177, 178). In den letzten Jahren wurden Fortbildungsveranstaltungen, die eine aktive Beteiligung der Teilnehmer und eine Abschlussevaluation des vermittelten Wissens beinhalteten, besonders gefördert. Das Zertifizierungsverfahren der Ärztekammern hat den Stellenwert dieses didaktischen Konzeptes mit einer entsprechenden Punktwertserhöhung für Fort- und Weiterbildung (Continuous-Medical-Education-Punkte) betont. Für die Brustkrebs-Früherkennung sind insbesondere multidisziplinäre, integrative und interaktive Workshop-, Seminar- und Kurssysteme wertvoll, die auch die Problematik der sektorübergreifenden Versorgung miteinbeziehen und einen direkten Praxisbezug herstellen. Ein Schwerpunkt von Schulungen ist die Vermittlung von Prozessqualität, wobei Durchführung und Dokumentation für die Qualitätssicherung wichtige Kernelemente darstellen. Diese multimodalen und multiprofessionellen Schulungskonzepte sind entsprechend auf die Zielgruppe der Anwender, Ärzte und medizinisches Personal (MTRA), auszurichten. Das Erfahren der Nützlichkeit der Leitlinieninhalte für die alltägliche Praxis schafft Interesse, sich über die Fort- und Weiterbildungsveranstaltung hinaus dem Thema zu widmen.

7.3.4 Laienschulung und Information

Laienschulung und Information dienen der Bewusstseinsförderung, Stärkung der Eigenverantwortung und Akzeptanz von Früherkennungsmaßnahmen in der Bevölkerung. Gruppenschulungen bieten individuelles Ansprechen und aktive Teilnahme.

Formen und Inhalte von Laienschulung:

- Zielgruppenspezifische Laienschulung mit Information über präventives Verhalten
- Selbstuntersuchungsschulung am Modell in Kombination mit qualifizierter, evidenzbasierter Information über Wirkung, Nutzen und Risiken der Maßnahme (Förderung der Maßnahmen in der Altersgruppe von 50–70 Jahren)
- Informations- und Patientinnentage, die Fragen sachkompetent und verständlich beantworten

7.3.5 Qualitätszirkel

Zur Implementierung werden auch Strukturen benötigt, die einen Raum geben, Verhaltensänderung bei den Anwendern und Nutzerinnen der Leitlinie zu initiieren, zu unterstützen und zu fördern. Qualitätszirkel sind in Deutschland bereits etabliert; sie bedürfen unter dem Ansatz einer fachübergreifenden Zusammenarbeit, wie sie für die Brustkrebs-Früherkennung notwendig ist, des Ausbaus. Derzeit besteht der Teilnehmerkreis von Qualitätszirkeln überwiegend aus ärztlichen Partnern der ambulanten Versorgung. Um der multidisziplinären und intersektoralen Zusammenarbeit entsprechend der Versorgungskette „Brustkrebs“ gerecht zu werden, bedarf es der Erweiterung des Teilnehmerkreises auf die an der Versorgung beteiligten Klinikärzte. Förderlich erscheint es auch, Laien (Selbsthilfe- und Advocacy, Frauengesundheitsgruppen) mit einzubeziehen. Durch Förderung der regionalen und lokalen Kooperation ist mit einer Verbesserung der Funktionalität der Zusammenarbeit und damit einer Verbesserung der Qualität der Versorgung zu rechnen.

7.3.6 Vorortbesuche durch Qualitätssicherungsmonitore

Die Vorortbetreuung durch Monitore ist personal- und kostenintensiv, wird aber als besonders effektiv beschrieben (417). Anwendungsformen könnten sein:

- Monitoring über Qualitätszirkel und ärztliche Selbstverwaltung unter Einbeziehung der Kostenträger
- Monitorbesuche bei der Einführung von elektronisch-vernetzenden Qualitätssicherungssystemen und Abrechnungssystemen durch Einbeziehung der Kostenträger
- Monitorbesuche zertifizierter Brustzentren (siehe hierzu Kapitel 9.4)

7.3.7 Qualitätssicherung, Qualitätsentwicklung (Feedback-Methoden und Benchmarking)

Im Rahmen der Leitlinienimplementierung ist für eine effektive Qualitätssicherung die einheitliche, flächendeckende Datenerfassung unter medizinischen

und ökonomischen Gesichtspunkten auf lokaler, regionaler und überregionaler Ebene unverzichtbar (s. Kapitel 6).

Die Datenerfassung, -auswertung und der Datenrückfluss sind für die Qualitätssicherung und das Qualitätsmanagement in Klinik und Praxis Voraussetzung zur Qualitätsoptimierung und Fehlervermeidung und damit zur angestrebten Versorgungsverbesserung. Eine einheitliche, kompatible Dokumentations- und Datenverarbeitung ist für die multidisziplinäre professions-, organisations-, sektor- und kostenträgerübergreifende komplexe Diagnosekette essentiell. Die Datenaufbereitung zu Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität, ihre Darstellung im Vergleich (Benchmarking), die damit realisierbare Rückmeldung (Feedback) und Transparenz sind Basis für eine kontinuierliche Qualitätsentwicklung. Als Zielgrößen dienen die Qualitätsindikatoren der Leitlinie. Auf der Basis der Ist-Soll-Analyse sind spezifische Veränderungsstrategien mit den an der Versorgung Beteiligten (Ärzten in Krankenhäusern und Praxen, Kostenträgern) weiter zu entwickeln.

Die Qualitätssicherung konzentriert sich dabei einerseits auf die „externe“ nationale und regionale (Bundes- und Länder-)Ebene (Benchmarking), andererseits auf die „interne“ Organisationsentwicklung von Krankenhäusern und Praxen als Basis des umfassenden Qualitätsmanagements (166, 321). Wie *L.I. Solberg* (391) in seiner Übersichtsarbeit darstellt, ist zukünftig ein Augenmerk nicht mehr nur auf Veränderungsstrategien, die sich auf das individuelle Verhalten des klinisch tätigen Arztes beziehen, notwendig, sondern auch der Kontext, in dem ärztliches Handeln stattfindet. „We need to move beyond the focus on individual clinician behaviour, implementing guidelines by using an organised change process that assess and makes use of contextual factors to implement systems.“ Hier spielt die notwendige sektorübergreifende, integrierte Versorgung eine Rolle. Diese „intermediäre“ Qualitätsschnittstelle bedarf der intensiven Zusammenarbeit, der Analyse struktureller und organisatorischer Barrieren sowie des Konsensus auf lokaler als auch regionaler Ebene. Hilfreich sind Methoden der Kommunikations-Audits (29, 181).

7.3.8 Aktueller Stand der externen Qualitätssicherung im Gesundheitswesen in Deutschland

Die externe bundesweite Qualitätssicherung wurde vom Gesetzgeber durch den § 135a und 137 SGB V im September 2000 geschaffen. Die Spitzenverbände der Krankenkassen und der Verband der Privaten Krankenversicherung, die deutsche Krankenhausgesellschaft, unter Beteiligung der Bundesärztekammer und des Deutschen Pflegerates, haben die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (BQS) beauftragt, die extern vergleichende Qualitätssicherung für Deutschland zu betreuen und weiterzuentwickeln (www.bqs-online.de).

Kapitel 6. – Dokumentation – bezieht sich direkt auf das von der BQS entwickelte Modul Mamma 18/1. In Kapitel 7.4.2 wird die Anwendung bereits entwickelter Konzepte dargestellt.

7.4 Laufende und abgeschlossene Projekte zur Verbesserung der Implementierung

7.4.1 Modellvorhaben „Mammadiagnostik Kiel“: abgeschlossene Pilotphase (12 Monate)

Das Modellvorhaben „Mammadiagnostik Kiel“ (81) umfasst die kreisfreien Städte Kiel und Neumünster, die Landkreise Plön und Rendsburg-Eckernförde und wurde im April 2001 begonnen. Ziel ist, die Voraussetzungen für die Implementierung einer flächendeckenden, qualitätsgesicherten Mammadiagnostikkette in bestehende Versorgungsstrukturen zu schaffen. Exemplarisch wird prozessorientiertes und ergebnisorientiertes Qualitätsmanagement in die bestehende ambulante und stationäre Versorgung integriert als interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, präoperativer Abklärung, pathomorphologischer Beurteilung und medizinischer Dokumentation.

Die Prozesskette beginnt mit der Eingangsuntersuchung durch den Gynäkologen/Hausarzt und verläuft über die Befundung und Zweitbefundung der Mammographie durch den Radiologen/Gynäkologen bis hin zur differenzierten Abklärungsdiagnostik im Referenzzentrum.

Die im Modellvorhaben getroffenen Vereinbarungen entsprechen den Inhalten und Qualitätssicherungsanforderungen der Stufe-3-Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ (s. hierzu Modellvorhaben „Mamma-Diagnostik“, Vereinbarung gemäß § 63 SGB V unter der Schirmherrschaft der Ministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein in (81)).

Da bereits mit dem Projekt im April 2001 begonnen wurde, lagen die abgestimmten Qualitätsindikatoren der Stufe-3-Leitlinie noch nicht vor, so dass die Ergebnisqualität projektbezogen definiert wurde.

Hauptzielparameter des Modellvorhabens sind:

1. Reduktion der Rate von Falschbefunden (numbers needed to harm)
2. Reduktion der diagnostisch motivierten, unnötigen operativen Eingriffe bei benignem Befund

Die Dokumentationen aus dem ambulanten und stationären Sektor gehen zentral in einer Projektgeschäftsstelle ein. Entsprechend der Vereinbarung zum Datenfluss werden abrechnungsrelevante Daten an die Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein und Daten gemäß des Evaluationsprotokolls an das Institut für Krebsepidemiologie geleitet. Die Auswertung erfolgt einerseits innerhalb eines klinischen Registers (quartalsweise Auswertung der Qualität, kontinuierliche Rückmeldung an die Beteiligten der Diagnosekette), andererseits im Rahmen des epidemiologischen Krebsregisters.

Das Modellprojekt „Mammadiagnostik“ ist eine Pilotstudie der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Die Publikation der Evaluationsergebnisse der Pilotphase (04/2001–04/2002) unterliegt zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinienlangfassung einem Audit- und Peer-Review-Verfahren. Sie werden in Kürze an anderer Stelle veröffentlicht.

7.4.2 Flächendeckende Ist-Analyse von Qualitätsindikatoren: Voraussetzung für eine effektive Implementierung

7.4.2.1 Qualitätsindikatoren: operative Qualitätssicherung – Geschäftsstelle für Qualitätssicherung Hessen

Eine Evaluation über Verhaltensänderung in der Versorgung durch den Einsatz der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung ist über die Qualitätsindikatoren möglich (15). Die erste konkrete flächendeckende Evaluation liegt im Sinne einer Prä-Pilotierung als Ist-Analyse durch die Geschäftsstelle für Qualitätssicherung Hessen (Landesgeschäftsstelle der BQS) für folgende Qualitätsindikatoren vor:

- Anteil der Patientinnen mit Präparatradiographien unter allen Patientinnen mit präoperativer Röntgenlokalisation bzw. Drahtmarkierungen von nicht tastbaren, abklärungsbedürftigen, mammographisch diagnostizierten Läsionen
- Anteil der Patientinnen mit Hormonrezeptoranalyse der Gewebeprobe unter allen Patientinnen mit primär diagnostiziertem Mammakarzinom

Hier besteht somit eine Datenerhebung vor Beginn der Leitlinienimplementierung, die als Vergleichsdatensatz bei Evaluation der S-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung genutzt werden kann (165, 167). Zwischenzeitlich hat die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH (BQS) das Datenmodul 18/1 Mammachirurgie entwickelt (dieses kann über <http://www.bqs-online.de> eingesehen werden), das ab 2003 bundesweit 2 200 Krankenhäusern zur Verfügung steht. Die bereits evaluierten zwei Qualitätsindikatoren der Landesgeschäftsstelle Hessen wurden zusätzlich um weitere Qualitätsindikatoren der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung ergänzt und werden im nächsten Schritt einem Benchmarking zugeführt. Eine Verknüpfung mit den Krebsregistern und eine Kooperation mit dem ambulanten Versorgungssektor ist geplant.

7.4.2.2 Qualitätsindikatoren: Ergebnisqualität

Über die vom Bundesministerium für Gesundheit durchgeführten Feldstudien in sechs Regionen in Deutschland (1996–1998) liegen Daten zur Tracerdiagnose Mammakarzinom vor (134). Diese umfassen als Ist-Ergebnisqualitäts-Analyse die Indikatoren:

- Anteil der duktales In-situ-Karzinome
- Anteil der invasiven Karzinome ≤ 5 mm
- Anteil der invasiven Karzinome ≤ 10 mm
- Anteil der invasiven Karzinome ≤ 20 mm
- Anteil der Lymphknoten-negativen invasiven Karzinome
- Angaben der Tumorgöße (DCIS und invasive Karzinome) in metrischen Maßen (mm/cm), des histologischen Tumortyps (WHO-Klassifikation) und der pTNM-Klassifikation
- Angaben zum Grading invasiver Karzinome nach Elston und Ellis (128)
- Angaben zum Hormonrezeptorstatus invasiver Karzinome (Östrogen- und Progesteronrezeptor), immunhistochemische Bestimmung

7.4.3 Geplante Projekte

Eine Umsetzung der S-3-Leitlinie wurde in den folgenden Bundesländern in die Planung genommen:

1. Bayern
2. Sachsen
3. Brandenburg

7.4.3.1 Projekt Nordrhein: e-health – integrierte informelle Vernetzung

Projekt zur Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen Nordrhein: integrierte informelle Vernetzung der Versorgungsbereiche ambulant/stationär durch den Einsatz einer elektronischen Patientenakte.

Das Projekt Nordrhein wird hier gesondert vorgestellt, da das Projekt bereits weit fortgeschritten ist und erstmalig eine integrierte informelle Vernetzung umgesetzt wird.

Federführung: Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, AOK Rheinland in Zusammenarbeit mit dem Westdeutschen-Brust-Centrum (WBC) und dem Institut für Qualität im Gesundheitswesen Nordrhein und dem Ministerium für Frauen, Jugend, Familie und Gesundheit des Landes Nordrhein-Westfalen.

Im ambulanten und vernetzenden intersektoralen Versorgungsbereich sind verbindende Dokumentationssysteme erst in der Erprobungsphase. Derartige Systeme sind durch die rasche technologische Weiterentwicklung jedoch zukünftig zu erwarten. Der flächendeckende Einsatz von e-health-Systemen wird im Rahmen des Projektes Nordrhein umgesetzt. Die Anforderungen und Inhalte der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung sind integriert. Schwerpunkt dieser Pilotphase bildet die Nutzung neuer vernetzender Kommunikationstechnologien für die Dokumentation und Evaluation der Qualitätssicherung flächendeckender leitlinienkonformer Ausgestaltung von Versorgungsketten. Die Pilotphase widmet sich neben den Fragen des elektronischen Datenmanagements und Qualitätssicherung insbesondere der Patientinnen- und Anwenderorientierung von e-health-Systemen.

7.5 Forschungsfragen im Implementierungsprozess

Die vorgestellten Strategien der Implementierung sind über eine begleitende Versorgungsforschung zu evaluieren, da bisher in Deutschland und auch international für die Implementierung von komplexen Leitlinien kaum Vorerfahrungen bestehen (105, 324). Die Zielorientierung dieser Versorgungsforschung muss eine Nutzer-Orientierung aufweisen: Reduktion der Sterblichkeit, verbesserte Heilungschancen und Erhalt bzw. Verbesserung der gesundheits- und krankheitsbezogenen Lebensqualität. Wissenschaftliche Untersuchungen sind somit hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz im integrierten Outcome-Modell durchzuführen (60, 224, 253, 254, 256, 269).

Hierzu zählen:

- Wissenschaftliche Untersuchungen zur Effektivität von Leitlinienimplementierung, Outcome-Analysen, Studien zu Verhaltensänderung im Umgang durch Leitlinien, Verbesserungspotenziale des Informationsstandes „informed consent“ und „shared decision making“ bei Frauen und Patientinnen, intersektorale leitlinienkonforme Betreuung und Behandlung im Alltag von Klinik und Praxis
- Forschung zu Lösungsstrategien spezifischer Implementierungsprobleme unter Berücksichtigung ökonomischer und juristischer Implikationen, Einsatz epidemiologischer und sozialpsychologischer Methoden
- Analysen des Nutzens (utility) von fördernden und hemmenden Faktoren bei der Leitlinienumsetzung (Barriereanalyse) (86) u.a.: Anwendung von Erinnerungshilfen und -systemen (epidemiologisches Einladungssystem, Praxiserinnerungssysteme, IT-Lösungen)
- Evaluation des Controllings der Versorgungskette und der Qualitätsentwicklung ambulant, stationär und sektorübergreifend („organisational learning and communication audit“) (29, 181)

8. Belege für die Berücksichtigung und Wirksamkeit der Leitlinie

Autoren: U.-S. Albert, K.-D. Schulz

8.1 Internationale Leitlinien und Empfehlungen

Internationale Leitlinien und Empfehlungen, die bei der Erstellung und Entwicklung der Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland besondere Berücksichtigung fanden.

- European Guideline on Breast Cancer Screening 2001 (316, 317)
- European Commission (125, 126, 139, 140)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) 1998 (367)
- New Zealand Early Detection of Breast Cancer 1999 (348)
- Australian Breast Cancer Guidelines 2001 (287, 290)
- Kaiser's Permanente Southern California 2001 (214)
- U.S. Preventive Task Force 2002 (408)
- American College of Radiology (ACR) 1999 (102)
- American Medical Association (AMA)
- American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)
- American Cancer Society (ACS) (18)
- American College of Pathology, Consensus Conference 2000 (179)
- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) 2001 (39)
- American Academy of Family Physicians (AAFP) 1999 (430)
- American College of Preventive Medicine (ACPM) (428)
- Consensus Development Panel National Institutes of Health (NIH) 1999 (289)
- Empfehlungen des Europarates: zum Schutz medizinischer Daten (No. R (1997) 5), die Entwicklung und Implementierung von Qualitätsverbesserungssystemen (No. R (1997) 17), die Kriterien für das Management von Wartelisten und Wartezeiten (No. R (1999) 21), die Entwicklung von Strukturen zur Beteiligung von Bürgern und Patienten im Entscheidungsprozess Gesundheit (No. R (2000) 5), die Empfehlungen zur methodischen Entwicklung von Leitlinien on Best Medical Practice (No. R (2001) 13) <http://www.coe.int>. (103, 104)
- WHO: Nationale Krebskontrollprogramme (420)

Exemplarisch ist in den Tabellen XXVI und XXVII der Zusammenhang von Level der Evidenz und der Bewertung im Rahmen der Leitlinienerstellung als Grad der Empfehlung im internationalen Vergleich für die Selbstuntersuchung und für die Mammographie dargestellt.

Tabelle XXVI. Internationaler Leitlinienvergleich von Evidenzlevel und Grad der Empfehlung: Selbstuntersuchung.

| Stufe-3-Leitlinie: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland | U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 2002 (408) | Canadian Task Force 2001 (39) |
|--|---|---|
| Die Selbstuntersuchung der Brust trägt wesentlich zur individuellen Motivation und Bewusstseinsförderung für präventive Maßnahmen bei... Auch wenn die Selbstuntersuchung nicht überschätzt werden darf, muss sie Bestandteil eines Früherkennungsprogramms sein und bleiben... Frauen sollten über die Wirkungen, Vor- und Nachteile der Maßnahme in einem Früherkennungsprogramm informiert und aufgeklärt werden. | The USPSTF concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against teaching or performing routine breast self-examination (BSE) | ... no evidence for reducing mortality rate, ... More harm than benefit |
| Level II | Level II | Level II |
| Empfehlungsgrad C (inkonsistent) | Empfehlungsgrad I (insuffizient) | Empfehlungsgrad D (keine Empfehlung, Überwiegen von Schaden) |

Tabelle XXVII. Internationaler Leitlinienvergleich von Evidenzlevel und Grad der Empfehlung: Mammographie.

| | |
|--|--|
| Stufe-3-Leitlinie: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland | U.S. Preventive Services Task Force 2002 (408) |
| Aufgrund der randomisierten Studien ist eine Wirksamkeit der Früherkennungsmammographie für Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, neuerdings auch zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, belegt, aber auch nach dem 70. Lebensjahr anzunehmen. Der individuelle Nutzen der Mammographie überwiegt ab dem 40. Lebensjahr die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Das Optimum des Verhältnisses aus Nutzen und Risiko liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. | The U.S. Preventive Services Task Force recommends screening mammography, with or without clinical breast examination, every 1–2 years for women aged 40 and older. Evidence is strongest for women aged 50–69, the age group generally included in screening trials ... the delay in observed benefit women younger than 50 makes it difficult to determine the incremental benefit of beginning screening ... the evidence is also generalized to women age 70 and older (who face a higher absolute risk of breast cancer) if their life expectancy is not compromised by comorbid disease... |
| Level I | Level I |
| Empfehlungsgrad B (Überwiegen von Nutzen) | Empfehlungsgrad B (Überwiegen von Nutzen) |

Konsensusverfahren haben besonders bei der Implementierung sehr komplexer Leitlinien, wie im vorliegenden Fall der Brustkrebs-Früherkennung, einen speziellen Stellenwert. So mussten die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Berufsverbände, die in irgendeiner Weise an der Diagnosekette Brustkrebs-Früherkennung beteiligt sind, bei der Entwicklung der Leitlinie aktiv beteiligt werden (s. Kapitel 3). Nur dadurch konnte die Formulierung kontroverser Empfehlungen minimiert und die damit verbundene Verunsicherung von Anwendern reduziert werden (54). Tabelle XXVIII gibt ein Negativ-Beispiel wieder (Unterschiedliche Empfehlungen von 10 Fachgesellschaften in Nordamerika), das bei der Erstellung der Stufe-3-Leitlinie durch das methodische Vorgehen vermieden werden konnte (s. Kapitel 1).

