

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Achim Rody

**Erfolgt die Therapie junger Mütter
mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom
in Deutschland leitlinienkonform?**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Marianne Hedderich aus Hannover

Lübeck 2014

1. Berichterstatterin: Frau Privatdozentin Dr. med. Dorothea Fischer

2. Berichterstatter: Herr Privatdozent Dr. med. Martin Reck

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.12.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Graphikverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
I Einleitung und Fragestellung	6
I.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	6
I.2 Mammakarzinome bei jungen Patientinnen	7
I.3 Mammakarzinomtherapie in Deutschland	7
I.4 Mammakarzinom-Leitlinien in Deutschland	9
I.5 Patientenangaben zur eigenen Erkrankung und Therapie	11
I.6 Fragestellung	12
II Material und Methoden	13
II.1 Die Patientenkohorten	13
II.2 Untersuchte Parameter	13
II.3 Überprüfung der Behandlung	14
II.4 Die Empfehlung der AGO zur Therapie des Mammakarzinoms	15
II.4.1 Chemotherapie	15
II.4.2 Operation der Axilla	15
II.4.3 Radiotherapie	15
II.4.4 Endokrine Therapie	15
II.4.5 Antikörpertherapie	16
II.5 Das Follow-up	16
II.6 Statistische Auswertung	17
II.7 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission	17
III Ergebnisse	18
III.1 Teilnahme	18
III.2 Die Kohorten	18
III.2.1 Tumorstadium und Tumorbiologie	19
III.2.2 Durchgeführte Therapien	22
III.3 Behandlung entsprechend den Empfehlungen und Vergleich der Adhärenz der Grömitz-Kohorten mit den Patientinnen der OVIS-Studie	25
III.3.1 Chemotherapie mit Taxan bei befallenen Lymphknoten	25
III.3.2 Chemotherapie bei Lymphangiosis	26

III.3.3 Chemotherapie bei Hämangiosis	26
III.3.4 Chemotherapie bei schlechter Differenzierung	27
III.3.5 Chemotherapie bei Hormonrezeptornegativität	27
III.3.6 Chemotherapie bei Patientinnen unter 35 Jahren	28
III.3.7 Axilladissektion bei positivem Lymphknotenbefund	28
III.3.8 Radiatio nach brusterhaltender Therapie	29
III.3.9 Radiatio bei mindestens vier befallenen Lymphknoten axillär	29
III.3.10 Radiatio bei Tumoren ≥ 5 cm oder Ausdehnung auf die Brustwand	30
III.3.11 Radiatio bei Patientinnen unter 35 Jahren	30
III.3.12 Endokrine Therapie bei positiven Hormonrezeptoren	31
III.3.13 Trastuzumab bei HER2/neu-Rezeptor-Positivität	31
III.3.14 Hormonrezeptor positiv und GnRH-Analogen	32
III.4 Vergleich der Arzt- mit den Patientinnenaussagen	33
IV Diskussion	34
IV.1 Allgemeines	34
IV.2 Chemotherapie	34
IV.3 Operation	38
IV.4 Radiotherapie	43
IV.5 Tamoxifen	46
IV.6 GnRH-Analoga	47
IV.7 Trastuzumab	49
IV.8 Übereinstimmung der Arzt-Patientinnenaussagen	49
V Zusammenfassung	51
VI Literaturverzeichnis	52
VII Anhänge	65
TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom	65
Die Bewertung von Cohens Kappa nach Landis und Koch	66
Ethikantrag	67
VIII Danksagung	68
IX Lebenslauf	69
X Eidesstattliche Erklärung	71

Tabellen- und Graphikverzeichnis

Graphik III.2.1: Verteilung der pT-Stadien der Patientinnen beider Kohorten	19
Tabelle III.2.1: pT-Stadien der Gesamtkohorte	19
Graphik III.2.2: Verteilung der pN-Stadien der Patientinnen beider Kohorten	20
Tabelle III.2.2: pN-Stadien der Gesamtkohorte	20
Graphik III.2.3: Verteilung des Gradings der Patientinnen beider Kohorten	21
Tabelle III.2.3: Grading der Gesamtkohorte	21
Tabelle III.2.4: Rezeptorstatus der Patientinnen	22
Tabelle III.2.5: Operationsverfahren der Brust	22
Tabelle III.2.6: Verfahren nach der MRM in beiden Kohorten	23
Tabelle III.2.7: Operationsverfahren der Axilla	23
Tabelle III.2.8: Chemotherapie-Schemata	23
Tabelle III.2.9: Radiotherapie der Patientinnen beider Kohorten	24
Tabelle III.2.10: MRM mit und ohne Aufbau und Radiatio der Gesamtkohorte	24
Tabelle III.2.11: Endokrine Therapien der Kohorten	24
Tabelle III.2.12: GnRH-Analoga in beiden Kohorten	25
Tabelle III.3.1: Anzahl der Patientinnen mit befallenen Lymphknoten und Chemotherapie mit /ohne Taxan	25
Tabelle III.3.2: Anzahl der Patientinnen ohne befallene Lymphknoten und Chemotherapie mit /ohne Taxan	25
Tabelle III.3.3: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei Lymphangiosis	26
Tabelle III.3.4: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie ohne Lymphangiosis	26
Tabelle III.3.5: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei Hämagiosis	26
Tabelle III.3.6: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei schlechter Differenzierung	27
Tabelle III.3.7: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei Hormonrezeptornegativität	27
Tabelle III.3.8: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie unter 35 Jahren	28
Tabelle III.3.9: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Axilladissektion bei positivem Lymphknotenbefund	28
Tabelle III.3.10: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Radiatio nach brusterhaltender OP	29

Tabelle III.3.11: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Radiatio bei mindestens vier befallenen Lymphknoten axillär	29
Tabelle III.3.12: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Radiatio bei Tumoren des Stadiums pT3 und pT4	30
Tabelle III.3.13: Anzahl der Patientinnen unter 35 Jahren mit/ ohne Radiatio	30
Tabelle III.3.14: Anzahl der Patientinnen, die bei positiven Hormonrezeptoren eine/ keine endokrine Therapie erhalten haben	31
Tabelle III.3.15: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Trastuzumab bei HER2/neu-Rezeptor-Positivität	31
Tabelle III.3.16: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne GnRH-Analogen bei positiven Hormonrezeptoren	32
Tabelle III.3.17: Kohorte I: Behandlung Hormonrezeptor-positiver Patientinnen mit GnRH-Analoga, aufgeteilt nach ihrem Alter	32
Tabelle III.3.18: Kohorte II: Behandlung Hormonrezeptor-positiver Patientinnen mit GnRH-Analoga, aufgeteilt nach ihrem Alter	32
Tabelle III.4.1: Übereinstimmung zwischen Arzt- und Patientinnenaussage bezüglich verschiedener Therapiemaßnahmen mit Kappa und Bewertung nach Landis und Koch	33

Abkürzungsverzeichnis

ACOSOG	American College Of Surgeons Oncology Group
AGO	Arbeitsgemeinschaft Onkologie
ASA-Klassifikation	Schema der American Society of Anesthesiologists zur Einschätzung des Gesundheitszustandes von Patienten
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA1	Breast Cancer 1, Tumorsuppressoren
CTX	Chemotherapie
DCIS	Duktales Carzinoma in situ
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
G1/2/3	Grading, Differenzierung des Tumors
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
K I/II	Kohorte I/II
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
OVIS-Studie	Studie zur Onkologischen Versorgung in Schleswig-Holstein
SNB	Sentinelnode-Biopsie
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

I. Einleitung und Fragestellung

„But now we can state positively that cancer of the breast is a curable disease if operated upon properly and in time.“

William Stewart Halsted, 1894

Was der Vater der radikalen Mastektomie chirurgisch-souverän bei frühzeitiger und ausgedehnter operativer Intervention als gelöstes Problem ansah, beschäftigt auch noch 120 Jahre später die Wissenschaft. Nicht nur die Chirurgie, sondern vor allem adjuvante Therapien wie Chemo-, Radio-, Hormon- und Antikörpertherapie haben inzwischen das Überleben und das Outcome der Patientinnen mit Brustkrebs kontinuierlich verbessert. Welche Therapien heute bei jungen Müttern mit Mammakarzinom in Deutschland angewandt werden und ob dies den deutschen Leitlinien entspricht, ist Gegenstand dieser Arbeit.

I.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit allein in Deutschland 72 000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jede 8. Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an dem malignen Tumor. Das Mammakarzinom ist nach Herz-Kreislauferkrankungen die häufigste Todesursache der Frau. Im Alter zwischen 30 und 54 Jahren führt das Malignom die Todesursachenstatistik sogar an (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2011).

Die Epidemiologie des Mammakarzinoms hat sich in Deutschland in den letzten Jahren deutlich verändert. Die Inzidenzrate der Erkrankung lag im Jahr 2009 bei 72 000 Patientinnen mit invasiven Karzinomen und 6 500 Patientinnen mit in situ Karzinomen. Im Vergleich zum Jahr 2003 entspricht dies einer Zunahme von 23%. Während die altersstandardisierte Mortalität um 9% gesunken ist, hat sich das relative Überleben von 79% auf 86% verbessert. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren für invasive Karzinome und bei 59 Jahren für in situ Karzinome. Die Veränderungen in der Epidemiologie werden auf verbesserte Maßnahmen zur Früherkennung, wie die Einführung des Mammographie-Screenings, und verbesserte Therapien zurückgeführt (Eisemann et al., 2013; Van Ewijk et al., 2013).

Seit 2005 werden in Deutschland Frauen, die zwischen 50 bis 69 Jahre alt sind, alle zwei Jahre zur Teilnahme am Mammographie-Screening eingeladen. Seit 2008 ist das Screening in Deutschland flächendeckend verfügbar. Erkrankungen werden so in früheren, auch asymptomatischen Stadien detektiert. Gleichzeitig werden insbesondere Tumoren mit einer günstigeren Tumorbiologie erkannt. Diese Faktoren verbessern die Prognose der Erkrankung (Mammo Report, 2013).

I.2 Mammakarzinome bei jungen Patientinnen

Etwa jede zehnte Frau, die in Deutschland am Mammakarzinom erkrankt, ist bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre (Robert-Koch-Institut, 2012). Die jungen Betroffenen werden nicht durch ein Screening erfasst, sondern fallen meist durch einen tastbaren Knoten in Brust oder Achselhöhle auf. Physiologische hormonelle Veränderungen der Brust sowie ein dichtes Brustdrüsengewebe machen die Detektion schwierig. Oft werden die Tumoren erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, wenn bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen. Auch die Tumorbiologie ist häufig prognostisch ungünstig. So exprimieren die oft schlecht differenzierten Karzinome vermehrt den Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu, und die prognostisch günstige Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren wird seltener beobachtet (Anders et al., 2008; Banz-Jansen et al., 2012).

Der behandelnde Arzt sieht sich vor eine schwierige Entscheidung gestellt, soll doch zum einen ein langes, rezidivfreies Überleben gesichert werden, zum anderen die Lebensqualität erhalten bleiben. Dies begrenzt und fordert zugleich eine adäquate Aggressivität der antineoplastischen Therapie.

Zusätzlich kann das junge Alter der Patientinnen den Behandelnden stark emotional beeinflussen. Dies ist sowohl in Richtung Untertherapie und damit vermeintlicher Schonung, als auch in Richtung Übertherapie, mit dem Vorsatz, langfristig etwas Gutes zu tun, denkbar (Goldhirsch et al., 2001).

I.3 Mammakarzinomtherapie in Deutschland

Therapieschemata zur Behandlung von Brustkrebs sehen in Deutschland Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, antihormonelle Therapie und seit einigen Jahren die Antikörpertherapie vor.

Mit der operativen Therapie wird das Ziel verfolgt, möglichst alle entarteten Zellen zu entfernen. Dies kann entweder brusterhaltend (BET) oder mittels Resektion der gesamten Brust (Mastektomie) erfolgen. Eine BET ist heute in den meisten Fällen möglich, sofern die Tumorgröße in entsprechendem Verhältnis zum Brustvolumen steht und noch keine Infiltration von Haut oder Muskel stattgefunden hat. Nach BET muss immer eine Bestrahlung erfolgen, um dieselbe Sicherheit wie durch die Entfernung des Drüsenkörpers zu erreichen.

Da die Lymphknoten der Axilla die erste Stufe der Metastasierung darstellen, werden sie teilweise oder komplett entfernt. So lässt sich die Prognose der Erkrankung einschätzen und bei befallenen Lymphknoten die Lokalrezidivrate senken. Bei klinisch unauffälliger Axilla wird ein radioaktiv markierter Wächterlymphknoten entfernt und untersucht. Enthält er Metastasen, wird derzeit überwiegend eine Axilladissektion durchgeführt (Kaufmann und Scharl, 2013^a).

Mögliche, auch nach der Operation im Körper verbliebene Tumorzellen sollen mittels adjuvanter Chemotherapie beseitigt werden. Verschiedene Zytostatika werden in Zyklen über mindestens 18 Wochen intravenös appliziert.

Zuweilen wird eine Chemotherapie auch vor der Operation als so genannte neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Standard ist dies bei inflammatorischen und zunächst inoperablen T4-Karzinomen. Die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie kann aber auch eine Tumorverkleinerung zur Ermöglichung der brusterhaltenden Therapie zum Ziel haben oder der Erforschung der Tumorbiologie des Karzinoms dienen.

Die Radiatio sollte vier bis sechs Wochen nach der Operation beginnen und dauert zwischen fünf und acht Wochen. Verbliebene lokale Tumorzellen sollen zerstört werden. Die Rezidivrate nach BET sinkt dank der Bestrahlung von 26 auf 7% (Clarke et al., 2005). Bei Karzinomen mit endokrinem Ansprechen wird eine antihormonelle Therapie empfohlen. Diese ist abhängig vom Menopausenstatus. Prämenopausal kommen GnRH-Analoga und Tamoxifen zur Anwendung, postmenopausal sind Aromatasehemmer und Tamoxifen indiziert.

Bei Expression des Wachstumsfaktorrezeptors HER2/neu wird mit dem Antikörper Trastuzumab therapiert. Trastuzumab bindet an den HER2/neu-Rezeptor und hemmt die Tumorzellproliferation durch Apoptoseinduktion oder antikörperinduzierte Zerstörung (Kaufmann et al., 2013^b).

Die Behandlung des Mammakarzinoms erfolgt in Deutschland in über 50% der Fälle in zertifizierten Brustzentren. Neben einem multidisziplinärem Ansatz und Vorgaben bezüglich der Häufigkeit der durchgeführten Therapien ist für die Zertifizierung erforderlich, dass die Therapiemaßnahmen in Brustzentren den aktuellen Leitlinien entsprechen (Junker, 2009).

I.4 Mammakarzinom-Leitlinien in Deutschland

"Leitlinien sind systematisch entwickelte Feststellungen mit dem Ziel, die Entscheidung von Ärzten und Patienten über eine angemessene Gesundheitsversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) für spezifische klinische Situationen zu unterstützen." (Lorenz et al., 2001). Im Gegensatz zu verbindlichen Richtlinien sind Leitlinien Entscheidungshilfen, die an den Einzelfall angepasst werden können. Die höchste Evidenz haben in Deutschland S3-Leitlinien, die als dritte Stufe das Ergebnis eines formalen Konsensusprozesses, einer logischen Analyse, evidenzbasierter Medizin, Entscheidungsanalyse und outcome-Analyse sind (Deutsche Gesellschaft für Senologie).

Seit Juni 2004 gibt es in Deutschland für das Mammakarzinom der Frau eine nationale, interdisziplinäre S3-Leitlinie, die seitdem regelmäßig aktualisiert wurde. Ergänzend dazu gibt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) seit 2002 Empfehlungen heraus, die aktuelle Forschungsergebnisse durch häufige Aktualisierung abbilden.

Die BRENDA-Studie der Universität Ulm zeigte an 3976 Patientinnen mit Brustkrebs, dass eine leitliniengerechte Therapie gemäß der S3-Leitlinie das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben verlängert. Je mehr Parameter der Therapie nicht leitliniengerecht durchgeführt werden, desto schlechter ist das Outcome (Wöckel et al., 2010).

Dies bestätigen auch die Untersuchungsergebnisse einer multizentrischen Kohortenstudie mit 9156 Patientinnen, von denen 844 tripelnegative Karzinome aufwiesen. Tripelnegative Tumore exprimieren weder Estrogen- und Progesteronrezeptoren, noch den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu und sind durch meist fortgeschrittene Stadien bei Diagnose, schlechte Differenzierung, genetische Prädisposition und einen Mangel an zielgerichteten adjuvanten Therapien mit einer schlechten Prognose assoziiert (Teng et al., 2011; Boyle, 2012). Die signifikant jüngere und häufiger Tumoren mit schlechter Differenzierung aufweisende Kohorte mit tripelnegativen Karzinomen wurde signifikant seltener leitlinienkonform therapiert, obwohl eine leitlinienkonforme Therapie in jeder

Altersgruppe mit verlängertem Gesamt- und rezidivfreiem Überleben assoziiert war (Schwentner et al., 2013^b).

Auch ein Vergleich von Patientinnen, die an adjuvanten Studien teilnahmen, mit leitliniengerecht therapierten Patientinnen ergab keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben, während das rezidivfreie Überleben bei den Studienpatientinnen zum Teil verlängert war. Patientinnen, die die oft strengen Einschlusskriterien für Studien nicht erfüllen, profitieren in Deutschland nahezu äquivalent von einer adjuvanten Therapie wie Studienpatientinnen, sofern die adjuvante Therapie den Leitlinien folgt (Schwentner et al., 2013^a).

Eine Analyse 1778 junger Patientinnen bis 55 Jahre ergab, dass eine leitliniengerechte Therapie auch bei jungen Frauen mit Brustkrebs das Überleben insgesamt und das rezidivfreie Überleben verlängert und daher jeder Patientin angeraten werden sollte, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (Varga et al., 2010). Inwiefern Leitlinien bei jungen Patientinnen flächendeckend eingehalten werden, konnten Varga et al. nicht evaluieren, da sie ausschließlich Daten der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Ulm und 16 weiterer Netzwerk-Krankenhäuser aus Baden-Württemberg auswerteten. Die Studie ist somit repräsentativ für junge Patientinnen, die sich in zertifizierten Brustzentren in Baden-Württemberg behandeln ließen, nicht aber für junge Patientinnen in Deutschland.

