

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)
der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann

Aus dem Tumorregister München (TRM)

Leitung: Prof. Dr. med. Jutta Engel, MPH



Versorgungsforschung beim Mammakarzinom anhand von Krebsregisterdaten aus vier Regionen Deutschlands

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Simone Schrodi

aus Leipzig

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jutta Engel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Eva-Maria Grischke
Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
1. Einleitung	1
1.1 Theoretische Grundlagen der Versorgungsforschung.....	2
1.1.1 Klinische Forschung vs. Versorgungsforschung.....	2
1.1.2 Versorgungssystem und Versorgungsqualität.....	3
1.1.3 Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement.....	3
1.2 Krebsregister und Versorgungsforschung.....	4
1.2.1 Krebsregistrierung in Deutschland.....	4
1.2.2 Versorgungsforschung mit Krebsregisterdaten am Beispiel des S3-Leitlinien-Projekts.....	6
1.3 Zusammenfassung.....	7
1.3.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	7
1.3.2 Zusammenfassung in englischer Sprache.....	10
2. Veröffentlichungen	12
2.1 Veröffentlichung I – Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data.....	12
2.2 Veröffentlichung II – No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers – A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data.....	12
Literaturverzeichnis	13
Erklärung	19
Danksagung	20
Publikationsliste	21

Abkürzungsverzeichnis

ADT	-	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AHRQ	-	Agency for Healthcare Research and Quality
BCS	-	Breast Conserving Surgery
CBC	-	Certified Breast Center
EbM	-	Evidenzbasierte Medizin
HSR	-	Health Services Research
KFRG	-	Krebsfrüherkennungs- und –registergesetz
OCKT	-	Office of Communication and Knowledge Transfer
RCT	-	Randomised Controlled Trial
SLNB	-	Sentinellymphknotenbiopsie

1. Einleitung

Krebs ist ein bedeutsames Gesundheitsproblem. Nach aktuellen Schätzungen des Robert Koch-Instituts werden etwa die Hälfte aller Männer (51%) und etwas weniger als die Hälfte aller Frauen (43%) im Verlauf ihres Lebens an Krebs erkranken und fast ein Viertel aller Bürger wird aufgrund dieser Erkrankung versterben [42]. In Deutschland wird derzeit jährlich bei knapp einer halben Million Menschen die Diagnose Krebs gestellt [42]. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in den kommenden Jahren von einer weiteren Zunahme von Krebserkrankungen auszugehen, was eine zunehmende Belastung für Patienten und Angehörige, Kliniken und niedergelassene Ärzte sowie für das gesamte Gesundheitssystem bedeutet, sowohl aus organisatorischer wie auch aus monetärer Sicht. Derzeit leben fast 4 Millionen Bürger (ca. 1,8 Millionen Männer, ca. 2,1 Millionen Frauen) in Deutschland, die irgendwann in ihrem Leben mit einer Krebserkrankung konfrontiert worden sind (eigene Schätzung nach [42], [53] und [54]).

Die häufigste Tumorentität bei Frauen weltweit [19] und auch in Deutschland [42] ist das Mammakarzinom. In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 laut einer Schätzung des Robert Koch-Instituts 69.550 Frauen an invasivem Mammakarzinom, 17.748 Frauen starben daran [42]. Zusätzlich werden jährlich knapp 7000 in situ Karzinome diagnostiziert (eigene Schätzung, nach [42], [54] und [55]). Diese haben zwar eine sehr gute Prognose, erfordern aber dennoch eine Therapie, um ein potenziell invasives Wachstum zu verhindern [21]. Insgesamt dürften derzeit knapp eine Million Frauen in Deutschland leben, die irgendwann in ihrem Leben die Diagnose Brustkrebs (invasives Karzinom oder in situ Karzinom) erhielten (eigene Schätzungen nach [42], [53] und [54]).

Um die Versorgungssituation für Krebspatienten in Deutschland zu verbessern, erstellte das Bundesministerium für Gesundheit zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) im Juni 2008 einen Nationalen Krebsplan [9], der vier Handlungsfelder und 13 Ziele umfasst, sowie Empfehlungen zur Umsetzung dieser Ziele. Die Versorgungsforschung sollte dabei als Querschnittsthema in allen Handlungsfeldern berücksichtigt werden. Handlungsfeld 2 hat die „Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung“ zum Ziel. Dazu gehören u.a. die Transparenz der Versorgungssituation und der Abbau möglicher Qualitätsunterschiede in der Versorgung, die Entwicklung und Fortschreibung onkologischer Leitlinien sowie die Evaluation der Anwendung der Leitlinien [9]. Der flächendeckende Ausbau der klinischen Krebsregister zur Erfassung der Versorgungsqualität ist damit ein notwendiges Ziel des Nationalen Krebsplans. Im April 2013 wurden daraufhin mit dem Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) die ersten rechtlichen Grundlagen hierfür geschaffen [8].

Vor diesem aktuellen Hintergrund werden im Folgenden zunächst einige theoretische Grundlagen zur Versorgungsforschung und zur Krebsregistrierung erläutert. Anschließend werden zwei Studien vorgestellt, die zum Ziel hatten, anhand von Krebsregisterdaten aus vier Regionen Deutschlands die Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen zu analysieren.

1.1 Theoretische Grundlagen der Versorgungsforschung

1.1.1 Klinische Forschung vs. Versorgungsforschung

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gelten aufgrund ihrer hohen internen Validität nach wie vor als Goldstandard für die Beantwortung vieler medizinischer Fragestellungen. Allerdings erfolgt der Wirksamkeitsnachweis in RCTs meist unter Idealbedingungen [41]. So werden in der Regel ältere Patienten, Patienten mit Komorbiditäten oder mit einer fortgeschrittenen Erkrankung aus diesen klinischen RCT-Studien ausgeschlossen oder organisatorische Prozesse sind in der Routineversorgung nicht zwingend ideal, um nur wenige Beispiele für „Nicht-Idealbedingungen“ zu nennen. Im klinischen „Alltag“ werden Medikamente bzw. medizinische Verfahren in der Regel jedoch auf alle Patientengruppen unter Alltagsbedingungen angewendet. Es stellt sich somit die Frage nach der externen Validität, nach der Wirksamkeit in der realen Versorgungssituation. Im Englischen beschreibt das Begriffspaar „**efficacy**“ (Wirksamkeit unter Idealbedingungen) und „**effectiveness**“ (Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen) diesen Unterschied [40].

Im Bereich der Versorgungsforschung sind neben der Evaluation der Wirksamkeit klinischer Studienergebnisse im Versorgungsalltag als weitere wichtige Fragestellungen die Analyse des Gesundheitssystems, die Leistungsmessung und Leistungsbewertung im Gesundheitswesen, die Organisation der stationären, ambulanten und integrierten Versorgung, die Qualitätssicherung bzw. das Qualitätsmanagement oder die Implementierung und Umsetzung von Leitlinien zu nennen [4]. Die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) hat das Aufgabenspektrum wie folgt umschrieben: *“Health Services Research examines how people get access to health care, how much care costs and what happens to patients as a result of this care. The main goal of HSR is to identify the most effective way to organize, manage, finance, and deliver highquality care, reduce medical errors and improve patient safety”* [1]. Die AHRQ differenziert innerhalb der **Versorgungsforschung** („Health Services Research (HSR)“), mit dem wesentlichen Ziel, eine hohe Qualität der Gesundheitsversorgung bereit zu stellen, noch die **Implementierungsforschung** („Communication and Knowledge Transfer (OCKT)“), die zum Ziel hat, herauszufinden, wie Wissen in die Routineversorgung gelangt [1]. Ein weiteres, zunehmend wichtiger werdendes Feld innerhalb der Versorgungsforschung ist die vergleichende Analyse z.B. von Vor- und Nach-

teilen medizinischer Maßnahmen in der realen Versorgungssituation (**Comparative effectiveness research**) [3, 29, 34].

