Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. A. Rody

Das Mammakarzinom der jungen Frau in Deutschland -

Besonderheiten in Tumorbiologie und Therapie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Alessa Heinrichs

aus Emden

Lübeck 2013

I. Berichterstatterin: Priv-Doz. Dr.med. Dorothea Fischer

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr.med. Markus Meier

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13. Mai 2015
- Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung 9

2. Material und Methoden 14

2.1. Die Patientenkollektive 14

2.2. Studiendesign 15

2.3. Statistische Analyse 17

2.4. Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission 18

3. Ergebnisse 19

3.1. Persönliche und soziale Daten der Patientinnen aus Grömitz 19

3.2. Tumorstadium und Tumorbiologie 22

3.3. Durchgeführte Therapien 25

3.3.1. Operationsverfahren der Brust 25

3.3.2. Operationsverfahren in der Axilla 27

3.3.3. Chemotherapie 30

3.3.4. Radiatio 31

3.3.5. Endokrine Therapie 32

3.3.6. Antikörpertherapie 32

3.4. Vergleich der Patientinnen ≤ 40 und > 40 Jahren der Grömitzer Kohorten 34

3.4.1. Tumorstadium und Tumorbiologie - ≤ 40 und > 40 Jahren 34

3.4.2. Durchgeführte Therapien - ≤ 40 und > 40 Jahren 36

3.5. Vergleich Kohorte I (ED 2002-2006) mit den Kohorten der OVIS-Studie (ED 2001-2004) und des DMP-Berichts (ED 2003-2006) 39

3.5.1. Tumorstadium und Tumorbiologie - Kohorte I, OVIS und DMP 39

3.5.2. Operationen - Kohorte I, OVIS und DMP 41

3.5.3. Radiatio und Chemotherapie - Kohorte I, OVIS und DMP 42

3.5.4. Endokrine Therapie - Kohorte I, OVIS und DMP 43

3.6. Vergleich der Gesamtkohorte aus Grömitz mit der Gesamtkohorte des DMP-Berichts 44

3.6.1. Tumorstadium und Tumorbiologie - Gesamtkohorte Grömitz und DMP 44

3.6.2. Operationen - Gesamtkohorte Grömitz und DMP 46

3.6.3. Radiatio und Chemotherapie - Gesamtkohorte Grömitz und DMP 47

3.6.4. Endokrinen Therapie - Gesamtkohorte Grömitz und DMP 48

4. Diskussion 49

4.1. Die Studienkohorten 49

4.2. Studienergebnisse 51

4.2.1. Tumorstadium: T- und N-Stadien 51

4.2.2. Tumorbiologie: Grading 54

4.2.3. Tumorbiologie: Hormonrezeptorstatus 55

4.2.4. Tumorbiologie: Her2neu-Status 56

4.2.5. Operationsverfahren der Brust 57

4.2.6. Operationsverfahren in der Axilla 59

4.2.7. Radiatio 60

4.2.8. Endokrine Therapie 62
4.2.9. Antikörpertherapie mit Trastuzumab 64
4.2.10. Chemotherapie 65
5. Zusammenfassung 68
6. Literaturverzeichnis 70
7. Anhang 85
7.1. TNM-Klassifikation für Brustkrebs 85
7.2. Ethikvotum 86
8. Danksagung 87
9. Lebenslauf 88
10. Eidesstattliche Erklärung 89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Kinder der Kohorten I und II 20
Tabelle 2: Status der Hormon- und Her2neu-Rezeptoren der Kohorten I und II 24
Tabelle 3: Verteilung der Operationsverfahren der Axilla der Kohorten I und II 28
Tabelle 4: Verteilung der Chemotherapie-Schemata der Kohorten I und II 31
Tabelle 5: p-Werte des Vergleichs von Kohorte I und II 33
Tabelle 6: Gegenüberstellung verschiedener Studien zur Tumorgröße 52

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Regionale Herkunft der Grömitzer Patientinnen 19
Abb. 2: Verteilung des Personenstandes der Kohorten I und II 21
Abb. 3: Verteilung der Berufstätigkeit der Kohorten I und II 21
Abb. 4: Verteilung der T-Stadien der Kohorten I und II 22
Abb. 5: Verteilung der N-Stadien der Kohorten I und II 23
Abb. 6: Verteilung des Tumorgradings der Kohorten I und II 23
Abb. 7: Verteilung der Operationsverfahren der Kohorten I und II 25
Abb. 8: Verteilung der MRM-Eingriffe der Kohorten I und II 25
Abb. 9: Verteilung der OP-Verfahren im Stadium T1 in Kohorte I und II 26
Abb. 10: Verteilung der OP-Verfahren im Stadium T2 in Kohorte I und II 26
Abb. 11: Verteilung der OP-Verfahren im Stadium T3 und T4 in Kohorte I und II 27
Abb. 12: Verteilung der Axilla-Eingriffe im Stadium N0 in Kohorte I und II 28
Abb. 13: Verteilung der Operationen in der Axilla im Stadium T1 in Kohorte I und II 29
Abb. 14: Verteilung der Operationen in der Axilla im Stadium T2 in Kohorte I und II 29
Abb. 15: Verteilung der Chemotherapieverfahren in Kohorte I und II 30
Abb. 16: Bestrahlung nach verschiedenen Operationsverfahren in Kohorte I und II 32
Abb. 17: Vergleich der T-Stadien in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 34
Abb. 18: Vergleich der N-Stadien in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 34
Abb. 19: Vergleich des Tumorgradings in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 35
Abb. 20: Vergleich der Altersverteilung bzgl. des Hormonrezeptorstatus 35
Abb. 21: Vergleich der Operationsverfahren in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 36
Abb. 22: Vergleich der Operationsverfahren in der Axilla in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 36
Abb. 23: Vergleich durchgeführter Chemotherapien in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 37
Abb. 24: Vergleich durchgeführter Bestrahlungen in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 37

Abb. 25: Vergleich der Antikörpertherapie in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J. 38
Abb. 26: Vergleich der T-Stadien zw. Kohorte I, OVIS und DMP 40
Abb. 27: Vergleich der N-Stadien zw. Kohorte I, OVIS und DMP 40
Abb. 28: Vergleich des Tumorgradings zw. Kohorte I, OVIS und DMP 41
Abb. 29: Vergleich des Hormonrezeptorstatus zw. Kohorte I, OVIS und DMP 41
Abb. 30: Vergleich der Operationsverfahren zw. Kohorte I, OVIS und DMP 42
Abb. 31: Vergleich der Chemotherapie und Bestrahlung zw. Kohorte I, OVIS und DMP 43
Abb. 32: Vergleich der endokrine Therapie von Kohorte I, OVIS und DMP 44
Abb. 33: Vergleich der T-Stadien zw. Grömitz und DMP 45
Abb. 34: Vergleich der N-Stadien zw. Grömitz und DMP 45
Abb. 35: Vergleich des Tumorgradings zw. Grömitz und DMP 46
Abb. 36: Vergleich des Hormonrezeptorstatus zw. Grömitz und DMP 46
Abb. 37: Vergleich der Operationsverfahren zw. Grömitz und DMP 47
Abb. 38: Vergleich der Bestrahlung und Chemotherapie zw. Grömitz und DMP 47