Tabelle XXVIII. Negativ-Beispiel: Unterschiedliche Empfehlungen von 10 Fachgesellschaften in Nordamerika zur Brustkrebs-Früherkennung; nach (10).

| An der Früherkennung beteiligte Organisationen | Empfehlungen von Früherkennungsmaßnahmen und Methoden | | | | | |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---|---------------------------------------|
| | Risiko-beratung | BSE | CBE | Mammographie (MG) | Zielgruppe | MG-Intervall, Monate |
| AMA | k.A. | Ja | Ja | Ja | 40–69 Lj | 12 |
| ACR | k.A. | Ja | Ja | Ja | 40–69 Lj ab 70 Lj (Komorbidität) | 12 Pat.-Arzt-Entscheidung |
| ACS | Ja | Ja | Ja | Ja | 40–69 Lj | 12 |
| KPSC | Ja, Pat.-Entscheidung | Ja, Pat.-Entscheidung | Ja | Ja | 40–49 Lj 50–69 Lj ab 70 Lj | 12–24 24 Pat.-Arzt-Entscheidung |
| ACOG | k.A. | Ja | Ja ab 19 Lj. | Ja | 40–49 Lj 50–69 Lj | 12–24 12 |
| CTFPHC | k.A. | Nein | Nein | Ja | 40–49 50–69 Lj | Pat.-Entscheidung 12–24 |
| AAFP | 40–49 Lj (pro/kontra Mammographie) | Ja | k.A. | Ja | ab 50 Lj (high risk ab 40 Lj) | 12–24 |
| ACPM | k.A. | Nein | k.A. | Ja | ab 50 Lj (high risk ab 40 Lj) | 12–24 |
| NIH | 40–49 Lj (pro/kontra Mammographie) | k.A. | k.A. | Ja | 50–69 Lj | k.A. Pat.-Arzt-Entscheidung |
| USPSTF | Ja | In- different (Auf- klärung) | In- different (Auf- klärung) | Ja | 40–49 Lj 50–69 Lj > 70 Lj (Komorbidität) | 12–24 12–24 |

Abkürzungen: BSE = Selbstuntersuchung, CBE = ärztlich-klinische Untersuchung, k.A. = keine Angaben, Lj = Lebensjahr; American Medical Association (AMA), American College of Radiology (ACR), American Cancer Society (ACS), Kaiser Permanente-Southern California (KPSC), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC), American Academy of Family Physicians (AAFP), American College of Preventive Medicine (ACPM), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Consensus Development Panel National Institutes of Health (NIH)

8.2 Externe Evaluation

Eine Evaluation erfolgte für den Leitlinienreport im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens der Zeitschrift „Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement in Klinik und Praxis“. Die Kurzfassung liegt der Zeitschrift für Qualitätssicherung vor. Leitlinienreport, Kurzversion für Ärzte, Kurzversion einer Fraueninformation „Brustgesundheitsplan-Früherkennungskarte“, Fragenkatalog für Laien und die hier vorliegende Langversion wurden der AWMF zur Begutachtung eingereicht. Zeitgleich erfolgt eine Bewertung der Leitlinien nach dem AGREE-Instrument der Europäischen Union.

Eine externe Evaluation der Leitlinie über das Clearinghouse des Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ist in Vorbereitung.

Eine englische Übersetzung der Leitlinie ist vorgesehen, um auch international die erarbeiteten Inhalte bewerten zu lassen. Ein internationales Review durch das National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) ist vorgesehen. Im Rahmen der Konferenz „World Summit on Guidelines for Breast Cancer“, 2.–4. Oktober 2002, Seattle, Washington, USA erfolgte erstmalig eine internationale Präsentation. (Albert US, and the members of the Steering Committee „Guideline of Early Breast Cancer Detection in Germany“. Coordinator and Chair: Schulz KD: Establishing a High Quality Early Breast Cancer Detection Program in Germany.) Die wesentlichen Anteile und Inhalte der Leitlinien wurden Guideline-Experten der WHO sowie verschiedener anderer europäischer und außer-europäischer Länder vorgelegt.

9. Ökonomische und strukturelle Aspekte der Brustkrebs-Früherkennung

Autoren: U.-S. Albert, K.-D. Schulz

Im Rahmen der Leitlinienerstellung war die Kosten-Nutzen-Analyse eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms in Deutschland geplant. Der Zugang zu und die Bereitstellung von hierfür relevanten gesundheitsökonomischen Daten konnten von Seiten der Kostenträger und der ärztlichen Selbstverwaltung nicht realisiert werden. Die Arbeitsgruppe „Kosten-Nutzen-Analyse“ musste daher nach einem ersten Treffen feststellen, dass mangels brauchbarer Informationen eine sinnvolle Weiterbearbeitung dieses Unterthemas der Leitlinie nicht möglich ist.

Der Bericht des Sachverständigenrates (350) weist auf eine bestehende Fehl-, Unter- und Überversorgung zum Gesundheitsproblem „Brustkrebs“ hin. Dies ist sicher so. Das Ausmaß des Defizits und deren gesundheitsökonomische Auswirkungen lassen sich wegen der fehlenden Datentransparenz in keiner Weise quantifizieren. Um zumindest punktuell einige Trendwerte zu erhalten, werden exemplarisch die Kosten für einige Teilbereiche diskutiert, die indirekte Hinweise für den Kostenaufwand des Gesamtkonzeptes liefern können:

1. *Kosten-Nutzen-Analyse* einzelner ärztlicher Maßnahmen und medizinischer Methoden aus der internationalen Literatur, die sich auf Teilbereiche der in der Leitlinie beschriebenen Diagnosekette beziehen.
2. *Kosten-Schadens-These*: Schätzung von Folgeschäden einer Fehlversorgung für den Zeitraum von sechs Jahren (1996–2002). Grundlage bilden die Daten der Mammographiestudie Deutschland (1994) (153, 356), die allen an der Versorgung Beteiligten 1996 bekannt waren (Versäumnisse in der Berücksichtigung der Brustkrebs-Früherkennung im Gesamtprogramm zur Krebsbekämpfung 1996), die somit zu keiner Veränderung der frauenspezifischen Gesundheitsversorgung in Deutschland führten und den Status quo bis 2002 aufrechterhielten.

9.1 Kosten-Nutzen-Analyse

Interventionelle Techniken leisten in der leitlinienkonformen Diagnosekette „Brustkrebs-Früherkennung“ einen besonderen Beitrag zur Ökonomisierung des diagnostischen Ablaufs. Die zu den interventionellen Methoden gehörenden Stanz- und Vakuumbiopsien reduzieren die Häufigkeit offener Biopsien zur Abklärung mammographisch suspekter Läsionen. Offene Biopsien sind für betroffene Frauen psychisch und physisch belastend und erfordern einen sehr viel höheren Kostenaufwand. Die Wahl des sonographisch oder radiographisch gesteuerten, interventionellen Verfahrens, die Indikationsstellung und die medizinisch-wissenschaftliche Evidenz der Methoden wurden ausführlich in den Kapi-

teln 4.10 und 4.11 dargestellt. Qualitätsgesicherter Einsatz und Durchführung sind Kernpunkte der Diagnosekette und bestimmen einige Qualitätsindikatoren und deren Referenzbereiche maßgeblich. Nachfolgend sollen zusätzlich zu den medizinischen Gesichtspunkten einige gesundheits-ökonomische Aspekte der interventionellen Diagnostik dargestellt und diskutiert werden.

9.1.1 Offene Biopsie im Vergleich zur Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie ist die kostengünstigste Methode, wie aus der Literatur belegt werden kann. Allerdings variieren die Angaben zum Ausmaß der möglichen Kostenreduktion gegenüber der offenen Biopsie erheblich. So beschreiben *Rubin et al.* (349), unabhängig von der Anwendung sonographischer oder radiologischer Steuerungstechnik, eine Kostenreduktion bis 50% im Vergleich zum operativen Vorgehen. Andere Autoren beschreiben dagegen für die radiologisch gesteuerten Biopsien lediglich eine Kostenminderung um 23% (247). Die sehr hohen Investitionskosten für die Radiologische Geräteausstattung stellen dabei den Hauptkostenfaktor dar. Die holländische COBRA-Studie (75) zeigt jedoch, dass durch eine vermehrte Auslastung der Geräte, durch eine höhere Anzahl von Eingriffen eine weitere Kostensenkung erreicht werden kann (s. Tab. XXIX).

9.1.2 Offene Biopsie im Vergleich zur Vakuumbiopsie

Als weitere Technologie, insbesondere bei der Abklärung von Befunden BIRADS IV, ist die sonographisch- oder radiographisch-gesteuerte 11-Gauge-Vakuumbiopsie innerhalb der Diagnosekette von Bedeutung. Die Gesamtkosten der Vakuumbiopsie liegen dabei unabhängig vom Steuerungsverfahren ebenfalls niedriger als die Kosten für eine offene Biopsie. Sie werden für die Vakuumbiopsie zwischen 517–854 USD und für die offene Biopsie zwischen 1168–1360 USD angegeben. Im Rahmen der vorliegenden Analysen ergab sich eine maximale Differenz von 763 USD pro Eingriff. Die möglichen Einsparungen gegenüber einer offenen Biopsie variieren zwischen 27–62%. Durch die hohen Geräteinvestitionskosten der radiologischen Steuerungseinheit der Vakuumbiopsie ist eine Auslastungseffizienz erst ab einer größeren Anzahl von Eingriffen vorhanden (59).

Tabelle XXIX. Auslastungseffizienz bei radiologisch gesteuerten Stanzbiopsien; modifiziert nach (75).

| Szenario | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------|------|------|-----|-----|
| Eingriffe/Jahr | 63 | 81 | 195 | 720 |
| Gesamtkosten in Euro | 1188 | 1040 | 734 | 574 |

9.1.3 Unmittelbarer Vergleich aller drei Methoden: Offene Biopsie, stereotaktische Stanzbiopsie und stereotaktische Vakuumbiopsie

Dieser Vergleich ist Gegenstand einer Übersichtsarbeit von *Lieberman et al.* (244). Wie in der Tab. XXX dargestellt, zeigen sämtliche Studien zu diesem Thema, dass in 76–85% der Fälle eine offene Biopsie aus diagnostischen Gründen durch den Einsatz interventioneller Techniken vermieden werden kann. Sie bestätigen außerdem die Ergebnisse aus der Literatur, dass durch die Stanzbiopsie 40–58% weniger Kosten im Vergleich zu einer offenen Biopsie entstehen. Bei der Vakuumbiopsie kann wesentlich mehr Gewebe gezielt entfernt werden, so dass diese Methode auch dann noch eingesetzt werden kann, wenn auf Grund der Größe des mammographischen Herdes eine Stanzbiopsie wahrscheinlich nicht sicher zur korrekten Gewebesenntnahme führt. Es ergibt sich bei dieser Indikationsstellung eine zusätzlich vermeidbare Biopsierate von 20%. Die damit einhergehenden Kosten liegen pro Fall unterhalb der Kosten der offenen Biopsie (s. Tab. XXX).

Anmerkung zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit

In allen Kosten-Nutzen-Analysen, insbesondere den Kostenreduktionsberechnungen der internationalen Literatur, sind die Kosteneinsparungen, die durch eine Verkürzung der Arbeitsunfähigkeit von in der Regel 1 bis 2 Tagen bei minimal-invasiven Eingriffen und 5 bis 10 Tagen bei operativen Eingriffen nicht in die Berechnungen eingegangen. Diese zusätzliche Kostenreduktion bei interventioneller Diagnostik bedarf einer besonderen Berücksichtigung.

Tabelle XXX. Vergleich der drei Methoden: Offene Biopsie, stereotaktische Stanzbiopsie und stereotaktische Vakuumbiopsie; modifiziert nach (244).

| Studie | Methode | Frequenz der Vermeidung einer offenen Biopsie | | Kostenreduktion (Kosten der interventionellen Technik/ Kosten offener Biopsie in USD) | |
|----------------------------------|---------------|---|-----|---|-----|
| Lieberman et al. 1995, Radiology | Stanzbiopsie | 140/182 | 77% | 893/1626 | 55% |
| Lee et al. 1997, Radiology | Stanzbiopsie | 328/405 | 81% | 741/1278 | 58% |
| Hillner et al. 1996, Acad Radiol | Stanzbiopsie | 757/1000 | 76% | 804/2000 | 40% |
| Lieberman et al. 1998, Radiology | Stanzbiopsie | 128/151 | 85% | 744/1332 | 56% |
| Lieberman et al. 2000, AJR | Vakuumbiopsie | 151/200 | 76% | 264/1289 | 20% |

9.2 Kosten-Schaden-These: Fehlversorgung Mammographie in Deutschland

9.2.1 Überlegungen zum generellen Kostenaufwand

Derzeit leben in Deutschland 9,9 Millionen Frauen mit einem Lebensalter zwischen 50–70 Jahren. Bei Inanspruchnahme einer Mammographie durch diese Population in zweijährigen Untersuchungsintervallen wären jährlich 5 Millionen Mammographien erforderlich. Derzeit werden nach Angaben im Bericht des Sachverständigenrates durchschnittlich bereits 2–4 Millionen als so genannte „graue oder opportunistische“ Mammographien zur Früherkennung durchgeführt und abgerechnet (350). Da nicht von einer 100%-Inanspruchnahme der Früherkennungsmammographie ausgegangen werden kann, wäre eine „Mammographie“ für 82% aller Frauen mit einem Lebensalter zwischen 50–70 Jahren in Deutschland praktisch kostenneutral durchführbar (132).

Dennoch muss eine Mehrkostenbelastung einkalkuliert werden, die durch den Aufbau eines Qualitätsmanagements, eine umfassende Dokumentation und die Ergebnisüberwachung entstehen. Der Umfang der für die Qualitätsverbesserung benötigten Zusatzkosten ist dabei nicht abschätzbar, da auch im internationalen Schrifttum hierzu keine relevanten Informationen vorliegen. Auf die Notwendigkeit einer begleitenden Versorgungsforschung in Deutschland wurde bereits hingewiesen. Die Implementierung von Leitlinien der neuen Generation in der hier vorliegenden komplexen Form bedarf einer wissenschaftlichen Begleitung (Empfehlung des Sachverständigenberichts (350)). Auch hierfür ergibt sich die Notwendigkeit, zusätzliche finanzielle Ressourcen bereitzustellen. Das erforderliche Ausmaß ist derzeit unklar.

9.2.2 Schadens-These

Da bereits seit Vorliegen der Ergebnisse der Deutschen Mammographiestudie 1994 die Defizite der Brustkrebs-Früherkennung allen Beteiligten und Verantwortlichen (BMG, BÄK, KBV, Kassen, Politik) bekannt sind, ohne dass hieraus Konsequenzen gezogen wurden, ist eine hypothetische Schadensschätzung dieses Versäumnisses möglich.

Vermeidbare Sterbefälle

Üblicherweise wird im Rahmen geplanter Früherkennungsprogramme von einer möglichen Mortalitätsreduktion von ca. 30% ausgegangen. Hierbei bleiben jedoch die schwer quantifizierbaren Erfolge der „grauen, opportunistischen“ Mammographie völlig unberücksichtigt. Ein 10%iges Reduktionspotenzial ist für ein qualitativ hochstehendes Mammographiescreening im Sinne der klassischen Röntgen-Reihenuntersuchung bei 70% aller Frauen zwischen 50–70 Jahren in Deutschland eine realistische Größe (132). Selbst bei diesem, vielleicht zu gering angesetzten

Tabelle XXXI. Schadens-Analyse: Vermeidbare Brustkrebstodesfälle in München, 6 Bundesländern und Gesamt-Deutschland 1998: geschätzte Brustkrebstodesfälle für den Zeitraum 1996–2002.

| Region | Zahl der vermeidbaren Brustkrebssterbefälle-1998 | Geschätzte Zahl der vermeidbaren Brustkrebstodesfälle über einen Zeitraum von 6 Jahren (1996–2002) |
|---|--|--|
| München (132) | 55 | 330 |
| Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Freistaat Sachsen und Thüringen (GKR) (393) | 328 | 1968 |
| Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (27) | 1773 | 10641 |

Anmerkung: 1998 erfolgte eine Umstellung auf ICD 10 zur Verschlüsselung der Todesursache, so dass hier Unsicherheiten bezüglich der Zuordnung unvermeidbar sind. Hinzu kommt, dass bevölkerungsbezogene Krebsregister in Deutschland bis heute nicht flächendeckend vorhanden sind.

Reduktionspotenzial ergibt sich allein für die von 1996–2002 vermeidbaren Todesfälle unter diesem Aspekt die in Tab. XXXI aufgeführte geschätzte Situation.

Schadens-These

Der Aufwand für opportunistische, unzureichend qualitätsgesicherte Früherkennungsmammographien pro Jahr wird in der Altersgruppe von 50–70 Jahren derzeit auf ca. 150 Millionen Euro geschätzt. Da die Qualitätssicherung für diese Diagnostik unklar ist, wird dieser Betrag als unökonomische Fehlversorgung (Schaden) eingestuft (350). Bezugnehmend auf den Zeitraum 1996–2002 ergibt sich eine Belastung der Gesundheitsausgaben für Früherkennungsmammographien unklarer Qualität mit 900 Millionen Euro. Der geschätzte volkswirtschaftliche Gesamtschaden der angenommenen Fehlversorgung, auf der Basis einer nicht-leitlinienkonformen Brustkrebs-Früherkennung ist jedoch für den Zeitraum 1996–2002 im Milliardenbereich anzusiedeln. Gründe für diese Annahme:

a) 600 000 Operationen (100 000/Jahr Sachverständigenbericht (350))¹

¹ Die Zahl der Frauen, die aufgrund falsch positiver Mammographiebefunde einer unnötigen operativen Biopsie unterzogen werden, wurde dem Sachverständigenbericht (Kurzfassung Kapitel 12.2 Mammakarzinom, Seite 6 in (350)) entnommen. Die Herkunft dieser Zahl ist unklar und nicht mit einer Literaturstelle belegt. Die Zahl wurde übernommen, da bisher nicht nachvollziehbar ist, in wie vielen Fällen die Diagnose in > 70% der Fälle bereits vor der Operation gestellt wird.

- b) Vermeidbare Kosten durch unnötige Arbeitsunfähigkeit
- c) Folgekosten, die durch die Nicht-Berücksichtigung von Qualitätsverbesserungszyklen (Prozess- und Ergebnisqualität unter Berücksichtigung der Versorgungsschnittstellen) entstehen. Hierzu zählen:
 - Informations- und Kooperationsdefizite
 - unökonomische Prozessabläufe innerhalb nicht-abgestimmter Versorgungsstrukturen
 - unnötige Doppeluntersuchungen
 - keine kohärente Befundung innerhalb der Diagnostik
 - vermeidbare Nachoperationen
 - Folgemammographien nach unnötigen operativen Eingriffen und sich hieraus ergebende notwendige apparative und invasive Zusatzmaßnahmen
 - protrahierter Wissens- und Technologietransfer in die klinische Anwendung (Beispiel: X-Draht-Markierung als Markierungsmethode bei nicht-tastbaren, mammographisch detektierten Läsionen: bekannt seit 1965 (121), Präparat-radiographie seit 1975 als obligate Maßnahme empfohlen (162, 344). Auszug aus der Jahresauswertung 1999 „Mammaeingriffe“ der Geschäftsstelle Qualitätssicherung in Hessen: Brustoperationen bei malignen Befunden: Präoperative Röntgenlokalisation 71,8%, Präparatröntgen durchgeführt 25,7%)
- d) Folgekosten für Therapien fortgeschrittener Brustkrebsfälle

9.3 Strukturelle Versorgungsaspekte

Deutschland hat eine inhomogene Siedlungsstruktur von ländlichen, dünn besiedelten Arealen und von Ballungszentren mit Millionenstädten. Um so schwieriger ist es, eine wohnortnahe Zugänglichkeit zu qualifizierten leitlinienkonformen Früherkennungsmaßnahmen flächendeckend zu gewährleisten. Sie ist aber Voraussetzung für die notwendige Akzeptanz und die angestrebte Mindestteilnahme von 70% der im Risikoalter befindlichen Frauen. Hierfür ist die Kooperation zwischen Praxis und Klinik erforderlich. Multidisziplinäre Strukturen sind Voraussetzung für die Funktionsfähigkeit der Versorgungskette. Ein adaptierender Handlungsbedarf wird auch aus einer tabellarischen Darstellung der regionalen mammadiagnostischen Ressourcen in Hessen ersichtlich. Hier erfolgt die exemplarische Darstellung der regionalen Leistungskapazität auf dem Gebiet der Mammadiagnostik in radiologischen Praxen. Datengrundlage: Modellprojekt Hessen, Susan G. Komen Breast Cancer Foundation 2001 (bezüglich aller demographischer Parameter repräsentative Studie) (9, 286).

Demographischer Vergleich Hessen und Deutschland

Die in Hessen erhobenen Daten sind insofern von bundesweiter Bedeutung, als der Anteil der weiblichen Bevölkerung, der ethnischen Subpopulationen, der Altersverteilung und der verantwortlichen Kostenträger repräsentativ für Gesamt-Deutschland sind (Statistisches Landesamt Hessen, Daten 2000) (s. Tab. XXXII).