Zur Beantwortung all dieser Fragestellungen ist die Beobachtungsstudie mit Daten aus der realen Versorgung die Methodik der Wahl, wobei systematische Verzerrungen (Bias) durch adäquates Studiendesign und geeignete statistische Methoden zu minimieren sind. Letztendlich ist neben dem Wissen aus RCTs, dem Wissen des Arztes und seinen Erfahrungen sowie den Wertvorstellungen des Patienten, auch das Wissen, das aus Beobachtungsstudien im Rahmen der Versorgungsforschung gewonnen wird, mit dem „Level of Evidence“ 2 [2] eine wertvolle Säule für die Evidenzbasierte Medizin (EbM) [41, 44].

1.1.2 Versorgungssystem und Versorgungsqualität

Versorgungsforschung beinhaltet auch Aspekte der Qualitätssicherung und hat zum zentralen Ziel, die aktuelle Versorgung transparent zu machen und eine stetige Verbesserung der Kranken- und Gesundheitsversorgung und somit eine Verbesserung der Versorgungsqualität zu erreichen. Das medizinische Versorgungssystem lässt sich anhand des sogenannten „**Throughput-Modells**“ beschreiben [12, 40]. Das Modell besteht aus vier Ebenen, die aufeinander aufbauen: Die erste Ebene, der Input, umfasst bestehende Ressourcen (menschliche, sachliche, finanzielle). Dies können beispielsweise Patientencharakteristika sein (z.B. Altersstruktur der Patienten) oder die bestehende Infrastruktur einer Klinik (z.B. Vorhandensein einer radiologischen Abteilung). Die zweite Ebene, der Throughput, umfasst die Gesundheitsleistung (z.B. Operationstechnik) sowie den Kontext der Gesundheitsleistung (z.B. Freundlichkeit des Arztes). Gesundheitsleistung und Kontext ergeben die Versorgungsleistung (Output), welche wiederum in das Outcome (z.B. Lebensqualität, Rezidivraten) mündet [12, 40]. Die Unterscheidung von **Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität**, welche bereits in den 1960-er Jahren von Donabedian vorgeschlagen wurde [11], hat sich somit bis heute bewährt. Output und Outcome werden hier unter den Begriff Ergebnisqualität subsumiert. Struktur- und Prozessqualität gelten dabei als zum Teil beeinflussbare Determinanten für die Ergebnisqualität.

Versorgungsqualität ist nicht direkt messbar, sondern muss über quantitative Hilfsgrößen, sogenannte **Qualitätsindikatoren**, operationalisiert und im Versorgungskontext interpretiert werden. Qualitätsindikatoren geben einen Referenzbereich vor, innerhalb dessen gute bzw. ausreichende Versorgungsqualität gegeben ist [22].

1.1.3 Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement

Um eine gute Versorgungsqualität zu gewährleisten, sind in Deutschland alle Leistungserbringer im Gesundheitswesen gesetzlich verpflichtet, Qualitätssicherung zu betreiben. Dazu gehören

zum einen ein internes Qualitätsmanagement und zum anderen externe Maßnahmen zur Qualitätssicherung (§135a SGB V). Zu den externen Maßnahmen zur Qualitätssicherung zählt auch das sogenannte **Benchmarking**. Dies ist ein kontinuierlicher Prozess, bei dem eine Einrichtung (z.B. eine Klinik) ihre Prozesse mit den Prozessen anderer Einrichtungen vergleicht, mit dem Ziel, von den Besseren zu lernen [5].

Auch **Leitlinien** können zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität beitragen. Leitlinien sind evidenzbasierte Empfehlungen für eine angemessene medizinische Versorgung von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung. Sie dienen als Orientierung für ärztliche Entscheidungs- und Handlungsoptionen und sollen zu einer einheitlichen Behandlung auf Grundlage aktueller evidenzbasierter medizinischer Erkenntnisse führen [26]. Sie sind ein wichtiger Aspekt der Strukturqualität zu einer Erkrankung.

Die Bildung von **zertifizierten Zentren** hat ebenfalls eine verbesserte Versorgung von Patienten zum Ziel. Im Bereich der Onkologie hat die Deutsche Krebsgesellschaft ein „dreistufiges Modell der Krebsversorgung“ entwickelt [10]. Es besteht aus verschiedenen Organkrebszentren, die jeweils auf eine Tumorentität spezialisiert sind, onkologischen Zentren, die mehrere Tumorentitäten behandeln, sowie onkologischen Spitzenzentren mit Schwerpunkt auf der Entwicklung neuer Therapiestrategien. Es handelt sich jeweils um „zertifizierte Netzwerke aus stationären und ambulanten Einrichtungen“, die die Krebspatienten interdisziplinär und leitliniengerecht behandeln [10]. Um das Zertifikat zu erhalten, müssen die Zentren jährlich nachweisen, dass zum einen definierte Daten verfügbar sind, was zunehmend mehr in Zusammenarbeit mit dem regionalen klinischen Krebsregister erfolgen sollte. Daneben müssen die Zentren über ein etabliertes Qualitätsmanagement-System verfügen und zudem nachweisen, dass sie bestimmte fachliche Anforderungen erfüllen. Diese Anforderungen orientieren sich an den jeweils geltenden Leitlinien und werden zum Teil in Erhebungsbögen mithilfe von Qualitätsindikatoren erfasst [39]. Anzumerken wäre allerdings, dass die Bildung von zertifizierten Zentren mit einer gewissen Zentralisierung verbunden ist, eine wohnortnahe Versorgung aber jeden Fall zum Einzelfall macht mit Grenzen der Zertifizierung.

1.2 Krebsregister und Versorgungsforschung

1.2.1 Krebsregistrierung in Deutschland

Epidemiologische Krebsregister dokumentieren bevölkerungsbezogen alle Krebsneuerkrankungen sowie alle Krebssterbefälle und sind somit in der Lage, Inzidenzen, Prävalenzen und Mortalitäten für die einzelnen Tumorentitäten anzugeben [27, 42]. Dadurch können zeitliche

Trends, regionale Unterschiede oder alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Erkrankungs- und Sterberaten analysiert werden. Auch Früherkennungsmaßnahmen können damit evaluiert werden, beispielsweise inwieweit sich die Einführung des bundesweiten Mammographie-Screening-Programmes auf die Stadienverteilung des Mammakarzinoms auswirkt [6].

Je nach Bundesland werden die Krebsfälle in regionalen Krebsregistern dokumentiert und in einem landesweiten epidemiologischen Register zusammengeführt (z.B. in Bayern) oder gleich in einem landesweiten Krebsregister dokumentiert (z.B. im Saarland). Im „Zentrum für Krebsregisterdaten“ des Robert Koch-Instituts werden die verfügbaren Daten der Bundesländer zusammengeführt und die Vollzähligkeit geschätzt. Für die Schätzung der bundesweiten Neuerkrankungsraten werden zunächst die Zahlen der als vollzählig betrachteten Bundesländer verwendet, für die nicht vollzähligen Bundesländer gehen die entsprechenden Erwartungswerte ein [42]. Mit dem Ausbau der Krebsregistrierung in den letzten Jahren wurden die bundesweiten Schätzungen zunehmend präziser, eine bundesweit vollzählige Erfassung ist allerdings noch nicht gegeben.