Anmerkung: Sämtliche Abbildungen und Tabellen sind eigen erstellte Graphiken

Abkürzungsverzeichnis

AD: Axilladissektion

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

BET: Brusterhaltende Therapie

CTX: Chemotherapie

DCIS: Duktales Carcinoma in Situ

DMP: Disease-Management-Programm

DOC: Docetaxel

ED: Erstdiagnose

EBCTCG: The Early Breast Cancer Trialist´s Collaborative Group

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ER: Östrogen-Rezeptor

FEC: 5-Fluorurazyl-Epirubicin haltiges Chemotherapieschema

GnRH: Gonadotropin- Releasing- Hormon

IHC: Immunhistochemie

ISH: in situ hybridization

K: Kohorte

MRM: modifiziert radikale Mastektomie

N: Nodalstatus

OVIS: Onkologische Versorgung in Schleswig-Holstein

PR: Progesteron-Rezeptor

SD: Standardabweichung

SNB: Sentinelnode-Biopsie

TAC: Docetaxel-Doxorubicin-Cyclophosphamid haltiges Chemotherapieschema

1. Einleitung und Fragestellung

Die epidemiologischen Fakten und die immense Studienlage zum Mammakarzinom der Frau zeigen, welchen Stellenwert diese Erkrankung makroökonomisch und medizinisch einnimmt. Aktuelle Statistiken gehen davon aus, dass jede achte Frau im Laufe ihres Lebens in Deutschland an Brustkrebs erkrankt [124]. Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland und weist eine Inzidenz von 123 pro 100.000 Einwohner auf [124]. Für Frauen zwischen 35 und 39 Jahre liegt die Inzidenz bei etwa 50 pro 100.000 Frauen, gleichzeitig macht das Mammakarzinom bei Frauen im Alter von 35 bis 59 Jahren etwa 40% aller Krebsneuerkrankungen aus und verursacht annähernd 30% aller Krebs bedingter Todesfälle in dieser Altersgruppe [37,117]. Darüber hinaus beliefen sich die direkten Kosten, die durch die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland entstehen, im Jahr 2002 auf rund 1,6 Mrd. Euro, damit machten sie in diesem Jahr 0,074% des Bruttoinlandproduktes der Bundesrepublik aus. Etwa 65.000 Erwerbsfähigkeitsjahre gingen 2002 aufgrund der Brustkrebserkrankungen verloren und sind ein Indikator für die zusätzlich entstehenden indirekten Kosten [125,126].

Zwar liegt derzeit das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren [124], allerdings ist ein Anstieg der Inzidenz junger Patientinnen unter 40 Jahren in den letzten Dekaden zu beobachten [9,77]. Nach aktuellen Zahlen des Robert-Koch-Instituts ist etwa ein Zehntel der betroffenen Frauen bei Diagnosestellung noch keine 45 Jahre alt [124].

Diese Patientinnengruppe ist aufgrund ihrer beruflichen und familiären Situation und sozialen Verantwortung häufig besonders belastet. Hier sind ein individuelles Therapiekonzept und meist eine intensive Aufklärung notwendig. Diese eingehende Beratung umfasst neben der wesentlichen Frage der Prognose auch Fragen der Operationsmöglichkeiten und deren kosmetischen Ergebnissen. Innerhalb der weiteren Therapien sind insbesondere die akuten, aber auch die Langzeitnebenwirkungen zu beachten, um einschätzen zu können, ob und wie z.B. eigene Kinder versorgt werden können. Mögliche weitere Themen speziell dieser Altersgruppe sind der Kinderwunsch und die endokrinen Nebenwirkungen der Behandlung.

Bislang existieren keine repräsentativen Daten aus Deutschland, die die Besonderheiten junger Patientinnen mit Mammakarzinom in Bezug auf ihre

Tumorbiologie, das Stadium bei Ersterkrankung und die durchgeführten Therapien beschreiben. Eine bundesweite Datensammlung im Rahmen klinischer Krebsregister soll diesbezüglich Abhilfe schaffen; allerdings werden die entsprechenden Strukturen vielerorts erst geschaffen.

Bislang liegen unseres Wissens nur Studien aus dem Ausland und Deutschland zum Mammakarzinom bei jungen Frauen vor, die entweder nur Teilaspekte in den Fokus stellten oder nicht den Querschnitt der in Deutschland behandelten Patientinnen widerspiegeln.

Hier konnte bisher z.T. festgehalten werden, dass sich prognostisch ungünstigere Tumoreigenschaften gerade bei jüngeren Brustkrebspatientinnen zeigten. Liedtke et al. wiesen nach, dass das Outcome trotz aggressiverer Therapie bei triple-negativen Tumoren signifikant schlechter für junge Frauen als für ältere ausfällt [72]. Studien aus Europa, den USA und dem Nahen Osten zeigten einen Zusammenhang sowohl zwischen jüngeren Patientenalter und Hormonrezeptor-negativität als auch zwischen jüngeren Patientenalter und einem höheren Grading [6,13,25,39,73,84]. Andere Studien wiederum konnten keine signifikante Assoziation zwischen Grading bzw. Hormonrezeptorstatus und jungem Alter beobachten oder fanden doch eine signifikante Kohärenz zwischen Alter und Tumorbiologie, konnten aber in beiden Fällen kein schlechteres Outcome für jüngere Brustkrebspatientinnen folgern [32,59,91].

Darüber hinaus ist kontrovers, ob das Alter bei Diagnosestellung als unabhängiger Prognosefaktor zu betrachten ist. Verschiedene Studiengruppen sind der Auffassung, dass das Alter einen unabhängigen Prognoseparameter darstellt [18,20,25,33,73]. Anderseits zeigten Kheirelseid et al. und Rapiti et al. zwar ungünstigere Tumorparameter für jüngere Frauen, konnten aber das Alter nicht als unabhängigen Parameter nachweisen [59,91].

Bislang ist ebenfalls unklar, inwieweit sich Brustkrebs einer jungen Patientinnen-gruppe gegenüber einem altersgemischten Kollektiv hinsichtlich der Tumorbiologie, des Stadiums und der durchgeführten Behandlungen unterscheidet.

Studien zeigen bezüglich des Stadiums bei Erstdiagnose bei der Gegenüber-stellung von jüngeren und älteren Brustkrebspatientinnen ein uneinheitliches Bild: Einige Untersucher wiesen einen signifikanten Unterschied in der Tumorgröße

nach [6,11,14,39,76,84,91], andere wiederum stellten keinerlei Differenz zwischen diesen Patientinnengruppen fest [20,25,26,32,59,65,73].
Ebenso inkongruente Ergebnisse lassen sich für den Lymphknotenbefall finden. Während z.B. Bharat et al., Gnerlich et al. und Kroman et al. zu dem Ergebnis kommen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen älteren und jüngeren Frauen gibt [6,39,65], konnten andere Studien dieses nicht bestätigen [11,20,25,26,32,73].

In Bezug auf mögliche Besonderheiten in der Behandlung besonders junger Frauen gibt es innerhalb der S3-Leitlinie und Expertentreffen (z.B. St.Gallen oder San Antonio) Hinweise [61,62].
Studien, die Unterschiede in der Therapie zwischen den Altersgruppen untersucht haben, zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Einige Untersucher wiesen nach, dass jüngere Frauen signifikant häufiger radikal operiert wurden, indem sowohl häufiger mastektomiert als auch eine primäre Axilladissektion durchgeführt wurde [6,11,33,39,59,76]. Andere Studien sahen keine signifikante Differenz hinsichtlich der OP-Verfahren [11,14,20,32,91] oder beobachteten sogar ein radikaleres Vorgehen bei älteren Patientinnen [25].
Bezüglich einer Bestrahlung zeigt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Studien keine signifikante Differenz, wobei der prozentuale Anteil an bestrahlten Frauen enorm schwankt (zwischen 40% und annähernd 90% bestrahlter Frauen) [6,14,20,25,33,59,91]. Doch auch hier ermittelten einige Studien signifikante und z.T. widersprüchliche Unterschiede [32,39,76].
Hinsichtlich des Einsatzes einer Chemotherapie stellt sich die Situation konstant so dar, dass junge Frauen signifikant häufiger chemotherapeutischen Behandlungen zugeführt werden, wobei auch hier eine äußerst große Streuung hinsichtlich des prozentualen Anteils festzustellen ist. Endokrin wurden junge Frauen im Vergleich mit älteren Patientinnen signifikant seltener behandelt [20,25,26,32,33,59,91].
Repräsentative Daten zur Antikörpertherapie, die speziell den Einsatz bei einer jungen Patientinnenkohorte abbilden, sind unseres Wissens derzeit nicht verfügbar. Die bisherigen Studien zur Etablierung von Trastuzumab zeigten bei Her2neu-positiven einen Outcome-Vorteil [88,99,100].