Tabelle XXXII. Einrichtungen der ambulanten Versorgung: radiologische Praxen. Flächen-deckende Versorgung „Mammographie“ in Hessen: Hochrechnung der Subgruppen in der Gesamtversorgung auf Basis der Leistungsverteilung der Praxen, die den Fragebogen beantwortet haben.

| Anzahl der Mammographien pro Einrichtung/Jahr | Anzahl der im Modellprojekt Brustgesundheits Hessen antwortenden Praxen | Gesamtzahl der Einrichtungen in Hessen (nach KV-Bericht) |
|---|---|--|
| Radiologische Praxen ^a | 20 (30%) | 60 |
| > 5000 | 1 | 3 |
| 2001–5000 | 9 | 27 |
| 1001–2000 | 7 | 21 |
| Bis 1000 | 3 | 9 |
| Durchschnittlich durchgeführte Mammographie: n = 2513 | ~ 50 260 | ~ 150 780 |
| 32% Anteil der „grauen Mammographien“ (geschätzt) | 16 083 | 48 249 |

^a Nicht berücksichtigt gynäkologische Praxen (Anteil in Hessen 5%).

9.4 Qualitätseinheiten Brustkrebs – Brustzentren

Eine Kompetenz- und Qualitätssteigerung ist auch über inhaltliche und strukturelle Schwerpunktbildung, d.h. Brustzentren, zu erreichen. Denkmodelle für eine Strukturierung sind:

- Verbund zwischen Klinik und Praxis, als integriertes und wahrscheinlich effizientestes Modell
- Klinikum der Maximalversorgung
- Verbund zwischen mehreren Kliniken
- Verbund spezialisierter Schwerpunktpraxen

Die Ansiedelung regionaler Früherkennungsprogramme in Brustzentren als sektorübergreifende Kooperationsform dürfte der qualitätsgesicherten Implementierung im besonderen Maße entgegen kommen. Das Modul über Anforderung an und Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Senologie und die Deutsche Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de, www.senologie.org) ist im Internet abrufbar.

10. Anhang

10.1 TNM- und pTNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (390)

T-Klassifikation

TX Primärtumor kann nicht untersucht werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ

Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ

Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)

T1 Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser

T1a größer 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser

T1b größer 0,5 mm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser

T1c größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser

T2 Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser

T3 Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser

T4 Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a–T4d

T4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch *nicht* die Pektoralismuskulatur)

T4b Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut

T4c Vorliegen von T4a und T4b

T4d Inflammatorisches Karzinom

pT-Klassifikation

pT1 mic: Unter Mikroinvasion wird das Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden. Kein Invasionsherd darf mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden. Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren Karzinomen festgehalten werden.

Die Größenangaben der T-Klassifikation werden angewandt.

N-Klassifikation

NX regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht

Berücksichtigt wird nur der „klinische Befall“, bestimmt durch die klinische Untersuchung oder bildgebende Verfahren, ausgenommen Lymphszintigraphie. Befunde an Sentinel-Node-Biopsie werden stets als pN eingeordnet und in der klinischen N-Klassifikation nicht berücksichtigt.

Definition der regionären Lymphknoten (s. Tab. XXXIII)

Ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten an der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Tabelle XXXIII. N: regionäre Lymphknoten.

| Mammaria | Axilla | | |
|---------------|-----------|------------------------|----------------------|
| | Tumorfrei | Tumorbefall, beweglich | Tumorbefall, fixiert |
| Tumorfrei | N0 | N1 | N2a |
| Tumorbefallen | N2b | N3b | N3b |

N3a klinischer Befall ipsilateraler infraklavikulärer Lymphknoten
 N3c klinischer Befall ipsilateraler supraklavikulärer Lymphknoten

pN-Klassifikation (s. Tab. XXXIV)

Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und histologische Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Es sollten mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden. Zusätzlich ist die Zahl der untersuchten Lymphknoten anzugeben. Die Untersuchung eines oder mehrerer Sentinel-Lymphknoten kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Eine Beschreibung erfolgt z.B. als pN1(sn).

pN1mi: Ausschließlich Mikrometastasen ≤ 2 mm Größe

Tabelle XXXIV. pN: Lymphknotenmetastasen > 2 mm (axillär und/oder Mammaria) in Abhängigkeit der Lokalisation.

| Mammaria-Lymphknoten | Axilla-Lymphknoten | | | |
|--|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| | Tumorfrei | 1–3 LK befallen | 4–9 LK befallen | ≥ 10 LK befallen |
| Tumorfrei oder nicht untersucht | pN0 | pN1a | pN2a | pN3a |
| Nur histologisch befallen | pN1b | pN1c | pN3b | pN3b |
| Klinischer oder makroskopischer Befall | pN2b | pN3b | pN3b | pN3b |

pN3c Befall supraklavikulärer Lymphknoten
 pN3a Befall infraklavikulärer Lymphknoten

M-Fernmetastasen

MX Fernmetastasen wurden nicht untersucht

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

UICC-Stadienverteilung (s. Tab. XXXV)

Tabelle XXXV. UICC-Stadien I–IV nach (390).

| | | | | |
|-------------|---|-------------------|------------|----|
| Stadium 0 | | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | | T1mic, T1 | N0 | M0 |
| Stadium II | A | T0, T1mic, T1 | N1 | M0 |
| | | T2 | N0 | M0 |
| | B | T2 | N1 | M0 |
| | | T3 | N0 | M0 |
| Stadium III | A | T0, T1mic, T1, T2 | N2 | M0 |
| | | T3 | N1, N0 | M0 |
| | B | T4 | N0, N1, N2 | M0 |
| | C | Alle T | N3 | M0 |
| Stadium IV | | Alle T | Alle N | M1 |

10.2 Frauen- und Patientinneninformation: „Was muss ich wissen?“ – Fragenversion

Autoren: U.-S. Albert, I. Nass-Griegoleit, P. Schmidt, H. Schulte, J. Doherty

Allgemeine Fragen

Kann ich zur Untersuchung/Besprechung einen Freund/Freundin/PartnerIn, Angehörigen mitbringen?

Haben Sie etwas dagegen, wenn ich die Besprechung aufnehme?

Ich möchte noch eine „zweite Meinung“ hören – können Sie mir da weiterhelfen?

Gibt es irgendwelche Bücher, Broschüren, in denen ich nachlesen kann?

Sind Sie zu mir ehrlich?

Gibt es irgendwelche Organisationen, an die ich mich wenden kann für weitere Informationen (Internet/Telefon/Broschüren)?

In allem was Sie mir erzählen, wieviel Ungewissheit ist daran?

Ich hatte bereits eine Operation an der Brust – verkleinert, vergrößert (Prothese), Gewebsprobe – was ist für mich dadurch anders?

Was ist, wenn ich die „Schulmedizin“ ablehne, und mich auf „Alternativ-Methoden“ verlasse?

Können Sie mir weiterhelfen, ich

- habe Angst vor Schmerzen
- habe nicht mehr richtig geschlafen

- mache mir Sorgen
- fühle mich gestresst
- weiß gar nicht, was ich zuerst tun soll
- bin unsicher
- vergesse vor Aufregung ...

Kann ich selbst entscheiden?

Kann ich die Untersuchungen, Maßnahmen ablehnen?

Was passiert, wenn ich gar nichts mache?

Zur Durchführung von Untersuchungen

Was passiert da?

Was sind die Risiken?

Was ist der Vorteil?

Ist die Untersuchung oder der Test, den Sie vorschlagen, experimentell oder konventionell?

Wer wird die Untersuchungen durchführen?

Bin ich durch die Maßnahmen bei meinen alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt?

Was für andere Optionen oder Alternativen habe ich?

Wann wird das Ergebnis vorliegen?

Wie sicher sind Sie, dass das Ergebnis dieses Tests richtig ist?

Kann ich mir eine zweite Meinung einholen?

Wie finde ich einen Arzt/Krankenhaus/Berater oder Beraterin, mit der ich gut zu-recht komme?

Risikofaktoren

Gibt es generelle Risikofaktoren für alle Frauen?

Ab welchem Alter steigt das Risiko?

Habe ich bestimmte Risikofaktoren, die mich von anderen Frauen unterscheiden?

Wie hoch ist mein Risiko, Brustkrebs zu bekommen?

Worauf muss ich achten?

Kann ich selbst etwas dagegen tun?

Welchen „Früherkennungsleitplan“ würden Sie mir empfehlen?

Welchen Beitrag zur Risikominimierung leistet:

- Gesunde Ernährung – welche?
- Bewegung – welche?
- Rauchen?
- Alkohol – was ist mäßig?
- Vitamine, Immunstärkungsmittel?
- Stress-Entspannungsmethoden und ähnliches?

Wenn man Hormone einnimmt, bekommt man davon dann Brustkrebs?

Spielt es eine Rolle, wann in meiner Familie Brustkrebs auftrat?

Habe ich ein genetisches Risiko?

Wo werden genetische Tests gemacht?

Was passiert, wenn ich genetisch belastet bin?

Sollte ich darüber meine Tochter informieren?

Selbstuntersuchung

Können Sie mir zeigen, wie ich mich selbst am besten untersuche?

Können Sie mir am Modell zeigen, wie sich Knoten anfühlen?

Welche Veränderungen sind normal?

Auf welche Veränderungen muss ich achten?

Bei welchen Symptomen soll ich einen Arzt/Ärztin aufsuchen?

Soll ich meine Brust auch vor dem Spiegel ansehen – Wie und worauf soll ich achten?

An wen wende ich mich, wenn ich Veränderungen feststelle?

Sind diese Veränderungen dann auch gleich Brustkrebs?

Wann ist der beste Zeitpunkt für eine Selbstuntersuchung?

Wie häufig sollte diese durchgeführt werden?

Kann man durch diese Selbstuntersuchung Brustkrebs früher feststellen?

Hat die Selbstuntersuchung auch Risiken?

Welche Veränderungen kann ich überhaupt selbst entdecken?

Gibt es Kurse, in denen man intensiver üben kann?

Wer bietet Kurse an? Wer bezahlt die Selbstuntersuchungskurse?

Wenn ich regelmäßig selbst untersuche, kann ich dann auf andere Methoden (Mammographie) verzichten?

Kann ich auch ganz kleine Knoten tasten?

Kann ich feststellen, ob die Knoten gut oder bösartig sind?

Wenn ich taste, bin ich mehr verunsichert als vorher?

Ärztliche Tastuntersuchung

Wie häufig sollte die ärztliche Untersuchung von Brust und Achselhöhle durchgeführt werden?

Was bringt die ärztliche Tastuntersuchung?

Kann jeder Arzt diese Untersuchungen durchführen?

Mammographie

Ab welchem Alter soll ich regelmäßig Mammographien durchführen?

Wie häufig empfehlen Sie mir eine Mammographie?

Welche Risiken haben sie?

Gibt es Alternativen dazu?

Wie hoch ist das Risiko, dass sich durch regelmäßige Mammographien Brustkrebs entwickelt?

Wie hoch ist die Strahlenbelastung?

In letzter Zeit habe ich soviel schlechtes über die Mammographie gehört, die Aufnahmen sollen falsch sein und die Ärzte nicht qualifiziert, wie soll ich da Vertrauen haben?

Ist die Untersuchung schmerzhaft?

Wie lange dauert die Untersuchung?

Wer führt die Untersuchung durch?

Wie viele Mammographien führen Sie selbst durch?

Können Sie große Brüste mammographieren?

Können Sie Vergrößerungsaufnahmen machen?

Woran erkenne ich, dass ich eine qualifizierte Mammographie bekomme?
Wer bezahlt die Mammographie?
Wann erhalte ich das Ergebnis?
Wie sicher ist das Ergebnis?
Kann ich einen schriftlichen Befund bekommen?
Kann ich die Mammographiebilder erhalten?
Sind weitere Untersuchungen notwendig?
Warum muss die Brust immer $2 \times$ geröntgt werden?
Können Sie mir erklären, was in der Mammographie zu sehen ist?
Warum werden noch zusätzliche Aufnahmen zu den zwei Standardbildern gemacht?

Sonographie

Wer macht die Sonographie?
Woran erkenne ich, dass die Untersuchung qualifiziert durchgeführt wird?
Gibt es eine Strahlenbelastung?
Was kann man in der Sonographie sehen?
Gibt es Risiken?
Was sind die Grenzen dieser Methode?
Ist die Sonographie schmerzhaft?
Wann bekomme ich das Ergebnis der Untersuchung?
Wann macht man eine Sonographie und wann eine Mammographie?
Hat die Methode Nebenwirkungen?
Was sehen Sie in den Bildern?
Wie verlässlich ist die Sonographie?
Wenn ich regelmäßig eine Sonographie mache, kann ich dann auf andere Methoden verzichten (ärztliche Tastuntersuchung, Selbstuntersuchung oder Mammographie)?
Wer bezahlt die Sonographie?

Abklärungsbedürftiger Befund

Was für eine Untersuchung empfehlen Sie?
Was für Verfahren gibt es?
Wie lange wird die Prozedur bis zum Ergebnis dauern?
Gibt es Alternativen?
Wie schmerzhaft ist die Untersuchung?
Wer führt diese Untersuchung durch?
Brauche ich dazu eine Betäubung?
Müssen davor Medikamente abgesetzt werden?
Welche Risiken gibt es?
Bin ich krank geschrieben?
Wie lange dauert der „minimale“ Eingriff? Wird die Brust dadurch kleiner? Bleibt danach ein „Loch“ in der Brust?
Verändert sich durch den Eingriff mein Empfinden in der Brust?
Habe ich danach Schmerzen?
Muss ich auf etwas besonderes achten?

Muss ich dazu ins Krankenhaus?
 Wann erhalte ich das Ergebnis?
 Wie sicher ist das Ergebnis dann?
 Bleiben Narben zurück?
 Wann muss die Untersuchung gemacht werden?
 Wie schnell muss ich mich entscheiden? Kann ich die Untersuchung auch zu einem späteren Zeitpunkt machen?
 Wie lange darf der Zeitabschnitt sein?
 Wer kann mich weiter beraten?
 Gibt es Frauen, die bereits diese Untersuchung haben machen lassen, mit denen ich selber sprechen kann?
 Gibt es weitere Informationen, auch zum Nachlesen?
 Habe ich Zeit zum Überlegen und noch mit anderen darüber zu sprechen?
 Wenn im Ergebnis Brustkrebs festgestellt wird – hat der Krebs dann schon gestreut durch die Probenentnahme?

Offene Biopsie

Wie lange wird das Ganze dauern?
 Wie lange muss ich im Krankenhaus bleiben?
 Wie lange kann ich nicht arbeiten?
 Werde ich krank geschrieben?
 Wann erhalte ich das Ergebnis?
 Wer erklärt mir das Ergebnis?
 Wie kann ich sicher sein, dass das, was auf den Bildern verändert ist, auch tatsächlich in der Operation entfernt wurde?
 Wie sieht das kosmetische Ergebnis aus nach einer solchen Operation?
 Ist meine Brust kleiner?
 Habe ich danach eine „Delle“?
 Wie sehe ich nach der Operation aus?
 Ist die Brustwarze normal und reagiert auf Empfindungen?
 Habe ich eine überschießende Narbenbildung?
 Brauche ich Wunddrainageschläuche?
 Muss ich Medikamente absetzen?
 Kann ich danach noch schwanger werden und stillen?
 Verändert sich die Brustempfindlichkeit?
 Wie ist es mit Sex?
 Habe ich Schmerzen nach der Operation?
 Welche Möglichkeiten der sportlichen Betätigung habe ich nach der Operation?
 Gibt es Einschränkungen?

Histologisches Ergebnis benigner Befund

Ändert sich etwas in meinem „Früherkennungsleitplan“?
 Muss ich nun Untersuchungen häufiger durchführen lassen?
 Habe ich ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung?
 Habe ich ein erhöhtes Risiko, jetzt Brustkrebs zu bekommen?
 Wie häufig sollte ich Früherkennungsmaßnahmen jetzt durchführen?

Ist durch die Narben die Mammographie noch zu beurteilen?

Ist durch die Narben die Sonographie noch zu beurteilen?

Wie sicher ist das Ergebnis?

Woran erkenne ich, dass der Pathologe qualifiziert ist?

Brustkrebs

Wie sicher ist das Ergebnis?

Wie sicher sind Sie, dass das Ergebnis korrekt ist?

Gibt es spezielle Zentren für die Behandlung von Brustkrebs?

Wie sind meine Chancen?

Was wird als nächster Schritt getan?

Was für einen Tumor habe ich?

Wo genau ist er?

Wie groß ist der Tumor?

Hat der Krebs bereits gestreut?

Warum bekomme ich Brustkrebs?

Wie geht es jetzt weiter?

Bin ich Hormonrezeptor-positiv oder -negativ?

Was heißt das?

Brauche ich noch weitere Untersuchungen?

Welche Sorte von Untersuchungen?

Warum benötige ich sie?

Was glauben Sie, kommt bei den weiteren Untersuchungen heraus?

Kann ich weiter arbeiten?

Benötige ich vor der Operation eine Medikamentenbehandlung?

Kann durch die Operation der Krebs entfernt werden?

Kann der Krebs vor der Operation „verkleinert“ werden?

Was für Vorteile hat die Operation?

Was wird dabei genau gemacht?

Wie viel wird von der Brust entfernt?

Wie sieht meine Brust nach der Operation aus?

Haben Sie Bilder von Frauen, die bereits eine solche Operation bekommen haben?

Habe ich nach der Operation noch „Gefühl“ in der Brust?

Entfernen Sie die Brustwarze?

Welche weiteren Behandlungsoptionen gibt es?

Werden Sie immer ehrlich mit mir sein?

Gibt es irgendwelche Behandlungszentren, die andere Behandlungen machen, die ich sonst hier nicht bekomme?

Gibt es Alternativen, die mir helfen können?

Was passiert, wenn ich nichts mache?

Muss ich eine spezielle Diät einnehmen?

Kann Stress Krebs auslösen?

Wo bekomme ich noch eine andere medizinische Meinung?

Wie kann ich sicher sein, dass der Krebs nicht schon viel weiter fortgeschritten ist?

Wer kann mir in dieser Situation weiterhelfen?

Wie kann ich mir jetzt selbst helfen?
 Was soll ich meiner Familie sagen?
 Was und wie sage ich es meinem Partner?
 Was und wie sage ich es meinem Sohn oder Tochter?
 Kann ich noch schwanger werden und stillen?
 Wie lange lebe ich noch?
 Wer betreut mich?
 Können Sie mir eine Ansprechperson nennen, die mich beraten kann?
 Ich möchte gerne mit jemandem sprechen, der bereits Brustkrebs hatte?
 Gibt es Ansprechpartnerinnen in meiner Nähe?

10.3 Kurzversion zur Fraueninformation (s. Abb. 8)

Autoren: U.-S. Albert, J. Doherty, I. Nass-Griegoleit, H. Schulte

Der wichtigste Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das Alter. Mit zunehmendem Alter steigt bei jeder Frau das persönliche Brustkrebsrisiko. Das Durchschnittsalter, in dem Brustkrebs entsteht, ist 63 Jahre.

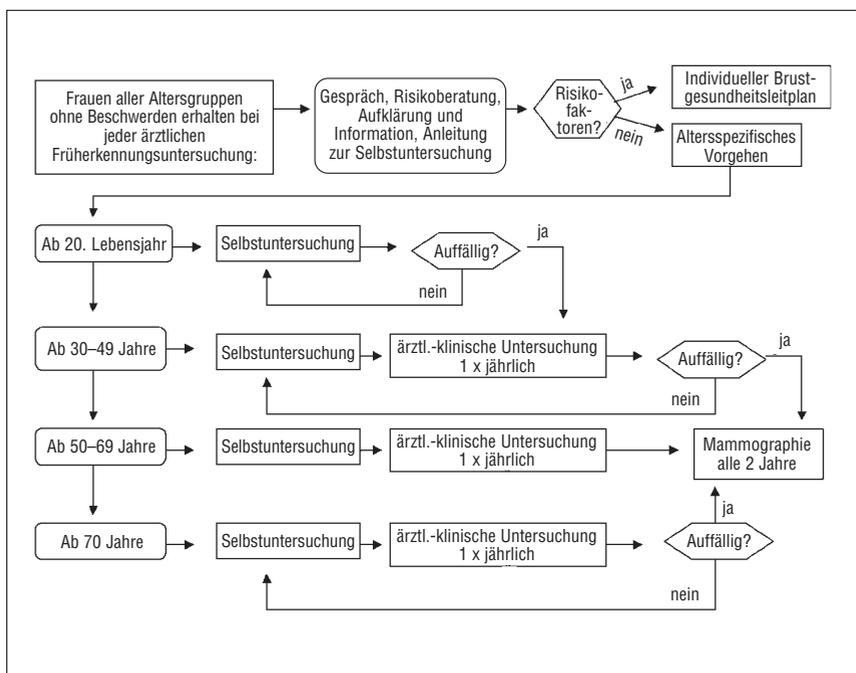


Abbildung 8. Informationspostkarte für Frauen: Leitplan zur Brustgesundheit – Früherkennung. Quelle: Schulz KD, Albert US, S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Frauenarzt 2002; 43(6):656–662.

Der Leitplan ist eine Empfehlung für alle Frauen ohne Brustbeschwerden. Besprechen Sie mit Ihrem Frauenarzt Ihren *persönlichen* Leitplan zur Brustgesundheit.