Verschiedene Studien aus Frankreich, den Niederlanden und Australien konnten zeigen, dass sich die Versorgung von Brustkrebspatientinnen durch die Erstellung, Einführung und Umsetzung von Leitlinien verbessert (Ray-Coquard et al., 2002; Ottevanger et al., 2004; White et al., 2004). Wie schnell die Übernahme der Leitlinien in die Praxis erfolgte, blieb hier unbeachtet. In allen genannten Studien wurden die Therapiemaßnahmen vor der Implementierung und einige Jahre nach Einführung verglichen.

Den Verlauf über acht Jahre zeigte eine englische Studie, die nach Einführung von Leitlinien einen kontinuierlichen Anstieg von Chemotherapie und Mastektomie und einen stetigen Rückgang von Radio- und Hormontherapie zwischen 1996 und 2003 bei Brustkrebspatientinnen verzeichnete (Tataru et al., 2006). Eine niederländische Studie stellte den kontinuierlichen Anstieg der Sentinelnodebiopsie bei Patientinnen mit Tumoren bis 5cm und klinisch negativer Axilla zwischen 1998 und 2003 nach Einführung der Sentinelnodebiopsie in die Leitlinien fest (Ho et al., 2008). Außerdem konnte in einer Studie der Frauenklinik Wolfsburg gezeigt werden, dass bereits ein Jahr nach Aufnahme der Trastuzumab-Therapie bei HER2/neu-Expression in die Leitlinien mehr als 77% der

Patientinnen den monoklonalen Antikörper adjuvant erhielten (Liebrich et al., 2011). Ob und wie sich Veränderungen bestehender Leitlinien auf die Therapie junger Brustkrebspatientinnen in Deutschland auswirken, ist unklar.

I.5 Patientenangaben zur eigenen Erkrankung und Therapie

Ob man junge Patientinnen mit Brustkrebs zu ihrer Erkrankung und Therapie befragen kann und wie valide die Befragungsergebnisse sind, soll in dieser Arbeit ebenfalls überprüft werden. Ersteres setzt das schriftliche Einverständnis der Patientinnen sowie ein positives Ethikvotum voraus, letzteres erfordert eine hohe Response sowie hohe Übereinstimmung mit den Patientenakten, die sonst für statistische Erhebungen verwendet werden. Fest steht, dass es eine Arbeit wie die hier vorliegende deutlich erleichterte, wenn die Patienten direkt befragt werden könnten und so die oft mühselige Archivarbeit vereinfacht werden könnte.

Befragungen von Patientinnen mit Mammakarzinom zeichnen sich in der Regel durch eine hohe Response aus. In einer saarländischen Studie reagierten auf einen Fragebogen zur Lebensqualität nach Brustkrebs 76,5% der Erkrankten im 10-Jahres-Follow-up und 67,2% beantworteten ohne Ausnahme jeden Fragebogen der Studie, der ihnen im Abstand von einem, drei, fünf und zehn Jahren nach Erstdiagnose zugesandt wurde (Koch et al., 2013). Bei der OVIS-Studie schickten 85,3% der jüngeren und 76,5% der älteren Brustkrebspatientinnen einen ausgefüllten Fragebogen zurück (Pritzkuleit et al., 2008).

Bei Befragungen der Allgemeinbevölkerung ist die Response meist deutlich geringer. Eine Studie aus Lübeck zu Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung verzeichnete eine Rücklaufquote von ausgefüllten Fragebögen von 36,8% (Schlademann et al., 2008), an einer norddeutschen Befragung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nahmen von den 9928 angeschriebenen Personen 47% teil (Waldmann et al., 2013) und an einer zweizeitigen Schmerzstudie nahmen im Jahre 1990 81% der Angeschriebenen teil, 2003 waren es nur noch 60% (Hüppe et al., 2007).

I.6 Fragestellung

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse soll überprüfen, wie zuverlässig aktuelle Empfehlungen zur Mammakarzinomtherapie junger Frauen in Deutschland in den Jahren 2002 bis 2011 angewandt wurden. Es soll ermittelt werden, ob möglicherweise eine Über- oder Untertherapie vorliegt. Des Weiteren gilt es zu untersuchen, ob und wie schnell Änderungen der Empfehlungen in die Praxis aufgenommen werden.

Außerdem soll überprüft werden, ob junge Brustkrebspatientinnen über ihre Therapien informiert sind und bereit sind, Auskunft zu geben.

II. Material und Methoden

II.1 Die Patientenkohorten

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden retrospektiv anhand von Aufnahmebögen und Arztbriefen die Daten zum Stadium der Erkrankung, der Tumorbiologie und der Therapie aller Patientinnen erhoben und ausgewertet, die sich zwischen dem 7. Februar 2007 und dem 23. September 2008 (Kohorte I), sowie zwischen dem 13. Oktober 2010 und dem 1. November 2011 (Kohorte II) in der Klinik Ostseedeich in Grömitz (Schleswig-Holstein) für einen Rehabilitationsaufenthalt befanden.

Alle Patientinnen wurden im Modellprojekt „gemeinsam gesund werden“ der Rexrodt von Fircks Stiftung betreut, das seit 2006 in Grömitz durchgeführt wird. Es richtet sich an Mütter von Kindern bis zum Alter von 12 Jahren aus ganz Deutschland, die erstmals an Brustkrebs erkrankt sind, und nach Abschluss der adjuvanten Therapie eine dreiwöchige Rehamaßnahme zusammen mit ihren Kindern durchführen. Die Begleitung der Patientinnen liegt in den Händen eines interdisziplinären Teams, wobei die gynäkoonkologische Betreuung von Ärztinnen und Ärzten der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, gewährleistet wird.

Aufnahmekriterien für das Modellprojekt sind die Erstdiagnose Brustkrebs, keine Fernmetastasen (cM0), der Abschluss der Akutbehandlung (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie), mindestens ein Kind im Alter zwischen einem Jahr und zwölf Jahren und der Beginn der Reha-Maßnahme in einem Zeitfenster zwischen sechs Wochen und sechs Monaten nach Abschluss der primären Therapie.

II.2 Untersuchte Parameter

Aus den Aufnahme- und Entlassungsbögen der Klinik Ostseedeich, Arztbriefen und zum Teil vorliegenden Operationsberichten und pathologischen Gutachten wurden die tumorbiologischen und therapeutischen Daten entnommen. Erstere umfassten das Tumorstadium (TNM, Grading, Lymphangiosis, Hämangiosis, Resektionsrand) und den Rezeptorstatus (Estrogen-, Progesteron-, sowie HER2/neu-Rezeptoren).

Bezüglich der Therapie wurde beim Operationsverfahren zwischen brusterhaltender Therapie und modifiziert radikaler Mastektomie unterschieden, wobei bei letzterer noch zwischen erfolgter und ausgebliebener Rekonstruktion differenziert wurde. Im Hinblick

auf die Axillaoperation wurde zwischen Sentinelnodebiopsie, Sentinelnodebiopsie mit anschließender Axilladissektion und primärer ausschließlicher Axilladissektion unterschieden. Die endokrine Therapie wurde nach Tamoxifen, Aromatasehemmern, GnRH-Analoga und anderen aufgeschlüsselt. Radio- und Antikörpertherapie wurden ebenfalls aufgenommen. Es wurde überprüft, ob eine Chemotherapie stattgefunden hat, ob diese adjuvant oder neoadjuvant erfolgt ist und ob sie anthrazyklinhaltig, taxanhaltig, gemäß gängigen Empfehlungen oder als Studie erfolgt ist.

II.3 Überprüfung der Behandlung

Untersucht wurden Parameter des Operationsverfahrens, der Chemotherapie, der Antikörpertherapie, der Radiotherapie sowie der endokrinen Therapie. In Abhängigkeit vom Staging wurden empfehlungskonforme Therapieschemata entworfen, mit denen die stattgefundenen Therapien abgeglichen wurden.

Als Maßstab wurden - abhängig vom Erstdiagnosedatum - die jeweiligen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. herangezogen, da sie im Vergleich zu den S3-Leitlinien häufiger aktualisiert werden, so den aktuellen Stand der Forschung abbilden und für die Therapiedurchführung in Deutschland im Wesentlichen maßgeblich sind.

Den Grömitz-Kohorten wurden – sofern vorhanden – die Daten der Studie zur onkologischen Versorgung von Tumorpatienten in Schleswig-Holstein (OVIS) gegenübergestellt, um den Vergleich mit einer altersgemischten Kohorte zu ermöglichen. Die OVIS-Studie des Instituts für Krebsepidemiologie e.V. der Universität zu Lübeck wurde von der Deutschen Krebshilfe gefördert und befasste sich unter dem Titel „Gibt es Variationen in der medizinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit bösartiger Neubildung der Brust, der Prostata oder mit malignem Melanom der Haut in Schleswig-Holstein?“ vom 1.10.2002 für drei Jahre mit der medizinischen Versorgung von Krebspatienten. Dabei wurden Daten von der Erkennung der Erkrankung, der Behandlung und der Nachsorge mittels eines Fragebogens erhoben, der nach der Meldung an das Krebsregister und der Zustimmung zu Forschungsprojekten an über 5000 Krebspatienten verschickt wurde.

II.4 Die Empfehlungen der AGO zur Therapie des Mammakarzinoms

Im Folgenden werden nur die Auszüge aus den Empfehlungen aufgeführt, die für die Grömitz-Kohorten relevant sind (AGO online, 2014^a). Es handelt sich ausschließlich um nicht metastasierte Mammakarzinome.

II.4.1 Chemotherapie

Bei Lymphangiosis, Hämangiosis, schlecht differenzierten Tumoren (G3), Hormonrezeptornegativität oder einem Diagnosealter unter 35 Jahren ist eine Chemotherapie beim nicht metastasierten Mammakarzinom laut Empfehlung obligat. Bei positivem Nodalstatus sollte die Chemotherapie taxanhaltig sein.

II.4.2 Operation der Axilla

Bei klinisch und sonographisch negativer Axilla und dem Grading pT1 ist die Sentinelnode-Biopsie seit Oktober 2006 laut der Empfehlung der AGO das axilläre Operationsverfahren der Wahl. Bei Tumoren pT2, großem DCIS, vor oder nach primärer Chemotherapie oder multifokalem Wachstum wird eine Sentinelnode-Biopsie zu diesem Zeitpunkt eingeschränkt empfohlen. Bei positivem Nodalstatus, einer erfolgten Operation in der Axilla oder einem inflammatorischen Mammakarzinom wird von einer Sentinelnode-Biopsie abgeraten. Hier ist die axilläre Lymphknotendissektion Verfahren der Wahl. Bei positivem Sentinelnode ist diese ebenfalls anzuschließen.

Im Februar 2009 wurde in die eingeschränkte Empfehlung zur Sentinelnode-Biopsie Schwangerschaft oder Stillzeit von der AGO aufgenommen.

Im März 2011 wurde die Sentinelnode-Biopsie auch beim Staging pT3 eingeschränkt empfohlen.

II.4.3 Radiotherapie

Nach brusterhaltender Therapie, einer Tumogröße von $\geq pT3$, einem Nodalstatus von $\geq pN2$ oder einem Diagnosealter unter 35 Jahren sehen die Empfehlungen der AGO eine Radiatio vor.

II.4.4 Endokrine Therapie

Bei endokrinem Ansprechen beim nicht metastasierten Mammakarzinom sieht die AGO-Empfehlung bei prämenopausalen Patientinnen eine fünfjährige Behandlung mit

Tamoxifen vor. Zusätzlich wird Patientinnen unter 40 Jahren eingeschränkt ein GnRH-Analogon empfohlen. Im März 2014 wurde die empfohlene Therapiedauer mit Tamoxifen von fünf auf zehn Jahre erhöht.

Die Empfehlung für postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, nicht metastasierten Mammakarzinom sieht eine sequentielle Therapie nach dem Schema Tamoxifen gefolgt von einem Aromataseinhibitor oder in anderer Reihenfolge (Präferenz bei positivem Nodalstatus) für fünf bis zehn Jahre vor.

II.4.5 Antikörpertherapie

Seit 2006 ist die einjährige Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab bei HER2/neu-exprimierendem Mammakarzinom Bestandteil der Empfehlung.

II.5 Das Follow-up

Während die Daten der Patientinnen aus Kohorte I noch in Grömitz anonymisiert wurden, wurden alle Patientinnen der Kohorte II bei ihrer Anreise in Grömitz um ihr Einverständnis ersucht, der Nutzung ihrer persönlichen Daten zu Forschungszwecken in Form einer Nachbefragung zuzustimmen.

Nach Überprüfung der angegebenen Adressen und des Verbleibes der Patientinnen durch Kontaktierung der jeweils zuständigen Einwohnermeldeämter wurden den Patientinnen ein Fragebogen, eine Erklärung zu selbigem und ein frankierter Rückumschlag zugesandt. Der Fragebogen enthielt Items zur durchgeführten Therapie. Durch Auswahlmöglichkeiten und Freitextfelder wurde ein Patientinnenstatus bezüglich Chemotherapie, Radiotherapie, selektiver Estrogenrezeptormodulatoren, Aromatasehemmer und GnRH-Analoga erhoben. Die Auswahlmöglichkeiten waren bei Chemo- und Radiotherapie „nicht durchgeführt“, „wie geplant durchgeführt“ und „abgebrochen“. Bei der endokrinen Therapie gab es sieben Auswahlmöglichkeiten zur Durchführung („bis jetzt“, „regelhaft beendet“, „abgebrochen wegen Nebenwirkungen“, „auf eigenen Wunsch abgebrochen“, „abgebrochen wegen des Arztes“, „sonstiges“ und „trifft nicht zu“).

Sofern auf den ersten Fragebogen innerhalb von vier Wochen keine Reaktion erfolgte, wurde der Fragebogen erneut versandt.

II.6 Statistische Auswertung

Sowohl die in Grömitz aufgenommenen Daten als auch die Angaben der Follow-up Fragebögen wurden in eine Übersichtstabelle (Microsoft Excel 2004 für Mac, Version 11.0, Microsoft Corporation) eingegeben und für die Auswertung in das statistische Programm SPSS (IBM SPSS 19, SPSS Corporation) konvertiert.

Bei der rein deskriptiven Statistik der beiden Kohorten in Bezug auf Tumorbiologie und durchgeführte Therapien wurden relative und absolute Häufigkeiten bestimmt. Zur Vermeidung der Inflation des α -Fehlers wurde auf die Bestimmung der Signifikanzen verzichtet. Zur besseren Übersicht und da die Kohorten sich nicht klinisch relevant unterscheiden, wurden sie in einer zusätzlichen Spalte zusammengefasst.

Zur Überprüfung der Behandlung gemäß den AGO-Empfehlungen wurden verschiedene Parameter mittels Kreuztabellen auf ihr gemeinsames Auftreten überprüft.

Beim Vergleich der Arzt- und der Patientenaussage wurden zunächst die Aussagen von Arzt und Patientin miteinander verglichen. Die Interrater-Reliabilität wurde mit Cohens Kappa überprüft und nach Landis und Koch bewertet.

II.7 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Dem Ethikantrag wurde sowohl für die Erhebung der Daten als auch für das Follow-up durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck stattgegeben. Das Aktenzeichen ist 10-096.

Auf den Datenschutz der Patientinnen wurde streng geachtet und wiederholt in Fragebögen und Einverständniserklärungen hingewiesen.

III. Ergebnisse

III.1 Teilnahme

In der Klinik Ostseedeich in Grömitz wurden retrospektiv die Daten von 535 Patientinnen ausgewertet (Kohorte I), die sich von Februar 2007 bis September 2008 in Grömitz aufhielten. Von den Reha-Teilnehmerinnen Oktober 2010 bis November 2011 (Kohorte II) erteilten 518 Patientinnen ihre Zustimmung zur Datenverarbeitung und Teilnahme an der Nachbefragung. Auf den verschickten Fragebogen antworteten im ersten Durchgang 358 Frauen (69,1%), durch den Wiederholungsdurchgang kamen weitere 82 Patientinnen (15,8%) hinzu, sodass schließlich durch die Antwort von 440 Patientinnen eine Response von 84,9% erreicht werden konnte.

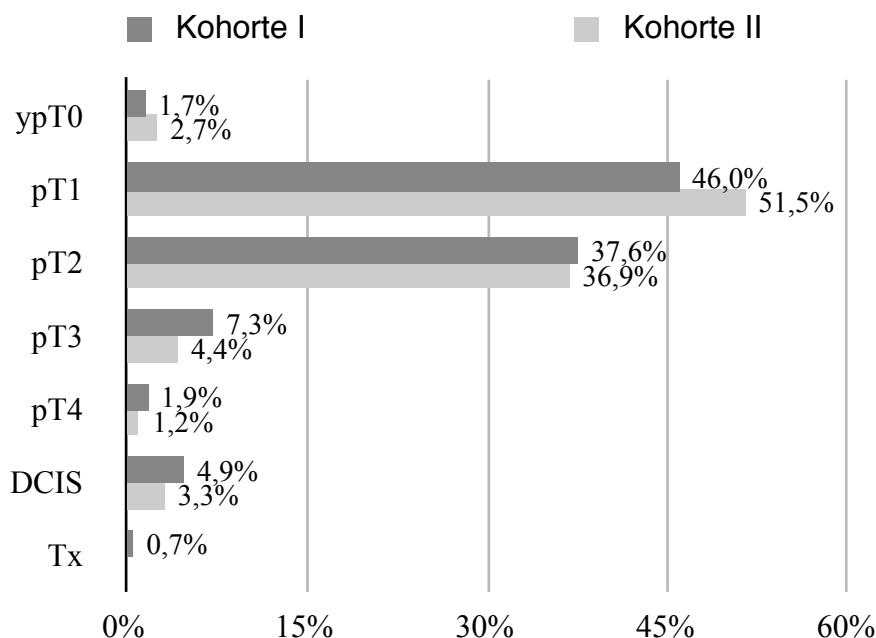
Zum Vergleich wurden die Daten der Studie zur onkologischen Versorgung in Schleswig-Holstein (OVIS) herangezogen. Bei dem Vergleichskollektiv handelt es sich um ein altersgemischtes.