Klinische Krebsregister dokumentieren zusätzlich klinische Parameter wie Angaben zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Krankheits- und Therapieverläufe von Krebspatienten sind häufig sehr komplex, wenn von der Diagnostik über Therapie und Nachsorge mehrere Ärzte aus unterschiedlichen Einrichtungen und Fachrichtungen involviert sind (z.B. niedergelassene Ärzte, Radiologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten, Pathologen). In einem interdisziplinären und intersektoralen System melden alle beteiligten Ärzte einer Region alle relevanten Informationen an das zuständige klinische Krebsregister [14]. Das Krebsregister bündelt all diese Informationen, arbeitet den Lifestatus ein und ist dann in der Lage, daraus zum einen den vollständigen Therapie- und Krankheitsverlauf eines Patienten abzubilden, zum anderen aber auch Prozess- und Ergebnisqualität der Einrichtungen zu evaluieren [54, 56]. Diese Daten können den kooperierenden Einrichtungen zur Verfügung gestellt werden, um sie beispielsweise für die interne Qualitätssicherung oder für die Zertifizierung zu nutzen. Das Krebsregister ist auch in der Lage, externe Qualitätssicherungsmaßnahmen wie Benchmarking mit den anderen Einrichtungen der Region anzubieten [14, 54]. Neben einrichtungsspezifischen Evaluationen können mittels aggregierter bevölkerungsbezogener Daten aus dem Krebsregister auch andere Aspekte der Versorgungsforschung abgedeckt werden. So kann beispielsweise die Einhaltung von organspezifischen Leitlinien, der Einfluss von Früherkennungsmaßnahmen auf die Therapien, die Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse auf die reale Versorgungssituation, Versorgungsstrukturen oder die Lebensqualität von Krebspatienten evaluiert werden [16, 18, 30, 45-47, 52, 57]. Zudem sind etablierte klinische Krebsregister in der Lage, die Entwicklung der Versorgung über einen längeren Zeitraum abzubilden, beispielsweise ein verbessertes Outcome nach Einführung einer neuen

Therapie bei einer bestimmten Tumorentität [43, 48]. Eine akribische Datenanalyse kann dabei bis zur Formulierung von klinischen Fragestellungen führen [15, 17]. Da ein klinisches Krebsregister jedoch nicht alle Tumorentitäten permanent systematisch evaluieren kann [54, 56], sind eine enge Kooperation mit und Impulse von Klinikern verschiedener Fachrichtungen - idealerweise innerhalb der Infrastruktur eines Tumorzentrums [58] - erforderlich, um den bestehenden Datenbestand in vollem Umfang zu nutzen. Auch einfache Dienstleistungen wie die Übernahme des Langzeit-Follow-ups von Studienpatienten können für eine wissenschaftliche Einrichtung wichtig sein. Durch Vernetzungen mit den Pathologischen Einrichtungen können wertvolle Fragestellungen in der medizinischen Forschung bearbeitet werden. Fragen können von beiden Seiten formuliert werden, z.B.: Gibt es zu besonders interessanten Krankheitsverläufen „Proben“ oder umgekehrt? Wie sind die Langzeitverläufe zu ausgewählten „Proben“? [28, 36-38]. Diese Beispiele verdeutlichen, dass klinische Krebsregister für ein Tumorzentrum an einer Universität von Bedeutung sein können, Transparenz schaffen und Verbesserung der Versorgungsqualität unterstützen. Das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [8] fördert den Ausbau der klinischen Krebsregister und sorgt damit für deren Etablierung als wichtiger Bestandteil der Onkologie an Universitäten.

Im Folgenden wird ein Projekt der Deutschen Krebshilfe vorgestellt, das Versorgungsforschung anhand von Krebsregisterdaten von Mammakarzinom-Patientinnen zum Inhalt hatte und aus dem die beiden Publikationen für die vorliegende Dissertation hervorgingen.

1.2.2 Versorgungsforschung mit Krebsregisterdaten am Beispiel des S3-Leitlinien-Projekts

In Deutschland wurde 2004 die erste nationale S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau implementiert, 2008 und 2012 erfolgten jeweils Aktualisierungen [31-33]. Das von der Deutschen Krebshilfe geförderte Projekt „Evaluation der Umsetzung der nationalen S3-Leitlinie ‚Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau‘ und des damit erreichten bevölkerungsbezogenen Outcomes in verschiedenen Regionen Deutschlands“ [49] (im Folgenden S3-Leitlinien-Projekt genannt) hatte zum Ziel, die Umsetzung der jeweiligen Leitlinienempfehlungen bevölkerungsbezogen zu evaluieren. In die Analyse gingen Daten von 72.742 Patientinnen ein, bei denen zwischen 1999 und 2010 ein Mammakarzinom diagnostiziert und einem der vier klinischen Krebsregister der Regionen Brandenburg (Einzugsgebiet 2,5 Millionen Einwohner), Dresden (1,2 Millionen), München (je nach Zeitraum zwischen 2,6 Millionen und 4,6 Millionen) und Saarland (1 Million) gemeldet wurde. Somit konnten Daten klinischer Krebsregister mit unterschiedlich großen Einzugsgebieten und sowohl aus den alten, als auch aus den neuen Bundesländern gegenüber gestellt werden. Die

Leitlinienumsetzung wurde anhand ausgewählter Qualitätsindikatoren zum einen mittels der jährlichen prozentualen Verteilung und zum anderen mittels multivariater logistischer Modelle überprüft. Die Beurteilung der Ergebnisqualität erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode sowie mittels multipler Cox-Regressionsanalysen.

Anhand der in den vier Krebsregistern dokumentierten Daten des S3-Leitlinien-Projekts konnten die meisten der in der S3-Leitlinie vorgegebenen Qualitätsindikatoren im zeitlichen Verlauf dargestellt und im regionalen Vergleich analysiert werden. Dabei zeigte sich insgesamt, dass die bevölkerungsbezogene Versorgung der Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland seit 1999 weitestgehend leitliniengerecht ist und insbesondere die Ergebnisqualität im internationalen Vergleich einen Spitzenplatz einnimmt [49].

Aus dem S3-Leitlinien-Projekt gingen zwei in internationalen Fachzeitschriften veröffentlichte Publikationen hervor [50, 51]. Die erste Publikation beinhaltet die Ergebnisse für die **Leitlinienadhärenz** bezüglich der loko-regionären Operation des Mammakarzinoms [50]. Für die zweite Publikation wurden die Daten des S3-Leitlinien-Projekts verwendet, um im Sinne von **Comparative effectiveness research** [3, 29, 34] den Einfluss der **Zertifizierung von Brustzentren** auf das Überleben von Mammakarzinom-Patientinnen zu untersuchen [51]. Im Fokus der ersten Arbeit standen somit zwei wichtige Qualitätsindikatoren zur **Prozessqualität**, im Fokus der zweiten Arbeit stand die **Ergebnisqualität**.

1.3 Zusammenfassung

1.3.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Im Gegensatz zu klinischen Studien, in denen die Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen meist in randomisiert kontrollierten Studien und unter Idealbedingungen analysiert wird, werden in der Versorgungsforschung Fragestellungen unter Alltagsbedingungen untersucht [41, 44]. Darunter fallen u.a. auch Bereiche der Qualitätssicherung mit dem Ziel, eine transparente Versorgung und wenn möglich eine stetige Verbesserung der Versorgungsqualität zu erreichen. Hierbei wird zwischen Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unterschieden [11, 40]. Klinische Krebsregister dokumentieren u.a. Angaben zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge und sind somit zum einen in der Lage, die teilweise komplexen Krankheits- und Therapieverläufe von Krebspatienten abzubilden, zum anderen können mithilfe dieser Daten Prozess- und/oder Ergebnisqualität einer Einrichtung oder auch bevölkerungsbezogen einer ganzen Region überprüft werden [54]. Klinische Krebsregister arbeiten in enger Kooperation mit Klinikern verschiedener Fachrichtungen - idealerweise innerhalb der Infrastruktur eines Tumorzentrums [58]. Sie können damit zu einem

wichtigen Instrument der klinischen Onkologie an Universitäten werden. Aus einem Versorgungsforschungsprojekt der Deutschen Krebshilfe, das zum Ziel hatte, die Umsetzung der nationalen S3 Leitlinie für das Mammakarzinom zu evaluieren [31-33, 49], gingen zwei Publikationen hervor, die ausgewählte Prozess- bzw. Ergebnisqualitätsindikatoren untersuchen [50, 51].