Monatliche Selbstuntersuchung. Sie ist die beste Maßnahme, um das eigene Körperbewusstsein zu stärken, und sollte ab dem 20. Lebensjahr regelmäßig nach der Periode durchgeführt werden. Haben Sie keine Periode mehr, sollten Sie einen Tag im Monat dafür festlegen. Ihre Brust verändert sich jeden Monat und im Laufe des Lebens. Wichtig für Sie zu wissen: Obwohl 80% der tast- und sichtbaren Veränderungen gutartig sind, sollte jede Frau Ihren Arzt oder Ärztin über jede auffällige Veränderung informieren.

Ärztlich-klinische Untersuchung von Brust- und Achselhöhle. Ab dem 30. Lebensjahr sollte eine ärztlich-klinische Untersuchung *einmal im Jahr bei Ihrer Frauenärztin oder Frauenarzt durchgeführt werden, und das lebenslänglich.*

Mammographie. Die Mammographie ist eine Röntgenuntersuchung der Brust. Der Nutzen dieser Untersuchungsmethode überwiegt die Risiken der Strahlenbelastung ab dem 40. Lebensjahr. Das Optimum aus Nutzen und Risiken liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. *Ab dem 50. Lebensjahr wird jeder Frau die regelmäßige Mammographie alle 2 Jahre empfohlen.* Die Mammographie ist die einzige Methode, die nachgewiesenen Brustkrebs und seine Vorstufen früher entdeckt, d.h. bevor sie tast- und sichtbar sind.

Jede Maßnahme hat ihre Vor- und Nachteile. Informieren Sie sich, damit Sie selbstbestimmend Ihre eigene Entscheidung zur Brustgesundheit fällen können.

Noch Fragen?

Schreiben Sie uns oder schicken Sie uns eine email an: xxxxx●●●●●

Fragen ganz speziell an Brustkrebsexperten? xxxxx●●●●●

Exemplarische Darstellung von Informationsquellen

Fragen rund um die Brustgesundheit?

Telefon:

Brust-Hotline: Krebsinformationsdienst (KID): 06221 42 42 43

Im Internet:

Wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaften, nicht-ärztliche Organisationen zur Frauengesundheit

Selbsthilfegruppen:

Bundesverband der Frauenselbsthilfe – in ganz Deutschland ein Netzwerk von Betroffenen Frauen:

Tel.: 0621 244 34, Fax: 0621 154877, E-Mail: kontakt@frauenselbsthilfe.de

Internet: www.frauenselbsthilfe.de

Adresse: Bundesgeschäftsstelle B6, 10/11, 68159 Mannheim

10.4 Adressen Studienzentren

10.4.1 Präventionsstudien

German Adjuvant Breast Cancer Study Group (GABG)

c/o Klinikum der J.W. Goethe Universität

Theodor-Stern-Kai 7

60596 Frankfurt am Main

Tel: 069 6301 7032

Fax: 069 6301 7031

GABG@em.uni-frankfurt.de

www.GABG.de

GABG 7- GISS

A pilot phase randomised trial of goserelin plus ibandronate plus screening versus screening alone for the prevention of breast cancer in premenopausal women at high genetic risk

GABG/IBIS II (Prävention)

Internationale, multizentrische Studie mit Anastrozol versus Placebo bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko

GABG/IBIS II (DCIS)

Internationale, multizentrische Studie mit Tamoxifen versus Anastrozol bei postmenopausalen Frauen mit duktalem In-situ-Karzinom (DCIS)

10.4.2 Genetische Testung: Hereditäre Mammakarzinome

Berlin

Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Bereich Tumorgenetik,

Robert-Rössle-Str. 10, 13122 Berlin

Termine für Betroffene unter Tel.: 030 / 4 50 56 66 62

Bonn

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität Bonn,

Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn

Termine für Betroffene unter Tel.: 0228 / 2 87 54 50 oder 2 87 54 62

Dresden

Medizinische Fakultät der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,

Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Termine für Betroffene auf Station E II unter Tel.: 0351 / 4 58 28 64

Düsseldorf

Frauenklinik der Medizinischen Einrichtungen der Universität,
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
Termine für Betroffene unter Tel.: 0211 / 8 11 75 03 oder 75 40

Frankfurt

Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universität Frankfurt,
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt
Termine für Betroffene unter Tel.: 069 / 63 01 51 19

Heidelberg

Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 328, 69120 Heidelberg
Termine für Betroffene in der genetischen Poliklinik unter Tel.: 06221 / 56 50 87

Kiel

Universitäts-Frauenklinik,
Michaelisstr. 16, 24105 Kiel
Termine für Betroffene unter Tel.: 0431 / 5 97 20 77 / 71

Leipzig

Institut für Humangenetik der Universität Leipzig,
Philipp-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig
Termine für Betroffene unter Tel.: 0341 / 9 72 38 00

München

- Universitäts-Frauenklinik im Klinikum Großhadern,
Marchioninistr. 25, 81377 München
- Universitäts-Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar,
Ismaningerstr. 22, 81675 München
- Kinder-Poliklinik der Universität München,
Abteilung für pädiatrische Genetik und pränatale Diagnostik,
Goethestr. 29, 80336 München

Termine für Betroffene in der Frauenklinik Großhadern München unter
Tel.: 089 / 70 95 58 28

Münster

Institut für Humangenetik der Universität Münster,
Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster
Termine für Betroffene bei Frau Krietemeyer unter Tel.: 0251 / 8 35 54 13

Ulm

Frauenklinik und Poliklinik der Universität Ulm,
Prittowitzstr. 43, 89075 Ulm
Termine für Betroffene unter Tel.: 0731 / 50 02 76 06

Würzburg

Institut für Humangenetik der Universität Würzburg,
Am Hubland, 97074 Würzburg
Termine für Betroffene unter Tel.: 0931 / 8 88 40 84

10.5 Anleitung Mammaphathologie

Autor: A. Lebeau

Arbeitsgruppe Qualitätssicherung Pathologie in der Konzierten Aktion zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

Im Auftrag des Berufsverbandes der Deutschen Pathologen und in Beratung mit
Der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
Der Internationalen Akademie für Pathologie, Deutsche Abteilung
Der Deutschen Krebsgesellschaft
Der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Unter beratender Mitwirkung von:

Werner Böcker (Münster)

K.-F. Bürrig (Hildesheim)

Udo Löhrs (München)

Klaus Prechtel (Starnberg)

Werner Schlake (Gelsenkirchen)

Christian Wittekind (Leipzig)

Fassung vom: 29. Januar 2002, aktualisiert am 6.6.2003

Korrespondenzadresse:

Dr. Annette Lebeau

Pathologisches Institut der LMU München

Thalkirchner Str. 36

80337 München

Tel.: 089-5160 4041

Fax: 089-5160 4079

E-Mail: alebeau@patho.med.uni-muenchen.de

Vorwort

Die vorliegende „Anleitung Mammopathologie“ orientiert sich an international anerkannten Publikationen und Protokollen, unter anderem an den „Quality Assurance Guidelines for Pathology in Mammography Screening“ (125, 126) der „European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening“ (139), den „Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), UK (292) sowie an der Monographie „Histopathology Reporting“ von D.C. Allen (14) und weiteren Schriften zu diesem Thema (115, 150, 383, 411).

Vorangestellt sind *Allgemeine Grundsätze*, die für alle Gewebeproben gültig sind. Spezielle Aspekte zu Untersuchungen von *Perkutanen Biospien im Rahmen der interventionellen Diagnostik*, *Exzisionsbiopsien*, *Mastektomiepräparaten* und *Axillären Lymphadenektomien* werden getrennt dargestellt und gliedern sich nach folgenden Themen:

- Makroskopische Bearbeitung („Zuschnitt“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen, Spezialmethoden) und Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)

Diese Anleitung wird unter 10.5.6 ergänzt durch die empfohlenen Klassifikationen und Graduierungssysteme sowie Formblattvorschläge für den *Begleitschein zur Einsendung* und die *Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung*.

Detaillierte Erläuterungen und Anmerkungen zum systematischen Vorgehen bei der pathomorphologischen, diagnostischen Begutachtung von Gewebeproben der Mamma sind der Leitlinie des Berufsverbandes Deutscher Pathologen zu entnehmen.

10.5.1 Allgemeine Grundsätze

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen ist Voraussetzung für die pathomorphologische Diagnostik.

Für eine möglichst exakte, pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- oder Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Das Operationsmaterial ist ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen zu übersenden.
- Die Exzisate/Mastektomiepräparate sind vom Operateur eindeutig topographisch zu markieren (z. B. mit verschiedenfarbigen Fäden); die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Anlage 6.7: Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z.B. für wissenschaftliche Untersuchungen), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorheterogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.

10.5.1.1 Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Anlage 6.7: Formblatt 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- Verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- Weitere klinische Informationen:
 - Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z.B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
 - Art der Entnahme (z.B. Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)
 - Klinischer/mammographischer Befund (z. B. Befund palpabel/nicht-palpabel; Mikrokalkifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparatradiographie)
 - Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte (z.B. Familienanamnese, Mamillensekretion, Vorbiopsie der Mamma mit Ergebnis, bekannte Kollagenose bzw. Vaskulitis, Schwangerschaft oder Laktation, Stoffwechselerkrankungen)

10.5.1.2 Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung siehe Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe (s. Abschnitte 10.5.2.1, 10.5.3.1, 10.5.4.1, 10.5.5.1).

10.5.1.3 Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anlage 6.7: Formblatt 2):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Wesentliche pathologische Veränderungen (z. B. invasives Karzinom, nicht-invasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, duktale Hyperplasie, fibrös-zystische Mastopathie, Mastitis; s. Abschnitte 10.5.6.1 und 10.5.6.2)
- Karzinom
 - Histologischer Typ (s. Abschnitt 10.5.6.2)
 - Grading (für invasive Karzinome und DCIS; s. Abschnitte 10.5.6.3 und 10.5.6.5)
 - Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS
 - Tumorgröße¹ (bei reinen nicht-invasiven Karzinomen: Größenangabe nur bei DCIS; bei invasiven Karzinomen mit einer intraduktalen Komponente, die sich mehr als 1 mm über die infiltrierende Komponente hin ausdehnt: Zusätzlich Angabe der Gesamttumorgröße)
 - Ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)¹
 - Resektionsrand-Status¹ (für invasive Karzinome und DCIS):
 - Tumor unmittelbar am Resektionsrand
 - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
 - Peritumorale Gefäßinvasion
 - pTNM-Klassifikation¹ (390) (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeprobe(n))
 - Spezielle Zusatzuntersuchungen (s. Abschnitt 10.5.6.6)
 - Hormonrezeptor-Status
 - Gegebenenfalls andere (z.B. HER-2/neu-Status)
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation, Klassifikation als „lamellärer“ (psammomatöser, korpuskulärer) Kalk und/oder „amorph“ (granulär-dystroph)
- Kommentare
 - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnittbefund

¹ wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

- Bezug zu klinisch/radiologischen Befunden (v.a. Mikrokalzifikationen: z.B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
- Bezug zu Befunden an anderen Gewebeproben/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)

Anmerkungen

- Bei geplantem brusterhaltenden Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer *extensiven intraduktalen Komponente (EIC)* (nach (354): intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25% der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus) und eines *invasiven duktales Karzinoms mit prädominierender intraduktaler Komponente (PIC)* (nach (418): invasives duktales Karzinom mit Verhältnis intraduktalem zu invasivem Tumoranteil 4:1).
- Bei *Ausdehnung der intraduktalen Komponente über Grenze des invasiven Karzinoms* hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm.
- Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe *Multifokalität* und *Multizentrität* vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:
 - *Multifokalität*: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach *Faverly et al.* (144) bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.
 - *Multizentrität* (synonym: „Tumorausdehnung multipel“ nach EU-Leitlinie (126)): Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

10.5.1.4 Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

- Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren (Präparatradiographie erforderlich).
- Bei fehlendem Nachweis von Mikrokalk in den initialen Schnitten: Weitere Schnittstufen, evtl. Untersuchung im polarisierten Licht zum Nachweis von Kalziumoxalat (Weddelit) oder Spezialfärbungen (Kossa); gegebenenfalls auch Radiographie der Paraffinblöcke oder des noch nicht eingebetteten, restlichen Gewebes.
- Bei Nachweis von Mikrokalk: Angabe der Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung, Klassifikation als „lamellärer“ (psammomatöser, korpuskulärer) Mikrokalk und/oder als „amorpher“ (granulär-dystropher) Mikrokalk.

10.5.1.5 Schnellschnittuntersuchung

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und in der Regel nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen.

Voraussetzungen für einen Schnellschnitt sind:

- Die Läsion ist palpabel.
- Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen ≥ 10 mm).

Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, ist nicht empfehlenswert.

Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

- Dignität der Läsion: benigne oder maligne (In-situ- oder invasive Karzinome),
- Größe eines Tumors,
- Möglicherweise Erkennung multipler Tumorherde.

Für die Abklärung von regionären Lymphknotenmetastasen besteht in der Regel keine Indikation zur Schnellschnittuntersuchung.

Die Schnellschnittuntersuchung von Sentinel-Lymphknoten wird derzeit vorwiegend in Studien durchgeführt. Ihr Stellenwert ist noch nicht abschließend beurteilt. Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffintechnik aufzuarbeiten.

10.5.2 Perkutane Biopsien (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) im Rahmen der interventionellen Diagnostik

Heutzutage *verfügbare Methoden* für die interventionelle Diagnostik:

- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (z.B. 14 Gauge)
- Vakuumbiopsie (Mammotome[®]) (z.B. 11 Gauge)
- Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (z. B. 21 Gauge)
- ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation; verschiedene Durchmesser bis 2 cm)

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

10.5.2.1 Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)

10.5.2.1.1 Makroskopische Bearbeitung

- Beschreibung: Anzahl, maximale Größe der Stanzzyylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)
- Gewebseinbettung: Vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

10.5.2.1.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

- Bearbeitung: Schnittstufen. Spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER-2/neu; s. Abschnitt 10.5.6.6) nur bei gezieltem Auftrag.
- Begutachtung: Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 10.5.1.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anlage 6.7: Formblatt 2)

Anmerkungen: Im Rahmen von Stanzbiopsien *Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden* in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder *Gefäßinvasion* schwierig.

Ggf. auf *Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung* hinweisen bei:

- fehlendem morphologischen Korrelat für den Befund der Bildgebung.
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z. B. Feststellung einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist).

Zusätzlich kann eine *Klassifikation der pathomorphologischen Befunde* in fünf Kategorien (B1–B5) vorgenommen werden. Dieses Beurteilungsschema, das von der E. C. Working Group on Breast Screening Pathology (125) und der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) (292), Großbritannien, empfohlen wird, ist an zytologische Klassifikationsschemata angelehnt. Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer“ der NHSBSP verwiesen, die im Internet unter <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/qa-08.html> verfügbar sind:

B1 Nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe

B2 Benigne

u.a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktaale Mastitis

B3 Benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial

u.a. atypische intraduktaale Epithelproliferationen, bei denen eine definitive Festlegung an der perkutanen Biopsie nicht möglich ist (z. B. atypische duktaale Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); atypische lobuläre Hyperplasie und LCIS; papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS: gegebenenfalls auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor

B4 Malignitätsverdächtig

z.B. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktaale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (s. a. Kategorie B3)

B5 Maligne

z. B. DCIS, invasive Karzinome, maligne Lymphome

10.5.2.2 Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie

Keine sichere Unterscheidung zwischen nicht-invasiven und invasiven Veränderungen möglich.

10.5.2.3 ABBI-System

- Umstrittene stereotaktische Methode.
- Verfügbare Kanülengröße bis 2 cm Durchmesser.
- Bearbeitung wie Exzisionsbiopsie (topographische Markierung durch den Operateur, Tuschemarkierung der Schnittländer in der Pathologie etc.; s. Abschnitt 10.5.3).

10.5.3 Exzisionsbiopsien

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (sofern nicht mitgeteilt, dass ausschließlich diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzise nach präoperativer Lokalisation eines nicht-tastbaren Befundes mittels Markierungsdraht (Steuerung mittels Mammographie, Sonographie oder MRT).
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen eines tastbaren Befundes.

10.5.3.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Gesamte eingegangene Gewebeprobe:
 - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
 - Eingeschnitten/nicht eingeschnitten
 - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
 - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
 - Ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
- Palpabler Tumor:
 - Größe (3 Dimensionen)
 - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
 - Ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparatradiographie
 - Minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
- Weitere auffällige Befunde

Präparation:

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderen geeigneten Materialien zur Beurteilung der Schnittländer.
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte in ca. 5 mm Abstand von einem Ende des Präparates zum anderen: Bei entsprechender topographischer Markierung nach der Mamille orientiert (107), sonst senkrecht zur Längsachse des Präparates.

Gewebsentnahmen dienen Aussagen zu:

- Nicht-tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- Weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- Speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen: s. Abschnitt 10.5.6.6)

Anmerkung: Zahl der Gewebeblöcke abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z. B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

10.5.3.2 Nicht-tastbarer Befund

- Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung, der Resektionsränder sowie von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes.
- Orientierung der Gewebsentnahme (wie auch beim Nachweis eines DCIS im Schnellschnitt), um gegebenenfalls Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:
 - Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie (evtl. auch Präparatradiographie) und Anfertigung einer Fotokopie. Eintrag der Gewebsentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Photokopie.
 - Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (s. Abb. 1).

10.5.3.3 Tastbarer Tumor

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich.
- Kleine Karzinome bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto.
- Größere invasive Karzinome: Mindestens drei Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert (s. Abb. 2); nach Möglichkeit Erfassung von Tumorrand mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block.
- Stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösen Gewebe.

Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums.
- Gewebsentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht-tastbar oder tastbar).

Orientierung des Präparates angeben (siehe*) !

Entnahmelokalisation: Mamma o re o li

*z.B. kranial

*z.B. lateral

Durchmesser 1 (D1) = _____ mm/cm

Durchmesser 2 (D2) = _____ mm/cm

Durchmesser 3 (3. Dim.) = _____ mm/cm

Anzahl der Scheiben: _____

Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze.

Angabe der Orientierung der Scheiben (wie oben, siehe*)

Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

*z.B. ventral

*z.B. dorsal

Abbildung 1. Skizzierung der Gewebsentnahme. (Formularvorlage: Pathologisches Institut der LMU München).

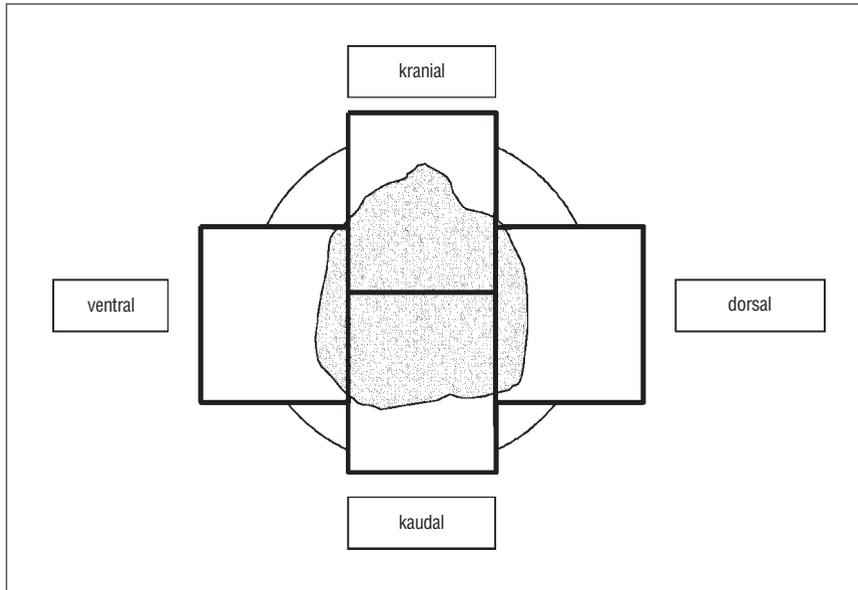


Abbildung 2. Gewebentnahmen bei einem palpablen Herdbefund.

10.5.3.4 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung: Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms: Spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, ggf. HER-2/neu; s. Abschnitt 10.5.6.6).

Begutachtung: Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 10.5.1.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anlage 6.7: Formblatt 2).

10.5.4 Mastektomiepräparate

- Formen der Mastektomie:
Einfache Mastektomie, „skin-sparing“-Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt oder erweiterte Mastektomie.
- Mastektomie in der Regel nach Sicherung eines Karzinoms durch interventionelle Diagnostik oder Exzisionsbiopsie: Endgültige Tumorklassifikation und Graduierung mit Festlegung der Tumorausdehnung; ggf. Identifikation weiterer Veränderungen.

10.5.4.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Mastektomiepräparat:
 - Größe (3 Dimensionen) und Gewicht
 - Anhängende Gewebe (z. B. intakte Pectoralis-Faszie, Pectoralis-Muskulatur, axilläres Fettgewebe)
 - Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z. B. zentral, exzentrisch)
 - Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
 - Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)
- Tumor:
 - Größe (3 Dimensionen)
 - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
 - Bezug zum Resektionsrand
- Weitere auffällige Befunde (z. B. frühere Biopsiestelle, Prothesenimplantat, fibrozystische Veränderungen)

Präparation:

- Ggf. Färbung des Präparaterandes mit Tusche oder Pigmenten zur Identifikation des Resektionsrandes.
- Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5–10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben.