Da diese Dissertation Daten der Dekade von 2002 bis 2011 erfasst, kann darüber hinaus festgehalten werden, ob und wie sich über diesen Zeitraum in den Parametern Diagnosestadium, Tumorbiologie und Therapien Veränderungen und Entwicklungen ergeben haben. Dies ist insofern von besonderem Interesse, da sich die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in den letzten 20 Jahren immens entwickelt haben.
Mammographie und Sonographie identifizieren schon frühzeitig und mit hoher Zuverlässigkeit das Mammakarzinom und führen ggf. zu einer weiteren histologischen Abklärung [1,61,62]. Inwiefern der technische Fortschritt auch zu einer Detektion in einem früheren Stadium der Erkrankung bei den jüngeren Frauen geführt hat, ist offen.

Die Therapien wurden durch das Verständnis des Mammakarzinoms als systemische Erkrankung generell verändert. Die von William S. Halsted 1882 erstmalig systematisch propagierte radikale Mastektomie galt aufgrund der Senkung der Lokalrezidivrate als großer Erfolg. Allerdings waren die Nebenwirkungen beträchtlich [48]. Fast 70 weitere Jahre dauerte es, bis Patey und Dyson dieses Operationsverfahren modifizierten [85]. Die BET (brusterhaltende Therapie) wurde erstmalig von Hirsch 1927 beschrieben, konnte sich aber erst im Laufe der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch die parallele Verbesserung der Radiatio etablieren [53]. Durch den weniger radikalen Eingriff konnte bei gleicher onkologischer Sicherheit die Nebenwirkungsrate und die Lebensqualität nachweislich verbessert werden [28,30,106].

Ähnliches gilt auch für die Sentinelnode-Biopsie. Dieses inzwischen etablierte Verfahren ist durch die geringere Morbidität im Vergleich zur konventionellen Ausräumung der Axilla von größter Bedeutung [31,66,83].

Durch die Entdeckung der Chemotherapie im 20. Jahrhundert und durch die Entwicklung der spezifischen endokrinen Therapie und der Antikörpertherapien sind die Behandlungsansätze um ein Vielfaches erweitert worden und haben stetig zur Verbesserung der Prognose beigetragen. Wie und in welcher Form allerdings diese Therapieansätze bei jungen Patientinnen ihre Wirkung entfalten können, wird nach wie vor kontrovers diskutiert und erforscht [11,14,15,16,21,35,36, 45,65,86,88,94,100]. Hinzu kommt, dass zurzeit nicht vollständig absehbar ist,

welche Langzeitfolgen für junge Frauen zu erwarten sind, die therapeutisch maximal versorgt werden und noch eine durchschnittliche Lebenserwartung von 40-50 Jahren haben.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Dissertation ist es, deskriptiv Tumorstadien, Tumorbiologie und durchgeführte Therapien junger Brustkrebspatientinnen an einer repräsentativen Kohorte aus Deutschland zu untersuchen. Ausgewählt wurden dafür Patientinnen, die sich zur Mutter-Kind-Rehabilitation in der Klinik „Ostseedeich“ in Grömitz aufhielten. Hierbei handelt es sich um Erkrankte, die frühestens sechs Wochen nach Abschluss ihrer Primärbehandlung mit mindestens einem Kind unter zwölf Jahren für eine dreiwöchige Reha in Grömitz anreisten. Aufnahmekriterium ist auch das Fehlen von Fernmetastasen.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Welches Tumorstadium und welche Tumorbiologie weisen junger Brustkrebspatientinnen bei Erstdiagnose in Deutschland auf?
2. Welche Behandlungen erfahren diese Patientinnen?
3. Gibt es Unterschiede in Bezug auf die Tumoreigenschaften und die Therapien bei Frauen unter und über 40 Jahren?
4. Welche Charakteristika weisen junge Brustkrebspatientinnen im Vergleich mit altersgemischten Kollektiven auf?
5. Ob und wenn ja, wie haben sich Tumoreigenschaften und Behandlungen junger Frauen mit Brustkrebs in der beobachteten Dekade verändert?

2. Material und Methoden

2.1. Die Patientenkollektive

In die vorliegenden Studien wurden Frauen einbezogen, die an dem Rehabilitationsprogramm „gemeinsam gesund werden“ in der Klinik „Ostseedeich“ in Grömitz (Schleswig-Holstein) teilgenommen haben [122].
Dieses Projekt wird von gynäkologischer Seite von der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, unterstützt und betreut.
Das Rehabilitationsprogramm richtet sich an Frauen aus ganz Deutschland mit Mammakarzinom oder duktalem sowie lobulärem Carcinoma in Situ der Brust. 20 bis 30 dieser Patientinnen werden pro Reha-Zyklus stationär gemeinsam mit ihren Kindern für drei Wochen in Grömitz für einen Reha-Aufenthalt aufgenommen.
Als Aufnahmekriterium für die Mutter-Kind-Rehabilitationsmaßnahme gilt u.a. eine seit mindestens sechs Wochen abgeschlossene Primärtherapie des Brustkrebses bei nachgewiesener Freiheit von Fernmetastasen. Des Weiteren muss mindestens ein Kind der Patientin jünger als zwölf Jahre alt sein.
Der Schwerpunkt des Projekts liegt auf der psychoonkologischen Betreuung von Mutter und Kind(ern).

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der Akten aller aufgenommenen Patientinnen aus den Aufenthaltszeiträumen Februar 2007 bis September 2008 (Kohorte I) und November 2010 bis November 2011 (Kohorte II). Die Therapiezeiträume der Dokumentierten lagen zwischen 2002 und 2006 für die Kohorte I und zwischen 2006 und 2011 für die Kohorte II. Im ersten Zeitraum wurden die Daten von 535 Patientinnen erhoben und ausgewertet, im zweiten Zeitraum Daten von 518 Patientinnen. Da sich diese Studie mit der Erfassung der Primärtherapie nach Erstdiagnose befasst, wurden Patientinnen mit Rezidiven und primärer Metastasierung, CUP-Syndrom und Morbus Paget ausgenommen.

Die Planung und Gestaltung der Studie wurde in Übereinkunft mit der Klinikleitung in Grömitz vorgenommen. Die Patientinnen der Kohorte I wurden nicht für ein Follow-up angeschrieben, da diese während ihres Aufenthaltes in Grömitz zwischen 2007 und 2008 kein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklärt

hatten und von Seiten der Klinikleitung ein Anschreiben der Patientinnen zur Einholung der Einverständniserklärung abgelehnt wurde. Diese Patientinnen wurden anonym ausgewertet. Die Patientinnen der Kohorte II wurden bereits vor Ihrer Aufnahme in Grömitz um ihr Einverständnis zur Studienteilnahme schriftlich gebeten.

Die Kohorten aus Grömitz wurden bezüglich ihrer Zeiträume (2002 bis 2006 bzw. 2006 bis 2011) so gewählt, dass diese zum Zeitpunkt der Erhebung möglichst weit auseinander lagen. Damit sollten zeitabhängige Veränderungen der Therapie detektiert werden.

Die zum Vergleich mit der Grömitzer Kohorte herangezogenen altersgemischten Kohorten sind aus der Studie zur „Onkologischen Versorgung in Schleswig-Holstein“ (OVIS) und dem Disease-Management-Programm-Bericht (DMP) aus Nordrhein-Westfalen hervorgegangen.
In der OVIS-Studie wurde die medizinische Versorgung von Krebspatienten mit Karzinomen der Mamma (für diese Promotion relevant) und der Prostata sowie des malignen Melanoms über eine schriftliche Befragung von Betroffenen erhoben. Die Patienten wurden über das Krebsregister Schleswig-Holstein rekrutiert. Der Diagnosezeitraum für die OVIS-Patienten lag zwischen 2002 und 2004 [89,113].
Das DMP ist ein von der kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein seit 2002 durchgeführtes Programm, das u.a. Brustkrebspatientinnen einer strukturierten Therapie und Nachsorge zuführt. Die DMP-Teilnahme beruht auf Freiwilligkeit. Dabei werden Behandlungs- und Diagnosedaten erhoben, regelmäßig zentral ausgewertet und veröffentlicht. Übergeordnetes Ziel des DMP ist eine Qualitätssicherung und -verbesserung [123].