III.2 Die Kohorten

Die Diagnosestellungen der Kohorte I fielen in die Zeit zwischen 2002 und 2006. Das mittlere Alter der Patientinnen in Kohorte I betrug 39,2 Jahre, wobei sich die Altersspannweite von 25 bis 53 Jahre erstreckte. Der Altersmedian der normalverteilten Kohorte betrug 39 Jahre.

Die Diagnosen der Patientinnen der Kohorte II wurden zwischen 2006 und 2011 gestellt. Das mittlere Alter der Kohorte II betrug 39,8 Jahre, die Spannweite umfasste 21 bis 56 Jahre, und der Median lag bei 40 Jahren.

III.2.1 Tumorstadium und Tumorbiologie



Graphik III.2.1: Verteilung der pT-Stadien der Patientinnen beider Kohorten

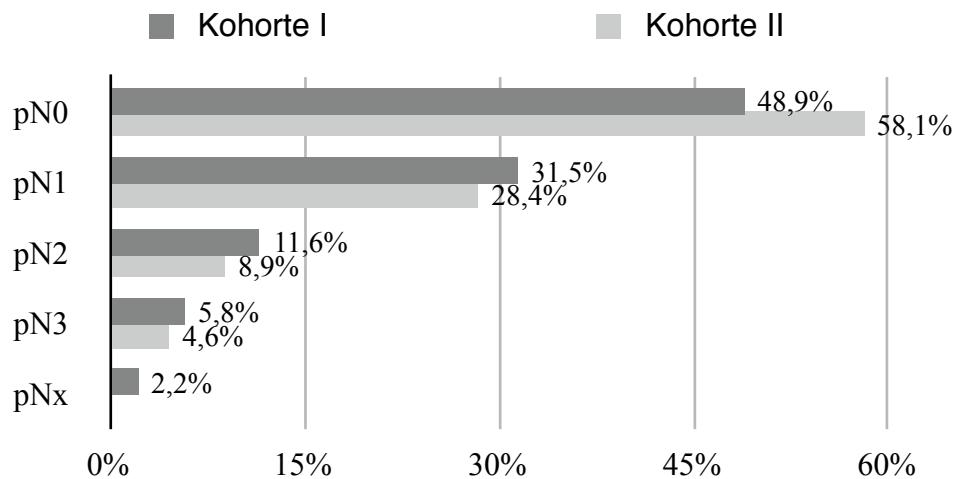
$n_{Kohorte\ I} = 535$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 518$ Patientinnen

T-Stadium	Gesamtkohorte	OVIS
ypT0	2,2%	0,0%
pT1	48,7%	55,7%
pT2	37,3%	35,5%
pT3	5,9%	4,8%
pT4	1,6%	3,2%
DCIS	4,1%	0,2%
Tx	0,4%	0,6%

Tabelle III.2.1: pT-Stadien der Gesamtkohorte

$n_{Gesamtkohorte} = 1053$ Patientinnen, $n_{OVIS} = 1141$ Patientinnen

906 Patientinnen der Gesamtkohorte (86%) wiesen pT1- und pT2-Tumoren auf. Alle übrigen Stadien traten bei weniger als 10% der Patientinnen auf.



Graphik III.2.2: Verteilung der pN-Stadien der Patientinnen beider Kohorten

$n_{Kohorte\ I} = 535$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 518$ Patientinnen

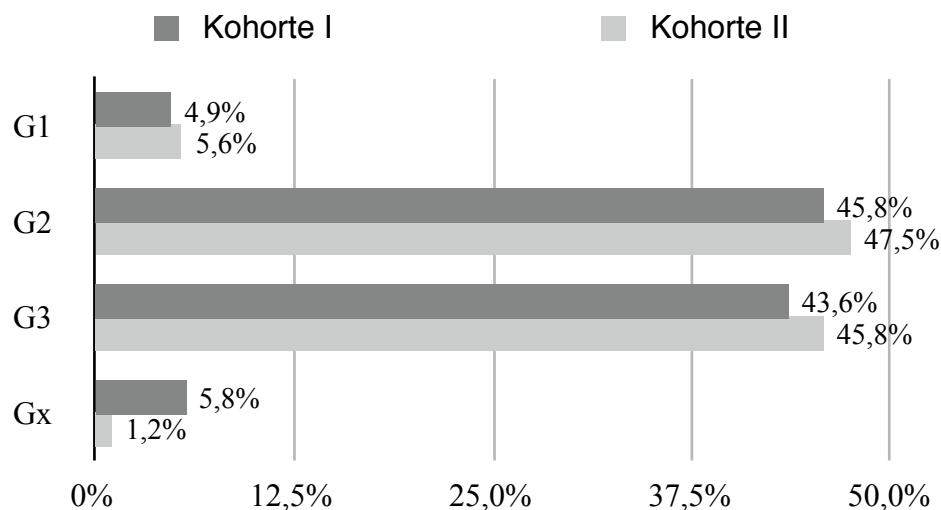
N-Stadium	Gesamtkohorte	OVIS
pN0	53,4%	64,2%
pN1	30,0%	30,3%
pN2	10,3%	2,7%
pN3	5,2%	0,3%
pNx	1,1%	2,5%

Tabelle III.2.2: pN-Stadien der Gesamtkohorte

$n_{Gesamtkohorte} = 1053$ Patientinnen, $n_{OVIS} = 1141$ Patientinnen

53,4% der Patientinnen hatten keine tumorbefallenen Lymphknoten, 30,0% hatten einen bis drei befallene Lymphknoten in der Axilla.

Alle Patientinnen waren bei ihrem Aufenthalt in Grömitz laut Staging fernmetastasenfrei (cM0). Dies ist Voraussetzung, um am Programm „gemeinsam gesund werden“ teilnehmen zu können.



Graphik III.2.3: Verteilung des Gradings der Patientinnen beider Kohorten

$n_{\text{Kohorte I}} = 535$ Patientinnen, $n_{\text{Kohorte II}} = 518$ Patientinnen

Grading	Gesamtkohorte	OVIS
G1	5,2%	10,7%
G2	46,6%	55,2%
G3	44,7%	29,7%
Gx	3,5%	4,3%

Tabelle III.2.3: Grading der Gesamtkohorte

$n_{\text{Gesamtkohorte}} = 1053$ Patientinnen, $n_{\text{OVIS}} = 1141$ Patientinnen

46,6% aller Patientinnen der Gesamtkohorte wiesen mäßig-, 44,7% schlechtdifferenzierte Tumoren auf. Gudifferenzierte Karzinome stellten mit 5,2% die Ausnahme dar.

Rezeptor-Status	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte
Estrogen-Rezeptor negativ	184 (34,4%)	168 (32,4%)	352 (33,7%)
Estrogen-Rezeptor positiv	344 (64,3%)	350 (67,6%)	694 (66,3%)
keine Angaben	7 (1,3%)	0	
Progesteron-Rezeptor negativ	195 (36,4%)	204 (39,4%)	399 (38,2%)
Progesteron-Rezeptor positiv	333 (62,2%)	313 (60,4%)	646 (61,8%)
keine Angaben	7 (1,3%)	1 (0,2%)	
HER2/neu-Rezeptor negativ	389 (72,7%)	405 (78,2%)	794 (75,8%)
HER2/neu-Rezeptor positiv	140 (26,2%)	113 (21,8%)	253 (24,2%)
keine Angaben	6 (1,1%)	0	
tripelnegativ	113 (21,1%)	127 (24,5%)	240 (22,8%)

*Tabelle III.2.4: Rezeptorstatus der Patientinnen**n_{Kohorte I} = 535 Patientinnen, n_{Kohorte II} = 518 Patientinnen*

Der Rezeptorstatus war bei 66,3% der Patientinnen mit gültigen Angaben im Hinblick auf die Estrogen- und bei 61,8% der Patientinnen im Hinblick auf die Progesteron-Affinität positiv. HER2/neu-positiv wurden 24,2% der Tumoren getestet. Ein tripelnegatives Karzinom wiesen 21,1% der Patientinnen aus Kohorte I und 24,5% aus Kohorte II auf.

III.2.2 Durchgeführte Therapie

Operationsverfahren	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte	OVIS
BET	53,1%	62,7%	57,8%	71,0%
MRM	45,8%	36,5%	41,2%	28,1%
Sonstige Verfahren	0,7%	0,6%	0,7%	0,9%
Keine Angaben	0,4%	0,2%	0,3%	

*Tabelle III.2.5: Operationsverfahren der Brust**n_{Kohorte I} = 535 Patientinnen, n_{Kohorte II} = 518 Patientinnen, n_{Gesamtkohorte} = 1053 Patientinnen,**novis = 1141 Patientinnen*

Die meisten Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Auffällig ist die statistisch signifikante ($p<0,05$) Reduktion der modifiziert radikalen Mastektomie zu Gunsten der brusterhaltenden Therapie im Vergleich der Kohorten.

MRM	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte
Ohne Rekonstruktion	67,7%	52,3%	60,1%
Mit Rekonstruktion	32,3%	47,7%	39,9%

Tabelle III.2.6: Verfahren nach der MRM in beiden Kohorten

$n_{Kohorte\ I} = 245$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 189$ Patientinnen, $n_{Gesamtkohorte} = 434$ Patientinnen

Von den 41,2% der Patientinnen, die mit einer modifiziert radikalen Mastektomie behandelt wurden, erhielten 60,1% eine Mamma-Rekonstruktion. 39,9% erhielten keine Rekonstruktion.

Operationsverfahren der Axilla	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte
Nur Sentinelnode-Biopsie	24,5%	47,5%	35,8%
Nur Axilladissektion	56,3%	26,4%	41,6%
SNB+Axilladissektion	16,8%	24,7%	20,7%
DCIS, keine OP	2,4%	1,4%	1,9%

Tabelle III.2.7: Operationsverfahren der Axilla

$n_{Kohorte\ I} = 535$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 518$ Patientinnen, $n_{Gesamtkohorte} = 1053$ Patientinnen

Während in Kohorte I die Axilladissektion als Standardverfahren anzusehen ist, ist in der Kohorte II die Etablierung der Sentinelnodebiopsie als Verfahren der Wahl bei cN0 zu erkennen.

CTX-Schema	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte
Keine CTX	9,5%	9,5%	9,5%
6xFEC	21,3%	13,3%	17,4%
6xTAC	10,7%	14,5%	12,6%
3xFEC+3xDOC	12,7%	15,1%	13,9%
Studienteilnahme	19,1%	18,1%	18,6%
Andere	25,4%	26,1%	25,7%
Keine näheren Angaben	1,3%	0,8%	1,1%
Keine Angaben	0,0%	2,6%	1,3%

Tabelle III.2.8: Chemotherapie-Schemata

$n_{Kohorte\ I} = 535$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 518$ Patientinnen, $n_{Gesamtkohorte} = 1053$ Patientinnen

Die verschiedenen Chemotherapie-Schemata sind in Tabelle III.2.8 aufgelistet.

Radiatio	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte	OVIS
Erfolgt	80,6%	81,3%	80,9%	87,9%
Nicht erfolgt	19,4%	18,7%	19,1%	12,1%

Tabelle III.2.9: Radiotherapie der Patientinnen beider Kohorten $n_{Kohorte\ I} = 535$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 518$ Patientinnen, $n_{Gesamtkohorte} = 1053$ Patientinnen, $n_{OVIS} = 1141$ Patientinnen

Über 80% der Patientinnen erhielten eine Radiatio.

	MRM	MRM + Aufbau
Radiatio empfohlen und erfolgt	185 (100%)	70 (98,6%)
Radiatio empfohlen und nicht erfolgt	0	1 (1,4%)

Tabelle III.2.10: MRM mit und ohne Aufbau und Radiatio der Gesamtkohorte

Alle Patientinnen, die mit einer modifiziert radikalen Mastektomie ohne Rekonstruktion therapiert wurden, erhielten bei gegebener AGO-Empfehlung eine Radiatio. Bei den Patientinnen, die nach der MRM eine Rekonstruktion durchführen ließen, erhielten 98,6% eine Radiatio. Zugunsten der Rekonstruktion wurde nicht auf eine empfohlene Radiatio verzichtet.

Endokrine Therapie	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte
Therapiert	95,0%	93,3%	94,2%
- davon Tamoxifen	91,8%	94,3%	93,0%
- davon Aromatasehemmer	8,2%	4,8%	6,5%
- davon Tamoxifen+Aromatasehemmer	0,0%	0,9%	0,4%

Tabelle III.2.11: Endokrine Therapien der Kohorten $n_{Kohorte\ I} = 361$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 359$ Patientinnen, $n_{Gesamtkohorte} = 720$ Patientinnen

Von 361 Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren in Kohorte I wurden 95,0% mit einer antihormonalen Therapie behandelt. 91,8% dieser Patientinnen erhielten Tamoxifen, 8,2% einen Aromatasehemmer. In Kohorte II erhielten von 359 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs 93,3% eine endokrine Therapie, wobei 94,3% mit Tamoxifen, 4,8% mit einem Aromatasehemmer und 0,9% mit einer Kombination behandelt wurden.

GnRH-Analoga	Kohorte I	Kohorte II	Gesamtkohorte
Zoladex	44,3%	27,6%	36,0%
Trenantone	10,8%	5,3%	8,1%
Enantone	2,5%	1,4%	2,0%
Nicht näher bezeichnet	0,8%	0,8%	0,8%
Kein GnRH-Analogon trotz positiver Rezeptoren	41,6%	64,9%	53,10%

Tabelle III.2.12: GnRH-Analoga in beiden Kohorten

$n_{Kohorte\ I} = 361$ Patientinnen, $n_{Kohorte\ II} = 359$ Patientinnen, $n_{Gesamtkohorte} = 720$ Patientinnen

Von den Patientinnen mit endokrinem Ansprechen erhielten 58,4% (Kohorte I) beziehungsweise 35,1% (Kohorte II) ein GnRH-Analogon.

III.3 Behandlung entsprechend den Empfehlungen und Vergleich der Adhärenz der Grömitz-Kohorten mit den Patientinnen der OVIS-Studie

III.3.1 Chemotherapie mit Taxan bei befallenen Lymphknoten

	Lymphknoten befallen	CTX	davon taxanhaltige CTX	keine taxanhaltige CTX - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	262 (49,0%)	260 (99,2%)	228 (87,0%)	34 (13,0%)
Kohorte II	217 (41,9%)	217 (100%)	202 (93,1%)	15 (6,9%)

Tabelle III.3.1: Anzahl der Patientinnen mit befallenen Lymphknoten und Chemotherapie mit/ ohne Taxan

	Lymphknoten nicht befallen	CTX	davon taxanhaltige CTX	keine taxanhaltige CTX
Kohorte I	261 (48,8%)	214 (82,0%)	73 (34,1%)	141 (65,9%)
Kohorte II	301 (58,1%)	255 (84,7%)	124 (48,6%)	131 (51,4%)

Tabelle III.3.2: Anzahl der Patientinnen ohne befallene Lymphknoten und Chemotherapie mit/ ohne Taxan

Im Vergleich der Patientinnen mit befallenen Lymphknoten und denen ohne befallene Lymphknoten wird deutlich, dass der Nodalstatus in der Therapieentscheidung für und gegen eine taxanhaltige Chemotherapie einen Unterschied macht. In Kohorte I waren es 87,0% nodalpositive versus 34,1% nodalnegative Patientinnen, die eine taxanhaltige

Chemotherapie erhielten, in Kohorte II 93,1% versus 48,6%. Insgesamt wurden in Kohorte II auch bei negativem Nodalstatus mehr Taxane eingesetzt als in Kohorte I.

III.3.2 Chemotherapie bei Lymphangiosis

	Lymphangiosis	davon Behandlung mit CTX	Behandlung ohne CTX - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	125 (23,4%)	123 (98,4%)	2 (1,6%)
Kohorte II	109 (21,0%)	107 (98,2%)	2 (1,8%)

Tabelle III.3.3: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei Lymphangiosis

Insgesamt zeigt sich, dass 98,3% der Patientinnen mit Lymphangiosis gemäß der Empfehlung eine Chemotherapie erhalten haben. Von den vier entgegen der Empfehlung behandelten Frauen wiesen drei den Nodalstatus pN0 und eine pN1 auf.

	Keine Lymphangiosis	Behandlung mit CTX	Behandlung ohne CTX
Kohorte I	408 (76,3%)	359 (88,0%)	49 (12,0%)
Kohorte II	409 (79,0%)	347 (84,8%)	62 (15,2%)

Tabelle III.3.4: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie ohne Lymphangiosis

Der Vergleich beider Kohorten mit den Daten der Patientinnen ohne Lymphangiosis zeigt, dass es einen Unterschied bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine Chemotherapie macht, ob eine Lymphangiosis vorliegt oder nicht. Während mit Lymphangiosis 1,6% (K I) beziehungsweise 1,8% (K II) ohne Chemotherapie behandelt wurden, waren es bei den Patientinnen ohne Lymphangiosis 12,0% (K I) beziehungsweise 15,2% (K II).

III.3.3 Chemotherapie bei Hämangiosis

	Hämangiosis	Behandlung mit CTX	Behandlung ohne CTX - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	22 (4,1%)	22 (100,0%)	0 (0,0%)
Kohorte II	11 (2,1%)	11 (100,0%)	0 (0,0%)

Tabelle III.3.5: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei Hämangiosis

In beiden Kohorten wurden alle Patientinnen mit Hämangiosis gemäß der Empfehlung mit einer Chemotherapie behandelt. Vier der Patientinnen hatten den Nodalstatus pN0, alle anderen waren nodal positiv.

III.3.4 Chemotherapie bei schlechter Differenzierung (G3)

	G3	davon Behandlung mit CTX	Behandlung ohne CTX - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	232 (43,4%)	226 (97,4%)	6 (2,6%)
Kohorte II	237 (44,0%)	228 (96,2%)	9 (3,8%)
OVIS	339 (29,7%)	285 (84,1%)	54 (15,9%)

Tabelle III.3.6: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei schlechter Differenzierung

96,8% der Patientinnen mit schlecht differenzierten Karzinomen aus den Grömitz-Kohorten wurden gemäß der Empfehlung mit einer Chemotherapie versorgt.

III.3.5 Chemotherapie bei Hormonrezeptornegativität

	Hormonrezeptoren negativ	Behandlung mit CTX	Behandlung ohne CTX - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	158 (29,5%)	156 (98,7%)	2 (1,3%)
Kohorte II	152 (29,3%)	149 (98,0%)	3 (2,0%)
OVIS	165 (14,5%)	136 (82,4%)	29 (17,6%)

Tabelle III.3.7: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie bei Hormonrezeptornegativität

98,4% der Patientinnen ohne endokrines Ansprechen wurden gemäß der Empfehlung mit einer Chemotherapie behandelt.