Gewebsentnahmen dienen Aussagen zu:

- Mamille/submamillärem Gewebe (2 Blöcke)
- Tumor (Zahl der Paraffinblöcke je nach Größe, s. Abschnitt 10.5.3.3)
- Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben)
- Resektionsrändern
- Zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den 4 Quadranten (mind. je 1 Block)
- Weiteren Veränderungen
- Speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen (s. Abschnitt 10.5.6.6)

10.5.4.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 10.5.1.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anlage 6.7: Formblatt 2).

10.5.5 Axilläre Lymphadenektomie

Axilläre Lymphadenektomie: Erhebung Lymphknotenstatus: Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten in Relation zur Gesamtzahl, maximale Größe der metastatischen Infiltration, etwaige perinodale Tumordinfiltration.

Sentinel-Lymphknoten-Biopsie:

- Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklid-Markierung)
- Berücksichtigung der Empfehlungen der Konsensus-Konferenz zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie in Philadelphia, USA, 2001.¹

10.5.5.1 Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Größe (3 Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe
- Orientierung (wenn markiert)
- Anzahl der Lymphknoten
- Dimension des größten Lymphknotens (wenn sichtbar)

Präparation:

- Sorgfältige Untersuchung des axillären Fettgewebes auf Lymphknoten.

Histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten:

- Bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes.
- Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Vollständige Einbettung zur histologischen Untersuchung:
 - Lymphknoten mit einem Durchmesser von $< 0,5$ cm uneingeschnitten.
 - Größere Lymphknoten halbiert bzw. in Scheiben von 3–5 mm Dicke lamelliert.

10.5.5.2 Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- *Axilläre Lymphknotendissektate*
 - Bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein Schnitt pro Block.
 - Bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: gemäß EU-Leitlinien (383) mind. 2 Schnittstufen pro Block H&E gefärbt (Abstand von ca. 150–200 μ m empfehlenswert).

Besonderheiten:

- *Sentinel-Lymphknoten* (Empfehlung Konsensus-Konferenz Philadelphia, 2001¹):
- LK in Scheiben von 1,5–2 mm Dicke einlegen.
 - Mindestens drei Stufen in H&E.
 - Immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine nicht als Standardvorgehen.

Begutachtung:

- Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Anlage 6.7: Formblatt 2):

¹ Schwartz GF and Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2002; 94(10): 2542–2551

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
- Extranodale Infiltration, falls vorhanden
- pTNM-Stadium (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeprobe: s. Abschnitt 10.5.3 und/oder 10.5.4)

Anmerkungen:

- Anzahl der für Staging-Zwecke üblicherweise entfernten und histologisch untersuchten axillären Lymphknoten:
 - Mindestens 6 Lymphknoten aus Level I nach der derzeit gültigen TNM-Klassifikation (390)
 - Mindestens 10 Lymphknoten bei Dissektion der Level I und II gemäß Vorgaben der EORTC Breast Cancer Cooperative Group (137)
 Auch wenn diese Anzahl nicht erreicht wird, erfolgt eine Angabe des pN-Stadiums (z. B. pN0 (0/9LK))(390).
- Isolierte, nur immunhistochemisch nachgewiesene Tumorzellen (ITC), nicht größer als 0,2 mm, werden als pN0 klassifiziert und sind nicht als Mikrometastasen zu werten (390); aber Dokumentation des Auftretens als pN0(i+).
- Auch Lymphangiosis carcinomatosa im Bereich der Lymphknotenkapsel oder perinodal gilt nicht als metastatische Lymphknoteninfiltration.
- Wird ausschließlich *Sentinel-Lymphknotenbiopsie* durchgeführt: Zusatz „(sn)“ zur pN-Kategorie (390).

10.5.6 Anlagen

10.5.6.1 Einstufung benigner Läsionen

Empfohlen wird die in Formblatt 2 (s. Anlage 6.7) aufgeführte Nomenklatur der benignen Läsionen, die sich im Wesentlichen an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening“ (126, 383) orientiert. Diese enthalten auch eine detaillierte Beschreibung der Veränderungen mit ausführlicher Erörterung von Kriterien zur Unterscheidung bestimmter Läsionen (z. B. Papillom/ papilläres Karzinom, duktales Hyperplasie/ADH/DCIS) und den Index zur pathologischen Systematik für Screeningstellen. Deshalb sollen hier nur einzelne wesentliche Punkte aufgegriffen werden.

Normal: Schließt geringgradige Veränderungen wie z. B. Fibrose oder lobuläre Involution und Hyperplasie ein.

Fibrös-zystische Mastopathie: Veränderungen mit einer ausgeprägten Zystenbildung, apokrinen Metaplasie und Fibrose.

Solitäre Zyste: In der Regel größer als 1 cm, von flachem oder apokrinem Epithel ausgekleidet.

Apokrine Adenosen: Apokrine Metaplasien in Adenosen.

Sklerosierende Adenose: Nur anzugeben, wenn prominenter Befund; Kalzifikationen möglich; differenzialdiagnostische Abgrenzung vom tubulären Karzinom, der mikrogländulären Adenose und der radiären Narbe.

Mikrogländuläre Adenose: Kein lobuläres organoides Muster; Auskleidung der runden gländulären Strukturen von einem einreihigen Epithel ohne Atypien.

Radiäre Narbe: Zentrale, fibroelastotische Zone, von der tubuläre Strukturen strahlenförmig ausgehen; selten größer als 1 cm; zweischichtiges Epithel, evtl. mit duktaler Hyperplasie.

Komplexe sklerosierende Läsion: Täuscht Invasion vor; Merkmale der radiären Narbe, aber größer als 1 cm und unregelmäßig strukturiert; häufig mit nodulären Proliferationen in der Peripherie; wichtigste Differenzialdiagnose ist das tubuläre Karzinom, bei dem Myoepithel und Basalmembran in der Begrenzung der Tubuli fehlen.

Solitäres Papillom: Lage gewöhnlich zentral, in subareolären Gängen; epitheliale Hyperplasie häufig.

Multiple Papillome: Lage eher peripher; Assoziation mit ADH oder DCIS möglich. Die multifokale mikroskopische papillomatöse Hyperplasie wird zur epithelialen Hyperplasie gezählt.

Duktales Adenom: Variables Aussehen mit Überschneidungen v. a. zu Papillom und komplexer sklerosierender Läsion.

Adenomyoepitheliome: Bezeichnung für Papillome oder duktales Adenome mit prominenter myoepithelialer Komponente.

Fibroadenom: Duktales Hyperplasie nicht ungewöhnlich.

Phylloides-Tumor: Ausgedehnte Entnahme zur Erfassung der charakteristischen Stromamerkmale und der Beziehung zum umgebenden Gewebe notwendig.

Periduktales Mastitis (Duktektasie, Plasmazellmastitis): Häufig plasmazellreiche, chronische Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge, kann histiozytenreich sein; granulomatöser Aspekt, Kalzifikationen und ausgeprägte Fibrose möglich.

Duktales Hyperplasie (syn.: intraduktales Epithelhyperplasie): Intraluminale Epithelproliferation ohne Atypien mit mehr als 4 Zellschichten; Expression der Zytokeratine 5/6¹.

¹ Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W: Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 37: 232–240, 2000

Atypische duktale Hyperplasie (ADH): Intraduktale Epithelproliferation einer uniformen Zellpopulation in einer Ausdehnung von selten mehr als 2–3 mm mit morphologischen Merkmalen, aufgrund derer ein Low-Grade-DCIS erwogen werden muss, aber nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden kann (292)^{1,2}. Zum Ausschluss eines DCIS sorgfältige Untersuchung der gesamten Läsion, evtl. unter Heranziehung von Stufenschnitten (s. a. Abschnitt 10.5.6.5). Bei Nachweis in einer perkutanen Biopsie gegebenenfalls Exzision erforderlich. In seltenen Fällen Entwicklung einer ADH oder eines DCIS in sklerosierender Adenose, Papillom oder Fibroadenom.

In Diskussion: Einführung des Begriffes der *duktaalen intraepithelialen Neoplasie (DIN)* nach Tavassoli³, der duktaale Hyperplasie, ADH und DCIS in verschiedenen Kategorien erfasst. Aufnahme in die neue WHO-Klassifikation (voraussichtlich Sommer 2003) bislang nicht abschließend geklärt.

Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH): Uniforme Zellproliferation in einem Teil der Azini eines Lobulus; gewöhnlich ohne pagetoide Ausbreitung in interlobuläre Gänge; in der Regel Zellkohäsion; Lumina der Azini z. T. erhalten; allenfalls geringe Erweiterung der Azini eines Lobulus.

10.5.6.2 Histologische Typisierung des Mammakarzinoms

Alle invasiven Karzinome werden histologisch klassifiziert. Die histologische Typisierung invasiver Karzinome hat nachweislich prognostischen Wert. Eine derzeit gültige histologische Klassifikation der Mammakarzinome wurde im „Armed Forces Institute of Pathology: Tumors of the Mammary Gland“ (347) publiziert und stellt eine Erweiterung der WHO-Klassifikation von 1981 (418) dar, die derzeit überarbeitet wird. Sie ist in der Tabelle 1 wiedergegeben. Bei Vorhandensein mehrerer phänotypischer Tumorkomponenten wird hier der prädominierende Anteil diagnostisch in den Vordergrund gestellt.

Nicht-invasive Karzinome

DCIS: s. Abschnitt 10.5.6.5.

Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS): Uniforme Zellen im gesamten Lobulus, Lumina der Azini fehlen, Erweiterung von mindestens 50% der Azini eines Lobulus (DD: atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)).

Invasive Karzinome

Der häufigste Typ unter den invasiven Karzinomen ist das invasive duktaale Karzinom (ca. 70–80%), gefolgt von dem invasiven lobulären Karzinom (ca. 10%)

¹ Page DL, Rogers LW: Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum. Pathol.* 23: 1095–1097, 1992

² Sloane JP: *Biopsy Pathology of the Breast*, 2nd ed. London, Arnold, 2001

³ Tavassoli FA: Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod. Pathol.* 11: 140–154, 1998

Tabelle 1. Modifizierte WHO-Klassifikation der Mammakarzinome (347).

Nicht-invasive Karzinome

Intraduktales Karzinom (DCIS)

- mit Paget-Erkrankung der Brustwarze

Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Invasive Karzinome

Invasives duktales Karzinom

- mit Paget-Erkrankung der Brustwarze

Invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktales Komponente

Invasives lobuläres Karzinom

Muzinöses Karzinom

Medulläres Karzinom

Invasives papilläres Karzinom

Tubuläres Karzinom

Adenoid-zystisches Karzinom

Sekretorisches (juveniles) Karzinom

Apokrines Karzinom

Karzinom mit Metaplasie

Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen

Zystisch-hypersekretorisches Karzinom mit Invasion

Karzinom mit endokriner Differenzierung

Glykogenreiches Karzinom

Lipidreiches (lipidbildendes) Karzinom

Invasives kribriiformes Karzinom

sowie dem medullären, tubulären und invasiven kribriiformen Karzinom (jeweils ca. 2%). Alle anderen Karzinomformen treten nur sehr selten auf und machen insgesamt maximal 2% der invasiven Karzinome aus. Auf ihre Beschreibung wird daher an dieser Stelle verzichtet und auf weiterführende Literatur verwiesen (40, 126, 129, 345, 347, 383).

Invasives duktales Karzinom: Keinem anderen speziellen Typ zuzuordnen (NOS = not otherwise specified); große Variationsbreite; in geringerem Umfang Strukturen anderer, spezifischer Tumoren möglich (zur Abgrenzung von Mischformen, s.u.).

Invasives lobuläres Karzinom: Kleinzelligkeit, dissoziiertes infiltrierendes Wachstum und begleitende Desmoplasie charakteristisch; Varianten mit unterschiedlichem prognostischem Verhalten: Solide, alveoläre, siegelringzellige, tubulo-lobuläre und pleomorphe Variante sowie Mischtypen.

Muzinöses Karzinom: Inseln relativ gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims; nach EU-Leitlinien (126) Einstufung als muzinöses Karzinom, wenn Tumor zu 90% muzinös.

Medulläres Karzinom: Gesamter Tumor erfüllt folgende Kriterien: Tumor gut abgegrenzt; synzytiale, untereinander verbundene, große pleomorphe Tumorzellen, entsprechend einem histologischen Grad 3, Stroma mit ausgeprägtem lymphoplasmazellulären Infiltrat auch im Bereich der Invasionsfront.

Sog. *atypische medulläre Karzinome*: Erfüllen nicht alle Kriterien des typischen medullären Karzinoms; kein Prognosevorteil; Klassifikation als invasive duktales Karzinome vorzuziehen.

Tubuläres Karzinom: Hochdifferenziertes invasives Karzinom, mindestens zu 90% mit klassischem tubulären Wachstumsmuster; abzugrenzen von gemischten tubulären Karzinomen mit größeren Anteilen eines invasiven duktales Karzinoms oder einer lobulären Tumorkomponente (tubulo-lobuläres Karzinom), die prognostisch weniger günstig.

Abgrenzung der Karzinome „reinen“ Typs von gemischten Typen prognostisch relevant.

Gemäß den EU-Leitlinien (126):

- „Reines“ Karzinom: Mind. 90% des Tumors mit charakteristischem Wachstumsmuster (z.B. muzinöses Karzinom)
- „Gemischtes“ Karzinom: Anteil einer zweiten Komponente übersteigt 10% (z.B. gemischtes duktales (NOS) und muzinöses Karzinom); Ausnahmen: tubuläre und kribriiforme Karzinome.

10.5.6.3 *Histologisches Grading invasiver Karzinome*

- Histologisches Grading aller invasiver Mammakarzinome nach Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend *Elston* und *Ellis* (128) (s. Tab. 2).
- Ausnahme: Fälle, in denen Beurteilung der Kriterien nicht möglich (z.B. schlechte Konservierung der Probe, zu wenig Tumormaterial).
- Bei der Quantifizierung der Mitoserate Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße.

10.5.6.4 *Nottingham-Prognose-Index*

Nottingham-Prognose-Index (Tab. 3) für invasive Karzinome; Angabe optional.

10.5.6.5 *Duktales Carcinoma in situ (DCIS): Grading und Klassifikation*

Das DCIS ist gewöhnlich so ausgedehnt, dass es mindestens 2 oder mehr Milchgänge betrifft mit einem minimalen Durchmesser von 2–3 mm. Bei Non-High-Grade DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der ADH notwendig (s. a. Abschnitt 10.5.6.1).

- Grading intraduktaler Karzinome (DCIS) ist klinisch relevant.
- Folgende Grading-Systeme bzw. Klassifikationen mit statistisch signifikanter Korrelation zur Rezidivrate:

Tabelle 2. Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom (128).

| Merkmale | Kriterien | Scorewerte | |
|-------------------------|-----------------|------------|------------------------|
| Tubulusausbildung | > 75% | 1 | |
| | 10–75% | 2 | |
| | < 10 | 3 | |
| Kernpolymorphie | Gering | 1 | |
| | Mittelgradig | 2 | |
| | Stark | 3 | |
| Mitoserate ^a | 0–5/10 HPF | 1 | |
| | 6–11/10 HPF | 2 | |
| | ≥ 12/10 HPF | 3 | |
| Summenscore: | | 3–9 | |
| Summenscore | Malignitätsgrad | G-Gruppe | Definition |
| 3, 4, 5 | gering | G1 | gut differenziert |
| 6, 7 | mäßig | G2 | mäßig differenziert |
| 8, 9 | hoch | G3 | schlecht differenziert |

^a HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße entsprechend (128). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

Tabelle 3. Nottingham-Prognose-Index (161)¹.

| Merkmal | Kriterium | Scorewert |
|---|----------------|--------------------------|
| Grading (nach Elston und Ellis (128)) | G1 | 1 |
| | G2 | 2 |
| | G3 | 3 |
| Lymphknotenstatus | pN0 | 1 |
| | 1–3 LK positiv | 2 |
| | ≥ 4 LK positiv | 3 |
| Indexwert = Größe (in cm) × 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK-Status | | |
| Indexwert | Prognose | 15-Jahres-Überlebensrate |
| ≤ 3,4 | Gut | 80% |
| 3,41–5,40 | Intermediär | 42% |
| > 5,40 | Schlecht | 13% |

¹ Page DL, Jensen RA, Simpson JF: Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 51: 195–208, 1998

- Klassifikation der United Kingdom and European Commission Breast Screening Pathology Working Groups (NHSBSP/EC)¹ (126)
- Van Nuys-Klassifikation²
- Grundlage NHSBSP/EC-Klassifikation: Kerngrading (high, intermediate, low)
- Grundlagen Van Nuys-Klassifikation: Kerngrading (nach Lagios³) und Komedonekrosen (vorhanden/nicht vorhanden):
 - Van Nuys-Gruppe I: Non-High-Grade ohne Komedonekrosen
 - Van Nuys-Gruppe II: Non-High-Grade mit Komedonekrosen
 - Van Nuys-Gruppe III: High-Grade ohne/mit Komedonekrosen
- Derzeitige Empfehlung als Mindestangaben beim DCIS (bei Fehlen einer international akzeptierten Klassifikation):
 - *Nukleäres Grading* gemäß „Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ (s. Tab. 4)⁴
 - Mitteilung, ob *komedoartige Nekrosen* vorhanden/nicht vorhanden

Tabelle 4. Nukleäres Grading des DCIS⁴.

| Kerngrad | Kernform | Kerngröße | Chromatin | Nukleoli | Mitosen |
|----------------|---------------------------|---|--|----------------------------|-----------------|
| I gering | Monoton und isomorph | 1,5–2 Erythrozyten- oder Gangepithelzell-kerndurchmesser | Gewöhnlich diffus, feinkörnig | Nur gelegentlich | Selten |
| II intermediär | Weder Kerngrad I noch III | | | | |
| III hoch | Deutlich pleomorph | Gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzell-kerndurchmesser | Gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig | Prominent, häufig multipel | Evtl. auffällig |

Zusätzliche fakultative Angaben:

- Zellpolarisation (vorhanden oder nicht vorhanden)
- Architektur (Komedotyp, kribriformer, papillärer, mikropapillärer, solider Typ)

¹ National Coordinating Group for Breast Screening Pathology: Pathology Reporting in Breast Screening, 2nd ed. Sheffield, U.K., Breast Screening Publications, 1995

² Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ: Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345: 1154–1157, 1995

³ Lagios MD: Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg. Clin. North Am.* 70: 853–871, 1990

⁴ Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 80: 1798–1802, 1997

Tabelle 5. Van Nuys-Prognose-Index (VNPI).

| Scorewert | 1 | 2 | 3 |
|--|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Größe, mm | ≤ 15 | 16–40 | ≥ 41 |
| Abstand vom Resektionsrand, mm | ≥ 10 | 1–9 | < 1 |
| Pathomorphologische Klassifikation | Non-High-Grade ohne Nekrosen | Non-High-Grade mit Nekrosen | High-Grade ohne/mit Nekrosen |
| VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + Pathologische Klassifikation) | | | |
| VNPI (Summenscore) | Rezidivrisiko | | |
| 3, 4 | Niedrig | | |
| 5, 6, 7 | Intermediär | | |
| 8, 9 | Hoch | | |

- Quantifizierung der Nekrosen (zonale, zentrale Komedonekrosen oder punktförmige Nekrosen)
- Van Nuys Prognostic Index (VNPI)¹ (s. Tab. 5)

10.5.6.6 Spezielle Zusatzuntersuchungen

- Entnahme von Frischmaterial für Zusatzuntersuchungen (z. B. Bestimmung von Proteinase/-inhibitoren mittels ELISA) nur unter der Voraussetzung, dass ausreichend repräsentatives Material für adäquate histopathologische Untersuchung verfügbar.
- Entnahme des Frischmaterials aus Operationspräparaten für solche Untersuchungen ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen.
- Dokumentation immunhistochemischer Untersuchungsergebnisse (z.B. Hormonrezeptoren, HER-2/neu) mit Angaben über verwendeten Antikörper (Kennzeichnung und Hersteller).

Hormonrezeptorstatus

- Bei invasivem Mammakarzinom in der Primärdiagnostik derzeit lediglich Bestimmung des Hormonrezeptorstatus obligat; mittlerweile überwiegend mittels Immunhistochemie.
- Optimale Voraussetzung für Immunhistochemie: Primär in neutral gepuffertem Formalin fixiertes Tumorgewebe.
- Auswertung immunhistologischer Resultate semiquantitativ: Stets Angabe des Anteils der positiven Zellkerne für den Östrogen- wie den Progesteronrezeptor.

¹ Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77: 2267–2274, 1996

Tabelle 6. Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner (335).

| Prozentsatz positiver Zellkerne | x | Färbeintensität | = | IRS |
|---------------------------------|----------|------------------------|----------|-------------|
| Keine positiven Kerne | 0 Punkte | Keine Farbreaktion | 0 Punkte | 0–12 Punkte |
| < 10 % positive Kerne | 1 Punkt | Schwache Färbereaktion | 1 Punkt | |
| 10–50% positive Kerne | 2 Punkte | Mäßige Färbereaktion | 2 Punkte | |
| 51–80% positive Kerne | 3 Punkte | Starke Färbereaktion | 3 Punkte | |
| > 80% positive Kerne | 4 Punkte | | | |

- Grenzwert-Definition derzeit in Diskussion:
Gemäß St. Gallen-Konsens 2001 (171) Wertung als Hormonrezeptor-negativ (kein Ansprechen auf endokrine Therapie), wenn Kernanfärbbarkeit sowohl für den Östrogenrezeptor (ER) als auch für den Progesteronrezeptor (PgR) völlig fehlt; Wertung als Hormonrezeptor-positiv (Ansprechen auf endokrine Therapie), wenn mehr als 10% der Tumorzellkerne für ER und/oder PgR positiv reagieren. Allerdings Ansprechbarkeit auf eine endokrine Therapie auch bei Tumoren mit 1–10% ER- und/oder PgR-positiven Kernen nachgewiesen (183).
- Zusätzlich Empfehlung der Angabe des in Deutschland üblichen immunreaktiven Scores (IRS) nach Remmele und Stegner (335) (s. Tab. 6).