2.2. Studiendesign

Diese Studie ist als Kohortenstudie angelegt. Die primäre Datenerhebung erfolgte aus den in Grömitz vorhandenen Patientenakten. Diese umfassten nebst Aufnahme- und Entlassungsbogen der Reha-Einrichtung, Arzt- und Entlassungsbriefe der vorbehandelnden Ärzte sowie z.T. Operationsberichte und histologische Befunde der Patientinnen. Dabei wurden die Grömitzer Kohorten

zunächst als Einzelstudien erhoben. So sollten Unterschiede im Vergleich mit altersgemischten Kohorten sowohl für Kohorte I als auch für Kohorte II festgestellt und die Grömitz Kohorten untereinander verglichen werden. Da in der Analyse größtenteils keine signifikanten Unterschiede zwischen Kohorte I und II gefunden wurden, konnten die Grömitzer Patientinnengruppen zu einem Gesamtkollektiv zusammengefasst und mit altersgemischten Kohorten verglichen werden.

Folgende klinische Parameter wurden neben persönlichen Daten erfasst: Tumorstadium (TNM, Grading, Lymphangiosis, Hämangiosis, Resektionsrand), Rezeptorstatus (Östrogen-, Progesteron- und Her2neu-Rezeptoren) sowie die durchgeführten Therapien.
Die Operationsverfahren der Brust wurden unterteilt in brusterhaltende Therapie (BET) und Mastektomie, diese wiederum wurde noch danach differenziert, ob eine Rekonstruktion durchgeführt wurde oder nicht. Als Operationsverfahren in der Axilla wurden die alleinige Sentinelnode-Biopsie (SNB), die Kombination aus SNB und Axilladissektion sowie die primäre Axilladissektion unterschieden.
Zur endokrinen Therapie wurden Daten zur Behandlung mit Tamoxifen, Aromatasehemmern (Letrozol, Exemestan oder Anastrozol) u.a. festgehalten. Auch wurde der Einsatz von GnRH-Analoga dokumentiert. Die Antikörpertherapie mit Trastuzumab und Bestrahlung wurden ebenso ermittelt.
Zur chemotherapeutischen Behandlung wurde zunächst erfasst, ob eine Chemotherapie stattgefunden hat. Die Art der Chemotherapie wurde differenziert in FEC, taxanhaltige, leitliniengerechte Schemata, Regime unter Studien-bedingungen und sonstige. Darüber hinaus wurde eruiert, ob die Chemotherapie adjuvant oder neoadjuvant verabreicht wurde.

In Anbetracht der Fragestellung und der verfolgten Strategie wurden die Kohorten aus Grömitz schließlich als eine Studie mit mehreren Zeiträumen betrachtet; denn zunächst wurden die Patientinnengruppen beider Zeiträume untereinander und anschließend die überwiegend nicht signifikant unterschiedlichen Kohorten als Gesamtkohorte mit den altersgemischten Studienkollektiven verglichen.

2.3. Statistische Analyse

Zunächst wurde eine ausführliche deskriptive Analyse der Daten aus Grömitz vorgenommen. Sämtliche qualitativen Parameter (Tumorklassifizierung und Therapie) wurden auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten hin untersucht. Hierbei wurden fehlende Angaben nicht herausgerechnet. Für quantitative Parameter („Patientinnenalter“ und „Kinderanzahl“) wurden die statistischen Kenngrößen Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spannweite berechnet.

Darüber hinaus wurden die beiden Grömitzer Kohorten miteinander verglichen, um eine mögliche Veränderung der Therapien über die Jahre zu erfassen.
Des Weiteren konnte die Grömitzer Patientinnengruppe in Altersklassen von 40 Jahren und jünger sowie über 40 Jahre geteilt werden, um die denkbare Altersabhängigkeit der Therapien noch deutlicher zu eruieren.

Ferner wurden die Kohorte I aus Grömitz den Kohorten aus der OVIS-Studie (Diagnosezeitraum 2001 bis 2004) und der DMP-Erhebung (Diagnosezeitraum 2003 bis 2006) gegenübergestellt (Kap.3.5.). Die Kohorte II aus Grömitz wurde nicht mit den altersgemischten Kollektiven aus Schleswig-Holstein und Nordrhein-Westfalen verglichen, da dies durch die unterschiedliche zeitliche Erhebung zu einer Verzerrung geführt hätte. Die Grömitzer Gesamtkohorte (Erstdiagnosezeitraum 2002 bis 2011) wurde mit dem DMP-Bericht (Erstdiagnosezeitraum 2003 bis 2011) verglichen. Hierbei wurden zur besseren Vergleichbarkeit fehlende Werte aus der Auswertung herausgenommen (Kap.3.6.).

Die Prüfung der Verteilungen und Zuordnung zu einer nichtnormalverteilten und einer normalverteilten Stichprobe der einzelnen Kenngrößen erfolgte mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests.
Zur Detektion eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Kohorten aus Grömitz wurde der Chi-Quadrat-Test und t-Test für normalverteilte Parameter sowie der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Parameter genutzt. Da die Originalstudiendateien der Vergleichskollektive der OVIS und DMP-Studie nicht vorlagen, wurde über die Rekonstruktion von Kreuztabellen und Anwendung des Chi-Quadrat-Tests die statistische Signifikanz berechnet. Dabei wurde ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Die zur Datenuntersuchung genutzten Computerprogramme waren Mikrosoft Excel 2004 für Mac Version 11.0 sowie IBM SPSS Statistics Version 19.
Die gesamte Auswertung der Studie erfolgte in enger Kooperation mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie in Lübeck, Dr. A. Waldmann.

2.4. Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission

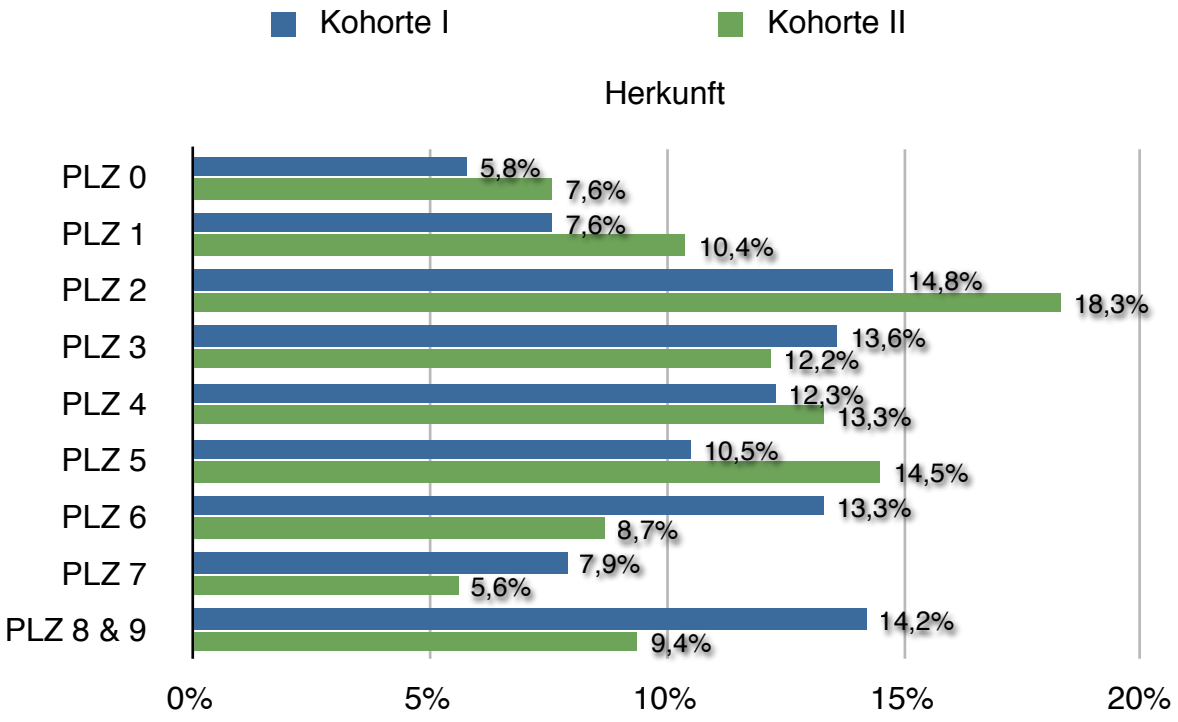
Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck vor (Aktenzeichen 10-096). Da die Patientinnen aus Kohorte I zum Zeitpunkt der Erhebung nicht um ihr Einverständnis zur Studienteilnahme befragt werden konnten, wurden ihre Daten mit Genehmigung der Ethikkommission verschlüsselt und anonym analysiert. Alle Patientinnen aus Kohorte II haben zu Beginn ihres Reha-Aufenthalts in Grömitz ihre schriftliche Zustimmung zu dieser Studie erteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Persönliche und soziale Daten der Patientinnen aus Grömitz