III.3.6 Chemotherapie bei Patientinnen unter 35 Jahren

	jünger als 35 Jahre	Behandlung mit CTX	Behandlung ohne CTX - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	101 (18,9%)	100 (99,0%)	1 (1,0%)
Kohorte II	91 (17,6%)	87 (95,6%)	4 (4,4%)
OVIS	15 (1,3%)	14 (93,3%)	1 (6,7%)

Tabelle III.3.8: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Chemotherapie unter 35 Jahren

97,4% der Patientinnen, die bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre alt waren, wurden gemäß der Empfehlung mit einer Chemotherapie behandelt. Alle fünf Patientinnen ohne Chemotherapie hatten Tumoren pT1 und pN0.

III.3.7 Axilladissektion bei positivem Lymphknotenbefund

	positiver Lymphknotenbefund axillär	Axilladissektion	Behandlung ohne Dissektion - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	262 (49,0%)	258 (98,5%)	4 (1,5%)
Kohorte II	217 (41,9%)	206 (94,9%)	11 (5,1%)
OVIS	379 (33,2%)	373 (98,4%)	6 (1,6%)

Tabelle III.3.9: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Axilladissektion bei positivem Lymphknotenbefund

Kohorte I: Von 262 Patientinnen wurden vier nicht mit einer Axilladissektion trotz positivem Nodalstatus (alle Patientinnen mit pN1) behandelt. Das T-Stadium verteilte sich bei den nicht empfehlungsadhärenten Therapien auf pT1 (zwei Patientinnen) und pT2 (zwei Patientinnen). Eine Sentinelnode-Entfernung fand bei allen vier Patientinnen statt.

Kohorte II: 217 Patientinnen (41,9%) zeigten axillär befallene Lymphknoten, elf davon (5,1%) wurden nicht mit einer Axilladissektion behandelt. Die Tumogröße der nicht nach Empfehlung behandelten Patientinnen betrug bei vier Frauen pT1 und bei sieben Frauen pT2, der Nodalstatus war bei allen pN1. Allen elf Patientinnen wurden ein oder mehrere Wächterlymphknoten entfernt.

III.3.8 Radiatio nach brusterhaltender Operation

	BET	Radiatio nach BET	Behandlung ohne Radiatio - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	284 (53,1%)	278 (97,9%)	6 (2,1%)
Kohorte II	325 (62,7%)	314 (96,6%)	11 (3,4%)
OVIS	810 (71,0%)	795 (98,1%)	15 (1,9%)

Tabelle III.3.10: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Radiatio nach brusterhaltender OP

Insgesamt wurden 97,2% der Patientinnen gemäß der Empfehlung nach BET mit einer Radiatio therapiert.

III.3.9 Radiatio bei mindestens vier befallenen Lymphknoten axillär ($\geq pN2$)

	$\geq pN2$	Radiatio bei $\geq pN2$	Behandlung ohne Radiatio - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	94 (17,6%)	88 (93,6%)	6 (6,4%)
Kohorte II	70 (13,5%)	69 (98,6%)	1 (1,4%)
OVIS	34 (3,0%)	31 (91,2%)	3 (8,8%)

Tabelle III.3.11: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Radiatio bei mindestens vier befallenen Lymphknoten axillär

Insgesamt wurden 95,7% der Patientinnen mit mindestens vier befallenen Lymphknoten axillär gemäß der Empfehlung bestrahlt.

Kohorte I: Von 94 Patientinnen mit dem Nodalstatus $\geq pN2$ wurden sechs nicht getreu der Empfehlung behandelt. Dabei fielen drei Patientinnen in die Kategorie pN2, zwei in pN3 und eine in pN4. Alle sechs nicht nach Empfehlung behandelten Patientinnen wurden mit einer modifiziert radikalen Mastektomie oder einer Mastektomie mit Aufbau therapiert. Von den Patientinnen, die eine Radiatio erhielten, wurden 28 (29,8%) mit einer BET therapiert. 17 Patientinnen (18,1%) wiesen Tumoren der Größe pT3, drei (3,2%) pT4 auf.

Kohorte II: 70 Patientinnen (13,5%) zeigten den Lymphknotenstatus $\geq pN2$, eine Patientin (1,4%) wurde trotz mindestens vier befallener Lymphknoten nicht bestrahlt. Sie erhielt eine Mastektomie mit Aufbau. Unter den empfehlungsadhärenztherapierten Patientinnen erhielten 27 Patientinnen (38,6%) eine BET. Bei neun Patientinnen (12,9%) war die Tumorgröße pT3, zwei Patientinnen (2,9%) wiesen pT4 auf.

III.3.10 Radiatio bei Tumoren ≥ 5 cm oder Ausdehnung auf die Brustwand (pT3 und pT4)

	\geq pT3	Radiatio bei \geq pT3	Behandlung ohne Radiatio - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	49 (9,2%)	49 (100,0%)	0 (0,0%)
Kohorte II	29 (5,6%)	29 (100,0%)	0 (0,0%)
OVIS	92 (8,1%)	89 (96,7%)	3 (3,3%)

Tabelle III.3.12: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Radiatio bei Tumoren des Stadiums pT3 und pT4

In beiden Kohorten wurden alle Patientinnen, die im Staging pT3 oder pT4 aufwiesen, gemäß der Empfehlung mit einer Bestrahlung behandelt. In Kohorte I wurden elf Patientinnen (22,4%) operativ mit einer BET versorgt, die übrigen 38 (77,6%) erhielten eine modifiziert radikale Mastektomie oder eine Mastektomie mit Aufbau. In Kohorte II erhielten acht Patientinnen (27,6%) eine BET und 21 (72,4%) eine modifiziert radikale Mastektomie oder eine Mastektomie mit Aufbau.

III.3.11 Radiatio bei Patientinnen unter 35 Jahren

	Alter unter 35	Radiatio	Behandlung ohne Radiatio - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	101 (18,9%)	84 (83,2%)	17 (16,8%)
Kohorte II	91 (17,6%)	73 (80,2%)	18 (19,8%)
OVIS	15 (1,3%)	13 (86,7%)	2 (13,3%)

Tabelle III.3.13: Anzahl der Patientinnen unter 35 Jahren mit/ ohne Radiatio

Von den 192 Patientinnen, die bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre alt waren, wurden 81,8% gemäß der Empfehlung mit einer Radiatio therapiert.

Kohorte I: Das pT-Stadium bei den 17 nicht mit Radiatio behandelten Frauen verteilte sich auf ypT0 (eine Patientin), pT1 (zehn Patientinnen) und pT2 (sechs Patientinnen). Zwei erhielten eine BET, sechs eine modifiziert radikale Mastektomie und neun eine Mastektomie mit Aufbau.

Kohorte II: Die Tumogrößen verteilten sich bei den nicht bestrahlten, jungen Patientinnen auf ypT0 (eine Patientin), pT1 (elf Patientinnen) und pT2 (sechs Patientinnen). Zwei

Patientinnen wurden brusterhaltend therapiert, drei erhielten eine modifiziert radikale Mastektomie und bei 13 erfolgte eine Mastektomie mit Aufbau.

III.3.12 Endokrine Therapie bei positiven Hormonrezeptoren

	Hormonrezeptoren positiv	Endokrine Therapie	Behandlung ohne endokrine Therapie - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	348 (65,0%)	331 (95,1%)	17 (4,9%)
Kohorte II	349 (67,4%)	329 (94,3%)	20 (5,7%)
OVIS	823 (72,1%)	789 (95,9%)	34 (4,1%)

Tabelle III.3.14: Anzahl der Patientinnen, die bei positiven Hormonrezeptoren eine/ keine endokrine Therapie erhalten haben

Kohorte I: Von 348 hormonrezeptorpositiven Tumoren wurden 17 (4,9%) nicht mit einer endokrinen Therapie behandelt. Dabei verteilten sich die T-Stadien auf ypT0 (eine Patientin), pT1 (acht Patientinnen), pT2 (sechs Patientinnen) und pT3 (zwei Patientinnen).

Kohorte II: Die Tumoren von 349 Patientinnen (67,4%) zeigten eine Expression von Estrogenrezeptoren, 20 (5,7%) wurden entgegen der Empfehlung nicht mit einer endokrinen Therapie behandelt. 17 Patientinnen mit fehlender Empfehlungsadhärenz wiesen das Stadium pT1 auf, drei das Stadium pT2.

III.3.13 Trastuzumab bei HER2/neu-Rezeptor-Positivität

	HER2/neu positiv	Trastuzumab	Behandlung ohne Trastuzumab - entgegen der Empfehlung
Kohorte I	116 (21,7%)	113 (97,4%)	3 (2,6%)
Kohorte II	109 (21,0%)	106 (97,2%)	3 (2,8%)

Tabelle III.3.15: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne Trastuzumab bei HER2/neu-Rezeptor-Positivität

Insgesamt wurden 97,3% der HER2/neu-positiven Patientinnen gemäß der Empfehlung ab 2006 mit Trastuzumab behandelt.

III.3.14 Hormonrezeptor positiv und GnRH-Analogen

	Hormonrezeptor positiv	Therapie mit GnRH-Analogon	Behandlung ohne GnRH-Analogon
Kohorte I	344 (64,3%)	202 (58,7%)	142 (41,3%)
Kohorte II	350 (67,6%)	122 (34,9%)	228 (65,1%)

Tabelle III.3.16: Anzahl der Patientinnen mit/ ohne GnRH-Analogen bei positiven Hormonrezeptoren

Kohorte I	GnRH-Analogon	kein GnRH-Analogon
Alter < 40 Jahre und Hormonrezeptor positiv	61 (79,2%)	16 (20,8%)
Alter ≥ 40 Jahre und Hormonrezeptor positiv	141 (52,8%)	126 (47,2%)

Tabelle III.3.17: Kohorte I: Behandlung Hormonrezeptor-positiver Patientinnen mit GnRH-Analoga, aufgeteilt nach ihrem Alter

Kohorte I: 79,2% der hormonrezeptorpositiven Patientinnen < 40 Jahren wurden mit GnRH-Analoga, 20,8% ohne GnRH-Analoga behandelt. Bei den ≥ 40 Jahre alten Patientinnen waren es 52,8% mit GnRH-Analogon, 47,2% ohne GnRH-Analogon.

Kohorte II	GnRH-Analogon	kein GnRH-Analogon
Alter < 40 Jahre und Hormonrezeptor positiv	95 (67,4%)	46 (32,6%)
Alter ≥ 40 Jahre und Hormonrezeptor positiv	27 (12,9%)	182 (87,1%)

Tabelle III.3.18: Kohorte II: Behandlung Hormonrezeptor-positiver Patientinnen mit GnRH-Analoga, aufgeteilt nach ihrem Alter

Kohorte II: 67,4% der hormonrezeptorpositiven Patientinnen < 40 Jahren wurden mit GnRH-Analoga, 32,6% ohne GnRH-Analoga behandelt. Bei den ≥ 40 Jahre alten Patientinnen waren es 12,9% mit GnRH-Analogon und 87,1% ohne GnRH-Analogon.

III.4 Vergleich der Arzt- mit den Patientinnenaussagen

Therapie	Übereinstimmung	Kappa	Bewertung nach Landis und Koch
Chemotherapie	95,0%	0,791	beachtliche Übereinstimmung
Radiatio	95,7%	0,854	fast vollkommene Übereinstimmung
Tamoxifen	92,0%	0,828	fast vollkommene Übereinstimmung
Aromatasehemmer	97,1%	0,566	mittelmäßige Übereinstimmung
GnRH-Analoga	86,3%	0,602	mittelmäßige Übereinstimmung

Tabelle III.4.1: Übereinstimmung zwischen Arzt- und Patientinnenaussage bezüglich verschiedener Therapiemaßnahmen mit Kappa und Bewertung nach Landis und Koch

Chemotherapie

Von 518 Patientinnen liegen 439 (84,7%) gültige Angaben zur Chemotherapie vor. 95,0% der Angaben stimmen überein, sodass der Kappa-Wert mit 0,791 eine beachtliche Übereinstimmung aufweist.

Radiatio

Von 518 Patientinnen liegen 439 (84,7%) gültige Daten zur Radiatio vor. 95,7% der Angaben in Arztbriefen und Patientenfragebögen stimmen überein. Kappa weist mit 0,854 eine fast vollkommene Übereinstimmung auf.

Tamoxifen

Von 518 Patientinnen liegen 436 (84,2%) gültige Fälle zur antihormonalen Therapie mittels Tamoxifen vor. 92,0% der Angaben in Arztbriefen und Patientenfragebögen stimmen überein. Kappa weist mit 0,828 eine fast vollkommene Übereinstimmung auf.

Aromatasehemmer

Von 518 Patientinnen liegen 438 (84,6%) gültige Fälle zur antihormonalen Therapie mittels Aromatasehemmern vor. 97,1% der Angaben von Ärzten und Patienten stimmen überein. Kappa liegt bei 0,566 und weist somit mittelmäßige Übereinstimmung auf.

GnRH-Analoga

Von 518 Patientinnen liegen 439 (84,7%) gültige Fälle zur antihormonalen Therapie mittels GnRH-Analoga vor. 86,3% der Angaben von Ärzten und Patienten stimmen überein. Kappa liegt mit 0,602 bei mittelmäßiger Übereinstimmung.

IV. Diskussion

IV.1 Allgemeines

Brustkrebs ist mit über 70 000 Neuerkrankungen jährlich und steigender Tendenz die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Etwa jede vierte Frau, die erkrankt, ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, jede zehnte hat das 45. Lebensjahr noch nicht erreicht. Beide Kohorten aus Grömitz fallen durch ein niedriges Erkrankungsalter auf. Während der Median des Erkrankungsalters deutschlandweit bei 65 Jahren liegt (Robert Koch-Institut, 2012), liegt das mediane Diagnosealter in den Kohorten aus Grömitz bei 39 (Kohorte I) beziehungsweise 40 Jahren (Kohorte II). Es handelt sich um eine Kohorte junger Brustkrebspatientinnen.

Junge Frauen mit Mammakarzinom haben eine schlechtere Prognose als ältere (Chung et al., 1996): Das Rezidivrisiko ist im Vergleich höher (Kurtz et al., 1990) und die Tumorbiologie mit schlechter Differenzierung, HER2/neu-Überexpression und seltener auftretendem endokrinen Ansprechen häufig ungünstiger (Anders et al., 2008). Eine leitliniengerechte Therapie beim Mammakarzinom der jungen Frau verlängert statistisch signifikant das rezidivfreie Überleben sowie das Überleben insgesamt und sollte daher jeder Brustkrebspatientin, soweit dies von den Voraussetzungen möglich ist, angeraten werden (Varga et al., 2010).

IV.2 Chemotherapie

Eine adäquate Chemotherapie reduziert die 10-Jahres-Mortalität von Brustkrebspatientinnen um durchschnittlich ein Drittel (Peto et al., 2012). Während der Effekt einer Chemotherapie bei hormonrezeptornegativem Brustkrebs unumstritten ist, bleibt die Frage offen, inwiefern Patientinnen mit niedrimalignen Karzinomen mit endokrinem Ansprechen von einer Chemotherapie profitieren. Hier muss abgewogen werden, ob mit einer zusätzlich zur endokrinen Therapie durchgeführten Chemotherapie ein positiver Effekt bewirkt werden kann, oder ob unerwünschte Nebenwirkungen wie die akute Toxizität und das erhöhte Leukämierisiko, aber auch dauerhaft bestehende Neurotoxizität und durch Anthrazykline hervorgerufene Kardiotoxizität überwiegen (Peto et al., 2012). Der nachweisbare positive Effekt der Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch eine Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs wird desto mehr abgeschwächt, je ausgeprägter

die Expression der Hormonrezeptoren ist (Pagani et al., 2009). Der Erfolg und Nutzen einer Chemotherapie bezüglich Rezidiv- und Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall lässt sich mittels Genexpressionsanalysen, wie dem 21-gene Recurrence Score, abschätzen. Diese Analysen werden auch vom internationalen Expertenkomitee St. Gallen empfohlen (Goldhirsch et al., 2013^b). Kritiker hingegen bemängeln, dass der Nutzen solcher Genexpressionsanalysen überschätzt wird, da in den Empfehlungen zugrundeliegenden Studien auch HER2/neu-positive Patientinnen getestet wurden, die nicht repräsentativ für die Gruppe der Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2/neu-negativem Brustkrebs sind. Zur Identifizierung von Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko, die kaum Nutzen von einer Chemotherapie haben, sei eine Genexpressionsanalyse aber dennoch geeignet (Schmidt und Untch, 2014).

Ein großer Anteil der Patientinnen aus Grömitz (18,6%) wurde chemotherapeutisch in Studien betreut. Diese sind nicht in erster Linie empfehlungsadhärent. Für die Weiterentwicklung und Verbesserung der Versorgung sind die Erkenntnisse aus Studien jedoch unerlässlich. Zugleich wird den Behandelten die Möglichkeit eröffnet, noch nicht zugelassene Medikamente zu erhalten, die möglicherweise die Prognose verbessern.

Während bis vor einigen Jahren Taxane bei nodalnegativen Mammakarzinomen ausschließlich in Studien verwendet wurden, sind sie als Bestandteil der Therapie des nodalpositiven Mammakarzinoms lange fest etabliert. Inzwischen gelten sie unabhängig vom Nodalstatus als Standard. Bei 87,0% (Kohorte I) bzw. 93,1% (Kohorte II) der nodalpositiven Patientinnen aus Grömitz kamen Taxane zur Anwendung.

Sowohl die Hämangiosis als auch die Lymphangiosis sind Prädiktoren für ein schlechtes Outcome (Pinder et al., 1994; Mattfeldt et al., 2004). Dies ist unabhängig vom Menopausenstatus, der Tumorgröße, dem Nodalstatus und anderen histologischen Parametern (Lee et al., 1990). Die Wahrscheinlichkeit, bei einer Lymphangiosis auch im frühen Krebsstadium bereits Mikrometastasen im Sentinelnode zu finden, ist deutlich erhöht (Mittendorf et al., 2008). Alle Patientinnen der Grömitz-Kohorten mit Hämangiosis erhielten eine Chemotherapie. Bei den Patientinnen mit Lymphangiosis waren es 98,3%, die eine Chemotherapie erhielten, sodass bei diesen beiden Parametern eine deutliche Empfehlungsadhärenz festzustellen ist.