Die erste aus dem S3-Leitlinien-Projekt hervorgegangene Publikation mit dem Titel „**Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data.**“ [50] hatte zum Ziel, die Prozessqualität bezüglich der primären Operation des Mammakarzinoms zu evaluieren. Dafür wurden die Leitlinienvorgaben für die brusterhaltende Operation (BCS) sowie für die Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) im zeitlichen Trend dargestellt und einem regionalen Vergleich unterzogen. In die Auswertung gingen Daten ein von 72.742 Patientinnen aus vier unterschiedlichen Regionen Deutschlands, die zwischen 1999 und 2010 die Diagnose Mammakarzinom erhielten. Neben deskriptiven statistischen Methoden wurden auch multivariate logistische Regressionen verwendet.

Die Analyse zeigte einen kontinuierlichen Anstieg der Raten der BCS von 55% im Jahr 1999 auf 75% im Jahr 2010. Bei einer Tumorgröße bis 5cm (pT1/2) sollte laut S3-Leitlinie von 2004 in mindestens 60% der Fälle brusterhaltend operiert werden [33]. Diese Vorgabe war bereits 1999 erreicht (61%) und stieg während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich auf bis zu 80% an.

Auch die Raten der SLNB stiegen ab 2003 stark an, im Jahr 2010 erhielten bereits 79% aller Patientinnen mit klinisch nodal negativem Lymphknotenstatus eine SLNB. Der in der Leitlinie von 2008 vorgegebene Schwellenwert von mindestens 60% [31] war im Jahr der Leitlinienpublikation ebenfalls in allen vier Regionen bereits erreicht.

Sowohl bei der BCS als auch bei der SLNB waren regionale Unterschiede bezüglich der Höhe und der Geschwindigkeit des Anstiegs der Raten erkennbar. Multivariat war im Zeitraum 1999-2003 die Chance auf eine BCS in den westlichen Regionen um den Faktor 2,6 höher als in den östlichen Regionen. Die Odds Ratio sank im zeitlichen Verlauf auf den Faktor 1,6 (2004-2007) und schließlich auf den Faktor 1,2 (2008-2010). Das gleiche Muster zeigte sich auch bei der SLNB: Die Chance, eine SLNB zu erhalten, war in den westlichen Regionen im ersten Zeitraum 4,4-fach höher und sank auf den Faktor 3,7 im zweiten Zeitraum und auf 1,5 im dritten Zeitraum.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass auf aggregierter Ebene BCS und SLNB bei Mammakarzinom-Patientinnen leitliniengerecht durchgeführt wurden, die Schwellenwerte der betreffenden Qualitätsindikatoren waren bereits vor bzw. mit Publikation der jeweiligen Leitlinie erreicht. Als Ursachen hierfür sind zum einen die zahlreiche Publikation von Ergebnissen großer

randomisierter klinischer Studien zu nennen [13, 20, 23, 59-61]. Zum anderen existierten bereits vor Implementierung einer nationalen Leitlinie sogenannte Konsensus-Statements, die aus internationalen Brustkrebskonferenzen hervorgingen und die häufig für die Therapieentscheidung herangezogen werden [24, 25, 35]. Der weitere Anstieg der Raten von BCS und SLNB nach Publikation der jeweiligen Version der S3-Leitlinie sowie der Rückgang der regionalen Unterschiede im zeitlichen Verlauf dürften neben anderen Faktoren auch leitlinienbedingt sein.

Im Fokus der zweiten Publikation mit dem Titel **„No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers – A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data“** [51] stand die Ergebnisqualität. Hintergrund dieser Arbeit war die Tatsache, dass sich seit 2004 immer mehr Kliniken in Deutschland zu Brustzentren zertifizieren lassen [39]. Laut Brucker [7] wurden 2009 bereits etwa 75% aller Mammakarzinom-Patientinnen in Brustzentren behandelt. Viel Zeit und Geld wurde bislang in den Zertifizierungsprozess investiert, derzeit gibt es allerdings kaum Evidenz darüber, ob dies auch zu einem verbesserten Outcome für die Patientinnen führt. Daher wurde anhand der Daten aus dem S3-Projekt untersucht, inwiefern die Zertifizierung von Brustzentren Einfluss auf das Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom hat. In die Auswertung eingeschlossen wurden insgesamt 32.789 operierte Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Erstkarzinom und Diagnose zwischen 2004 und 2010. Für die Survivalanalyse wurden die Kaplan-Meier-Methode sowie die multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet.

In der Analyse zeigte sich weder zwischen Patientinnen mit Behandlung vor bzw. nach Zertifizierung des Zentrums, noch zwischen Zentrums- und Nicht-Zentrumspatientinnen unter 75 Jahren ein statistisch signifikanter Überlebensunterschied. Lediglich in der Altersgruppe 75 Jahre und älter war multivariat die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Zentrumspatientinnen um 33% höher im Vergleich zu Nicht-Zentrumspatientinnen (adjustierte Hazard Ratio 0,77; 95%-Konfidenzintervall 0,68-0,87). Dieser Überlebensunterschied bei den älteren Patientinnen dürfte sehr wahrscheinlich vor allem durch Unterschiede im Gesundheitszustand der Patientinnen (z.B. Komorbiditäten, Grad der Gebrechlichkeit) und der damit einhergehenden unterschiedlichen Krankenhauswahl bedingt sein (Selektionseffekt) und nicht durch den Zertifizierungsprozess an sich. Daher ist auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Analyse nicht von einem Effekt der Zertifizierung von Brustzentren auf das Überleben von Mammakarzinom-Patientinnen auszugehen.

1.3.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

While in clinical trials (normally conducted as randomised controlled trials) medical interventions are analysed under ideal circumstances, in health services research, problems are investigated under usual circumstances in everyday life. This includes also fields of quality assurance with the purpose of a continuous improvement of quality of care. Three dimensions of care can be divided: structure quality, process quality, and outcome quality [11, 40]. Among other things, clinical cancer registries document information about diagnostics, therapy, and aftercare. Therefore, they are able to reproduce the frequently complex courses of disease on the one hand and to evaluate process quality and/or outcome quality of an institution or population-based of a whole region on the other hand. Clinical cancer registries work in close cooperation with clinicians of certain medical fields – ideally within an existent infrastructure of a tumour centre [58]. They could become to an important instrument of oncology at universities. The objective of a health services research project, which was funded by the German Cancer Aid was the evaluation of the implementation of the national S3 guideline for breast cancer patients in Germany [31-33, 49]. Two publications resulted from this study with focus on process quality and outcome quality, respectively [50, 51].