Die Daten von 535 Patientinnen, die im Zeitraum von 2007 bis 2009 in Grömitz stationär aufgenommen waren (Kohorte I), wurden ausgewertet. Für den Behandlungszeitraum 2010 bis 2011 konnten 518 Patientinnen berücksichtigt werden (Kohorte II). Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in Kohorte I zwischen 2002 und 2006, der in Kohorte II zwischen 2006 und 2011.

Die Herkunft der Patientinnen wurde nach der ersten Ziffer der Postleitzahl ermittelt.



Legende:
PLZ beginnend mit 0: Sachsen und Sachsen-Anhalt
PLZ beginnend mit 1: Berlin und Brandenburg
PLZ beginnend mit 2: Bremen, Hamburg, nördliches Niedersachsen, Schleswig-Holstein
PLZ beginnend mit 3: Hessen, östliches Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen
PLZ beginnend mit 4: südwestliches Niedersachsen, nordwestliches Nordrhein-Westfalen
PLZ beginnend mit 5: Nordrhein-Westfalen
PLZ beginnend mit 6: Hessen
PLZ beginnend mit 7: Baden-Württemberg
PLZ beginnend mit 8 und 9: Bayern
Abbildung 1: Regionale Herkunft der Grömitzer Patientinnen

Aufgrund der z.T. überschneidenden PLZ-Bereiche in einzelnen Bundesländern und den unterschiedlich großen PLZ-Gebieten lässt sich keine differenzierte

Analyse durchführen. Die meisten Patientinnen kamen mit ihren Kindern in beiden Kohorten (PLZ 2: KI 14,8%; KII 18,3%) aus den norddeutschen Bundesländern Niedersachsen, Hamburg, Bremen und Schleswig-Holstein. In Kohorte I fanden sich die wenigsten Patientinnen aus Sachsen und Sachsen-Anhalt zu einer Rehamaßnahme an der Ostsee ein (PLZ 0: KI 5,8%), während in Kohorte II aus Baden-Württemberg (PLZ 7: KII 5,6%) die wenigsten Frauen in den Norden reisten. Es kann insgesamt festgehalten werden, dass die in beiden Kohorten aufgeführten jungen Patientinnen aus der gesamten Bundesrepublik Grömitz als Reha-Ort wählten.

Das mittlere Alter der Patientinnen in Kohorte I betrug 38,7 Jahre (SD 4,93 Jahre). Die Altersspannweite erstreckte sich von 25 bis 52 Jahre. Der Altersmedian der normalverteilten Kohorte betrug 39 Jahre.
Für die Kohorte II zeigte sich ein mittleres Alter von 39,8 Jahren (SD 5,54), eine Spannweite von 21 bis 56 Jahren und ein Median von 40 Jahren. Die Kohorten unterschieden sich in Bezug auf das mittlere Alter signifikant (p=0,001), allerdings ist dies ohne klinische Relevanz.
Die Patientinnen in Kohorte I hatten im Mittel 1,8 Kinder (SD 0,82). Für eine Patientin konnte die Anzahl der Kinder nicht ermittelt werden. Die durchschnittliche Kinderzahl der Patientinnen der Kohorte II lag bei 1,8 (SD 0,85). In Kohorte II es für zwei Patientinnen nicht möglich, die Kinderanzahl auszuwerten.

Tabelle 1: Anzahl der Kinder der Kohorten I und II

Kinderanzahl	Kohorte I	Kohorte II	Gesamt
1	215 (40,3%)	224 (43,4%)	439 (41,8%)
2	230 (43,1%)	214 (41,5%)	444 (42,3%)
3	74 (13,9%)	58 (11,2%)	132 (12,6%)
4	11 (2,1%)	14 (2,7%)	25 (2,4%)
5	3 (0,6%)	5 (1,0%)	8 (0,8%)
6	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)
Gesamt	534 (100%)	516 (100%)	1050

Die Auswertung des Personenstandes ergab in beiden Kohorten, dass die überwiegende Anzahl der Patientinnen zum Zeitpunkt der Aufnahme in Grömitz verheiratet waren (Kohorte I mit 73,1%, Kohorte II mit 72,4%). Darüber hinaus befanden sich in beiden Kohorten ca. 8% der Patientinnen in einer Partnerschaft.

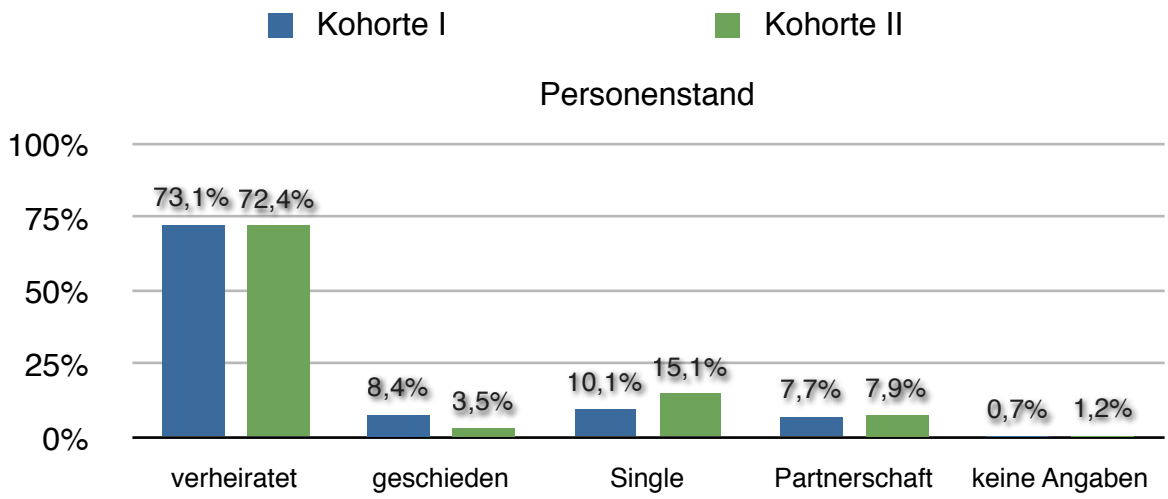


Abbildung 2: Verteilung des Personenstandes der Kohorten I und II

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit konnte zur Berufstätigkeit festgehalten werden, dass sich bei Vollzeitbeschäftigung der Patientinnen kein wesentlicher Unterschied zwischen den Kohorten zeigte (19,1% bzw. 24,3%). Das Verhältnis der teilzeitlich arbeitenden Patientinnen und denen, die keiner Beschäftigung nachgingen, stellte sich wie folgt dar: 34,2% (n=183) der ersten Kohorte und 40,3% (n=209) der zweiten Kohorte waren in Teilzeit berufstätig, während 46,4% (n=248) der Patientinnen in Kohorte I und 35,1% (n=182) der Kohorte II nicht berufstätig waren.