HER-2/neu-Bestimmung

- Spezielle Indikation für die Bestimmung des HER-2/neu-Status durch die Zulassung des humanisierten Antikörpers Trastuzumab (Herceptin®) für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom mit HER-2/-neu-Überexpression.
- Empfehlung des diagnostischen Vorgehens für die therapeutische Anwendung von Trastuzumab gemäß derzeitigem Kenntnisstand^{1,2}:
 - Standardisierte immunhistochemische Bestimmung der HER-2/neu-Überexpression (z. B. HercepTest® einschließlich der Auswertungskriterien exakt nach Angaben des Herstellers; s. Tab. 7).
 - Bei negativem (0/1+) oder stark positivem (3+) Reaktionsausfall Durchführung einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Genamplifikation nicht notwendig.
 - Bei schwach positivem Reaktionsausfall (2+) ggf. zusätzliche Durchführung einer FISH zur Frage einer Genamplifikation.
- FISH-Analysen in Labors mit entsprechender Expertise; zur Sicherstellung der Validität der Testmethoden Verwendung standardisierter Sondenkits (z. B. Inform®, PathVysion®; s. Tab. 7).

¹ Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, Sendelhofert A, Iff A, Luthardt B, Untch M, Löhrs U: HER-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: Comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. J Clin Oncol 19: 354–363, 2001

² Mass R, Sanders C, Kasian C, Everett T, Johnson L, Anderson S: The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization in the Herceptin pivotal trials (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 19: 75a, 2000

Tabelle 7. Bewertung HER-2/neu-Immunhistochemie und FISH.

Immunhistochemie

| HerceptTest®- Score | Reaktionsmuster | Bewertung |
|------------------------|--|--|
| 0+ | Keine Färbereaktion oder $\leq 10\%$ der invasiven Tumorzellen mit Markierung der Zellmembran | negativ |
| 1+ | > 10% der invasiven Tumorzellen mit schwacher inkompletter Markierung der Zellmembran | negativ |
| 2+ | > 10% der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität gering bis mittelgradig | Schwach positiv (geringe HER-2/neu-Überexpression) |
| 3+ | > 10% der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität stark | Stark positiv (starke HER-2/neu-Überexpression) |

FISH-Analyse

| HER-2/neu-Sondenkit | Kriterium Genamplifikation |
|------------------------|--|
| Inform® PathVysion® | Mehr als 4 Gensignale pro Tumorzellkern Quotient Gensignale/Chromosomensignale ≥ 2 |

- Übereinstimmung zwischen HER-2/neu-Status von Primärtumor und Metastasen hoch; Bestimmung an aktuellem Metastasenmaterial nicht notwendig, wenn archiviertes Paraffinmaterial des Primärtumors vorhanden¹.
- Archivierung von tumorhaltigen Gewebeblöcken bis zu 10 Jahren wünschenswert; andernfalls evtl. Bestimmung der HER-2/neu-Überexpression im Rahmen der Primärdiagnostik.

Weitere Spezialuntersuchungen

- Immunhistochemische oder molekularbiologische Bestimmung so genannter „neuerer Prognosefaktoren“ (z.B. Ki-67, p53 und andere) nur bei spezieller Zielsetzung und/oder therapeutischer Konsequenz.
- Routinemäßige Analyse solcher Parameter nach heutigem Kenntnisstand nicht in jedem Fall erforderlich (179, 430).

10.5.6.7 Formblätter Mammopathologie (exemplarisch) (siehe Seiten 202–204)

¹ Dowsett M, Cooke T, Ellis I, Gullick WJ, Gusterson B, Mallon E, Walker R: Assessment of HER2 status in breast cancer: why, when and how? Eur J Cancer 36: 170–176, 2000

Formblatt 2: Seite 2

| | | |
|--|--|--|
| Patient: _____ | | Journal-Nr.: _____ |
| Invasives Karzinom | <input type="checkbox"/> vorhanden | <input type="checkbox"/> nicht vorhanden |
| Histologischer Typ | ICD-O-Code Nr. | |
| <input type="checkbox"/> Invasiv duktal (NOS); extensive intraduktale Komponente | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| <input type="checkbox"/> Invasiv lobulär | 8500/3 | |
| <input type="checkbox"/> Medullär | 8520/3 | |
| <input type="checkbox"/> Muzinös | 8510/3 | |
| <input type="checkbox"/> Tubulär | 8480/3 | |
| <input type="checkbox"/> Mischtyp _____ | 8211/3 | |
| <input type="checkbox"/> Sonstiges primäres Mammakarzinom: _____ | | |
| <input type="checkbox"/> Sonstiger maligner Mammatumor: _____ | | |
| <input type="checkbox"/> Nicht zu beurteilen | | |
| Histologischer Differenzierungsgrad (nach Elston und Ellis 1991) | <input type="checkbox"/> G1 | <input type="checkbox"/> G2 |
| | <input type="checkbox"/> G3 | |
| | <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen | |
| Maximaler Durchmesser des invasiven Karzinoms: | _____ mm | |
| | <input type="checkbox"/> nicht zu beurteilen | |
| Gesamtgröße des Tumors: (einschließlich des DCIS falls das DCIS eine Ausdehnung > 1mm über das invasive Karzinom hinaus zeigt) | _____ mm | |
| Peritumorale Lymphgefäßinvasion | <input type="checkbox"/> vorhanden | <input type="checkbox"/> nicht vorhanden |
| Multifokalität | <input type="checkbox"/> vorhanden | <input type="checkbox"/> nicht vorhanden |
| Multizentrität | <input type="checkbox"/> vorhanden | <input type="checkbox"/> nicht vorhanden |
| Resektionsränder | | |
| DCIS unmittelbar am Rand | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| | wenn ja, Angabe wo: _____ | |
| Invasives Karzinom unmittelbar am Rand | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| | wenn ja, Angabe wo: _____ | |
| wenn nein; nächstgelegener Rand: | Angabe wo: _____ | |
| <input type="checkbox"/> DCIS | <input type="checkbox"/> invasives Karzinom; | Abstand zum Rand _____ mm; |
| <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar | | |
| Axilläre Lymphknoten (LK): | Zahl untersuchte LK: _____ | Zahl befallene LK: _____ |
| Sonstige Lymphknoten: | Zahl untersuchte LK: _____ | Zahl befallene LK: _____ |
| Lokalisation der sonstigen Lymphknoten: _____ | | |
| pTNM-Klassifikation | | |
| (y) _____ pT _____ (m) _____ ; pN _____ (_____ / _____ LK) ; pM _____ | | |
| Kommentar/Zusätzliche Informationen (z. B. spezielle Zusatzuntersuchungen): | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| Datum: _____ | Unterschrift: _____ | |

11. Literatur

1. Adami HO, Bergström R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer* 1985;55:643–7.
2. Adewuyi-Dalton R, Bradburn J. What Patient Information Doesn't Tell You: A Patient Evaluation of Breast Cancer Information Materials. Centre for Health Information Quality (CHIQ), Report Series 3. Winchester, UK 1998;10.
3. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:1473–8.
4. Adzersen KH, Eustachi A, Gerhard I. Stellungnahme zu Umwelt, Ernährung und Brustkrebs. Arbeitsgemeinschaft Naturheilkunde und Umweltmedizin (NATUM). *Frauenarzt* 1999;10:1233–9.
5. AGRE.E Collaborative group. Guideline development in Europe: an international comparison. The Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe Collaborative Group. *Int J Technol Assess Health* 2000;16:1039–49.
6. Albert US, Bock K, Duda VF, Hadji P, Hofmann W, Ramaswamy A et al. Der falsch-negative Befund der ultraschallgestützten Stanzbiopsie von Herdbefunden der Brust: Liefert die immunhistochemische Analyse mit dem Epithelial-Membrane-Antigen einen diagnostischen Zugewinn. *Acta Chir Austriaca* 2001;33:301.
7. Albert US, Koller M, Lorenz W, Schulz KD. Report über die Entwicklung der Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: Methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen. *Gesundh ökon Qual manag* 2002; in press.
8. Albert US, Kreienberg R, Schulz KD. Prävention und Brustkrebs-Früherkennung. *Der Onkologe* 2002;8:797–807.
9. Albert US, Nass-Griegoleit I, Davis E, Doherty J. Früherkennung von Brustkrebs – Der Hausarzt in der Pflicht. *Der Hausarzt* 2000;12:38–42.
10. Albert US, Schulz KD. Aktuelle Entwicklung der Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland und im internationalen Vergleich. *Der Onkologe* 2002;8:1040–52.
11. Albert US, Schulz KD. Leitlinien – Unterstützung oder Reglementierung ärztlicher Entscheidung? *Gynäkologie* 2002;35:1065–72.
12. Alexander FE, Anderson TJ, Brown, et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994;70:542.
13. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. 14 years follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *The Lancet* 1999;353:1903–8.
14. Allen DC. Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer. Berlin Heidelberg New York, Springer 2000;50–5.
15. Altenhofen L, Brech W, Brenner G, et al. Beurteilung klinischer Messgrößen des Qualitätsmanagements. Hrsg. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin. Gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. *ÄZQ* 2001.
16. American College of Radiology A. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS™), 3. ed. ed. Reston VA: American College of Radiology, 1998.
17. American College of Radiology A. ACR standard for performance of the ultrasound examination. Reston VA: American College of Radiology, 1998.
18. American Joint Committee on Cancer. Breast. (1997). In American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed., Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1997;171–80.

19. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. 1996;14:671–679). *J Clin Oncol* 1996;14:671–9.
20. Andersen J, Poulsen HS. Immunohistochemical oestrogen receptor determination in paraffinembedded tissue: prediction of response to hormonal treatment in advanced breast cancer. *Cancer* 1989;64:1901–8.
21. Anderson E, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE. Efficacy of Double Reading Mammograms in Breast Screening. *Clinical Radiology* 1994;49:248–51.
22. Anderson TJ. Breast cancer screening: principles and practicalities for histopathologists. *Rec Adv Histopathol* 1989;14:43–61.
23. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *Br Med J* 1991;297:943–8.
24. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: Updated results from the Malmö mammographic screening program. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:63–7.
25. Anonymus. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389–99.
26. Antinnen I, Pamilo M, Soiva M, Roiha M. Double Reading of Mammography Screening Films – One Radiologist or Two? *Clin Radiol* 1993;48:414–21.
27. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland., 3. Aktualisierte Auflage ed. Saarbrücken: Braun Druck, Riegelsbrg, 2002.
28. Arbeitskreis Konstanzprüfung, Konstanz- und Abnahmeprüfung für die Mammographie DIN 6868-7 und 6868-52. Beschluß der Sitzung des Arbeitskreises am 10.01.2000. Erlangen: Deutsche Röntgen-Gesellschaft, 2000.
29. Argyis C, Schön DA. Organisational learning. II. Theory, method, and practice. Reading, Mass.: Addison-Wesley 1996.
30. Armstrong JS, Davies JD. Laboratory handling of impalpable breast lesions: a review. *J Clin Pathol* 1991;44:89–93.
31. Ausschuß Mammadiagnostik. Beschluß der Sitzung des Ausschuß Mammadiagnostik der DRG vom 21.01.2000. Frankfurt: Deutsche Röntgengesellschaft, 2000.
32. Azavedo E, Svane G, Auer G. Stereotactic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non palpable lesions. *Lancet* 1989;1:1033–6.
33. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Leitlinien-IN-FO. Schriftenreihe der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung Bd.1. München: Zuckschwerdt:3-4 1999;1:3–4.
34. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Das DISCERN-Handbuch. Qualitätskriterien für Patienteninformationen über Behandlungsalternativen. Schriftenreihe der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung Bd.3. München: Zuckschwerdt 2000;3.
35. Baines CJ, Miller AB, Wall C, et al. Sensitivity and specificity of first screen mammography in the Canadian National Breast Screening Study: A preliminary report from five centers. *Radiology* 1986;160:295–8.
36. Baines CJ, To T. Changes in breast self examination behaviour achieved by 89,835 participants in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1990;66:570–6.
37. Baines CJ, Vidmar M, McKeow-Eyssen G, Tibishiriani R. Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the canadian national breast screening study. *Cancer* 1997;80:720–4.
38. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does This Patient have Breast Cancer? The Screening Clinical Breast Examination: Should it be done? How? *JAMA* 1999;282:1270–80.
39. Baxter N. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care. 2001update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164:1837–46.

40. Bässler R. Mamma. In: Pathologie Band 4, 2te ed., edited by Remmele W, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 1997.
41. Beam CA, Conant EF, Sickles EA, Guse C. The value of consensus reading in screening mammography. *Radiology* 1999;213:239–40.
42. Beam CA, Layde PM, Sullivan DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists. Findings from a national sample. *Arch Intern Med* 1996;156:209–13.
43. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 4th ed., New York: Oxford University Press 1994.
44. Beaulieu MD. Breast self-examination revisited. Shanghai Study. *Can Fam Physician*. 1998;44:57–8.
45. Bellach BM, Stein HE. Die Neue Gesundheitspolitik der Europäischen Union – Erfahrungen, Anforderungen, Perspektiven. Urban und Vogel; München 1999.
46. Bender HG, Schnurch HG, Beck L. Breast cancer detection: age-related significance of findings on physical exam and mammography. *Gynecol Oncol* 1988;1:166–75.
47. Berkowitz JE, Gatewood O, Goldblum LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990;174:199–210.
48. Berkvist L, Tabar L, Adami HO, Persson I, Bergström R. Mammographic parenchymal patterns in women receiving noncontraceptive estrogen treatment. *Am J Epidemiol* 1989;3:503–10.
49. Berlin L. The Missed Breast Cancer Redux: Time for Educating the Public about the Limitation of Mammography? *AJR* 2001;1131–3.
50. Bero L, Grilli R, Grimshaw J, Harvey E, Oxman A, Thomson M. Closing the gap between reasearch and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998;317:465–8.
51. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin´s disease. *New Engl J Med* 1996;334:745–51.
52. Bick U. Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. *Radiologe* 1997;37:591–3.
53. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast screening trial. First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39–49 years at randomisation. *Cancer* 1997;80:2091–9.
54. Black N, Murphy M, McKnee M, Sanderson C, Askham J, Mertau T. Consensus development methods: a review of best practice creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 1999;4:236–48.
55. Blanks RG, Wallis MG, Given-Wilson RM. Observer variability in cancer detection during routine repeat (incident) mammographic screening in a study of two versus one view mammography. *J Med Screen* 1999;6:152–8.
56. Blichert-Toft M, Dyreborg U, Bogh L, Kiaer H. Nonpalpable breast lesions: mammo-graphic wire-guided biopsy and radiologic-histologic correlation. *World J Surg* 1982;6:119–25.
57. Bloomston M, D'Angelo P, Galliano D, Butler JJR, Dean R, Rosemurgy AS. One hundred consecutive advanced breast biopsy instrumentation procedures: complications, costs, and outcome. *Ann Surg Oncol* 1999;6:195–9.
58. Bobo J, Lee N, Thames S. Findings from 752.081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995–1998. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:976.
59. Bodai BI, Boyd B, Brown I, Wadley H, Zannis VJ, Holzmann M. Total cost comparison of 2 biopsy methods for nonpalpable breast lesions. *Am J Manag Care* 2001; 7:527–38.
60. Boulton M, Fitzpatrick R, Swinburn C. Qualitative research in health care: II. A structured review and evaluation of studies. *J Eval Clin Pract* 1996;2:171–9.

61. Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, Nasca P, Weinstein A, Caplan L. Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large case-control study. *Int J Epidemiol* 1997;26:915–23.
62. Boyd N, Martin L, Stone J, Greenberg C, Minkin S, Yaffe M. Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* 2001;3:314–21.
63. Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:488–96.
64. Böcker W, Meister P, Heitz PU, Breitfellner G, Baumann R, Helpap B et al. Leitlinien für die Pathologie – Anhang zu den Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening. 1997;18:71–88. Bericht der Arbeitsgruppe Pathologie der Europäischen Gemeinschaft. *Pathologie* 1997;18:71–88.
65. Bradburn J, Maher J, Adewuyi-Dalton R, Grunfeld E, Lancaster T, Mant D. Developing clinical trial protocols: the use of patient focus groups. *Psycho-Oncol* 1995;4:107–12.
66. Braendle W, Schulz KD. Hormone und Mammakarzinom: Konsensus-Meeting Berlin 1997. *Aktuelle Onkologie* 1998;100; München, Bern, Wien, New York, Zuckschwerdt.
67. Breast MRI Protocol. Study 6883 of the National Cancer Institute, Washington D.C., August 27, 1996. 1996.
68. Brekelmans CT, van Gorp JM, Peeters PH. Histopathology and growth of interval breast carcinoma. Characterisation of different subgroups. *Cancer* 1996;78:1220–8.
69. Brekelmans CT, Wester P, Faber JAJ, Peeters PH, Collette HJ. Age specific sensitivity and sojourn time in a breast cancer screening program (DOM) in the Netherlands: a comparison of different methods. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:68–71.
70. Brem RF, Behrmdt VS, Sanow L, Gatewood OM. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR* 1999; 172:1405–7.
71. Brennan F. Health informatics and community health: support for patients as collaborators in care. *Methods Inf Med* 1999;38:274–8.
72. Brisson J, Brisson B, Cote G, Maunsell E, Beruber S, Robert J. Tamoxifen and mammographic breast density. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000;9:911–5.
73. Broeders M, Ponti A, Perry N, Perry N. Summary table of key performance indicators. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C., Törnberg S, Schouten J. *European Guidelines for quality assurance in mammography screening. Third Edition, Januar 2001, Luxembourg: Office for Official Publication of the European Communities* 2001.
74. Buchberger W, De Koekoek-Doll P, Springer P, et al. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR* 1999;173:921–7.
75. Buiji-van der Wade T, Verkooijen H, Pijnappel R, Klinkenbijl J, Borel I, Peeters P, et al. Cost comparison between stereotactic large-core-needle biopsy versus surgical excision biopsy in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2001;37:1736–45.
76. Bundesamt. S. Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Dtl. Stuttgart. Metzler Poeschel 1997.
77. Bundesamt für Statistik. Todesursachenstatistik in Deutschland., Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4 ed. Stuttgart: Metzler Poeschel, 1997.
78. Bundesanzeiger. Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie) in der Fassung vom 26. April 1976, zuletzt geändert am 25. Mai 1994 §25 Abs2 und 3 SGB V. *Bundesanzeiger* 1994;160.
79. Bundesanzeiger. Bundesanzeiger der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungsrichtlinie) in der Fassung vom

- 26.4.1976 geändert am 21.6.2002, Bundesanzeiger Nr. 86 v. 5.10.2002. Dt Ärztebl 2002; 99:B2258–B2261.
80. Bundesärztekammer. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Dt Ärztebl 1997;94:A2154–A2155.
 81. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg). Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg) Leitlinien zur Qualitätssicherung der Magnetresonanztomographie. Dt Ärztebl 2000;39:2557–62.
 82. Bundesärztekammer KBH. Änderung der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie gemäß §135 Abs. 2, SGB 5 §135 Abs 2 SGB V, Anlage 3 BMV/EKV. Dt Ärztebl 2002;99:B738, A886–B742, A890.
 83. Burbank F. Stereotactic Breast Biopsy of Atypical Ductal Hyperplasia and Ductal Carcinoma in Situ lesions: Improved accuracy with directional, vacuumassisted biopsy. *Radiology* 1997;202:843–7.
 84. Burrell HC, Sibbering DM, Wilson A, Pinder SE, et al. Screening Intervall Breast Cancers: Mammographic Features and Prognostic Factors. *Radiology* 1996;199:811–7.
 85. Byrne C, Schairer C, Wolfe J. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1622–9.
 86. Cabana MD, Rand CS, Owe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458–65.
 87. Cady B, Michaelson JS. The Life-Sparing Potential of Mammographic Screening. *Cancer* 2001;91:1699–703.
 88. Cangiarella J, Gross J, Symmans WF, Waisman J, et al. The incidence of positive margins with breast conserving therapy following mamotome biopsy for microcalcification. *J Surg Oncol* 2000;74:263–6.
 89. Caplan LS. Disparities in breast cancer screening: is it ethical? *Public Health Rev* 1997;25:31–41.
 90. Carter CL. Relation of tumor size, lymphnode status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer* 1998;63:81–7.
 91. Chare M, Fowers CI, O'Brien CJ, Dawson A. Image-guided core biopsy in patients with breast disease. *Br J Surg* 1996;83:1415–6.
 92. Charnock D, Sheppard S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Commun Health* 1999;53:105–11.
 93. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287:734–41.
 94. Chow C, Venzon O, Jones E, Premkumar A, O'Shaughnessy J, Zujewski J. Effect of tamoxifen on mammographic density. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention* 2000;9:917–21.
 95. Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, Vourtsi A, Panoulis K, Kelekis D, Creatsas G. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002;9:110–6.
 96. Ciatto S, Roselli-del-Turco M, Catarzis M, et al. The diagnostic role of breast echography. *Radiol Med (Torino)* 1994;88:221.
 97. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2002;10:611–9.
 98. Colacurci N, Formaro F, deFranciscis P, Mele D, Palmero M, delVecchio W. Effect of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001;76:451–5.
 99. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338–43.
 100. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women

- with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713–27.
101. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59.
 102. Committee on Quality Assurance in Mammography W. Guidelines of the American College of Radiology. 1999.
 103. Council of Europe (Hrsg). Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practice. Recommendation Rec (2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum. Strasbourg Cedex: Council of Europe Publishing, 2002.
 104. Council of Europe. Recommendation NO. R (97) 17 on the development and implementation of quality improvement systems (QIS) in health care. Strasbourg: Council of Europe, 1997.
 105. Cretin S. Putting clinical guidelines into practice in: Margolis CZ, (1999). In: Cretin S. Implementing clinical practice guidelines. Chicago: AHA Press.
 106. Damascelli B, Frigerio LF, Lanocita R, Patelli G, et al. Stereotactic excisional breast biopsy performed by interventional radiologists using the advanced breast biopsy instrumentation system. *Br J Radiol* 1998;71:1003–111.
 107. Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy. *Pathologe* 1997;18:53–9.
 108. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH. Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Processes. Scott, Foresman and Company, USA 1975.
 109. Dempsey P, Rubin E. The roles of needle biopsy and periodic follow-up in the evaluation and diagnosis of breast lesions. *Semin Roentgenol* 1993;28:252–8.
 110. Dent DM, Kirkpatrick AE, Mc Googan E, Chetty U, Anderson TJ. Stereotactic localization and aspiration cytology of impalpable breast lesions. *Clin Radiol* 1989;40:380–2.
 111. Denton ER, Field S. Just how valuable is double reporting in screening mammography? *Clin Radiol* 1997;52:466–8.
 112. Department of Health Medical Devices Directorate. Evaluation of specimen radiography cabinets: reports and guidance notes. Blue book (MDD/91/ 13) London: Department of Health 1991;1–33.
 113. Dershaw D, Eddens G, Liberman L, Deutch BM, Abramson AF. Sonographic and clinical findings in women with palpable breast disease and negative mammography. *Breast Dis* 1995;8:13.
 114. Desch CE, Benson AB, Smith PJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312.
 115. Deutsche Krebsgesellschaft. Koordination: Informationszentrum für klinische Studien (ISTO), in Qualitätssicherung in der Onkologie-Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen – Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. edited by Hermanek P, München Bern Wien New York, Zuckschwerdt Verlag 2000;124–63.
 116. Deutsche Röntgengesellschaft. Empfehlungen des Ausschusses Magnetresonanzmammographie für Qualitätsanforderungen der MRT der Mamma. Jahresbericht 1995;43:59–61.
 117. Deutsche Röntgengesellschaft. Empfehlungen der DRG: Leitlinien Mammadiagnostik, Leitlinie Mammaintervention. 2002.
 118. Dey I. Qualitative research. A user-friendly guide for social scientists. Routledge, London, New York. 1993.

119. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998. 2002.
120. DISCERN-Online. DISCERN-Online – Qualitätskriterien für Patienteninformationen. 2002.
121. Dodd G, Fry K, Delany W. Pre-operative localization of occult carcinoma of the breast. In: Nealon TF. Management of the patient with cancer. Philadelphia: Saunders, 1965:88–113.
122. Dowlatshahi K, Yaremko ML, Kluskens LF, Jokich PM. Nonpalpable breast lesions: Findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991;185:639–40.
123. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146–51.
124. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast cancer disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258–65.
125. EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening – non-operative diagnosis. chap.6, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed., edited by Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities 2001;159–72.
126. EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening – open biopsy and resection specimens. chap.7, in European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed., edited by Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities 2001;173–211.
127. Eccles M, Clapp Z, Grimshaw J, Adams P, Higgins B, Purves I, et al. North of England evidence-based guidelines development project: methods of guideline development. *BMJ* 1996;312:760–6.
128. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403–10.
129. Elston CW, Ellis IO. *The Breast*. 3rd ed. London, Churchill Livingstone 1998.
130. Engel J, Ludwig S, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D. Cancer prevention and the contribution of cancer registries. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:331–9.
131. Engel J, Baumert J, Dirschedl P, Sauer H, Hölzel D. Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München. *Geburtsh Frauenheilk* 2000;60:155–64.
132. Engel J, Baumert J, Hölzel D. Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland – Zeit zum Handeln. *Radiologe* 2000;40:177–83.
133. Engel J, Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Hölzel D. Mammographie-Screening in Deutschland – kritische Anmerkungen zu dem geplanten Erprobungsmodell. *Onkologie* 1999;5:1111–5.
134. Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, et al. Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 2001;38:578–85.
135. Engel J, von Klot-Heydenfeldt S. Früherkennung des Mammakarzinoms in Deutschland wirkungslos? *Der Onkologe* 1999;5:933–4.
136. Entwistle VA, Sheldon TA, Sowden AJ, Warr IS. Supporting consumer involvement in decision making: what constitutes quality in consumer health information? *Int J Qual Health Care* 1996;8:425–37.
137. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Manual for clinical research and treatment in breast cancer. 4 ed. Almere, Netherlands, Excerpta Medica 2000.

138. Erel CT, Seyisoglu H, Sentürk ML, Akman C, Ersavasti G, Benian A, et al. Mammo-graphic changes in women on hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1996;25:51–7.
139. European Commission. European guidelines for quality assurance in mammography screening. 3rd ed. Office for Official Publications of the European Communities 2001.
140. European Network of Cancer Registries (ENCR). Guidelines on confidentiality in populations-based cancer registration in the European Union, IACR, European Commission ed. Lyon, France: IACR, 2002:1–19.
141. Evans A. Hormone replacement therapy and mammographic screening. *Clin Radiol* 2002;57:563–4.
142. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597–603.
143. Extermann M, Balducci L, Lyman G. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:1709–17.
144. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:193–8.
145. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 2nd ed. EORTC Study Group on Quality of Life, Brussels 1999.
146. Fazenzy B, Muhm M, Berzlanovich A, Zielinski C, Marosi C. Informed consent and responsibility for patient education in oncology. Review of Austrian and German jurisprudence. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:92–9.
147. Feig SA. Strategies for improving sensitivity of screening mammography for women aged 40 to 49 years (Editorial). *JAMA* 1996;276:73–4.
148. Feinstein A. The architecture of clinical research. Saunders, Philadelphia 1985.
149. Ferzli GS, Hurwitz JB, Puza T, Van Vorst-Bilotti S. Advanced breast biopsy instrumentation: a critique. *J Am Coll Surg* 1997;185:145–51.
150. Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1026–33.
151. Fletcher SW, Black W, Harris R, et al. Report of the International Workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644–56.
152. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, et al. Body size indices and breast cancer risk before and after menopause. *Int J Cancer* 1996;67:181–6.
153. Frischbier HJ, Hoeffken W, Robra BP. Mammographie in der Krebsfrüherkennung. Enke, Stuttgart 1994.
154. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, et al. Randomised study of mammography screening – preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:49–56.
155. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and Benefits in Age Group 40–49 Years. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1997;22:49–51.
156. Gad A. Pathology in breast cancer screening: a 15year experience from a Swedish programme. In: Gad A, Rosselli del Turco M (eds). *Breast Cancer Screening in Europe*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1993;87–101.
157. Gail M, Constantino J. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:334–5.
158. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1829–46.
159. Gainsford C. Clear print guidelines. London: RNIB Publishing Operations, 2001.
160. Gajdos C, Levy M, Herman Z, Herman G, Bleiweiss IJ, Tartter PI. Complete removal of nonpalpable breast malignancies with a stereotactic percutaneous vacuum-assisted biopsy instrument. *J Am Coll Surg* 1999;189:237–40.

161. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:207–19.
162. Gallagher HS. Breast specimen radiography: obligatory, adjuvant and investigative. *Am J Clin Pathol* 1975;64:749–55.
163. Gastrin G, Miller AB, To T, et al. Incidence and mortality from breast cancer in the Mama Program for breast cancer screening in Finland, 1973–1986. *Cancer* 1994;2168–74.
164. General Medical Council. Protecting patients, guiding doctors. Seeking patients consent: the ethical considerations. 2002.
165. Geraedts M, Selbmann HK, Ollenschläger G. Beurteilung der methodischen Qualität klinischer Messgrößen. *ZaeFQ* 2002;96:91–6.
166. Geraedts M, Selbmann H. Konzepte des Qualitätsmanagements. In: Rennen-Allhoff B SD. *Handbuch Pflegewissenschaften*. Weinheim: Juventa, 2000:707–23.
167. Gerardts M, Reiter A. Evaluation der Qualitätsindikatoren in der operativen Gynäkologie sowie Empfehlungen für die Modifikation des Erhebungsbogens und der Indikatoren. Düsseldorf: Heinrich Heine Universität, 2001.
168. Gesundheitsministerkonferenz. Patientenrechte in Deutschland heute. (72. Gesundheitsministerkonferenz Juni 1999). 1999.
169. Gillis CR, Hole D. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in west of Scotland. *BMJ* 1996;312:145–8.
170. Godolphin W, Towie A, McKendry R. Evaluation of the quality of patient information to support informed shared decision making. *Health Expect* 2001;4:235–42.
171. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817–27.
172. Goodwin J, Freemann J, Freemann D, Nattinger A. Geographic variations in breast cancer mortality: do higher rates imply elevated incidence or poorer survival. *Am J Public Health* 1998;88:458–60.
173. Gordon PB, Goldenberg SL, Chan NHL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer* 1995;76:626–30.
174. Gøtzsche PC, Olsen O. Is Screening for Breast Cancer with Mammography justifiable? *The Lancet* 2000;355:129–34.
175. Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340–2.
176. Grilli R, Magrini N, Penna G, Mura G, Liberati A. Practice guideline developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *The Lancet* 2000;355:103–6.
177. Grol R. Successes and failure in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001;39:1146–54.
178. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, et al. Optimal methods for guideline implementation: Conclusions from Leeds Castle meeting. *Med Care* 2001;39:1185–92.
179. Hammond ME, Fitzgibbons PL, Compton CC, Grignon DJ, Page DL, Fielding LP, et al. College of American Pathologists Conference XXXV: solid tumor prognostic factors – which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation. Cancer Committee and Conference Participants. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:958–65.
180. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25–31.
181. Hargie O, Tourish D. *Handbook of Communication Audits for Organisations*. Routledge, London, GB 2000.
182. Harvey BJ, Miller AB, Baines C, Corey PN. Effect of breast self examination techniques on the risk of death from breast cancer. *Can Med J* 1997;157:1205–12.

183. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474–81.
184. Heimann C, Bernstein J, vandenBerg D, Ingles S, Salane M, Ursin G. Genetic determinants of mammographic density. *Breast Cancer Res* 4:R5. *Breast Cancer Res* 2002;4.
185. Hellriegel KP, Schulz KD. Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen. *Münch Med Wschr* 1996;138:99–101.
186. Helou A, Lorenz W, Ollenschläger G, Reinauer H, Schwartz FW. Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. *ZaeFQ* 2000;94:330–9.
187. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge IJH, et al. Benefit of Screening Mammography in Women Aged 40–49: A New Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:87–92.
188. Heywang-Köbrunner SH, Hynh AT, Viehweg P, Hanke W, Requardt H, Paprosch I. Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:876–81.
189. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Küchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast – accuracy, value, controversies, solutions. *Europ J Radiol* 1997;24:94–108.
190. Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Decker T, Böcker W. Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur J Radiol* 2003; in press.
191. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. *Bildgebende Mammadiagnostik.*, 2. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2003.
192. Heywang-Köbrunner SH. Planung der Deutschen Röntgengesellschaft und des Berufsverbandes zur Qualitätssicherung bei Mammographie. *Radiologe* 2001;41:352–8.
193. Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG, Boné B, Casselman J, Coulthard A, et al. International Investigation of breast MRI: results of a multicenter study (11 sites) concerning diagnostic parameters of contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Europ Radiol* 2001;11:531–46.
194. Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, et al. Minimally invasive stereotactic vacuum core breast biopsy. *Eur Radiol* 1998;8:377–85.
195. Hill D, White V, Jolley D, et al. Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-Analysis of studies investigating breast self examination and extent of disease in patients with breast cancer. *Br Med J* 1988;297:271–5.
196. Hoffmann-Goetz L, Clarke JN. Quality of breast cancer sites in the World Wide Web. *Can J Public Health* 2000;91:281–4.
197. Hoffrage U, Kurzenhäuser S, et al. Wie kann man die Bedeutung medizinischer Testbefunde besser verstehen und kommunizieren? *ZaeFQ* 2003;94:713–9.
198. Holland JC. *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press 1998.
199. Holmberg L, Ekblom A, Calle E, Mokdad A, Byers T. Breast cancer mortality in relation to self-reported use of breast self-examination. A cohort study of 450,000 women. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:137–40.
200. Horster D. „Der Apfel fällt nicht weit vom Stamm.“ Moral und Recht in der postchristlichen Moderne. Frankfurt: Suhrkamp-Verlag 1995.
201. Hunt KA SE. Effect of obesity on screening mammography: outcomes analysis of 88,356 consecutive examination. *AJR* 2002;174:1251–5.
202. Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, et al. Development, standardisation and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *Radiology* 1999;213:370.
203. International Agency Registries Cancer (IACR). *GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.*, Version 1 ed. Lyon: IACR Press, 2001.

204. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed of stereotactic breast biopsy: Improved reliability with 14-gauge directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997;204:485–8.
205. Jackman RJ, Marzini FAjr, Nowels KW. Percutaneous removal of benign mammo-graphic lesions: comparison of automated large-core and directional vacuum-assisted stereotactic biopsy techniques. *AJR* 1998;171:1325–30.
206. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990;177:305.
207. Jadad AR, Haynes RB, Hunt D, Browman DP. The Internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *Can Med Assoc J* 2000;162:362–5.
208. Janda M, Obermaier A, Haidinger G, Waldhoer T, Vutuc C. Austrian women's attitudes toward and knowledge of breast self-examination. *J Cancer Educ* 2000;15:91–4.
209. Janes RH, Bouton MS. Initial 300 consecutive stereotactic core-needle breast biopsies by a Surgical Group. *Am J Surg* 1994;168:533–7.
210. Jasienska G, Thune I. Lifestyle, hormones and risk of breast cancer. *BMJ* 2001;322:586–7.
211. Joensuu H, et al. Late mortality from pt1N0M0 breast carcinoma. *Cancer* 1999;85: 2183–9.
212. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations J. Primer on indi-cator development and application. Measuring quality in health care. Illinois: Oakbrooke Terrace, 1990.
213. Josley S, West M. Racial differences in breast cancer survial. *Cancer* 2000;88:114–23.
214. Kaiser's Permanente-Southern California (KPSC). Screening for breast cancer. Pasadena (CA): Kaiser's Permanente Southern California, 2001.
215. Kan L, Ollovetto I, Burhenne J. Standardized abnormal interpretation and cancer detection ratios to assess reading volume and reader performances in a breast screening program. *Radiology* 2000;215:563–7.
216. Kaste SC, Hudson MM, Jones DJ, Fryrear R, Greenwald CA, Fleming ID, et al. Breast masses in women treated for childhood cancer: incidence and screening guidelines. *Cancer* 1998;82:784–92.
217. Kaufmann Z, Garstin W, Hayes R, Michell MJ, Baum M. The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement therapy. *Clin Radiol* 1991; 43:389–92.
218. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355:270–4.
219. Kerlikowske K, Barclay J. Outcomes of modern screening mammography. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:105–11.
220. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996;276:33–43.
221. Kerlikowske K, Salzman, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing Screening Mammography in Women Aged 70 to 79 Years. Impact on Life Expectancy and Cost-effectiveness. *JAMA* 1999;282:2156–63.
222. Kerr D. World summit against cancer for the new millennium. The Charter of Paris. *Ann Oncol* 2000;11:253–4.
223. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: Detection with screening US – diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207:191–9.
224. Koller M, Lorenz W. Quality of life: A deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95:481–8.
225. Kopans DB. Review of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions. *Radiology* 1993;189:665–9.

226. Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2002;45:223–33.
227. Kuhl CK, Schmutzler R, Leutner CC, et al. Breast MR screening in women with familial breast cancer (carriers of breast cancer susceptibility genes): preliminary results of the first and second screening round. Radiology 1999;213:455.
228. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe HH, et al (Hrsg). Lehrbuch Evidenzbasierter Medizin in Klinik und Praxis. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2000.
229. La Raja RP, Saber AA, Sickles A. Early experience in the use of the Advanced Breast Biopsy Instrumentation: a report of one hundred twenty-seven patients. Surgery 1999;125:380–4.
230. Lancaster JM, Carney ME, Futreal PA. BRCA 1 and 2 – A genetic link to familial breast and ovarian cancer. Medscape Womens Health 1997;2:7.
231. Lash TL, Silliman RA, Guadagnoli E, Mor EV. The effect of less than definitive care on breast carcinoma recurrence and mortality. Cancer 2000;89:1739–47.
232. Laya MB, Callagher JC, Schreiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. Radiology 1995;196:433–7.
233. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. J Natl Cancer Inst 1996;88:643–9.
234. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al. The independent associations of parity, age at first full-term pregnancy and duration of breast feeding with the risk of breast cancer. J Clin Epidemiol 2002;42:963–73.
235. Leach M. Assessing contrast enhanced MRI as a method of screening women at genetic risk of breast cancer: study design, methodology and analysis. Proc ISMRM 1998;226.
236. Leibman AJ, Frager D, Choi P. Experience with breast biopsies using the Advanced Breast Biopsy Instrumentation system. AJR 1999;172:1409–12.
237. Leivo T, Salminen T, Sintonen H, et al. Incremental cost-effectiveness of double-reading mammograms. Breast Cancer Res Treat 1999;54:261–7.
238. Lendvai-Viragh K, Ritzkowsky D. Änderung des Drüsenkörpers der Mammae nach Hormontherapie. Akt Radiol 1994;4:264–7.
239. Lerch M, Diercks ML. DISCERN: Ein Weg zu mehr Qualität bei Gesundheitsinformation. ZaeFQ 2000;94:779–80.
240. Levin F, Lucchini F, La Vecchia C, Negri E. Trends in Mortality from Cancer in the European Union, 1955–1994. Lancet 1999;354:742.
241. Lewin K. Feldtheorie in den Sozialwissenschaften. Huber, Bern 1963.
242. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. Stereotactic core biopsy of impalpable spiculated breast masses. AJR 1995;165:551–4.
243. Liberman L, Gougoutas CA, Zakoeski MF, La Trenta LR, Abramson AF, Morris EA, et al. Calcifications highly suggestive of malignancy: comparison of breast biopsy methods. AJR 2001;177:165–72.
244. Liberman L, Sama M. Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. AJR 2000;175:53–8.
245. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, et al. Calcification retrieval at stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy. Radiology 1998;208:251–60.
246. Linden M, Gothe H, Ryser M. Information the family physician gives his patient to take home. Utilization, contents and origin of printed information. MMW Fortschr Med 1999;141:30–3.
247. Lindfors KK, Rosenquist CJ. Needle core biopsy guided with mammography: A study of cost-effectiveness. Radiology 1994;190:217–22.
248. Linver MN, Paster SB. Mammography outcomes in a practice setting by age: prognostic factors, sensitivity, and positive biopsy rate. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:113–7.

249. Lofgren M, Andersson I, Lindholm K. Stereotactic fin-needle aspiration for cytologic diagnosis of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1990;154:1191–5.
250. Lohr KN. The quality of practice guidelines and the quality of health care. Guidelines in health care. Report of a WHO Conference January 1997. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, 1998.
251. London SJ, Connelly JL, Schnitt SJ, et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267:941–4.
252. Longnecker MP. Alcohol consumption in relation to risk of breast cancer: meta analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994;5:73–82.
253. Lorenz W. Outcome: Definition and methods of evaluation. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS et al (eds) *Surgical research. Basic principles and clinical practice*, 3rd ed. Springer, New York 1998;513.
254. Lorenz W, Koller M. Empirically-based concepts of outcome and quality of life in medicine. In: Gimmler A, Ch. Lenk, G. Aumüller (editors). *Health and quality of life. Philosophical, medical and cultural aspects*. Münster: LIT-Verlag 2002.
255. Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gangjour A, Helou A, et al. *Das Leitlinien Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin*. ZaeFQ95:1–84.
256. Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, Nies C. Second step: Testing – Outcome measurements. *World J Surg* 1999;23:768.
257. Lundström E, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001;4:42–8.
258. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Soderqvist G, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:722.
259. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:348–52.
260. Madjar H. *Kursbuch Mammasonographie*. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1999.
261. Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, Oberstein A, Prömpeler HJ, Pfeleiderer A. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:185–90.
262. Madjar H, Mundinger A, Lattermann U, Gufler H, Prömpeler HJ. Phantomuntersuchungen von Ultraschallgeräten zur Qualitätsverbesserung in der Mammadiagnostik. *Ultraschall in Med* 1996;17:85–95.
263. Madjar H, Rickard M, Jellins J, Otto R. IBUS Guidelines for the Ultrasonic Examination of the Breast. *Eur J Ultrasound* 1999;9:99–102.
264. Madjar H, Sauerbrei W, Prömpeler HJ, Wolfarth R, Gufler H. Color doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions. *Gynecol Oncol* 1997;64:392–403.
265. Madjar H. Mehrstufenkonzept AK Mammasonographie DEGUM. *Ultraschall in Med* 2002;23:62–3.
266. Mansour E, Gray R, Shatila A, Tormey D, Cooper M, Osborne C, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten year analysis – an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:3486–92.
267. Margolis CZ. Methodology matters VII. Clinical practice guidelines: methodological considerations. *Int J Qual Health Care* 1997;9:303–6.
268. Marks J, Goldberg D, Hilier V. Determinants of the ability of general practitioners to detect psychiatric illness. *Psychol Med* 1979;9:337–53.
269. Martin DK, McKneally MF. Qualitative research. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS, McPeck B, Spitzer WO., eds. *Surgical research. Basic principles and clinical practice*. New York: Springer 1998;235–41.