Die Differenzierung eines Mammakarzinoms reflektiert die Malignität und geht bei schlechter Differenzierung mit erhöhter Metastasenwahrscheinlichkeit einher (Bloom und

Richardson, 1957). Während 96,8% der Patientinnen aus Grömitz mit gering differenzierten Karzinomen (G3) mit einer Chemotherapie versorgt wurden, waren es in der altersgemischten OVIS-Kohorte lediglich 84,1%. In einer französischen Studie wurde untersucht, welche Faktoren zu einer Abweichung von den Empfehlungen zur Brustkrebstherapie führen, indem überprüft wurde, wann die Therapievorschläge des routinemäßig eingesetzten OncoDoc2, eines Computerprogramms, das patientenspezifische Therapieregime entwirft, nicht befolgt wurden. Auch hier wurde festgestellt, dass vor allen Dingen das fortgeschrittene Lebensalter der Patientinnen eine Abweichung von den Empfehlungen des Computerprogramms bewirkte (Séroussi et al., 2013). Begründet werden könnte die Differenz damit, dass alten Patientinnen mit diversen Komorbiditäten keine nebenwirkungsreiche Therapie mehr zugemutet werden soll (Yancik et al., 2001; Hurria et al., 2003) oder die Patientinnen nicht bereit sind, ein verlängertes Überleben auf Kosten der gegenwärtigen Lebensqualität in Kauf zu nehmen (Yellen et al., 1994). Die Patientinnen des jungen Grömitz-Kollektivs hingegen können in hohem Maße gemäß den Empfehlungen therapiert werden, da sie bis auf ihre onkologische Erkrankung üblicherweise gesund sind und keinerlei kardiale, nephrologische oder hepatische Vorerkrankungen vorliegen, die die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie beeinflussen.

Der Erfolg einer Chemotherapie im Alter von über 70 Jahren war lange umstritten: 1998 proklamierte die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, dass eine Chemotherapie bei Mammakarzinompatientinnen unter 50 Jahren das 10-Jahres Überleben um 7 bis 11% verbessern könne, während die Verbesserungsmöglichkeit des 10-Jahres Überlebens von 50 bis 69 Jahre alten Patientinnen bei lediglich 2 bis 3% liege (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998). Eine Untertherapie bezüglich Operationsverfahren, Radio- und Chemotherapie bei Patientinnen über 70 Jahre erhöhe im Vergleich zu alten Patientinnen mit leitliniengerechter Therapie nicht das Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrisiko (Gajdos et al., 2001). Moderne Therapieregime mit besserer Verträglichkeit verändern die Studienlage, zudem geht mit gestiegener Lebenserwartung auch ein höherer Nutzen einher. Heute geht man davon aus, dass auch ältere Patientinnen in ähnlicher Weise wie junge von einer Chemotherapie profitieren, auch wenn hämatologische Nebenwirkungen häufiger beobachtet werden können (Muss et al., 2007). Auch die internationale Expertentagung von St. Gallen kam zu dem Ergebnis, dass höheres Alter allein nicht in erster Linie die Wahl des Chemotherapieregimens oder die

Entscheidung für den Verzicht auf eine Chemotherapie beeinflussen dürfe, Komorbiditäten und allgemeiner Gesundheitszustand aber gerade bei alten Patientinnen eine bedeutende Rolle bei der Entscheidung für oder gegen ein Chemotherapieregime spielen müssten (Goldhirsch et al., 2013^b). Muss et al. verglichen Standardchemotherapieregime mit dem alleinigen Einsatz von Capecitabin, einem Prodrug vom 5-Fluoruracil, bei Patientinnen im Alter von 65 und älter. Rezidivrate und Mortalität waren in der Kohorte, die die Standardchemotherapie erhalten hatte, signifikant reduziert (Muss et al., 2009).

Auch eine Studie an postmenopausalen Patientinnen mit nodalnegativen Tumoren ohne endokrines Ansprechen unterstrich den Benefit einer Chemotherapie unabhängig vom Patientinnenalter: Sowohl das fünfjährige krankheitsfreie Überleben als auch das allgemeine fünfjährige Überleben zeigten sich bei dieser Kohorte mit Chemotherapie statistisch signifikant erhöht (International Breast Cancer Study Group, 2002). Bouchardy et al. proklamieren, dass jede Form der Untertherapie, gleichgültig in welchem Alter, das Überleben stark negativ beeinflusst und daher zu vermeiden ist (Bouchardy et al., 2003). Sautter-Bihl et al. kritisieren die zu häufige Abweichung von den Leitlinien bei älteren Patienten über 65 Jahren wegen fehlender Evidenz und empfehlen bei nicht zu ausgeprägter Komorbidität und einer Lebenserwartung von 5 Jahren eine adjuvante Therapie gemäß den Leitlinien sowie Studienteilnahmen auch für ältere Patientinnen (Sautter-Bihl et al., 2011).

Mammakarzinompatientinnen, deren Tumoren keine Estrogenrezeptoren exprimieren, profitieren deutlich von einer adjuvanten Chemotherapie: Sowohl das 10-Jahres Rezidivrisiko als auch das 10-Jahres Risiko, am Mammakarzinom zu versterben, können erheblich gesenkt werden (Clarke et al., 2008). 98,4% der Patientinnen ohne endokrines Ansprechen der Grömitz-Kohorten wurden empfehlungsgetreu mit einer Chemotherapie behandelt, in der OVIS-Kohorte waren es nur 82,4%. Die junge Kohorte zeigt eine große Empfehlungssadhärenz, während die altersgemischte Kohorte aus oben beschriebenen Gründen seltener den Empfehlungen folgt.

Bei Patientinnen, die bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre alt waren, stellte es sowohl in den Grömitz-Kohorten als auch bei der OVIS-Kohorte eine Seltenheit dar, wenn nicht mit Chemotherapie behandelt wurde: 97,4% (Grömitz-Kohorten) bzw. 93,3% (OVIS-Kohorte) der Patientinnen erhielten eine Chemotherapie. Patientinnen mit niedrigem Alter haben auch bei niedrigem Rezidivrisiko (basierend auf Nodalstatus, Tumorgröße und Grading) ohne adjuvante Chemotherapie eine höhere Mortalität als Patientinnen mit hohem

Rezidivrisiko, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Das niedrige Alter allein ist Grund, die Patientin als Risikofall einzustufen und adjuvant chemotherapeutisch zu behandeln (Kroman et al., 2000). Alle fünf Patientinnen der Grömitz-Kohorten, die trotz ihres niedrigen Alters keine Chemotherapie erhielten, hatten niedrigmaligne Karzinome (pT1 pN0 pM0 G1) und waren gemäß der Ergebnisse von Kroman et al. Risikopatientinnen, die von einer Chemotherapie profitiert hätten. Beim internationalen Expertenkomitee von St. Gallen teilten sich im Jahr 2013 die Meinungen darüber, ob das Alter allein Indikation für eine Chemotherapie darstelle (Goldhirsch et al., 2013^b). Abschließend ist diese Frage noch nicht geklärt.

Hoffnungsträger im Bereich der neoadjuvanten Chemotherapie sind derzeit platinhaltige Chemotherapeutika wie Cis- und Carboplatin. Besonders in der neoadjuvanten Behandlung von tripelnegativem Brustkrebs wird Platinsalzen eine zunehmende Bedeutung beigemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Remissionsrate bei tripelnegativem Brustkrebs durch die Addition von Cis- oder Carboplatin zur Polychemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie ohne Platin signifikant gesteigert werden kann (Petrelli et al., 2014). Auch die GeparSixto-Studie wies nach neoadjuvanter Chemotherapie erweitert um Carboplatin bei Patientinnen mit tripelnegativem Brustkrebs eine höhere Remissionsrate nach. Bei Patientinnen mit HER2/neu-Expression konnte keine Verbesserung der Remissionsrate nach Carboplatintherapie nachgewiesen werden (von Minckwitz et al., 2014). Insbesondere bei jungen Patientinnen mit nachgewiesener genetischer Belastung durch eine BRCA1-Mutation unterliegen die herkömmlichen Chemotherapieregime Cisplatin-haltigen Regimen (Byrski et al., 2010). Ob sich für diese spezielle Gruppe eine platinhaltige Chemotherapie durchsetzen wird, ist derzeit offen.

IV.3 Operation

Es fällt schwer zu beurteilen, inwiefern die Brustoperationen der Grömitz-Patientinnen gemäß den Empfehlungen verlaufen sind, da das Ausmaß der möglicherweise vorhandenen DCIS-Komponenten nicht bekannt ist. Bei allen Patientinnen wurden tumorfreie Resektionsränder (R0-Status) erreicht.

Vergleicht man die Grömitz-Gesamtkohorte im Hinblick auf das Operationsverfahren der Brust mit der OVIS-Kohorte, so fällt auf, dass die modifiziert radikale Mastektomie in der jungen Kohorte deutlich häufiger durchgeführt wurde als in der altersgemischten OVIS-Kohorte (vgl. Tabelle 3.2.5). Ähnliches beobachteten Rosenberg et al. vom Dana-Faber

Cancer Institute. Von 277 Patientinnen unter 41 Jahren, die an Brustkrebs erkrankt waren und die Therapieoptionen BET oder Mastektomie hatten, entschieden sich 62% für eine Mastektomie. Die Faktoren, die diese Entscheidung beeinflussten, waren sowohl genetischer, als auch tumorbiologischer (Nodalstatus, HER2/neu-Expression, hohes Grading), sozialer (zwei oder mehr Kinder) und psychologischer Art (gesteigertes Angstempfinden, intensiver Einbezug in die Entscheidungsfindung). Keine signifikante Rolle bei der Entscheidung für eine Mastektomie spielten Alter, Rasse, Familienstand, Tumorgröße, Estrogensensitivität, die Erkrankung eines nahen Verwandten an Brust- oder Eierstockkrebs, Angst vor einem Rezidiv oder Depression (Printz, 2013). Möglicherweise wird der Benefit einer modifiziert radikalen Mastektomie von Patientinnen überschätzt. In der Befragung von Patientinnen unter 41 Jahren, die sich trotz der Wahl zwischen BET und Mastektomie bei einseitigem Mammakarzinom prophylaktisch beide Brüste amputieren ließen, zeigte sich, dass viele von ihnen das Risiko der Erkrankung auch der gesunden Brust, wie auch die Chance der Lebensverlängerung durch Mastektomie überschätzten (Rosenberg et al., 2013). Ein weiterer Grund für die Entscheidung zur Mastektomie könnte für viele junge Patientinnen sein, dass ihnen weitere, durch die Radiatio nötige Arztkontakte erspart bleiben. Auch die Tatsache, dass bei jungen Frauen mit noch dichtem Drüsenkörper die Überwachung der Brust deutlich erschwert ist, könnte die Entscheidung zur Mastektomie aus Sicherheitsgründen wegen mangelnden Vertrauens in die Mammographie beeinflussen (Saadatmand et al., 2012). Bislang wird die Mamma-MRT in der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ nur eingeschränkt und ergänzend zur Mammographie bei familiär erhöhtem Risiko empfohlen (Interdisziplinäre S3-Leitlinie, 2012), da sie zwar eine sehr hohe Sensitivität zur Detektion von Veränderungen aufweist und die Patientinnen keiner Strahlenbelastung ausgesetzt, die Spezifität aber weniger gut und der finanzielle Aufwand um ein Vielfaches höher ist (Kriege et al., 2004; Zylka-Menhorn, 2007). Andere Autoren plädieren für den alleinigen Einsatz der MRT bei Risikopatientinnen mit BRCA1-Mutation unter 40 Jahren, da die Mammographie in diesem Kollektiv nicht annähernd so sicher wie die Mamma-MRT invasive Karzinome und Krebsvorstufen aufspüre und die jungen Mutationsträgerinnen nur unnötig dem Risiko strahlungsinduzierten Brustkrebses aussetze (Obdeijn et al., 2014). Ein großer Anteil der Grömitz-Patientinnen weist durch familiäre oder genetische Prädisposition ein erhöhtes Risiko auf und erhielt möglicherweise eine Mamma-MRT. Frühzeitig erkannte Veränderungen in der Mamma-MRT in dieser Risikokohorte könnten

ohne eine weitere präoperative Abklärung radikal mit Mastektomie therapiert worden sein. Auch eine Studie der Universität Yale ergab, dass nach auffälligem MRT-Befund ohne Probebiopsie signifikant häufiger die Mastektomie anderen Operationstechniken vorgezogen wurde (Killelea et al., 2013).

In puncto Lebensqualität zeigt sich bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie ein deutlicher Vorteil gegenüber Patientinnen mit Mastektomie und Patientinnen mit Mastektomie und Aufbau. Erstere leiden signifikant seltener unter psychischen Belastungen durch Minderwertigkeitsgefühle, Veränderungen des Attraktivitätsempfindens und emotionalen Stress, aber auch seltener unter physischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und geschwollenen Armen (Sun et al., 2014).

60,1% der Patientinnen aus Grömitz erhielten nach erfolgter modifiziert radikaler Mastektomie keinen Brustaufbau. Einsicht in die Gründe für die Entscheidung gegen einen Aufbau versuchten Héquet et al. zu gewinnen: Sie befragten 1200 französische Brustkrebspatientinnen mit invasivem Brustkrebs, Mastektomie und nicht erfolgter Rekonstruktion und 402 Patientinnen mit erfolgter Rekonstruktion und kamen zu dem Ergebnis, dass die Stellung im Erwerbsleben und Rauchen mit Rekonstruktion assoziiert waren, während ein Alter über 50 Jahre, eine ASA-Klassifikation über 1 (Patienten mit leichter bis schwerer Allgemeinerkrankung), Bestrahlung und vorhandene Metastasen mit fehlender Rekonstruktion vergesellschaftet waren. Die meisten Patientinnen, die sich gegen eine Rekonstruktion entschieden, nannten als Gründe für die persönliche Entscheidung Ablehnung gegenüber weiteren chirurgischen Eingriffen, Akzeptanz des asymmetrischen Körperbildes, Angst vor Komplikationen und fortgeschrittenes Alter. 62% fühlten sich zudem unzureichend informiert (Héquet et al., 2013). In einer schwedischen Studie war die Entscheidung für eine Rekonstruktion nach Mastektomie nur mit dem jungen Alter der Patientinnen, dem Gefühl der Attraktivität und der Sexualität unabhängig assoziiert (Fallbjörk et al., 2010). Der Umgang der Patientinnen mit ihrer Mastektomie variierte dabei von scheinbarer Gleichgültigkeit bis zum Gefühl des Selbstverlustes (Fallbjörk et al., 2012). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 60% der Grömitz-Kohorte, 75% der französischen Kohorte und 75% der schwedischen Kohorte keinen Aufbau nach modifiziert radikaler Mastektomie erhielten. Grund für den Unterschied zwischen der Grömitz-Kohorte und den anderen beiden Kohorten ist sicher einerseits das Alter der Patientinnen, andererseits können auch nationale Versorgungsstrukturen eine Rolle spielen. So macht beispielsweise die hohe Frauenvollzeiterwerbsquote in Frankreich ein langes

krankheitsbedingtes Ausscheiden aus dem Berufsleben schwierig. 70% der erwerbstätigen Französinnen sind vollzeitbeschäftigt, in Deutschland sind es hingegen nur 55% (Eurostat, 2012).

Die 2006 erfolgte Aufnahme der Sentinelnode-Biopsie in die deutschen Leitlinien spiegelt sich im Therapieunterschied der Grömitz-Kohorten wieder. Während in Kohorte I noch die Axilladissektion als Standardverfahren anzusehen ist, ist dies in Kohorte II die Sentinelnodebiopsie bei cN0 (vgl. Tabelle 3.2.7). Die Axilladissektion birgt ein höheres operatives Risiko (Glechner et al., 2013), ist postoperativ häufiger mit Komplikationen wie Parästhesien, Schmerz, Schwellung und eingeschränkter Bewegungsfähigkeit vergesellschaftet (Swenson et al., 2002) und oft noch Jahre nach der Operation mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden (Engel et al., 2003). Unterschiede im Gesamtüberleben, im krankheitsfreien Überleben sowie in der Häufigkeit von Lokalrezidiven können im Vergleich der Axilladissektion mit der Sentinelnodebiopsie nicht nachgewiesen werden, sodass die alleinige Sentinelnodebiopsie ohne folgende Axilladissektion bei klinisch und pathologisch gesichertem, negativem Axillabefund als adäquates, sicheres und effektives Verfahren anzusehen ist (Krag et al., 2010).

Mit der Z0010-Studie der American College of Surgeons Oncology Group begann die Diskussion darüber, ob ein durch Mikrometastasen positiver Wächterlymphknoten bei einem Tumorstadium pT1/2 pN1(mic) cM0 eine Axilladissektion erfordert (Giuliano et al., 2011^a). Bei der Axilladissektion traten gehäuft Komplikationen wie Wundinfektionen, axilläre Serome und Parästhesien auf (Lucci et al., 2007), ohne dass sich die regionale Rezidivrate und das 5-Jahres Überleben von den nur mit Sentinelnodebiopsie therapierten Patientinnen unterschied. Die gehäuften Nebenwirkungen wären zu vermeiden, wenn nicht alle Patientinnen, die einen positiven Sentinelnode haben, eine Axilladissektion benötigten (Glechner et al., 2013). Es bleibt jedoch wichtig, die Frauen herauszufinden, die ein höheres Risiko für ein axilläres Rezidiv aufweisen (Galimberti et al., 2011). Langzeitergebnisse liegen dazu bisher nicht vor, doch auch innerhalb der Grömitz-Kohorten zeigt sich eine Tendenz: Während die Patientinnen der Kohorte I und die der OVIS-Studie in über 98% bei positivem Axillabefund eine Axilladissektion erhielten, waren es in Kohorte II nur knapp 95%. Dies entspricht nicht der gängigen Empfehlung, könnte aber aktuelle Forschungsergebnisse abbilden (vgl. Tabelle 3.3.8).