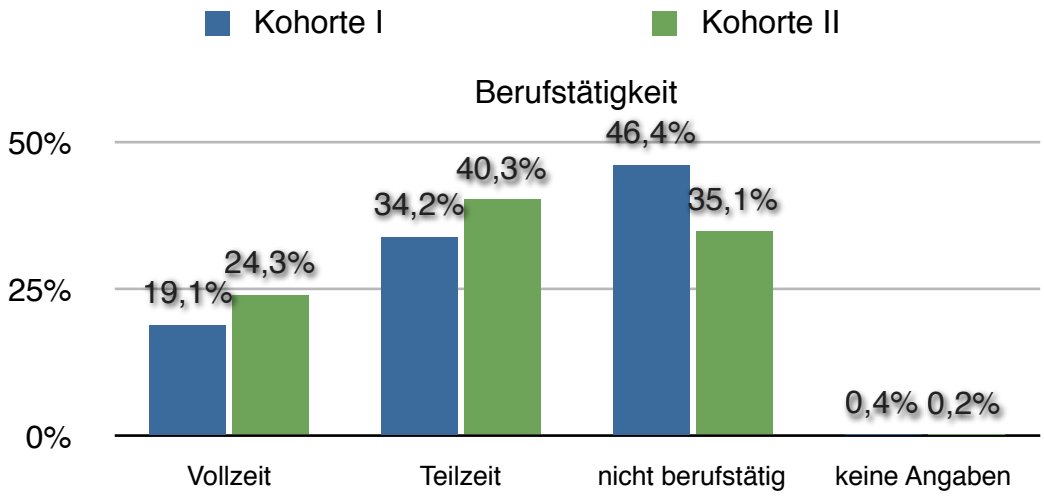


Abbildung 3: Verteilung der Berufstätigkeit der Kohorten I und II

3.2. Tumorstadium und Tumorbiologie

Der überwiegende Teil der jungen Frauen wies kleinere Tumore auf (T1: KI 46% vs. KII 51,5%; T2: KI 37,6% vs. KII 36,9%), während T3- und T4-Stadien nur selten vorkamen (T3: KI 7,3% vs. KII 4,4%; T4: KI 1,9% vs. KII 1,2%). Bei 1,7% der Patientinnen aus Kohorte I konnte nach neoadjuvanter Chemotherapie kein Tumor mehr nachgewiesen werden; in Kohorte II waren dies 2,7%.

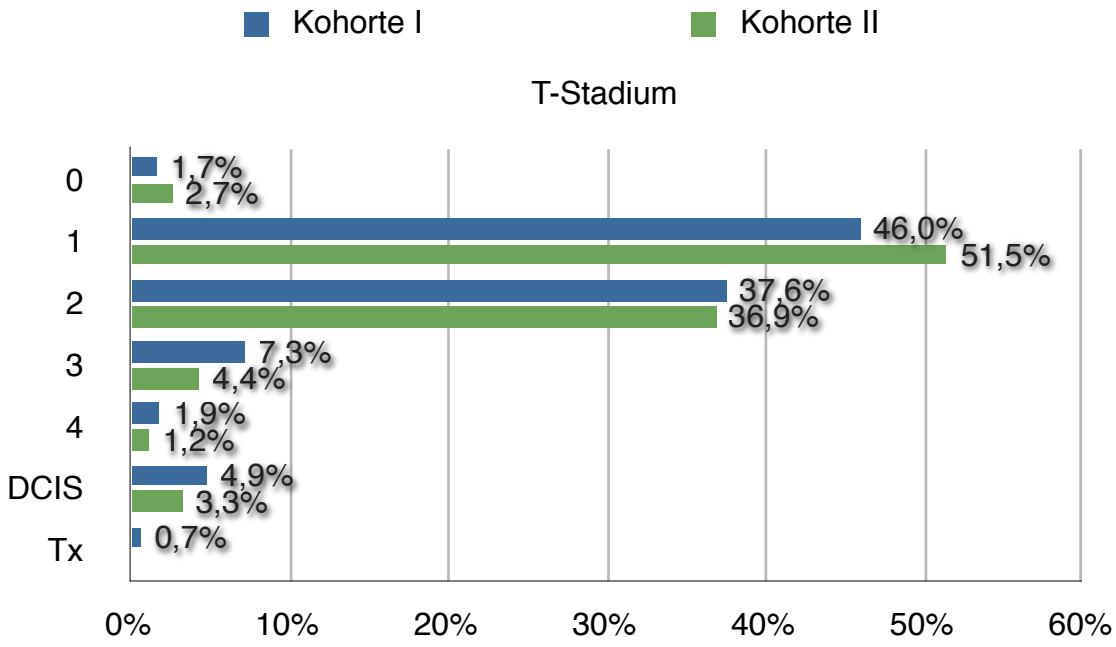


Abbildung 4: Verteilung der T-Stadien der Kohorten I und II

Hingewiesen sei auf die Tatsache, dass sich in Kohorte II vermehrt Patientinnen befanden, die einen T1-kategorisierten Tumor aufwiesen, während sich in Kohorte I häufiger höhere T-Stadien festhalten ließen. Die Tumorstadienverteilung zwischen den beiden Kohorten ist mit p=0,005 statistisch signifikant unterschiedlich.

Hinsichtlich des Nodalstatus zeigte sich, dass die Patientinnen mehrheitlich ein pN0-Stadium aufwiesen (KI 48,9% vs. KII 58,1%) (s. Abbildung 5). Auch der Nodalbefall ist zwischen den beiden Patientinnengruppen statistisch signifikant verschieden (p=0,001).

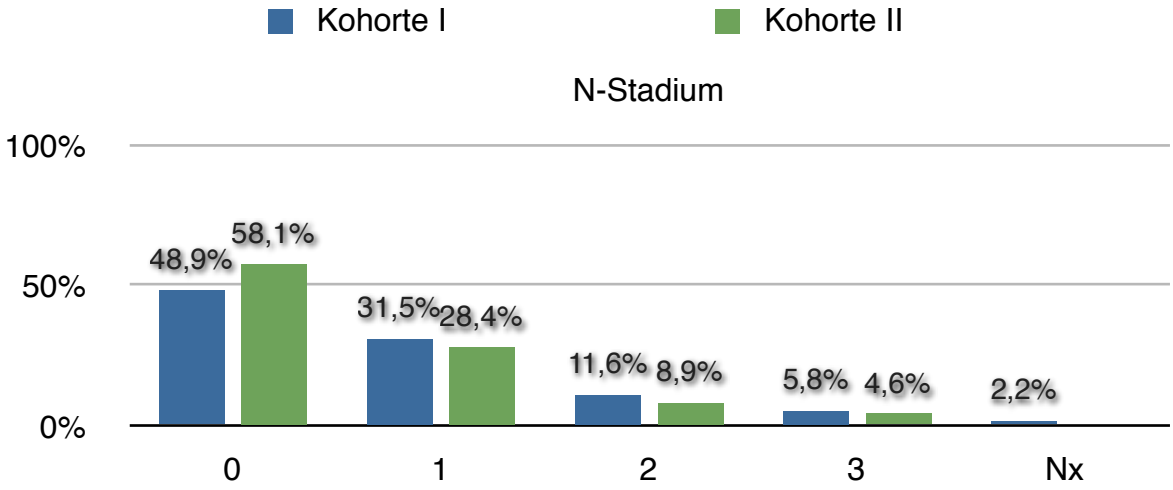


Abbildung 5: Verteilung der N-Stadien der Kohorten I und II

Da von Seiten der Rehabilitationseinrichtung ein M0-Nachweis zur Aufnahme in das Projekt „gemeinsam gesund werden“ vorgegeben wurde, waren alle Frauen Fernmetastasen frei.