The first publication which was originated from the S3 guideline project, entitled **„Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data.“** [50], aimed to evaluate process quality of primary surgery of breast cancer. Therefore, guideline recommendations for breast conserving surgery (BCS) and for sentinel lymph node biopsy (SLNB) were shown over time and were compared between regions. *“Cancer registry data from 72 742 breast cancer patients diagnosed between 1999 and 2010 in four different regions in Germany were used. Descriptive statistics and multivariate logistic regression analyses were conducted. Between 1999 and 2010, rates of BCS for pT1/2-tumours rose from 61% to 80%, rates of SLNB increased rapidly to 79%. Both surgical therapies were already adherent to the respective guidelines, although some regional differences could be observed: in 1999–2003, the chance of BCS was 2.6-fold higher [odds ratio (OR) 2.6] in the western regions than in the eastern regions, but this difference decreased over time (2004–2007 OR 1.6; 2008–2010 OR 1.2). A similar pattern was observable for SLNB: in 1999–2003, the chance of receiving SLNB was 4.4-fold higher in the western regions, but these rates converged (2004–2007 OR 3.7; 2008–2010 OR 1.5). The further increase of BCS- and SLNB rates after publication of guidelines and the reduction of regional differences may also be attributable to guideline implementation.”* [50]

The focus of the second publication entitled „**No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers – A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data.**“ [51], was outcome quality. Background of this study was the fact, that since 2004, hospitals increasingly became certified breast centers (CBC) [39]. According to Brucker [7], in 2009 about 75% of all breast cancer patients got treated in a CBC. *“Much time and money has been spent on the establishment and preservation of CBCs, but up to now there is almost no evidence for whether certification results in an improved outcome for breast cancer patients. Therefore, data from the S3 guidelines project were used to assess, whether the certification of specialized units had any influence on their patients’ outcomes and if a survival difference between CBC patients and non-CBC patients can be shown. This population-based analysis included cancer registry data from 32,789 operated breast cancer patients with no prior cancer diagnosis and with active follow-up. They were diagnosed between 2004 and 2010 in four different regions in Germany. Survival was investigated using the Kaplan–Meier-method and multivariate Cox regression analysis. A survival difference was found neither between patients with treatment before and after certification of specialized units nor between CBC patients and non-CBC patients aged up to 75 years. Only for patients older than 75 years, an improved survival could be seen for CBC patients (adjusted hazard ratio 0.77; 95% confidence interval 0.68–0.87). The improved survival of elderly CBC patients is most likely caused by selection effects concerning health status differences and not by processes attributable to certification. Thus, this study found that as of yet, certification has not influenced survival of breast cancer patients.”* [51]

2. Veröffentlichungen

2.1 Veröffentlichung I – Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data

Schrodi, S., A. Niedostatek, C. Werner, A. Tillack, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel, *Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data*. Eur J Cancer Care (Engl), 2015. **24**(2): p. 242-52. [50]

2.2 Veröffentlichung II – No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers – A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data

Schrodi, S., A. Tillack, A. Niedostatek, C. Werner, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel, *No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers-A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data*. Breast J, 2015. **21**(5): p. 490-500. [51]

Literaturverzeichnis

1. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2016 [cited 2016 06. March]; Available from: <http://www.ahrq.gov/>.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). *Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Alle aktuellen Empfehlungen (Aktualisierung 01.04.2016)*. 2016 [cited 2016 22. April]; Available from: <http://www.ago-online.de/de/infotehke-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>.
3. Armstrong, K., *Methods in comparative effectiveness research*. J Clin Oncol, 2012. **30**(34): p. 4208-14.
4. Badura, B., R. Busse, J. Gostomzyk, H. Pfaff, B. Tauch, and K. Schulz, *Memorandum zur Versorgungsforschung in Deutschland, Situation - Handlungsbedarf - Strategien*. Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(14): p. 771-73.
5. Benson, H.R., *An introduction to benchmarking in healthcare*. Radiol Manage, 1994. **16**(4): p. 35-9.
6. Braisch, U., S. Schrodi, C. Geiss, M. Radespiel-Tröger, D. Hölzel, S. Heywang-Köbrunner, M. Meyer, and J. Engel. *Abschlussbericht Mammographie-Screening*. 2016 [cited 2016 13. Feb]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de/research.php>.
7. Brucker, S.Y., M. Bamberg, W. Jonat, M.W. Beckmann, A. Kammerle, R. Kreienberg, and D. Wallwiener, *Certification of breast centres in Germany: proof of concept for a prototypical example of quality assurance in multidisciplinary cancer care*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 228.
8. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetze und Verordnungen*. 2016 [cited 2016 15. Feb]; Available from: <http://www.bmg.bund.de/service/gesetze-und-verordnungen/abgeschlossene-gesetzgebung-und-verordnungsverfahren/gesetze-und-verordnungen-k.html>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. *Nationaler Krebsplan*. 2016 [cited 2016 21. March]; Available from: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan.html>.
10. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). *Das Zentrenmodell*. 2016 [cited 2016 15. March]; Available from: <http://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/das-zentrenmodell-der-dkg.html>.
11. Donabedian, A., *Evaluating the quality of medical care*. Milbank Mem Fund Q, 1966. **44**(3): p. Suppl:166-206.

12. Donabedian, A., *Methods for deriving criteria for assessing the quality of medical care.* Med Care Rev, 1980. **37**(7): p. 653-98.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials.* . N Engl J Med, 1995. **333**(22): p. 1444-55.
14. Engel, J., I. Bauerfeind, D. Mayr, S. Schrodi, and G. Schubert-Fritschle, *Qualitätsmanagement mit dem klinischen Krebsregister*, in *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*, I. Bauerfeind, Tumorzentrum München, Editor. 2015, Zuckschwerdt: Germering/München. p. 207-212.
15. Engel, J., R.T. Emeny, and D. Holzels, *Positive lymph nodes do not metastasize.* Cancer Metastasis Rev, 2012. **31**(1-2): p. 235-46.
16. Engel, J., J. Kerr, R. Eckel, B. Gunther, M. Heiss, W. Heitland, J.R. Siewert, K.W. Jauch, and D. Holzels, *Influence of hospital volume on local recurrence and survival in a population sample of rectal cancer patients.* Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(5): p. 512-20.
17. Engel, J., A. Lebeau, H. Sauer, and D. Holzels, *Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection.* Breast, 2006. **15**(3): p. 452-5.
18. Engel, J., A. Schlesinger-Raab, R. Emeny, D. Holzels, and G. Schubert-Fritschle, *Quality of life in women with localised breast cancer or malignant melanoma 2 years after initial treatment: a comparison.* Int J Behav Med, 2014. **21**(3): p. 478-86.
19. Ferlay, J., I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, and F. Bray. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.* 2016 [cited 2016 09. Mai]; Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
20. Fisher, B., S. Anderson, C.K. Redmond, N. Wolmark, D.L. Wickerham, and W.M. Cronin, *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.* N Engl J Med, 1995. **333**(22): p. 1456-61.
21. Gabka, C.J., C. Becker, V. Fink, M. Kolben, P. Schaffer, H. Scheithauer, F. v. Spiegel, and S. Voigt, *In-situ-Karzinome*, in *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome.*, I. Bauerfeind, Tumorzentrum München, Editor. 2015, Zuckschwerdt: Germering/München. p. 91-98.
22. Geraedts, M., H.K. Selbmann, and G. Ollenschlager, *[Assessment of methodological quality of clinical performance measures].* Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 2002. **96**(2): p. 91-6.