Forschungsinteresse erregt derzeit auch der optimale Zeitpunkt der Sentinelnodebiopsie bei neoadjuvanter Chemotherapie. Im Rahmen der SENTINA-Studie konnte nachgewiesen

werden, dass die Sentinelnodebiopsie vor einer neoadjuvanten Chemotherapie ein verlässliches Diagnostikum zur Beurteilung des Nodalstatus darstellt. Nach systemischer Therapie sinkt die Detektionsrate von befallenen Lymphknoten und es besteht eine falsch-negative Rate von 14% (Kuehn et al., 2013). Die Sentinelnodebiopsie kann somit in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie derzeit nur vor dem Beginn der systemischen Therapie empfohlen werden, wenn zu diesem Zeitpunkt eine klinisch negative Axilla besteht.

Die Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie beeinflussen die aktuellen Empfehlungen zur Behandlung der Axilla. Die prospektiv randomisierte Studie untersuchte den Stellenwert einer axillären Dissektion bei positivem Sentinelnode. Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren konnte nachgewiesen werden, dass die Durchführung der Dissektion das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und das lokoregionäre Rezidivrisiko bei klinisch negativer Axilla mit positivem Sentinelnode nicht beeinflusst (Giuliano et al., 2011^b). Obwohl die geringe Kohortengröße, der vorzeitige Studienabbruch und das relativ kurze mediane Follow-up an ACOSOG Z0011 kritisiert werden (Nakamura, 2013), unterstreicht ACOSOG Z0011 die Ergebnisse anderer, vorangegangener Studien. Die International Breast Cancer Study Group untersuchte in einer randomisierten Studie den Effekt der Axilladissektion bei klinisch negativer Axilla und stellte fest, dass über 60 Jahre alte Brustkrebspatientinnen mit klinisch negativer Axilla, die bei endokrinem Ansprechen Tamoxifen erhalten, ohne Axilladissektion bei besserer Lebensqualität keine signifikante Verschlechterung im Gesamtüberleben und im krankheitsfreien Überleben aufweisen (Rudenstam et al., 2006). Auch Martelli et al. kommen in einer etwas kleineren Studie zu denselben Ergebnissen und schlagen vor, sowohl auf eine Axilladissektion als auch auf eine Sentinelnodebiopsie bei älteren Patientinnen mit kleinen Tumoren und klinisch negativer Axilla (T1cN0) zu verzichten (Martelli et al., 2005). Nicht nur Martelli et al. messen ACOSOG Z0011 einen entscheidenden Stellenwert in der Daseinsberechtigung der ausschließlichen Sentinelneresektion bei Brustkrebs im Frühstadium zu, auch wenn sich noch zeigen muss, ob die Sentinelnodebiopsie die Axilladissektion ersetzen kann (Giuliano et al., 2012). Caretta-Weyer et al., die die ACOSOG Z0011-Kriterien retrospektiv an einer Kohorte von über 65 Jahre alten Patientinnen mit Mammakarzinom anwandten, kamen zu dem Ergebnis, dass man 38% der älteren Brustkrebspatientinnen eine Axilladissektion ersparen könnte (Caretta-Weyer et al., 2013). In den USA haben die Ergebnisse die

Operationspraxis bereits durch den selteneren Einsatz von Axilladissektionen entscheidend verändert (Caudle et al., 2012). In Deutschland soll im Rahmen der INSEMA-Studie überprüft werden, ob im Falle einer klinisch negativen Axilla auf eine Operation der Achselhöhle verzichtet werden kann. Die Studie soll noch 2014 mit Hilfe der Deutschen Krebshilfe starten (Gerber und Reimer, 2012).

IV.4 Radiotherapie

Die der Chirurgie nachfolgende Radiotherapie verlängert beim Mammakarzinom das Überleben insgesamt, wenn Standardbestrahlungsfraktionen genutzt werden (Van de Steene et al., 2000). Die brusterhaltende Therapie ist, sofern eine Bestrahlung erfolgt und die Resektionsränder tumorfrei sind, der Mastektomie ohne Bestrahlung hinsichtlich des Überlebens insgesamt mindestens ebenbürtig (Fisher et al., 2002). Auch die Lokalrezidivrate unterscheidet sich nicht signifikant (Clarke et al., 2005). Erfolgt nach einer brusterhaltenden Therapie eine Bestrahlung, so verringert sich die Rezidivrate um etwa 50% und die Mortalität sinkt um etwa 15% (Darby et al., 2011). Nach brusterhaltender Therapie wurden 97,2% der Grömitz-Patientinnen und 98,1% der Patientinnen der OVIS-Kohorte empfehlungsgemäß mit einer Radiotherapie behandelt. Es fällt auf, dass die brusterhaltende Therapie mit anschließender Bestrahlung in der OVIS-Kohorte (71,0%) deutlich häufiger als bei den Grömitz-Patientinnen (57,5%) durchgeführt wurde. Dies mag erstaunen, da die Brust als Symbol der Weiblichkeit das Körperbild bei jungen Frauen stark beeinflusst und einen höheren Stellenwert einnimmt als dies bei älteren Frauen der Fall ist. Brustkrebspatientinnen, die brusterhaltend operiert werden oder nach der modifiziert radikalen Mastektomie eine Rekonstruktion durchführen lassen, haben ein besseres Körperbild und leiden weniger unter dem Gefühl des Attraktivitätsverlusts (Rowland et al., 2000), während sie sich im Faktor Lebensqualität nicht von mastektomierten Patientinnen ohne Aufbau unterscheiden (Nano et al., 2005). Die Grömitz-Kohorte besteht aus jungen Müttern mit kleinen Kindern. Möglicherweise wollen diese Frauen ihrer Rolle gerecht werden und „funktionieren“, anstatt zeitaufwendige Prozeduren zur Wiederherstellung des Körperbildes über sich ergehen zu lassen, die erneut mit Krankenhausaufenthalten verbunden sind. Diese These wird auch davon gestützt, dass 60,1% der Patientinnen der Grömitz-Kohorten nach erfolgter modifiziert radikaler Mastektomie keinen Aufbau der Brust vornehmen ließen (vgl. Tabelle 3.2.6). Zudem leiden vor allem junge Patientinnen mit Kindern unter der Angst vor einem Rezidiv (Koch et al.,

2014) und die Mastektomie kann als radikalere Operation möglicherweise ein stärkeres Gefühl von Sicherheit hervorrufen.

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien wurden bei positivem Nodalstatus 95,7%, und ab pT3 100% der Patientinnen aus Grömitz mit einer Radiatio therapiert. In der OVIS-Kohorte waren es 91,2% mit tumorbefallenen Lymphknoten und 96,7% mit Tumoren ab einer Größe von pT3, die eine Radiatio erhielten. Auch bei positivem Nodalstatus reduziert eine Bestrahlung signifikant das Rezidivrisiko und verlängert das Überleben insgesamt (Ragaz et al., 1997). Dies konnte auch von der EBCTCG in einer umfangreicher Metaanalyse, in die die Ergebnisse 22 randomisierter Studien einflossen, bestätigt werden. Nach durchgeführter Mastektomie und Axilladissektion profitieren die Patientinnen mit positivem Nodalstatus sowohl im Bezug auf die Mortalität als auch auf die Rezidivrate von einer Radiatio. Die statistisch signifikante Verbesserung des Outcomes durch eine Radiatio ist dabei auch bei der Durchführung einer systemischen Therapie zu beobachten (EBCTCG, 2014).

Von den Patientinnen, die bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre alt waren, wurden 81,8% (Grömitz) und 86,7% (OVIS) mit einer Radiatio therapiert. Wegen ihres potentiell langen Überlebens ist es besonders bei jungen Patientinnen wichtig, durch eine Radiotherapie nicht nur die lokale Kontrolle sondern auch die Gesamtüberlebensaussicht zu verbessern (Cardoso et al., 2012). Da sich in beiden Kollektiven, verglichen mit anderen Parametern, eine relativ schlechte Empfehlungsadhärenz zeigt, scheint die Radiatio bei Patientinnen unter 35 Jahren als Leitlinie nicht so fest verankert zu sein wie andere Therapieempfehlungen.

Prämenopausale Frauen nach Mammakarzinom haben auch ohne Radiotherapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms (Langballe et al., 2011). Nach erfolgter Radiotherapie ist das Risiko, ein Zweitmalignom zu entwickeln, signifikant gegenüber unbestrahlten Patientinnen erhöht (Grantzau et al., 2013), wobei umstritten ist, ob der Grund dafür die Radiotherapie ist (Berrington de Gonzalez et al., 2010). Der Nutzen der Radiotherapie für das Gesamtüberleben und die Rezidivreduktion ist aber höher als der Schaden möglicher Spätfolgen, die in frühen Studien nachgewiesen wurden (Van de Steene et al., 2004).

In der Grömitz-Kohorte wurde zugunsten der Rekonstruktion nicht auf eine leitliniengerechte Radiatio verzichtet (vgl. Tabelle 3.2.9b). Bei der Brustrekonstruktion mit Eigengewebe wird in Deutschland bei empfohlener Radiotherapie dazu geraten, die

Rekonstruktion erst nach der Bestrahlung durchzuführen, um das gesunde Transplantat aus dem Bestrahlungsfeld fernzuhalten und Gefäßfibrosierung zu vermeiden. Jüngste Ergebnisse zeigen jedoch, dass die autologe Brustrekonstruktion während der Primäroperation auch bei postoperativer Radiotherapie verglichen mit nicht erfolgter Brustrekonstruktion und Rekonstruktion nach Bestrahlung zufriedenstellende kosmetische Ergebnisse bei gleichbleibender Komplikationsrate ergibt (Schaverien et al., 2013). Ist keine Bestrahlung geplant, wird in Deutschland die Rekonstruktion mit Implantaten empfohlen (AGO online, 2014^b).

Die Rekonstruktion mit Implantaten und anschließender Bestrahlung wird kontrovers diskutiert: Barry und Kell stellten in einer Metaanalyse mit 11 Studien fest, dass die Implantatrekonstruktion mit anschließender Bestrahlung in erhöhter Morbidität wie kapsuläre Kontrakturen, Infektionen, Fettnekrosen, Fibrosen und die Notwendigkeit der Revision resultiert (Barry und Kell, 2011). Momoh et al. untersuchten metaanalytisch 26 Studien und fanden keine Unterschiede in der Komplikations-, der Misserfolgs- und der Fertigstellungsrate der Implantateinsetzung bei prä- und postrekonstruktiver Radiatio (Momoh et al., 2014). Aus onkologischer Sicht ist die sofortige Rekonstruktion sicher (Eriksen et al., 2011), doch darf zu Gunsten der Ästhetik nicht auf eine Bestrahlung verzichtet werden.

Die TARGIT-A-Studie untersucht derzeit prospektiv randomisiert die einmalige intraoperative Bestrahlung mit 50kV Röntgenstrahlung im Vergleich zur konventionellen perkutanen Homogenbestrahlung bei Patientinnen, die brusterhaltend operiert werden. Die intraoperative Bestrahlung bietet den Vorteil, das primäre Tumorgebiet genau zu erfassen. Die Lokalrezidivraten nach einer Beobachtungszeit von vier Jahren unterscheiden sich nicht signifikant. Auch die Häufigkeit von Komplikationen weist keinen signifikanten Unterschied auf (Vaidya et al., 2010). Langzeitergebnisse liegen bisher nicht vor.

Auch auf dem Gebiet der Hypofraktionierung zeichnet sich eine Entwicklung ab. Seit der START-Studie wird darüber diskutiert, ob mit der Erhöhung der täglichen Bestrahlungsdosis die Dauer der Bestrahlung verkürzt werden kann. Die prospektiv randomisierte Studie verglich in drei Studienarmen die adjuvante Radiotherapie mit 25 Fraktionen von insgesamt 50 Gray mit 41,6 Gray und 39 Gray in 13 Fraktionen und stellte in den Gruppen, die mit 50 und 41,6 Gray bestrahlt wurden, keinen Unterschied in der Rezidivrate nach 5 Jahren fest. In der Gruppe, die mit 39 Gray bestrahlt wurde, war die Rezidivrate erhöht (Bentzen et al., 2008). Die Organgruppe Mammakarzinom der

Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie hat inzwischen eine neue Empfehlung für die adjuvante Radiatio nach BET herausgegeben. Danach können Regime mit moderater Hypofraktionierung angewendet werden und die Bestrahlung kann von bisher sieben auf insgesamt fünf Wochen verkürzt werden (Dunst et al., 2013). Daten zu Strahlenspätreaktionen, wie beispielsweise dem dosisabhängigen linearen Anstieg koronarer Ereignisse (Darby et al., 2013), sind bei Hypofraktionierung ähnlich wie beim intraoperativen Boost noch abzuwarten.

In der untersuchten Kohorte wurde nicht erhoben, welche Art der Radiatio durchgeführt wurde, sondern lediglich untersucht, ob bestrahlt und die Bestrahlung wie geplant abgeschlossen wurde.

IV.5 Tamoxifen

Der selektive Estrogenrezeptormodulator Tamoxifen verhindert über die kompetitive Hemmung von Estrogenrezeptoren in der adjuvanten Therapie des hormonrezeptorpositiven Brustkrebses ein erneutes Tumorwachstum und reduziert die Rezidivrate und die Mortalität (Davies et al., 2011). 94,7% der hormonrezeptorpositiven Patientinnen der Grömitz-Kohorte erhielten Tamoxifen, in der OVIS-Kohorte wurden 95,9% der hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit der Substanz therapiert. Es ist in beiden Kohorten eine deutliche Empfehlungssadhärenz festzustellen. Der endokrine Effekt einer Chemotherapie allein ist in der adjuvanten Therapie hormonrezeptorpositiven Brustkrebses bei jungen, prämenopausalen Patientinnen nicht ausreichend. Zusätzliche endokrine Strategien sind für ein optimales Outcome nötig (Aebi et al., 2000), sodass der große Anteil an leitliniengerecht therapierten Patientinnen positiv zu bewerten ist. Die Daten wurden allerdings früh nach Beginn der endokrinen Therapie erhoben und es ist nachgewiesen, dass die Compliance bezüglich der Einnahme von Tamoxifen über die Jahre abnimmt (Partridge et al., 2003). Ob dies auch im jungen Kollektiv der Grömitz-Patientinnen der Fall ist, wird im weiteren Follow-up zu überprüfen sein.

Die Wirksamkeit von Tamoxifen im jungen Alter ist nach Chemotherapie geringer: Ahn et al. wiesen an 9885 Koreanerinnen nach, dass die adjuvante Tamoxifengabe bei Patientinnen im Alter zwischen 35 und 50 Jahren mit positivem oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus signifikant das Risiko zu versterben reduziert. Dieser Nutzen lässt sich in der Patientinnenkohorte im Alter von unter 35 Jahren nicht nachweisen, wenn zuvor eine Chemotherapie eingesetzt wurde (Ahn et al., 2007). Bei Patientinnen, deren

Mammakarzinom mit luminal B (hormonrezeptorpositiv, HER2/neu-negativ und Ki-67 > 14%) klassifiziert war, konnte das krankheitsfreie Überleben durch die kombinierte Therapie von Tamoxifen mit einem GnRH-Analogon allerdings deutlich verlängert werden (Cancello et al., 2010). Auf der internationalen Expertentagung St. Gallen kam man überein, dass Tamoxifen allein in der adjuvanten endokrinen Therapie hormonrezeptorpositiver, prämenopausaler Patientinnen Standard sei, allerdings war man sich uneinig, ob dies auch für Frauen unter 40 Jahren gelte (Goldhirsch et al., 2013^b).

Die aktuelle Empfehlung hinsichtlich der Dauer der Therapie mit Tamoxifen liegt aufgrund der aktuellen Daten der ATLAS-Studie bei zehn Jahren: Hier wurde nachgewiesen, dass die zehnjährige Tamoxifengabe durch die Reduktion von Mortalität und Rezidiven der fünfjährigen bei der adjuvanten Therapie estrogenrezeptorpositiven Brustkrebses überlegen ist (Davies et al., 2013).

IV.6 GnRH-Analoga

Die pulsatile Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormons aus dem Hypothalamus bewirkt die Ausschüttung von FSH und LH aus der Hypophyse, die wiederum in den Ovarien die Synthese von Estrogenen anregt. Die langfristige kontinuierliche Gabe von GnRH-Analoga verhindert die Hormonausschüttung aus der Hypophyse, da hierfür die pulsatile Applikation nötig ist. Die endogene Hormonproduktion wird so unterbrochen und hormonrezeptorpositivem Brustkrebs die Versorgungsgrundlage entzogen (Prowell und Davidson, 2004).

Von den 344 hormonrezeptorpositiven Patientinnen aus der Grömitz-Kohorte I wurden 58,7% mit einem GnRH-Analogon therapiert. In Kohorte II wurden 350 Patientinnen hormonrezeptorpositiv getestet und 34,9% erhielten ein GnRH-Analogon. Teilt man die hormonrezeptorpositiven Patientinnen nach ihrem Alter in Gruppen unter 40 Jahre und ab 40 Jahre, so erhielten in Kohorte I in der Gruppe unter 40 Jahren 79,2% ein GnRH-Analogon. In der Gruppe ab 40 erhielten 52,8% ein GnRH-Analogon. In Kohorte II erhielten in der jungen Gruppe 67,4% ein GnRH-Analogon. In der Gruppe ab 40 wurden lediglich 12,9% mit GnRH-Analogonen therapiert. Es lässt sich im Vergleich der Kohorten insgesamt ein Rückgang des Einsatzes von GnRH-Analoga verzeichnen. Besonders in den Gruppen ab 40 Jahren ist der seltener Einsatz zu erkennen.

Die Unterdrückung der Ovarfunktion ist bei hormonrezeptorpositiven, prämenopausalen Patientinnen mit einem verbesserten Outcome verbunden (Early Breast Cancer Trialists'

Collaborative Group, 1996^a). Welchen Anteil GnRH-Analoga daran haben, wird kontrovers diskutiert. Während der alleinige Einsatz weder Rezidive noch Mortalität signifikant reduziert, kann die Kombination mit Chemotherapie und/oder Tamoxifen das Rezidivrisiko und die Mortalität bei hormonrezeptorpositiven prämenopausalen Patientinnen signifikant reduzieren (Cuzick et al., 2007). Eine andere Studie untersuchte die Therapie mit einem der Chemotherapie folgenden GnRH-Analogon im Vergleich zu Chemotherapie und GnRH-Analogon allein und wies eine nichtsignifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei prämenopausalen Patientinnen, die die Kombination erhielten, nach (Castiglione-Gertsch et al., 2003). Im 10-jährigen Follow-up konnten Arriagada et al. nur für Patientinnen unter 40 Jahren eine Verbesserung des Outcomes durch Ovarsuppression nach Chemotherapie feststellen. Im Gegensatz zu den über 40 Jahre alten Patientinnen war die Rezidivrate vermindert (Arriagada et al., 2005). Die aktuelle Empfehlung der AGO sieht vor, die Kombination von GnRH-Analogon und Tamoxifen bei nicht empfohlener Chemotherapie und endokrinem Ansprechen zu erwägen (AGO online, 2014^c).