Ein G1-Grading wurde bei 4,9% (n=26) der Tumore in Kohorte I klassifiziert, G2 wiesen 45,8% (n=245) der Patientinnen auf, mit G3 wurden 43,6% (n=233) der Mammakarzinome bestimmt. Die Grading-Beurteilung war bei 5,8% (n=31) unbekannt. Eine annähernd vergleichbare Verteilung des Gradings fand sich in Kohorte II (p=0,131). Auf das Grading G1 entfielen 5,6% (n=29), auf G2 47,5% (n=246) und auf G3 45,8% (n=237). Bei 1,2% (n=6) konnte kein Grading evaluiert werden.

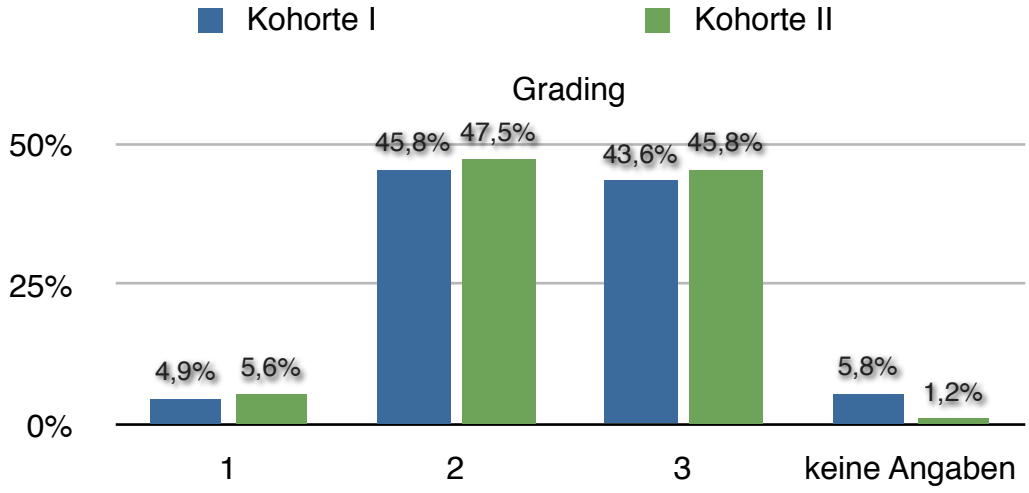


Abbildung 6: Verteilung des Tumorgradings der Kohorten I und II

Der Rezeptorstatus war in Hinblick auf eine Östrogen- bzw. eine Progesteron-affinität bei der Mehrheit der Patientinnen sowohl aus Kohorte I (64,3%) als auch Kohorte II (67,6%) positiv (ER p=0,408; PR p=0,401).

Bezüglich des Her2neu-Status wurde ermittelt, dass 26,2% (n=140) in Kohorte I positiv und 72,7% negativ waren. Für 1,1% (n=6) war der Her2neu-Status unbekannt. Einen positiven Status wiesen in Kohorte II 21,8% (n=113) auf (p=0,079).

21% (n=112) der Patientinnen in Kohorte I und 24,5% (n=127) der Patientinnen der Kohorte II waren tripelnegativ (p=0,018).

Tabelle 2: Status der Hormon- und Her2neu-Rezeptoren der Kohorten I und II

Rezeptor	Kohorte I	Kohorte II	gesamt
ER negativ	34,4% (184)	32,4% (168)	33,7% (352)
ER positiv	64,3% (344)	67,6% (350)	66,3% (694)
keine Angaben	1,3% (7)	0	
gesamt	535	518	1046
PR negativ	36,4 % (195)	39,4% (204)	38,2% (399)
PR positiv	62,2% (333)	60,4% (313)	61,8% (646)
keine Angaben	1,3% (7)	0,2% (1)	
gesamt	535	518	1045
Her2neu negativ	72,7% (389)	78,2% (405)	75,8% (794)
Her2neu positiv	26,2% (140)	21,8% (113)	24,2% (253)
Keine Angaben	1,1% (6)	0	
gesamt	535	518	1047
triplenegativ	21% (112)	24,5% (127)	22,6% (239)

3.3. Durchgeführte Therapien

3.3.1. Operationsverfahren der Brust

Im direkten Vergleich der beiden Kohorten aus Grömitz war vor allem der Unterschied in den operativen Optionen einer modifiziert radikalen Mastektomie (MRM) und einer brusterhaltenden Therapie (BET) auffällig. Während in Kohorte I 31% (n=166) der Patientinnen eine MRM ohne Rekonstruktion erhielten, waren es in Kohorte II 19,1% (n=99). Etwa im gleichen Maße kehrte sich das Verhältnis hinsichtlich der BET um: In der ersten Grömitz-Kohorte wurden 53,1% (n=284) der Patientinnen operativ mit einer BET versorgt, in Kohorte II waren es 62,7% (n=325). Dieser Unterschied war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p<0,001 statistisch signifikant.

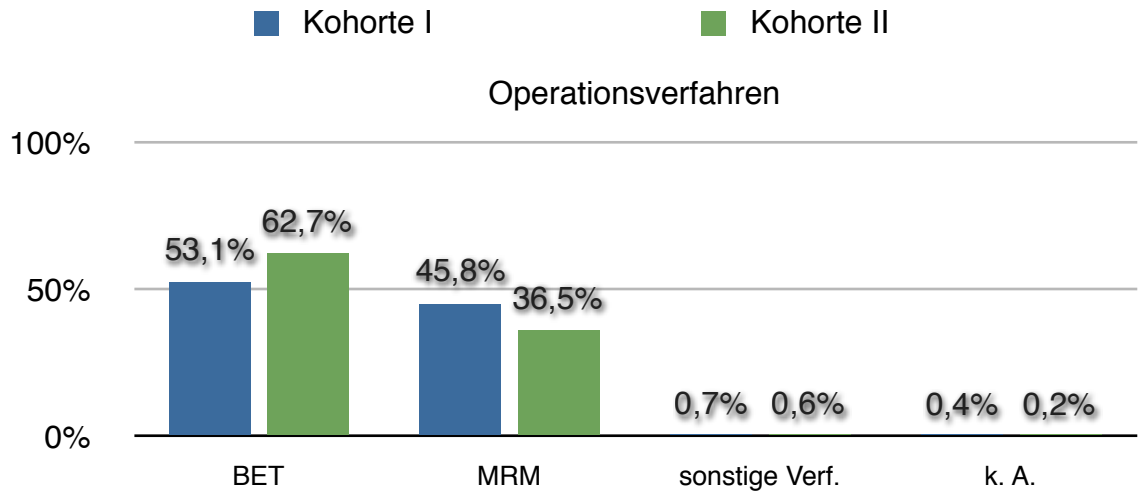


Abbildung 7: Verteilung der Operationsverfahren der Kohorten I und II

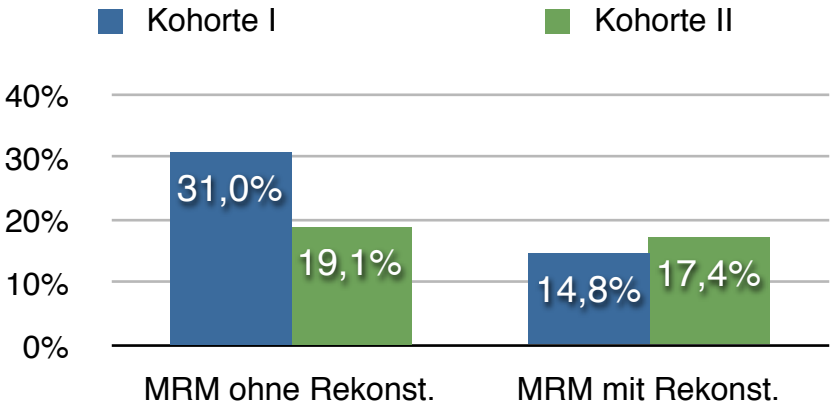


Abbildung 8: Verteilung der MRM-Eingriffe der Kohorten I und II

Wurden die Operationsverfahren in Relation zum T-Stadium ausgewertet, so konnten Folgendes ermittelt werden: Die überwiegende Anzahl der Patientinnen bekamen in beiden Kohorten eine BET. Auffällig ist hierbei allerdings, dass sich das Verhältnis BET zu Mastektomie verkehrt. Während in Kohorte I 59,2% bei einem T1-Stadium eine BET erhielten, waren dies in Kohorte II 69,4%. Hingegen nahm die Gesamtzahl der MRM von 40,8% in Kohorte I auf 30,6% in Kohorte II fast um ein Viertel ab. Statistisch signifikant ist diese Differenz mit einem p-Wert von p=0,007.