23. Giuliano, A.E., P.I. Haigh, M.B. Brennan, N.M. Hansen, M.C. Kelley, W. Ye, E.C. Glass, and R.R. Turner, *Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(13): p. 2553-9.
24. Goldhirsch, A., J.H. Glick, R.D. Gelber, A.S. Coates, and H.J. Senn, *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**(18): p. 3817-27.
25. Goldhirsch, A., W.C. Wood, R.D. Gelber, A.S. Coates, B. Thurlimann, and H.J. Senn, *Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(17): p. 3357-65.
26. Grimshaw, J.M. and I.T. Russell, *Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations*. Lancet, 1993. **342**(8883): p. 1317-22.
27. Hentschel, S., *Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung*. 2008, Germering/München [u.a.]: Zuckschwerdt.
28. Horst, D., S. Reu, L. Kriegl, J. Engel, T. Kirchner, and A. Jung, *The intratumoral distribution of nuclear beta-catenin is a prognostic marker in colon cancer*. Cancer, 2009. **115**(10): p. 2063-70.
29. Iglehart, J.K., *Prioritizing comparative-effectiveness research--IOM recommendations*. N Engl J Med, 2009. **361**(4): p. 325-8.
30. Kiderlen, M., E. Bastiaannet, P.M. Walsh, N.L. Keating, S. Schrodi, J. Engel, W. van de Water, S.M. Ess, L. van Eycken, A. Miranda, L. de Munck, C.J. van de Velde, A.J. de Craen, and G.J. Liefers, *Surgical treatment of early stage breast cancer in elderly: an international comparison*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **132**(2): p. 675-82.
31. Kreienberg, R., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 1. Aktualisierung ed. 2008, Germering/München: Zuckschwerdt.
32. Kreienberg, R., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012*. 2012, Germering/München: Zuckschwerdt.
33. Kreienberg, R., I. Kopp, W. Lorenz, W. Budach, J. Dunst, A. Lebeau, H.J. Lück, G. von Minckwitz, K. Possinger, W. Sauerbrei, S. Sauerland, R. Souchon, C. Thomssen, M. Untch, T. Volm, J. Weis, B. Schmitt-Reißer, M. Koller, and H. V., *Nationale, interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau*. AWMF-Registernummer 032/045. Version Juni 2004. 2004.

34. Lyman, G.H., *Comparative effectiveness research in oncology: the need for clarity, transparency and vision*. *Cancer Invest*, 2009. **27**(6): p. 593-7.
35. Lyman, G.H., A.E. Giuliano, M.R. Somerfield, A.B. Benson, 3rd, D.C. Bodurka, H.J. Burstein, A.J. Cochran, H.S. Cody, 3rd, S.B. Edge, S. Galper, J.A. Hayman, T.Y. Kim, C.L. Perkins, D.A. Podoloff, V.H. Sivasubramaniam, R.R. Turner, R. Wahl, D.L. Weaver, A.C. Wolff, E.P. Winer, and O. American Society of Clinical, *American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(30): p. 7703-20.
36. Mayr, D., S. Heim, K. Weyrauch, E. Zeindl-Eberhart, A. Kunz, J. Engel, and T. Kirchner, *Chromogenic in situ hybridization for Her-2/neu-oncogene in breast cancer: comparison of a new dual-colour chromogenic in situ hybridization with immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization*. *Histopathology*, 2009. **55**(6): p. 716-23.
37. Michl, M., J. Thurmaier, G. Schubert-Fritschle, M. Wiedemann, R.P. Laubender, N.C. Nussler, R. Ruppert, J. Kleeff, W. Schepp, C. Reuter, F. Lohe, M. Karthaus, J. Neumann, T. Kirchner, J. Engel, and V. Heinemann, *Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients: Survival and Analysis of Prognostic Factors*. *Clin Colorectal Cancer*, 2015. **14**(4): p. 281-90.
38. Neumann, J., D. Horst, L. Kriegl, S. Maatz, J. Engel, A. Jung, and T. Kirchner, *A simple immunohistochemical algorithm predicts the risk of distant metastases in right-sided colon cancer*. *Histopathology*, 2012. **60**(3): p. 416-26.
39. OnkoZert. 2016 [cited 2016 11. Feb]; Available from: <http://www.onkozert.de>.
40. Pfaff, H., E. Neugebauer, G. Glaeske, and M. Schrappe (Hrsg.), *Lehrbuch Versorgungsforschung*. 2011, Stuttgart: Schattauer.
41. Porzsolt, F., *Programmierter Leitlinien-Tod? Neue Strategie zur Erstellung wäre hilfreich!* *InFo Onkologie*, 2016(2): p. 3-5.
42. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), *Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe*. 2015, Berlin.
43. Rottmann, M., T. Beck, A. Burges, C. Dannecker, M. Kiechle, D. Mayr, A. Schlesinger-Raab, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel, *Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016.
44. Sackett, D.L., W.S. Richardson, W. Rosenberg, and H. R.B., *Evidence-Based Medicine - How to Practice and Teach EBM*. 1997, New York: Churchill Livingstone.

45. Schlesinger-Raab, A., A.L. Mihaljevic, S. Egert, R. Emeny, K.W. Jauch, J. Kleeff, A. Novotny, N.C. Nussler, M. Rottmann, W. Schepp, W. Schmitt, G. Schubert-Fritschle, B. Weber, C. Schuhmacher, and J. Engel, *Outcome of gastric cancer in the elderly: a population-based evaluation of the Munich Cancer Registry*. Gastric Cancer, 2015.
46. Schlesinger-Raab, A., A.L. Mihaljevic, S. Egert, R.T. Emeny, K.W. Jauch, J. Kleeff, A. Novotny, N.C. Nussler, M. Rottmann, W. Schepp, W. Schmitt, G. Schubert-Fritschle, B. Weber, C. Schuhmacher, and J. Engel, *Level of hospital care and outcome of gastric cancer: a population-based evaluation of the Munich Cancer Registry*. J Cancer Res Clin Oncol, 2014. **140**(5): p. 789-800.
47. Schlesinger-Raab, A., G. Schubert-Fritschle, R. Hein, W. Stolz, M. Volkenandt, D. Holzels, and J. Engel, *Quality of life in localised malignant melanoma*. Ann Oncol, 2010. **21**(12): p. 2428-35.
48. Schlesinger-Raab, A., U. Treiber, D. Zaak, D. Holzels, and J. Engel, *Metastatic renal cell carcinoma: results of a population-based study with 25 years follow-up*. Eur J Cancer, 2008. **44**(16): p. 2485-95.
49. Schrodi, S., B. Holleczeck, A. Niedostatek, Stegmaier C., A. Tillack, C. Werner, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Abschlussbericht S3-Leitlinie Mammakarzinom*. 2012 [cited 2016 20. Feb]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de/research.php>.
50. Schrodi, S., A. Niedostatek, C. Werner, A. Tillack, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel, *Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data*. Eur J Cancer Care (Engl), 2015. **24**(2): p. 242-52.
51. Schrodi, S., A. Tillack, A. Niedostatek, C. Werner, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel, *No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers-A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data*. Breast J, 2015. **21**(5): p. 490-500.
52. Schubert-Fritschle, G., A. Schlesinger-Raab, R. Hein, W. Stolz, M. Volkenandt, D. Holzels, and J. Engel, *Quality of life and comorbidity in localized malignant melanoma: results of a German population-based cohort study*. Int J Dermatol, 2013. **52**(6): p. 693-704.
53. Statistisches Bundesamt. *Sterbefälle, Lebenserwartung*. 2016 [cited 2016 20. March]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelnBundeslaender5126204147004.pdf>.