Kontrovers wird diskutiert, ob GnRH-Analoga zum Ovarschutz während der Chemotherapie eingesetzt werden sollten. Del Mastro et al. konnten nachweisen, dass durch den Ovarschutz mittels GnRH-Analogon das Auftreten einer Chemotherapie-induzierten verfrühten Menopause verhindert werden kann (Del Mastro et al., 2011). Die ZORO-Studie hingegen belegte, dass der Erfolg einer Therapie mit GnRH-Analoga und neoadjuvanter Chemotherapie bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen zum Schutz der Ovarien nicht statistisch signifikant ist: Sechs Monate nach Beendigung der Chemotherapie zeigten nicht weniger Patientinnen mit Gonadenschutz durch ein GnRH-Analogon eine Amenorrhoe als in der Vergleichskohorte, die eine Chemotherapie ohne GnRH-Analogon erhielt (Gerber et al., 2011). Auch Elgindy et al. konnten keinen signifikanten protektiven Effekt nachweisen (Elgindy et al., 2013).

Da GnRH-Analoga nach aktueller Datenlage weder durch die Unterdrückung der Ovarfunktion den Erfolg von Tamoxifen nach Chemotherapie wesentlich verbessern, noch bei jungen Patientinnen durch Ovarschutz Fertilität gewährleisten, verlieren sie an Bedeutung in der Therapie des Mammakarzinoms und werden mit abnehmender Tendenz bei Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten haben, in Kombination mit Tamoxifen eingesetzt. Dies zeigt sich bei den Daten der Grömitz-Kohorten.

IV.7 Trastuzumab

Die Expression des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2/neu) verkürzt als unabhängiger Prädiktor unbehandelt sowohl das krankheitsfreie, als auch das Gesamtüberleben (Tandon et al., 1989). Seit dem Jahr 2000 steht der humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab zur Behandlung von HER2/neu-positivem Brustkrebs zur Verfügung. Nachdem Trastuzumab zuerst nur bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt wurde, erhielt der Antikörper im Mai 2006 auch die Zulassung für nicht-metastasierte Mammakarzinome mit Expression von HER2/neu.

Die einjährige Therapie mit Trastuzumab nach adjuvanter Chemotherapie verlängert signifikant das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs (Piccart-Gebhart et al., 2005). Dabei liegt die optimale Therapiedauer bei einem Jahr, wie die HERA- und die PHARE-Studie nachgewiesen haben. Die HERA-Studie zeigte, dass die einjährige adjuvante Trastuzumabgabe einer zweijährigen Therapie nicht unterlegen ist (Goldhirsch et al., 2013^a), während die PHARE-Studie ein signifikant schlechteres Outcome bei nur halbjähriger Therapie verzeichnete (Pivot et al., 2013). Von den 21,4% HER2/neu-exprimierenden Tumoren, die seit Mai 2006 in den Grömitz Kohorten zu verzeichnen sind, wurden 97,3% mit Trastuzumab therapiert. Eine starke Empfehlungsadhärenz ist erkennbar.

IV.8 Übereinstimmung der Arzt-Patientinnenaussagen

Die Übereinstimmung der Arzt- und der Patientinnenaussagen im Hinblick auf Chemotherapie, Radiatio und Tamoxifeneinnahme ist in der untersuchten Kohorte hoch. Auch hinsichtlich der Aromatasehemmertherapie zeigt sich eine hohe Übereinstimmung in den Aussagen. Aufgrund der insgesamt wenigen Patientinnen mit Aromatasehemmertherapie (4,8% der Patientinnen aus Kohorte II) ist Cohens Kappa nach Landis und Koch aber nur mittelmäßig. Die niedrigste Übereinstimmung findet sich bei den Aussagen zur GnRH-Analoga-Therapie. Die Nicht-Übereinstimmung kann jedoch auf eine bessere Informiertheit der Patientinnen hinweisen. Was in Arztbriefen und Patientinnenakten nur mit „(nicht) stattgefunden“ gekennzeichnet ist, wurde im Fragebogen mit den Antwortmöglichkeiten „bis jetzt/ regelhaft beendet/ abgebrochen wegen Nebenwirkungen/ abgebrochen auf eigenen Wunsch/ abgebrochen durch den Arzt/ sonstiges“ differenzierter betrachtet, sodass man dem Fragebogen auch in Anbetracht der anderen überprüften Parameter mit hoher Übereinstimmung den höheren

Informationsgehalt zumessen kann. Als übereinstimmend wurde nur gewertet, was eindeutig durchgeführt oder eindeutig unterlassen wurde. Durchgeführte Therapie laut Arztbrief gegenüber abgebrochener Therapie laut Fragebogen wurde als nicht übereinstimmend gewertet. Insgesamt sind die Patientinnen der Grömitz-Kohorte II in ihrer Therapie-Selbstauskunft den Patientinnenakten ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen.

Häufig ist in Patientenbefragungen die Response niedrig und dadurch die Datenlage zu dürftig, um valide Aussagen treffen zu können (z.B. Thornton et al., 2014; Han et al., 2013). In der vorliegenden Untersuchung ist die Response mit 84,9% hoch und die daraus resultierende Kohorte von 439 Patientinnen mit gültigen Aussagen groß. Diese Ergebnisse passen zur jungen Kohorte: McCarthy et al. überprüften mittels einer Patientenbefragung das Wissen über den Hormonrezeptorstatus bei Brustkrebspatientinnen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren und wiesen nach, dass unter den Respondern, die angaben, ihren Hormonrezeptorstatus zu kennen, vor allem junge Patientinnen hohe Übereinstimmungen mit den Krebsregisterdaten aufwiesen (McCarthy et al., 2013). Unabhängig vom Alter sind Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu anderen onkologischen Patienten gut über ihre Krebserkrankung informiert (Kozłowska und Szewczyk, 2012).

Die Patientinnen aus Grömitz wissen sehr genau über ihre Therapie Bescheid, sodass diese Kohorte als Informationsquelle für zukünftige Untersuchungen in Betracht kommt.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Tumorcharakteristika und Therapien junger Mütter mit Mammakarzinom in Deutschland dargestellt und ihre Behandlungen auf Leitlinienkonformität überprüft. Außerdem wurde das Wissen der Patientinnen über ihre Therapien erfragt und mit der Datenlage der Akten abgeglichen.

Grundlage dieser Untersuchung waren die retrospektiv erhobenen Daten von 1053 Mammakarzinopatientinnen, die sich zwischen 2007 und 2008 und zwischen 2010 und 2011 nach abgeschlossener adjuvanter Therapie im Rahmen eines Reha-Aufenthaltes mit ihren Kindern in der Klinik am Ostseedeich in Grömitz aufhielten. Die erhobenen Daten wurden analysiert, mit den Daten der OVIS-Studie (einer altersgemischten Kohorte) verglichen und mit den jeweils im Erstdiagnosejahr gültigen Empfehlungen der AGO Mamma abgeglichen. 518 Patientinnen wurde zusätzlich ein Fragebogen zugeschickt, mit dem die Angabe der Patientin zur durchgeföhrten Therapie ermittelt wurde. Die Ergebnisse der Befragung wurden mit den Akten aus Grömitz verglichen.

Die Tumoren junger Brustkrebspatientinnen unterscheiden sich von denen eines altersgemischten Patientinnenkollektivs. Sie fallen durch eine ungünstigere Tumorbiologie (schlechtere Differenzierung, seltener positiven Hormonrezeptorstatus, vermehrtes Auftreten von HER2/neu-Expression) sowie ein ungünstigeres Tumorstadium (größere Tumoren, häufigere Lymphangiosis, vermehrt Lymphknotenbefall) auf. Diese aggressiven Eigenschaften erfordern adäquate Therapien.

Junge Mütter mit Brustkrebs werden in Deutschland in hohem Maße gemäß den gängigen Leitlinien therapiert, was unter anderem aufgrund geringer Komorbidität möglich ist. Leitlinienveränderungen wie zum Beispiel die Aufnahme der Sentinelnodebiopsie oder der seltenere Einsatz von GnRH-Analoga werden schnell in die Praxis integriert.

Die jungen Mammakarzinopatientinnen wissen sehr genau über ihre Therapie Bescheid und zeigen sich zu einem großen Teil bereit, an einer Nachbefragung teilzunehmen. Auch für zukünftige Untersuchungen ist diese Kohorte geeignet.

Inwiefern sich die hohe Leitlinienkonformität in ein besseres Outcome übersetzt bleibt offen, ist jedoch aufgrund der Daten aus altersgemischten Kohorten zu vermuten.

VI. Literaturverzeichnis

Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, Rudenstam CM, Lindtner J, Crivellari D, Cortes-Funes H, Simoncini E, Werner ID, Coates AS, Goldhirsch A: Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? Lancet 355, 1869-74 (2000)

AGO online: Alle aktuellen Empfehlungen. <http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/mamma/> (2014^a) Tag des Zugriffs: 09.04.2014

AGO online: Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie. <http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/mamma/> (2014^b) Tag des Zugriffs: 09.04.2014

AGO online: Adjuvante Endokrine Therapie in prä- und postmenopausalen Patientinnen. <http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinienempfehlungen/mamma/> (2014^c) Tag des Zugriffs: 09.04.2014

Ahn SH, Son BH, Kim SW, Kim SI, Jeong J, Ko SS, Han W; Korean Breast Cancer Society: Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea--a report from the Korean Breast Cancer Society. J Clin Oncol 25, 2360-8 (2007)

Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL: Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol 26, 3324-30 (2008)

Arriagada R, Lê MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonneterre J, Namer M, Delozier T, Hill C, Tursz T: Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Oncol 16, 389-96 (2005)

Banz-Jansen C, Heinrichs A, Hedderich M, Waldmann A, Dittmer C, Wedel B, Mebes I, Diedrich K, Fischer D: Characteristics and therapy of premenopausal patients with early-onset breast cancer in Germany. Arch Gynecol Obstet 286, 489-93 (2012)

Barry M, Kell MR: Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 127, 15-22 (2011)

Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR, START Trialists' Group: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 9, 331-41 (2008)

Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, Ron E: Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. Br J Cancer 102, 220-6 (2010)

Bloom HJG, Richardson WW: Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer - A Study of 1409 Cases of which 359 have been Followed for 15 Years. Br J Cancer 11, 359–377 (1957)

Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G: Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol 21, 3580-7 (2003)

Boyle P: Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. Ann Oncol 23, 7-12 (2012)

Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, Mierzwa T, Szwiec M, Wisniowski R, Siolek M, Dent R, Lubinski J, Narod S: Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 28, 375-9 (2010)

Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Veronesi P, Torrisi R, Montagna E, Luini A, Intra M, Gentilini O, Ghisini R, Goldhirsch A, Colleoni M: Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. Ann Oncol 21, 1974-81 (2010)

Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N; European Society of Breast Cancer Specialists: The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer 48, 3355-77 (2012)

Caretta-Weyer H, Greenberg CG, Wilke LG, Weiss J, Loconte NK, Decker M, Steffens NM, Smith MA, Neuman HB: Impact of the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial on Clinical Management of the Axilla in Older Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis. Ann Surg Oncol. 20, 4145-52 (2013)

Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, Nasi ML, Bonetti M, Gelber RD; International Breast Cancer Study Group (IBCSG): Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 95, 1833-46 (2003)

Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Shah R, Babiera GV, Sahin AA, Mittendorf EA: American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. Ann Surg Oncol 19, 3144-51 (2012)

Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ: Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 77, 97-103 (1996)

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366, 2087-106 (2005)

Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, Goldhirsch A, Gray R, Peto R, Pritchard KI, Wood WC; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 371, 29-40 (2008)

Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R; LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369, 1711-23 (2007)

Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378, 1707-16 (2011)

Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368, 987-98 (2013)

Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378, 771-84 (2011)

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381, 805-16 (2013)

Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, Giordano M, Garrone O, Pronzato P, Bighin C, Levaggi A, Giraudi S, Cresti N, Magnolfi E, Scotto T, Vecchio C, Venturini M: Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA 306, 269-76 (2011)

Deutsche Gesellschaft für Senologie: <http://www.senologie.org/publikationen/leitlinien/drei-stufen-prozess-der-leitlinienentwicklung-der-awmf/> Tag des Zugriffs: 09.04.2014

Dunst J, Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F: Strahlentherapie bei Mammakarzinom: Alternativen bei der Bestrahlung. Dtsch Arztebl 110, 22 (2013)

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 348, 1189-96 (1996)

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 352, 930-42 (1998)

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet [Epub ahead of print] (2014)

Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A: Epidemiology of Breast Cancer - Current Figures and Trends. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73, 130-135 (2013)

Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, Abou-Setta AM: Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 121, 78-86 (2013)

Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hözel D: Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 79, 47-57 (2003)

Eriksen C, Frisell J, Wickman M, Lidbrink E, Krawiec K, Sandelin K: Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study. Breast Cancer Res Treat 127, 439-46 (2011)

Eurostat: Employed persons number, employment rates and share of part-time employment, by sex. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php?title=File:Employed_persons_number,employment_rates_and_share_of_part-time_employment,_by_sex,_2012_V2.png&filetimestamp=20130531091300 (2012) Tag des Zugriffs: 09.04.2014

Fallbjörk U, Karlsson S, Salander P, Rasmussen BH: Differences between women who have and have not undergone breast reconstruction after mastectomy due to breast cancer. Acta Oncol 49, 174-9 (2010)

Fallbjörk U, Salander P, Rasmussen BH: From "no big deal" to "losing oneself": different meanings of mastectomy. *Cancer Nurs* 35, 41-8 (2012)

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347, 1233-41 (2002)

Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL: The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg* 192, 698-707 (2001)

Galimberti V, Chifu C, Rodriguez Perez S, Veronesi P, Intra M, Botteri E, Mastropasqua M, Colleoni M, Luini A, Veronesi U: Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary? *Breast* 20, 96-8 (2011)

Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, Fischer D, Sommer HL, Conrad B, Ortmann O, Fehm T, Rezai M, Mehta K, Loibl S: Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 29, 2334-41 (2011)

Gerber B, Reimer T: INSEMA-Studie: Ist der Verzicht auf die axilläre Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei brusterhaltender Operation möglich? <http://www.noggo.de/studien/uebersicht-studien/#ag-mamma> (2012) Tag des Zugriffs: 09.04.2014

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowawa/w92/W S 0 1 0 0/_XWD_F O R M P R O C ?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=12&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.001=1000001&D.002=1000002&D.003=43&D.022=9991&D.007=9211 (2011) Tag des Zugriffs: 26.10.2013

Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, Morrow M, Leitch AM, Hunt KK, McCall LM, Abati A, Cote R: Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 306, 385-93 (2011^a)

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305, 569-75 (2011^b)

Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB: Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clin Exp Metastasis* 29, 687-92 (2012)

Glechner A, Wöckel A, Gartlehner G, Thaler K, Strobelberger M, Griebler U, Kreienberg R: Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 49, 812-25 (2013)

Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, Gray RJ, Green S, Bryant J, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Coates AS: Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30, 44-51 (2001)

Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Lago LD, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Köhne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J; for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team: 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 382, 1021-8 (2013^a)

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24, 2206-23 (2013^b)

Grantzau T, Mellemkjær L, Overgaard J: Second primary cancers after adjuvant radiotherapy in early breast cancer patients: a national population based study under the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Radiother Oncol* 106, 42-9 (2013)

Halsted WS: The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 20, 497-555 (1894)

Han PK, Hootsmans N, Neilson M, Roy B, Kungel T, Gutheil C, Diefenbach M, Hansen M: The value of personalised risk information: a qualitative study of the perceptions of patients with prostate cancer. *BMJ Open* 3, e003226 (2013)

Héquet D, Zarca K, Dolbeault S, Couturaud B, Ngô C, Fourchet V, De La Rochefordière A, Féron JG, Fitoussi A, Bélichard C, Reyal F, Laki F, Hajage D, Sigal B, Asselain B, Alran S, Institut Curie Breast Cancer Group, Roman Rouzier: Reasons of not having breast reconstruction: a historical cohort of 1937 breast cancer patients undergoing mastectomy. *Springerplus* 2, 325 (2013)

Ho VK, van der Heiden-van der Loo M, Rutgers EJ, van Diest PJ, Hobbelink MG, Tjan-Heijnen VC, Dirx MJ, Reedijk AM, van Dijck JA, van de Poll-Franse LV, Schaapveld M, Peeters PH: Implementation of sentinel node biopsy in breast cancer patients in the Netherlands. *Eur J Cancer* 44, 683-91 (2008)

Hüppé A, Müller K, Raspe H: Is the occurrence of back pain in Germany decreasing? Two regional postal surveys a decade apart. *Eur J Public Health* 17, 318-22 (2007)

Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C: Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol* 46, 121-6 (2003)

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. (Hrsg.) (2012)

International Breast Cancer Study Group (IBCSG): Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 94, 1054-65 (2002)

Junker A: Brustzentren: Zwischen Lob und Kritik. Dtsch Arztbl 106, A231-232 (2009)

Kaufmann M, Scharl A: Operative Therapie des Mammakarzinoms. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (Hrsg.): Die Gynäkologie. 3. Auflage, 848-70, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2013^a)

Kaufmann M, von Minckwitz G, Scharl A, Costa SD, Linder M: Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (Hrsg.): Die Gynäkologie. 3. Auflage, 659-83, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2013^b)

Killelea BK, Grube BJ, Rishi M, Philpotts L, Tran EJ, Lannin DR: Is the use of preoperative breast MRI predictive of mastectomy? World J Surg Oncol 11, 154 (2013)

Koch L, Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Holleczeck B, Singer S, Brenner H, Arndt V: Quality of life in long-term breast cancer survivors - a 10-year longitudinal population-based study. Acta Oncol 52, 1119-28 (2013)

Koch L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H, Arndt V: Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors-still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the Cancer Survivorship-a multi-regional population-based study. Psychooncology 23, 547-54 (2014)