270. Marugg RC, van der Mooren MJ, Hendriks JH, Rolland R, Ruijs S. Mammographic changes in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Eur Radiol* 1997;7:749–55.
271. Maskarinec G, Meng L, Ursin G. Ethnic differences in mammographic densities. *Int J Epidemiol* 2001;30:959–65.
272. Matthews BD, Williams GB. Initial experience with the advanced breast biopsy instrumentation system. *Am J Surg* 1999;177:97–101.
273. McCredie M, Paul C, Skegg DC, Williams S. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 1998;76:182–8.
274. McNicholas M, Heneghan JP, Milner MH, Tunney T, Hourihane JB, MacErlaine DP. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *Am J Roentgenol* 1994;163:311–5.
275. medCERTAIN-Projekt. medCERTAIN-Projekt. 2002.
276. Meyer JE, Smith DN, Di Piro PJ, et al. Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device. *Radiology* 1997;204:575–6.
277. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. Large core needle biopsy: nonmalignant breast abnormalities evaluated with surgical excision or repeat core biopsy. *Radiology* 1998;206:717–9.
278. Miller B E. Breast cancer risk assessment in patients seen in a gynecolog-oncology clinic. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:389–93.
279. Miller AB, To T, Baines CB, et al. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:37–41.
280. Miller J, Petrie J. Development of practice guidelines. *The Lancet* 2000;355:82–3.
281. Minckwitz von G, Brunnert K, Costa S, Friedrichs K, Gerber B, Harbeck N, et al. Evidenzbasierte Empfehlung zur Primärbehandlung von Mammakarzinomen. Der Konsensus der AGO-Organ Kommission „Mamma“. *Zentralbl Gynäkol* 2002;124:293–303.
282. Minckwitz von G, Costa S, Brunnert K, Dall P, Nitz U, Diel I, et al. Evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung von lokoregionär und fernmetastasierten Mammakarzinom. Konsensus der AGO-Organ Kommission „Mamma“. *Zentralbl Gynäkol* 2002;124:282.
283. Morris J, et al. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res* 1998;7:85–91.
284. Mühlhäuser I, et al. Mammographic-Screening: Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz als Grundlage der Kommunikation mit der Frau. *ZaeFQ* 2000;94:721–31.
285. Müller-Schimpfle M OKCC. Einfluss von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie. *Radiologe* 1997;37:718–25.
286. Nass-Griegoleit I, et al. Brustkrebs-Früherkennung – Ältere Frauen verstärkt zur Teilnahme an der Untersuchung motivieren. *Frauenarzt* 2002;43:257–60.
287. National Breast Cancer Centre R. Risk factors for breast cancer: a guide for general practitioners, Australia. 1997.
288. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1973–1997. 2000.
289. National Cancer Institute. PDQ Prevention of breast cancer. 1999.
290. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guideline for the management of early breast cancer, second edition ed. Commonwealth of Australia, 2001.
291. NHS Breast Screening Programme. Guidelines for Cytology Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening: Report by Cytology Sub-Group of the National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology. NHSBSP Publication 1993;22.

292. NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (vol NHSBSP Publication No. 50). Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes 2001.
293. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973–8.
294. Nyström L. How effective is screening for breast cancer?: Reduction in mortality should not be the only marker of success. *BMJ* 2000;321:647–8.
295. O’Conner A, Rostom A, Fiset V, Tetroe J, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H, et al. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *BMJ* 1999;319:731–40.
296. O’Connor AM, Griffiths CJ, Underwood MR, Eldridge S. Can postal prompts from general practitioners improve the uptake of breast screening? A randomised controlled trial in one east London general practice. *J Med Screen* 1998;5:49–52.
297. O’Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wol C, Rochard F, et al. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:96–8.
298. O’Malley MS, Fletcher SW. Screening for breast cancer with breast self-examination: A critical review. *J Am Med Assoc* 1987;257:2197–203.
299. Oktay JS. Psychosocial aspects of breast cancer. *Lippincott’s Prim Care Pract* 1998;2:149–59.
300. Ollenschläger G. Qualitätssicherung in der Medizin – wem nützt das? *Med Klin Wochenschr* 2000;95:536–8.
301. Orel SG, Schnall MD, Newman RW, Powell CM, Torosian MH, Rosato EF. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology* 1994;193:97–102.
302. Organising Committee and Collaborators. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years. *Int J Cancer* 1996;68:693–9.
303. Ottawa Charter for Health Promotion. Ottawa Charter for Health Promotion. 1986.
304. Otten J, van Deyck J, Peer P, et al. Long-term breast cancer screening in Nijmegen, the Netherlands: The nine rounds from 1975–1992. *J Epidemiol Commun Health* 1996;50: 353–8.
305. Palmieri C. Breast Cancer Screening: Screening has to be combined with good surgical and oncological services. *BMJ* 2000;321:567.
306. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193:359–64.
307. Parker SH, Jobe WE. *Percutaneous Breast Biopsy*. Raven Press New York (Eds) 1993.
308. Parker SH, Klaus AJ, McWey PJ, et al. Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a handheld device. *AJR* 2001.
309. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403–7.
310. Paul C, Skegg DC, Spears G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1990;46:366–73.
311. Pearlstone DP, Pearlstone MM, Vassilopoulou-Sellin R, Singletary SE. Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:208–17.
312. Peer P, Holland R, Hendriks J, Mravunac M, Verbeek A. Age-Specific Effectiveness of The Nijmegen Population-Based Breast Cancer-Screening Program: Assessment of Early Indicators of Screening Effectiveness. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:436–41.
313. Peer P, van Dijck J, Hendriks J, et al. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 1993;71:3547–51.
314. Peeters P, Verbeek A, Hendriks J, Holland R, Mravunac M, Vooijs GP. The occurrence of interval cancers in the Nijmegen screening programme. *Br J Cancer* 1989;59: 929–32.

315. Perleth M. Bewertung von Leitlinien für die klinische Praxis. In: Perleth M., Antes G (Hrsg) Evidenzbasierte Medizin – Wissenschaft im Praxisalltag. (1998) München, MMV Medizin Verlag 1998;66–74.
316. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. European Communities Publication, Luxembourg 2001;3rd Edition.
317. Perry NM. Quality assurance in the diagnosis of breast disease (EUSOMA Working Party). *Eur J Cancer* 2001;37:159–72.
318. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimes on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997;15:3201–7.
319. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390–5.
320. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at age 20–69 years. *Lancet* 2000;355:1822.
321. Pfaff H, Klein J. Organisationsentwicklung im Gesundheitswesen. *Med Klin* 2002;97:309–15.
322. Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, Lange RC, Carter D, Tocine I. Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy. *AJR* 2000;175:1047–50.
323. Philpotts LE, Shaheen N, Carter D. Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun. *AJR* 1999;172:683–7.
324. Pilote L, Tager IB. Outcomes research in the development and evaluation of practice guidelines. *BMC Health Serv Res* 2002;2:7.
325. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 study. *Cancer* 1998;82:678–88.
326. Pisano ED, Fajardo LL, Sneige N, et al. RDOG 5: Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Sonographically and Stereotactically – guided Fine Needle Aspiration for Nonpalpable Lesion. *Radiology* 1999;213:289.
327. Poilpot S, Sebastien C, Buffet M, Akker M, Kujas A, Villet R. Stereotactic excisional nonpalpable breast lesions using the advanced breast biopsy instrumentation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:142–7.
328. Portincasa G, Lucci E, Navarra GG, Donato S, Parpanesi R, Garcea D. Initial experience with breast biopsy utilizing the Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI). *J Surg Oncol* 2000;74:201–3.
329. Potterton AJ, Peakman DH, Young IR. Ultrasound demonstration of small breast cancers detected by mammographic screening. *Clin.Radiol.* 1994;49:808–13.
330. Prentice R, Thompson D, Clifford C, Gorbach S, Goldin B, Byar D. Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:129–34.
331. Prout MN. Breast cancer risk reduction: what do we know and where should we go? *Medscape Womens Health* 2000;5.
332. Rand T, Heytmanek G, Seifert M, Wunderbaldinger P, Kreuzer S, Schneider B, et al. Mammography in women undergoing hormone replacement therapy: possible effects revealed at routine examination. *Acta Radiol* 1997;38:228–31.
333. Rebner M, Chesbrough R, Gregory N. Initial experience with the advanced breast biopsy instrumentation device. *AJR* 1999;173:221–6.
334. Reinauer H. Entwicklung und Implementierung von ärztlichen Leitlinien im Gesundheitswesen. *Diabetes und Stoffwechsel* 2001;10:213–8.
335. Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score. (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologie* 1987;8:138–40.

336. Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis CL. Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *AJR* 1998;171:611–3.
337. Reynolds P, Hurley S, Torres M, Jackson J, Boyd P, Chen V. Use of coping strategies and breast cancer survival: result from the black/white cancer survival study. *Am J Epidemiol* 2000;152:940–9.
338. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistic Review, 1973–1996. National Cancer Institute. Bethesda, Maryland, USA 1999.
339. Rimer B, Bluman LG. The psychosocial consequences of mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2002;22:131–8.
340. Rissanen T, Pamilo M, Suramo I. Ultrasonography as a guidance method in the evaluation of mammographically detected nonpalpable breast lesions of suspected malignancy. *Acta Radiologica* 1998;39:292–7.
341. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990;335:241–6.
342. Robson M, Gilewski T, Haas B, et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 1998;16:1642–9.
343. Rogers EM. Innovativeness and adopter categories. In: *Diffusion of Innovations*. Free Press, San Francisco 1995.
344. Rosen P, Synder S, Robbins G. Specimen radiography for nonpalpable breast lesions found by mammography: procedures and results. *Cancer* 1974;34:2028–33.
345. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 1st ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997.
346. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. A long term follow-up study of survival in stage I and stage II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:355–66.
347. Rosen PP, Oberman HA. *Tumors of the mammary gland (vol Fasc.7)*. 3rd ser.ed. Washington D.C., AFIP 1993.
348. Royal New Zealand College of General Practitioners (RNZCGP). Early detection of breast cancer. 1999. Wellington, New Zealand: 1999:1–61.
349. Rubin E, Mennemeyer S, Desmned R, Urist M, Waterbor J, Hersin M et al. Reducing the Cost of Diagnosis of Breast Carcinoma. *Cancer* 2001;91:324–32.
350. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. 2001;Bd. I; Bd. II:11;47–45;96.
351. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Joston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 1995;345:1265–70.
352. Sarfati MR, Fox KA, Warneke JA. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: an analysis of 258 consecutive aspirates. *Am J Surg* 1994;168:529–31.
353. Schmidt RA, Newstead GM, Linver MN, Winkler MA, Metz CE, Nishikawa RM. Mammographic Screening Sensitivity of General Radiologists: Effect of Double Reading. *Radiology* 1998;209:392.
354. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746–51.
355. Schnitt SJ, Wang HH. Histologic sampling of grossly benign breast biopsies: how much is enough? *Am J Surg Pathol* 1989;13:505–12.
356. Schreer I, Frischbier HJ. Breast Cancer Screening Projects: Results. In: *Radiological Diagnosis of Breast Disease*, ed.: M. Friedrich, E.A. Sickles 1997;333–46.
357. Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Lang N, Bautz W. Mammographisch/ stereotaktisch gezielte Vakuum-/Exzisionsbiopsie. *Radiologe* 2001;41:379–84.
358. Schulz-Wendtland R, Bauer M, Auer M, Krämer S, Büttner A, Lang N. Stereotaxie – Eine Methode zur Punktion, Stanzbiopsie und Markierung kleinster mammographischer Herdbefunde. *Gyn Prax* 1994;18:505–18.

359. Schulz-Wendtland R, Krämer S, Döinghaus K, Säbel M, Lang N, Bautz W. Die Bedeutung der Röntgen-Mammographie für das Mammakarzinom-Screening. *Röntgenpraxis* 1997;50:103–9.
360. Schulz-Wendtland R, Krämer S, Mitze M, Klammer J, Döinghaus K, Lang N, et al. Mammographische und histologische Größenausdehnung intraduktaler Karzinome der Brust im Vergleich. *RöFo* 1997;166:38.
361. Schulz KD. Ärztlich Konzertierte Aktion und 10 Punkte-Programm zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *ZaeFQ* 2000;94:421–2.
362. Schulz KD, Albert US. Konzertierte Aktion zur Brust-Früherkennung in Deutschland – Patientinnenrechte Brustkrebs. *J Menopause* 2001;4:34–5.
363. Schulz KD, Duda VF, Schreer I, Heywang-Köbrunner SH. Möglichkeiten der Brustkrebs-Früherkennung. *Gynäkologe* 1997;30:631–6.
364. Schulz KD, Kreienberg R, Albert US, Fischer R. Konzertierte Aktion zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Forum Dt Krebs Ges* 2001;6:21–5.
365. Schulz KD, Kreienberg R, Fischer R, Albert US, (Hrsg). Manual I und II zur Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. 2002.
366. Scottish Intercollegiate Guideline Network. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. Edinburgh: SIGN Publication, 1999.
367. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SCTN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Breast cancer in women. A national clinical guideline., no 29 ed. Edinburgh (Scotland), SIGN publication, 1998:1–64.
368. Segura JM, Castells X, Casamitjana M, Macia F, Ferrer F. Utilization of screening mammography as a preventive practice prior to initiating a population-based breast screening program. *J Clin Epidemiol* 2000;53:595–603.
369. Seltzer MH. The significance of breast complaints as correlated with age and breast cancer. *Am Surg* 1992;58:413–7.
370. Semiglazov VF, Moiseenko VM, Manikhas AG, et al. Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer. *Vopr Onkol* 1999;45:265–71.
371. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer: The Russian Federation / World Health Organisation Study. *Eur J Cancer* 1993;29:2039–46.
372. Sendag F, Terek M, Özenser K, Öztekin K, Bilgin O, Memis A. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001;76:445–50.
373. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer susceptibility genes? *Am J Hum Genet* 1997;60:486–95.
374. Shapiro S. Periodic Screening for Breast Cancer: The HIP Randomized Controlled Trial. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:27–30.
375. Shapiro S, Venet W, Strax P, Voenet L. Periodic Screening for Breast Cancer: the Health Insurance Plan Project and its Sequelae 1963–1986. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1988.
376. Sheppard S, Charnock D, Gann B. Helping Patients access high quality health information. *BMJ* 1999;319:764–6.
377. Sheth D, Wesen CA, Schroder D. The Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI) experience at a community hospital. *Am Surg* 1999;65:726–30.
378. Sickles EA. Breast Cancer Screening Outcomes in Women Ages 40–49: Clinical Experience With Service Screening Using Modern Mammography. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:99–104.

379. Sieber WJ, Kaplan RM. Informed adherence: the need for shared medical decision making. *Control Clin Trials* 2000;21:233–40.
380. Simon JR, Kalbhen CL, Cooper RA, Flisak ME. Accuracy and complication rates of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy: initial results. *Radiology* 2000;215:694–7.
381. Sittek H, Linsmeier E, Perlet C, et al. Preoperative marking and biopsy of nonpalpable breast lesions with a guidance system for the open Magnetom. *Radiologie* 2000;40:1098–105.
382. Slattery M. Does an Apple a Day Keep Breast Cancer Away? *JAMA* 2001;285:799–801.
383. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. [Guidelines for pathology – supplement to European guidelines for quality assurance in mammography screening. Report by the Pathology Working Group of the European Community]. *Pathologie* 1997;18:71–88.
384. Sloane JP, Böcker W, Holland R, et al. Leitlinien für die Pathologie – Anhang zu den Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening. *Pathologie* 1997;18:71–88.
385. Smart CR, Byrne C, Smith RA. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997;47:134–49.
386. Smathers RL. Advanced breast biopsy instrumentation device: Percentages of lesion and surrounding tissue removed. *AJR* 2000;175:801–3.
387. Smith-Warner SA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535–40.
388. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yuan SS, et al. Intake of Fruit and Vegetables and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2001;285:769–76.
389. Snead D, Bell JA, Dixon AR, Nicholson RI, Elston CW, Blamey RW et al. Methodology of immunohistological detection of oestrogen receptor in human breast carcinoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: a comparison with frozen section methodology. *23: 233238. Histopathology* 1993;23:233–8.
390. Sobin L, Wittekind C. UICC.TNM Classification of malignant tumours, 6th ed. ed. New York: A. John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2002:131–41.
391. Solberg LI. Guideline implementation: What the literature does not tell us. *J Qual Improv* 2000;26:525–37.
392. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2002;41:171–5.
393. Stabenow R, Eisinger B. *Brustkrebs*, 1 ed. Berlin: Medialis, 2001.
394. Stegers CM. Patientenaufklärung und der Grundsatz „primum nil nocere“ bei therapeutischen Alternativen. 2002.
395. Sterns EE, Zee B. Mammographic density changes in perimenopausal and postmenopausal women: is effect of hormone replacement therapy predictable? *Breast Cancer Res* 2000;59:125–32.
396. Stomper OC, Van Voorhis BJ, Ravnikaar VA, Meyer JE. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990;174:487–90.
397. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Tumor development, histology and grade of breast cancers: Prognosis and progression. *Int J Cancer* 1996;66:413–4.
398. Tabar L, Fagerberg G, Day NE, et al. What is the optimal interval between mammographic screening examinations? – An analysis based in the latest results of the Swedish Two County breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547–51.
399. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995;75:2507–17.

400. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. 1999; 5: 199–204. *Swiss Surg* 1999;5:199–204.
401. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen M-F, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials. *Cancer* 2001;91:1742–31.
402. Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Borsari L, et al. The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *Eur J Cancer* 1996;32A:303–10.
403. Tartert P, Gajdos C, Rosenbaum-Smith S, Estabrook A, Rademaker A. The prognostic significance of Gail model risk factors for women with breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:11–5.
404. Thomas D, Gao D, Ray R, Wang W, Allison C, Chen F, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:000.
405. Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:355–65.
406. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1269–75.
407. Thurffjell EL, Lindgren JA. Breast cancer survival rates with mammographic screening: similar favorable survival rates for women younger and those older 50 years. *Radiology* 1996;201:421–6.
408. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Breast Cancer. Recommendation and Rationale, vol. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Rockville (MD): 2002:–9p.
409. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. 16 years mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast cancer. *Lancet* 1999;353:1090–114.
410. Vang J. The consensus development conference and the European experience. *Int J Technol Assess* 1986;2:65–76.
411. Wagner G, Hermanek P, Wittekind C, Sinn HP. Organspezifische Tumordokumentation. 30 Mammakarzinom. (2). AWMF. Ref Type: Internet Communication. Deutsche Krebsgesellschaft 2001.
412. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2776–8.
413. Warner E, Lockwood G, Trichler D, Boyd N. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a metaanalysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev* 1992;16:67–72.
414. Weinstein JN. The Missing Piece: Embracing Shared Decision Making to Reform Health Care. *Spine* 2000;25:1–4.
415. Welch HG. Informed Choices in Cancer Screening. *JAMA* 2002;285:2750–60.
416. Welch HG, Fisher ES. Diagnostic testing following screening mammography in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1389–92.
417. Wensing M, et al. Implementing guidelines and innovations in general practice: Which interventions are effective? An office system for organizing preventive services. *Br J Gen Pract* 1998;48:991–7.
418. WHO. Histological typing of breast tumours. WHO, 2nd. ed. Geneva 1981.
419. WHO. Health for all in the 21st century. Geneva: WHO, 2002.
420. WHO. National Cancer Control Programms: Policies and managerial Guidelines, 2nd ed. Geneva, Italy: Health and Development Networks (HDN), 2002.
421. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1269–75.
422. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation. WHO Public Health Paper 1968;34:345.

423. Winzer KJ, Filimonow S, Guski H, et al. The ABBI System as a possibility for evaluation non-palpable lesions. *Zentralbl Chir* 1998;123:57–62.
424. Wolfe JN. A study of breast parenchyma by mammography in the normal woman and those with benign and malignant disease of the breast. *Radiology* 89:201. *Radiology* 1967;89:201–5.
425. Won B, Jackson VP, Lazaridis CL, Reynolds HE. Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease. *AJR* 1999;173:227–9.
426. Woodman C, Threlfall Ag, Boggis C, Prior P. Is the three year breast screening interval too long? Occurrence of interval cancers in NHS breast screening programm's north western region. *Br Med J* 1995;310:224–6.
427. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA1, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088–90.
428. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research Expert Panel, Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research; Washington, DC, USA 1997.
429. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:529–34.
430. Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference [see comments]. *Cancer* 1999;86:2436–46.
431. Young KC, Wallis MG, Blanks RG, Moss SM. Influence of number of views and mammographic film density on the detection of invasive cancers: result from the NHS Breast Screening Programme. *Br J Radiol* 1997;70:482–8.
432. Zannis VJ, Aliano KM. The evolving practice pattern of the breast surgeon with disappearance of open biopsy for nonpalpable lesions. *Am J Surg* 2002;176:525–8.