54. Tumorregister München (TRM). 2016 [cited 2016 20. March]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de>.
55. Tumorregister München (TRM). *Einzugsgebiet*. 2016 [cited 2016 08. March]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de/area.php>.
56. Tumorregister München (TRM). *Tumorspezifische Auswertungen: Matrix*. 2016 [cited 2016 09. May]; Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
57. Tumorregister München (TRM). *Versorgungsforschung*. 2016 [cited 2016 21. March]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de/research.php>.
58. Tumorzentrum München (TZM). 2016 [cited 2016 21. March]; Available from: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/>.
59. van Dongen, J.A., A.C. Voogd, I.S. Fentiman, C. Legrand, R.J. Sylvester, D. Tong, E. van der Schueren, P.A. Helle, K. van Zijl, and H. Bartelink, *Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(14): p. 1143-50.
60. Veronesi, U., N. Cascinelli, L. Mariani, M. Greco, R. Saccozzi, A. Luini, M. Aguilar, and E. Marubini, *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
61. Veronesi, U., G. Paganelli, G. Viale, A. Luini, S. Zurrada, V. Galimberti, M. Intra, P. Veronesi, C. Robertson, P. Maisonneuve, G. Renne, C. De Cicco, F. De Lucia, and R. Gennari, *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(6): p. 546-53.

Erklärung

Ich, Simone Schrodi, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Versorgungsforschung beim Mammakarzinom anhand von Krebsregisterdaten aus vier Regionen Deutschlands

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Danksagung

Für die Arbeitsmöglichkeiten am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. U. Mansmann herzlich bedanken.

Bei allen Koautorinnen und Koautoren der Publikationen bedanke ich mich für die gute und konstruktive Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. J. Engel für ihre umfassende Betreuung und Unterstützung. Sowohl bei der Durchführung des Projektes, als auch bei der Analyse und Interpretation der Daten sowie beim Verfassen der beiden Publikationen, die aus dem Projekt hervorgingen, waren ihre große fachliche Kompetenz und die ständige Bereitschaft zur Rücksprache stets eine große Hilfe.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. rer. hum. biol. Dieter Hölzel, der mit seinem enormen medizinischen und mathematischen Fachwissen wichtige Impulse für Analyse und Interpretation der Daten gab.

Frau Dr. Schubert-Fritschle war mir ebenfalls eine große Hilfe, denn mit ihrer freundlichen Art unterstützte sie mich sowohl bei organisatorischen Aufgaben, als auch bei Fragen zur Krebsregistrierung oder beim Korrekturlesen der Publikationen.

Bei Frau Renate Eckel möchte ich mich bedanken, weil sie mir bei Problemen und Fragen zur SAS-Programmierung jederzeit geduldig und hilfsbereit mit Rat und Tat zur Seite stand. Viele der von ihr oder von Herrn Michael Schmidt programmierten Makros erleichterten mir die Datenevaluation sehr.

Mein herzlicher Dank gilt auch allen Dokumentarinnen und Dokumentaren des Tumorregisters München, insbesondere Frau Liebetruh, Frau Gödicke und Frau Neher, die mit dem Abarbeiten der „Schrodi-Listen“ für die hohe Datenqualität der Münchner Studiendaten sorgten.

Schließlich danke ich meiner Familie für die große Unterstützung.

Publikationsliste

Originalarbeiten

- Schrodi, S., A. Niedostatek, C. Werner, A. Tillack, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel, *Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data.* Eur J Cancer Care (Engl), 2015. **24**(2): p. 242-52.
- Schrodi, S., A. Tillack, A. Niedostatek, C. Werner, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel, *No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers-A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data.* Breast J, 2015. **21**(5): p. 490-500.
- Kolben, T. N. Harbeck, R. Wuerstlein, G. Schubert-Fritschle, I. Bauerfeind, S. Schrodi, and J. Engel. *Endocrine sensitivity is decisive for patient outcome in small node-negative breast cancers (BC) (pT1a, b) – Results from the Munich Cancer Registry.* The Breast, 2015. **24**(1): p. 24-31.
- Schrodi, S., U. Braisch, G. Schenkirsch, T. Maisel, S. Petsch, D. Hölzel, M. Klinkhammer-Schalke, U. Mäder, L. Schuller, S.H. Heywang-Köbrunner, M. Meyer, and J. Engel. *Veränderungen der Therapie des Mammakarzinoms in Bayern seit der Einführung des Mammografie-Screenings. Eine Analyse bayerischer Krebsregisterdaten der Jahre 2000 bis 2008. [Changes in Therapy for Breast Cancer Patients as a Result of Mammography Screening. An Analysis of Bavarian Cancer Registry Data from 2000 to 2008.]* Gesundheitswesen, 2013. **75**(10): p. 632-642.

NACHDRUCK: ♦ Schrodi, S., U. Braisch, G. Schenkirsch, T. Maisel, S. Petsch, D. Hölzel, M. Klinkhammer-Schalke, U. Mäder, L. Schuller, S.H. Heywang-Köbrunner, M. Meyer, and J. Engel. *Veränderungen der Therapie des Mammakarzinoms in Bayern seit der Einführung des Mammografie-Screenings. Eine Analyse bayerischer Krebsregisterdaten der Jahre 2000 bis 2008. [Changes in Therapy for Breast Cancer Patients as a Result of Mammography Screening. An Analysis of Bavarian Cancer Registry Data from 2000 to 2008.]* Senologie, 2013. 10: p. 225-235.
- Kiderlen M, E. Bastiaannet, P.M. Walsh, N.L. Keating, S. Schrodi, J. Engel, W. van de Water, S.M. Ess, L. van Eycken, A. Miranda, L. de Munck, C.J. van de Velde, A.J. de Craen, and G.J. Liefers. *Surgical treatment of early stage breast cancer in elderly: an international comparison.* Breast Cancer Res Treat, 2012. 132: p. 675-82.

Weitere Publikationen (Abschlussberichte, Kurzbeiträge, Leserbriefe)

- Schrodi S., A. Tillack, A. Niedostatek, C. Werner, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Reply to Kowalski C, Wesselmann S, Kuhr K, Wallwiener D, & Kreienberg R.* The Breast Journal, 2015. **21**(6): p. 702-704.
- Schrodi, S., B. Holleczeck, A. Niedostatek, Stegmaier C., A. Tillack, C. Werner, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Abschlussbericht S3-Leitlinie Mammakarzinom.* 2012 [cited 2016 20. Feb]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de/research.php>.
- Schrodi S., *Umsetzung der S3-Leitlinie für die Primäroperation des Mammakarzinoms – Ergebnisse aktueller Krebsregisterdaten aus vier Regionen Deutschlands.* 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Current Congress, 2011. p. 14.
- Braisch, U., S. Schrodi, C. Geiss, M. Radespiel-Tröger, D. Hölzel, S. Heywang-Köbrunner, M. Meyer, and J. Engel. *Abschlussbericht Mammographie-Screening.* 2016 [cited 2016 13. Feb]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de/research.php>.

Buchbeiträge

- Engel, J., S. Schrodi, and G. Schubert-Fritschle. *Epidemiologie des Mammakarzinoms.* In: Untch, M, N. Harbeck, C. Thomssen, S.D. Costa (Ed.) *Colloquium Senologie 2015/2016.* 2015, München: Agileum Verlag und Gesundheitsakademie GmbH. pp 7-22.
- Engel, J., S. Schrodi, G. Schubert-Fritschle, and I. Bauerfeind. *Epidemiologie.* In: Kreienberg, R., V. Möbius, W. Jonat, and T. Kühn (Ed.). *Mammakarzinom interdisziplinär.* 4. Auflage. 2010, Heidelberg: Springer. p. 2-10.