Kozłowska E, Szewczyk MT: Assessment of knowledge among patients of surgical wards regarding clinical symptoms and diagnostics of the most common malignant tumors. Contemp Oncol (Pozn) 16, 557-62 (2012)

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N: Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 11, 927-33 (2010)

Krieger M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 351, 427-37 (2004)

Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M: Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. BMJ 320, 474-8 (2000)

Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M: Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol 14, 609-18 (2013)

Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, Bressac C, Spitalier JM: Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? J Clin Oncol 8, 591-8 (1990)

Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 33, 159-74 (1977)

Langballe R, Olsen JH, Andersson M, Mellemkjær L: Risk for second primary non-breast cancer in pre- and postmenopausal women with breast cancer not treated with chemotherapy, radiotherapy or endocrine therapy. Eur J Cancer 47, 946-52 (2011)

Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ: Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. J Clin Oncol 8, 1457-65 (1990)

Liebrich C, Unger G, Dlugosch B, Hofmann S, Petry KU: Adopting Guidelines into Clinical Practice: Implementation of Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer in Lower Saxony, Germany, in 2007. Breast Care (Basel) 6, 43-50 (2011)

Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach FM, Gandjour A, Helou A, Kirchner H, Koller M, Lauterbach K, Reinauer H, Sitter H, Thomeczek C: Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. ZaeFQ 95, 1-84 (2001)

Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE; American College of Surgeons Oncology Group: Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. J Clin Oncol 25, 3657-63 (2007)

Mammo Report - Kurzbericht für Ärzte, 2. Auflage. <http://www.mammo-programm.de/fachinformationen/aktuelle-publikationen.php> (2013) Tag des Zugriffs: 09.04.2014

Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, Daidone MG, De Palo G: A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. Ann Surg 242, 1-6 (2005)

Mattfeldt T, Kestler HA, Sinn HP: Prediction of the axillary lymph node status in mammary cancer on the basis of clinicopathological data and flow cytometry. *Med Biol Eng Comput* 42, 733-9 (2004)

McCarthy AM, McGuire E, Bristol M, Fredricks T, Domchek SM, Armstrong K: Agreement of self-reported hormone receptor status with cancer registry data in young breast cancer patients. *Cancer Epidemiol* 37, 601-5 (2013)

Mittendorf EA, Sahin AA, Tucker SL, Meric-Bernstam F, Yi M, Nayeemuddin KM, Babiera GV, Ross MI, Feig BW, Kuerer HM, Hunt KK: Lymphovascular invasion and lobular histology are associated with increased incidence of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes from early-stage breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 15, 3369-77 (2008)

Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP, Aliu O, Kidwell KM, Kozlow JH, Chung KC: A Systematic Review of Complications of Implant-based Breast Reconstruction with Prereconstruction and Postreconstruction Radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 21, 118-24 (2014)

Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, Norton L, Winer EP, Hudis CA; Cancer and Leukemia Group B Experience: Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol* 25, 3699-704 (2007)

Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, Partridge AH, Dressler LG, Cohen HJ, Becker HP, Kartcheske PA, Wheeler JD, Perez EA, Wolff AC, Gralow JR, Burstein HJ, Mahmood AA, Magrinat G, Parker BA, Hart RD, Grenier D, Norton L, Hudis CA, Winer EP; CALGB Investigators: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 360, 2055-65 (2009)

Nakamura S: Axillary lymph node dissection in sentinel node positive breast cancer: is it necessary? *Curr Opin Obstet Gynecol* [Epub ahead of print] (2013)

Nano MT, Gill PG, Kollias J, Bochner MA, Malycha P, Winefield HR: Psychological impact and cosmetic outcome of surgical breast cancer strategies. *ANZ J Surg* 75, 940-7 (2005)

Obdeijn IM, Winter-Warnars GA, Mann RM, Hooning MJ, Hunink MG, Tilanus-Linthorst MM: Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 144, 577-82 (2014)

Ottevanger PB, De Mulder PH, Grol RP, van Lier H, Beex LV: Adherence to the guidelines of the CCCE in the treatment of node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 40, 198-204 (2004)

Pagani O, Gelber S, Simoncini E, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Crivellari D, Collins J, Lindtner J, Thürlimann B, Fey MF, Murray E, Forbes JF, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group: Is adjuvant chemotherapy of benefit for postmenopausal women who receive endocrine treatment for highly endocrine-responsive, node-positive breast cancer? International Breast Cancer Study Group Trials VII and 12-93. *Breast Cancer Res Treat* 116, 491-500 (2009)

Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J: Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21, 602-6 (2003)

Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379, 432-44 (2012)

Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S: The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 144, 223-32 (2014)

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353, 1659-72 (2005)

Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rouke S, Blamey RW, Elston CW: Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 24, 41-7 (1994)

Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquin JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Tubiana-Mathieu N, Cany L, Catala S, Khayat D, Pauperté I, Kramar A; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14, 741-8 (2013)

Printz C: Young breast cancer patients often opt for mastectomy. *Cancer* 119, 3425 (2013)

Pritzkuleit R, Waldmann A, Raspe H, Katalinic A: The population-based oncological health care study OVIS - recruitment of the patients and analysis of the non-participants. *BMC Cancer* 8, 311 (2008)

Prowell TM, Davidson NE: What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist* 9, 507-17 (2004)

Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivotto IA: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337, 956-62 (1997)

Ray-Coquard I, Philip T, de Laroche G, Froger X, Suchaud JP, Voloch A, Mathieu-Daudé H, Fervers B, Farsi F, Browman GP, Chauvin F: A controlled "before-after" study: impact of a clinical guidelines programme and regional cancer network organization on medical practice. *Br J Cancer* 86, 313-21 (2002)

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe, 64-7, Berlin (2012)

Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, Sepucha K, Gelber S, Hirshfield-Bartek J, Troyan S, Morrow M, Schapira L, Come SE, Winer EP, Partridge AH: Perceptions, Knowledge, and Satisfaction With Contralateral Prophylactic Mastectomy Among Young Women With Breast Cancer: A Cross-sectional Survey. *Ann Intern Med* 159, 373-81 (2013)

Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA: Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 92, 1422-9 (2000)

Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, Dent D, Campbell I, Bernhard J, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gelber RD, Coates AS, International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 24, 337-44 (2006)

Saadatmand S, Rutgers EJ, Tollenaar RA, Zonderland HM, Ausems MG, Keymeulen KB, Schloo-Z-Vries MS, Koppert LB, Heijnsdijk EA, Seynaeve C, Verhoef C, Oosterwijk JC, Obdeijn IM, de Koning HJ, Tilanus-Linthorst MM: Breast density as indicator for the use of mammography or MRI to screen women with familial risk for breast cancer (FaMRIsc): a multicentre randomized controlled trial. *BMC Cancer* 12, 440 (2012)

Sautter-Bihl ML, Souchon R, Gerber B: Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms bei Patientinnen über 65 Jahre. *Dtsch Arztebl Int* 108, 365-71 (2011)

Schaverien MV, Macmillan RD, McCulley SJ: Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice?: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66, 1637-51 (2013)

Schlademann S, Meyer T, Raspe H: The test-retest reliability of a questionnaire on the occurrence and severity of back pain in a German population sample. *Int J Public Health* 53, 96-103 (2008)

Schmidt M, Untch M: Prediction of benefit from chemotherapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer--a problem still to be solved. *Ann Oncol* 25, 754 (2014)

Schwentner L, Van Ewijk R, Kurzeder C, Hoffmann I, König J, Kreienberg R, Blettner M, Wöckel A: Participation in adjuvant clinical breast cancer trials: does study participation improve survival compared to guideline adherent adjuvant treatment? A retrospective multi-centre cohort study of 9,433 patients. *Eur J Cancer* 49, 553-63 (2013^a)

Schwentner L, Wöckel A, König J, Janni W, Ebner F, Blettner M, Kreienberg R, Van Ewijk R: Adherence to treatment guidelines and survival in triple-negative breast cancer: a retrospective multi-center cohort study with 9156 patients. *BMC Cancer* 13, 487 (2013^b)

Séroussi B, Laouénan C, Gligorov J, Uzan S, Mentré F, Bouaud J: Which breast cancer decisions remain non-compliant with guidelines despite the use of computerised decision support? *Br J Cancer* 109, 1147-56 (2013)

Sun Y, Kim SW, Heo CY, Kim D, Hwang Y, Yom CK, Kang E: Comparison of Quality of Life Based on Surgical Technique in Patients with Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 44, 22-7 (2014)

Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM: Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 9, 745-53 (2002)

Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL: HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 7, 1120-8 (1989)

Tataru D, Robinson D, Møller H, Davies E: Trends in the treatment of breast cancer in Southeast England following the introduction of national guidelines. *J Public Health (Oxf)* 28, 215-7 (2006)

Teng YH, Thike AA, Wong NS, Tan PH: Therapeutic targets in triple negative breast cancer - where are we now? *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 6, 196-209 (2011)

Thornton LM, Levin AO, Dorfman CS, Godiwala N, Heitzmann C, Andersen BL: Emotions and social relationships for breast and gynecologic patients: a qualitative study of coping with recurrence. *Psychooncology* 23, 382-9 (2014)

TNM Klassifikation maligner Tumore, Mammatumore. Wittekind C, Mayer HJ (Hrsg.), 7. Auflage, 169-80, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGA, Weinheim (2010)

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W, Keshtgar M, Dewar J, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Esserman L, Holtveg HM, Roncadin M, Pigorsch S, Metaxas M, Falzon M, Matthews A, Corica T, Williams NR, Baum M: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376, 91-102 (2010)

Van de Steene J, Soete G, Storme G: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55, 263-72 (2000)

Van de Steene J, Vinh-Hung V, Cutuli B, Storme G: Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up. *Radiother Oncol* 72, 35-43 (2004)

Van Ewijk RJ, Schwentner L, Wöckel A, König J, Kreienberg R, Blettner M; BRENDA study group: Trends in patient characteristics, treatment and survival in breast cancer in a non-selected retrospective clinical cohort study of 2,600 patients. *Arch Gynecol Obstet* 287, 103-10 (2013)

Varga D, Wischnewsky M, Atassi Z, Wolters R, Geyer V, Strunz K, Kreienberg R, Woeckel A: Does guideline-adherent therapy improve the outcome for early-onset breast cancer patients? *Oncology* 78, 189-95 (2010)

von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, Zahm DM, Kümmel S, Eidtmann H, Klare P, Huober J, Costa S, Tesch H, Hanusch C, Hilfrich J, Khandan F, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Mehta K, Nekljudova V, Untch M: Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Epub ahead of print] (2014)

Waldmann A, Pritzkuleit R, Raspe H, Katalinic A: Guideline-Compatible Treatment of Breast Cancer Patients: The Status Quo in Schleswig-Holstein. *Dtsch Arztebl Int* 105, 337-343 (2008)

Waldmann A, Schubert D, Katalinic A: Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey. *PLoS One* 8: e74149 (2013)

White V, Pruden M, Giles G, Collins J, Jamrozik K, Inglis G, Boyages J, Hill D: The management of early breast carcinoma before and after the introduction of clinical practice guidelines. *Cancer* 101, 476-85 (2004)

Wöckel A, Kurzeder C, Geyer V, Novasphenny I, Wolters R, Wischnewsky M, Kreienberg R, Varga D: Effects of guideline adherence in primary breast cancer--a 5-year multi-center cohort study of 3976 patients. *Breast* 19, 120-7 (2010)

Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 285, 885-92 (2001)

Yellen SB, Celli DF, Leslie WT: Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst* 86, 1766-70 (1994)

Zylka-Menhorn V: Brustdiagnostik: Im MRT höhere Trefferquote für Frühformen des Mammakarzinoms. *Dtsch Arztebl* 104, 34-35 (2007)

VII. Anhänge

TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom

- Tumogröße

Tis in situ

T1 $\leq 2\text{cm}$

T2 $> 2,0 \text{ cm} - \leq 5,0 \text{ cm}$

T3 $> 5,0 \text{ cm}$

T4 Infiltration von Brustwand und/ oder Haut

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

- Lymphknotenmetastasen

N0

N1(mic) Mikrometastase(n)

N1 1-3 axilläre Lymphknoten

N2 4-9 axilläre Lymphknoten

N3 über 9 axilläre Metastasen

Nx Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden

- Fernmetastasen

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

- Präfixe

c klinische Klassifikation

p pathologische Klassifikation

y nach neoadjuvanter Therapie

(TNM-Klassifikation, 2010)

Die Bewertung von Cohens Kappa nach Landis und Koch

Kappa = < 0	schlechte Übereinstimmung
Kappa = 0 - 0,2	etwas Übereinstimmung
Kappa = 0,21 - 0,4	ausreichende Übereinstimmung
Kappa = 0,41 - 0,6	mittelmäßige Übereinstimmung
Kappa = 0,61 - 0,8	beachtliche Übereinstimmung
Kappa = 0,81 - 1,0	(fast) vollkommene Übereinstimmung
(Landis und Koch, 1977)	



Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau

PD Dr. med. Fischer/Frau Dr. Dittmer

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Diedrich

Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Aktenzeichen: 10-096

Datum: 09.07.2010

Sitzung der Ethik-Kommission am 08. Juni 2010 – Ihr Schreiben vom 06. Juli 2010**Antragsteller: Frau Dr. Fischer / Herr Prof. Diedrich****Titel: Versorgungsstrukturen junger Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland**Sehr geehrte Frau Dr. Fischer,
sehr geehrte Frau Dr. Dittmer,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Ethik-Kommission hat keine Bedenken mehr.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Raspe".

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender**anwesende Kommissionsmitglieder: ☐**

Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
Prof. Dr. Schweiger
(Psychiatrie)
Prof. Dr. Dendorfer
(Pharmakologie)
 Frau Prof. E. Stubbe
(Theologin)
 Prof. Dr. Borck
(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte)

Frau H. Müller
(Pflege)
 Dr. Kaiser
(Kinderchirurgie)
Herr Dr. Fieber
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)
 Prof. Schwinger
(Humangenetik)
 Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klin. Studien)

Herr Prof. Dr. Mönig
(Medizinische Klinik I)
 Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie, Stellv. Vors.)
 Herr PD Lauten
(Kinder- und Jugendmedizin)
 Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

VIII. Danksagungen

Danken möchte ich all jenen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. Dorothea Fischer für die Überlassung des Themas, ihre unfassbar schnellen Korrekturen, zielführenden Hinweise und die gute Zusammenarbeit danken. Ihrer aufmunternden Art sind Beginn und Abschluss dieser Dissertation zu verdanken.

Frau Privatdozentin Dr. rer. nat. Annika Waldmann sei hiermit aufs Herzlichste für ihre zahlreichen Hilfestellungen und Kniffe aus dem Reich der Statistik gedankt.

Frau Beate Job danke ich für die Hilfe bei der Auffindung der Akten sowie geeignetem Arbeitsplatz in Grömitz.

Meiner Mitdoktorandin Frau Alessa Heinrichs danke ich für die vielen anregenden Stunden in Grömitz, Lübeck und Hamburg.

Herzlich danken möchte ich außerdem Frau Josefine Barthel für das „Projekt2013“ und den regen Austausch.

Meinen Eltern Dr. med. Dorothea Hedderich und Dr. med. dent. Karsten Hedderich danke ich für ihr stetes Vertrauen und ihre unermüdliche Unterstützung. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.

IX. Lebenslauf

Name Marianne Hedderich
Alter 24 Jahre



- 2008 Abitur am Kaiser-Wilhelm- und Ratsgymnasium Hannover
2008 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2010 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2014 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation
Herbst 2010 Beginn einer Dissertation unter der Leitung von Frau PD Dr. med. Dorothea Fischer, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Lübeck. Titel: „Erfolgt die Therapie junger Mütter mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom in Deutschland leitlinienkonform?“

Publikationen:

1. Banz-Jansen C, Heinrichs A, Hedderich M, Waldmann A, Dittmer C, Wedel B, Mebes I, Diedrich K, Fischer D: Characteristics and therapy of premenopausal patients with early-onset breast cancer in Germany. Arch Gynecol Obstet 286, 489-93 (2012)
2. Banz-Jansen C, Heinrichs A, Hedderich M, Waldmann A, Wedel B, Mebes I, Diedrich K, Rody A, Fischer D: Are there changes in characteristics and therapy of young patients with early-onset breast cancer in Germany over the last decade? Arch Gynecol Obstet 288, 379-83 (2013)
3. Pursche T, Hedderich M, Heinrichs A, Baumann K, Banz-Jansen C, Rody A, Waldmann A, Fischer D: Guideline Conformity Treatment in Young Women with Early-Onset Breast Cancer in Germany. Breast Care, accepted (2014)

Poster:

1. Dittmer C, Hedderich M, Heinrichs A, Thill M, Fischer D: Versorgungsqualität prämenopausaler Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland. 31. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden (2011)
2. Fischer D, Dittmer C, Hedderich M, Heinrichs A, Waldmann A, Banz-Janssen C: Erkrankung und Therapie prämenopausaler Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland 2002 - 2010. XXII. Akademische Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Halle (Saale) (2011)
3. Hedderich M, Heinrichs A, Waldmann A, Fischer D: Brustkrebs junger Frauen in Deutschland. Uni im Dialog, Lübeck (2012)
4. Fischer D, Hedderich M, Heinrichs A, Thill M, Dittmer C, Mebes I, Wedel B, Waldmann A, Banz-Jansen C: Quality of Care for Young Patients with Early-Onset Breast Cancer in Germany. 30. Deutscher Krebskongress, Berlin (2012)
5. Fischer D, Hedderich M, Heinrichs A, Thill M, Mebes I, Wedel B, Baumann K, Waldmann A, Banz-Jansen C: Erkrankung und Therapie(-qualität) junger Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland. 32. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden (2012)
6. Fischer D, Hedderich M, Heinrichs A, Baumann K, Wedel B, Waldmann A, Banz-Jansen C: Erkrankung und Therapie(-qualität) junger Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland 2002 - 2011. Combat meeting, München (2012)
7. Fischer D, Hedderich M, Heinrichs A, Baumann K, Rody A, Waldmann A: Guideline Adherence in the Therapy of Young Mothers with Breast Cancer in Germany. 31. Deutscher Krebskongress, Berlin (2014)

X. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbständig und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt wurde. Weiterhin versichere ich, dass ich nicht vorher oder andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder diese Dissertation vorgelegt habe und dass ich mich bisher keinem anderen Promotionsverfahren unterzogen habe.