Beiträge in Manualen des Tumorzentrums München

- Schrodi, S., J. Engel, and G. Schubert-Fritschle. *Epidemiologie*. In: Bauerfeind, I., Tumorzentrum München (Ed.). *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*. 15. Auflage. 2015, Germering/München: Zuckschwerdt. p. 1-12.
- Engel, J., I. Bauerfeind, D. Mayr, S. Schrodi, and G. Schubert-Fritschle. *Qualitätsmanagement mit dem klinischen Krebsregister*. In: Bauerfeind, I., Tumorzentrum München (Ed.). *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*. 15. Auflage. 2015, Germering/München: Zuckschwerdt. p. 207-212.
- Schrodi, S., J. Engel, and G. Schubert-Fritschle. *Epidemiologie*. In: Bauerfeind, I., Tumorzentrum München (Ed.). *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*. 14. Auflage. 2013, Germering/München: Zuckschwerdt. p. 1-11.
- Engel, J, S. Kahlert, G. Schubert-Fritschle, S. Schrodi, and R. Würtlein. *Qualitätsmanagement mit dem klinischen Krebsregister*. In: Bauerfeind, I., Tumorzentrum München (Ed.). *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*. 14. Auflage. 2013, Germering/München: Zuckschwerdt. p. 191-195.
- Schrodi, S., J. Engel, S.H. Heywang-Köbrunner, and G. Schubert-Fritschle. *Epidemiologie*. In: Bauerfeind, I., Tumorzentrum München (Ed.). *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*. 13. Auflage. 2011, Germering/München: Zuckschwerdt. p. 1-11.
- Engel, J, B. Högel, S. Kahlert, G. Schubert-Fritschle, S. Schrodi, and O. Steinkohl. *Qualitätsmanagement mit dem klinischen Krebsregister*. In: Bauerfeind, I., Tumorzentrum München (Ed.). *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*. 13. Auflage. 2011, Germering/München: Zuckschwerdt. p. 196-200.
- Engel, J., S. Schrodi, G. Schubert-Fritschle, and D. Stöckl. *Epidemiologie*. In: Bauerfeind, I., Tumorzentrum München (Ed.). *Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome*. 12. Auflage. 2009, Germering/München: Zuckschwerdt. p. 1-11.

Abstracts von Kongressbeiträgen

- Bastiaannet, E., J. Charman, B.T. Johannesen, S. Schrodi, S. Siesling, E. van Eycken, P.M. Walsh, R. Audisio, P.G. Boelens, and C.J.H. van de Velde. *A real-world evidence study of patients with hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer at primary diagnosis*. 10th European Breast Cancer Conference (EBCC), Amsterdam, 11.3.2016. P377. European Journal of Cancer, 2016. 57(suppl.2):107.
- Schrodi S., R. Eckel, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Recurrence and survival of breast cancer patients depending on intrinsic subtypes defined by surrogate parameters – A population-based analysis*. 32. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27.2.2016. ID 0083. Oncology Research and Treatment, 2016. 39(suppl.1):45.
- Schrodi S., R. Eckel, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Probability of metastatic disease at primary diagnosis according to different intrinsic subtypes defined by surrogate parameters – A population-based analysis of breast cancer patients*. 32. Deutscher Krebskongress, Berlin, 24.-27.2.2016. ID 0084. Oncology Research and Treatment, 2016. 39(suppl.1):45.
- Kolben, T., R. Wuerstlein, N. Harbeck, G. Schubert-Fritschle, I. Bauerfeind, S. Schrodi, and J. Engel. *Endocrine sensitivity is decisive for patient outcome in small PNO breast cancers (PT1a,b)*. Primary Therapy of Early Breast Cancer: 14th St.Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, 18.–21.3.2015. P087. Breast, 2015. 24 (Supplement 1): pS55.
- Schrodi, S., A. Tillack, A. Naas, A. Niedostatek, C. Werner, B. Holleczeck, C. Stegmaier, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Kein Überlebensunterschied für Patientinnen mit Behandlung in einem zertifizierten Brustzentrum - eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten aus vier Regionen Deutschlands*. 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Berlin, 23.-25.6.2013. P175.
- Kolben, T, N. Harbeck, R. Würstlein, G. Schubert-Fritschle, I. Bauerfeind, S. Schrodi, and J. Engel. *Hormonrezeptorstatus ist bei kleinen nodalnegativen Tumoren (pT1a,b) entscheidend für den Krankheitsverlauf – Auswertung aus dem Tumorregister München*. 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Berlin, 23.-25.6.2013. P070.

- Schrodi, S., U. Braisch, G. Schenkirsch, T. Maisel, S. Petsch, M. Klinkhammer-Schalke, D.Hölzel, U. Mäder, S.H. Heywang-Köbrunner, M. Meyer, and J. Engel. *Population-based consequences of mammography screening for therapy of breast cancer patients. An analysis of Bavarian cancer registry data.* 30. Deutscher Krebskongress, Berlin, 22.-25.2.2012. P128.
- Schrodi, S., A. Tillack, A. Naas, A. Niedostatek, C. Werner, B. Holleczeck, C. Stegmaier, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Implementation of the national S3 guideline recommendations for primary surgery of breast cancer patients in different regions of Germany: a population based evaluation.* 30. Deutscher Krebskongress, Berlin, 22.-25.2.2012. P127.
- Schrodi, S., A. Tillack, A. Naas, A. Niedostatek, C. Werner, B. Holleczeck, C. Stegmaier, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Bevölkerungsbezogene Analyse der Umsetzung von Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie für die Primäroperation des Mammakarzinoms anhand von Krebsregisterdaten aus vier Regionen Deutschlands.* 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden 23.-25.6.2011. P175.
- Schrodi, S., U. Braisch, K. Geiss, G. Schenkirsch, T. Maisel, S. Petsch, M. Klinkhammer-Schalke, U. Mäder, D.Hölzel, S.H. Heywang-Köbrunner, M. Meyer, and J. Engel. *Bevölkerungsbezogene Analyse des Mammographie-Screenings auf die Therapien des Mammakarzinoms. Eine Analyse bayerischer Krebsregisterdaten.* 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden 23.-25.6.2011. P182.
- Geiss, K., U. Braisch, S. Schrodi, G. Schenkirsch, T. Maisel, S. Petsch, M. Klinkhammer-Schalke, U. Mäder, D.Hölzel, S.H. Heywang-Köbrunner, J. Engel, and M. Meyer. *Bevölkerungsbezogene Auswirkungen des Mammographie-Screenings in Bayern auf die Verteilung der Tumorstadien in Bezug auf verschiedene histologische Untergruppen.* 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden 23.-25.6.2011. P169.
- U. Braisch, S. Schrodi, K. Geiss, M. Radespiel-Tröger, D.Hölzel, S.H. Heywang-Köbrunner, J. Engel, and M. Meyer. *Population-based effects of mammography screening on distribution of tumour and consequences for therapy and care of breast cancer patients in Bavaria. Population-based effects of mammography screening on distribution of tumour and consequences for therapy and care of breast cancer patients in Bavaria.* DKH Symposium: Epidemiological Research on Data from Population-Based Cancer Registries, Mainz 29.9.2011.

- Schrodi, S., A. Tillack, A. Naas, A. Niedostatek, C. Werner, B. Holleczeck, C. Stegmaier, G. Schubert-Fritschle, and J. Engel. *Evaluation of the implementation of the national S3 guideline “diagnosis, therapy and aftercare for breast cancer of women” and its influence on population based outcome in different regions of Germany*. DKH Symposium: Epidemiological Research on Data from Population-Based Cancer Registries, Mainz 29.9.2011.
- Schrodi, S., R. Emeny, D. Hölzel, and J. Engel. *Metastatic Adenocarcinoma of Unknown Primary (ACUP) and Metastatic Adenocarcinoma of Primary with well-defined sites: a comparison with data from the Munich Cancer Registry*. 29. Deutscher Krebskongress, Berlin 24.-27.2.2010. PO251. *Onkologie, Supplement*, 2010. 33:133.