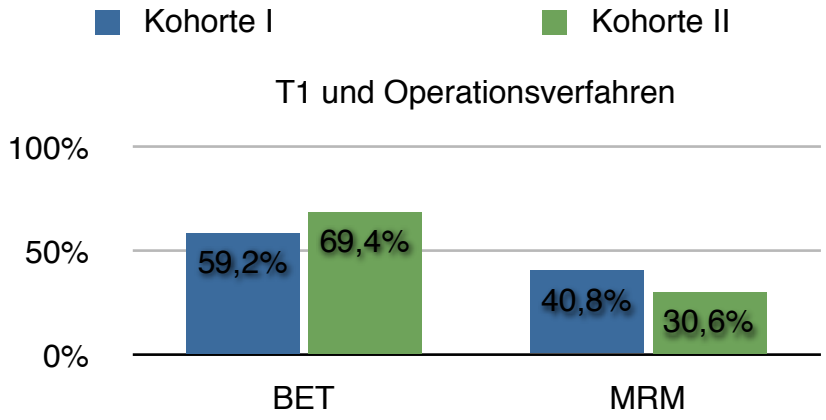


Abbildung 9: Verteilung der OP-Verfahren im Stadium T1 in Kohorte I und II

Patientinnen mit T2-Tumoren hatten im Vergleich zu den T1-Patientinnen insgesamt häufiger eine MRM und weniger eine BET-Operationen (z.B. MRM KI: T1 40,8% vs. T2 43,9%). Ansonsten stellte sich die Verteilung der Operationsverfahren der beiden Kohorten ähnlich wie bei den Patientinnen mit einem T1-Stadium dar (s. Abbildung 9). Der Vergleich der Operationsverfahren der Kohorten I und II ergab auch hier einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,019).

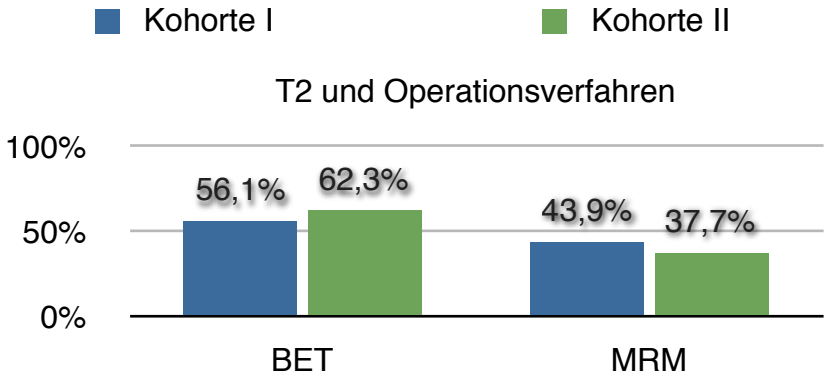


Abbildung 10: Verteilung der OP-Verfahren im Stadium T2 in Kohorte I und II

Die Auswertung der Operationsverfahren in Abhängigkeit von einem T3- bzw. T4-Stadium ergab aufgrund der fortgeschrittenen Klinik und der entsprechend radikaleren operativen Therapie deutlich, dass sowohl in Kohorte I als auch in Kohorte II rund 75% bei T3 mit einer MRM behandelt wurden (KI 74,4% (n=29) vs. KII 73,9% (n=17)). Bei T4-Tumoren hatten 90% der Kohorte I und 66,7% der Kohorte II eine MRM. Aus klinischer Sicht konnte aber auch ein außerordentlich großer Anteil an BETs in diesen Patientinnengruppen festgestellt werden (z.B. KII T3 26,1% (n=10) und T4 33,3% (n=2)). Allerdings war die Patientenzahl in diesen Tumorstadien verhältnismäßig klein, sodass diese Ergebnisse nur bedingt eine repräsentative Aussagekraft besitzen.

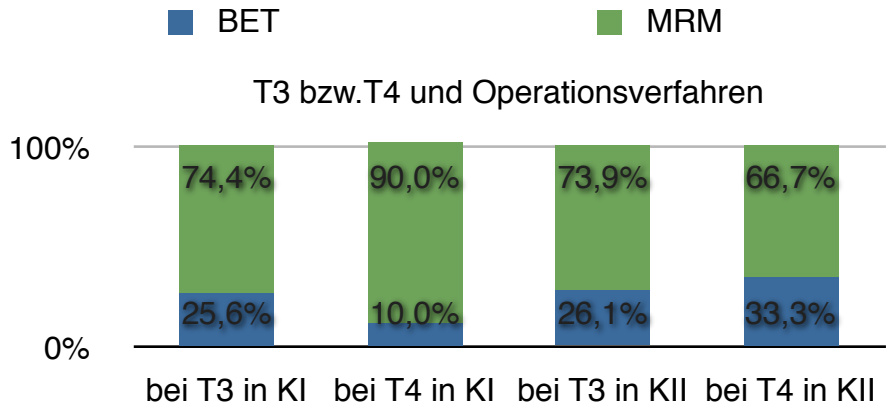


Abbildung 11: Verteilung der OP-Verfahren im Stadium T3 und T4 in Kohorte I und II

3.3.2. Operationsverfahren in der Axilla

Die Operationen der Axilla wurden folgendermaßen unterteilt: Sentinelnode-Biopsie-Verfahren (SNB), Sentinelnode-Biopsie gefolgt von einer Axilladissektion und einer ausschließlichen Axilladissektion (AD). Die Daten für die Auswertung der axillaren Therapie lagen für 97,6% (522 von 535) der Patientinnen aus Kohorte I und für 100% der Patientinnen der zweiten Kohorte vor.

Auffällig ist die Verschiebung von einer reinen Axilladissektion zum SNB-Verfahren. Während lediglich knapp ein Viertel (24,5%) der Patientinnen in Kohorte I eine alleinige SNB erhielten, machte die alleinige SNB in Kohorte II fast die Hälfte der Axillaeingriffe aus (47,5%). Umgekehrt verhält sich die AD in beiden Kohorten. Die überwiegende Mehrheit der Frauen aus Kohorte I unterzog sich einer primären AD (56,3%), in Kohorte II erhielten primär nur noch 26,4% diese

Prozedur. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p<0,001). Insgesamt erhielten letztlich in Kohorte I 73,1% der Patientinnen eine AD, in Kohorte II 51,1% (p<0,001).

Tabelle 3: Verteilung der Operationsverfahren der Axilla der Kohorten I und II

Operations-verfahren der Axilla	Kohorte I	Kohorte II	gesamt
Sentinelnode	131 (24,5%)	246 (47,5%)	377 (35,8%)
Axilladissektion	301 (56,3%)	137 (26,4%)	438 (41,6%)
SNB und Axilla-dissektion	90 (16,8%)	128 (24,7%)	218 (20,7%)
DCIS, keine OP	13 (2,4%)	7 (1,4%)	20 (1,9%)
gesamt	535	518	1053

Um den Wert des SNB-Verfahrens zu zeigen, wurden in beiden Kohorten die Patientinnen mit einem N0-Status noch einmal separat hinsichtlich des Axillaeingriffs ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass in Kohorte I noch 48,7% der Frauen mit einer AD behandelt wurden, während dieser Anteil auf 19,6% in Kohorte II sank. Eine SNB erfuhren Patientinnen aus Kohorte I in 48,3%, in Kohorte II hingegen 78,1%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p<0,001).

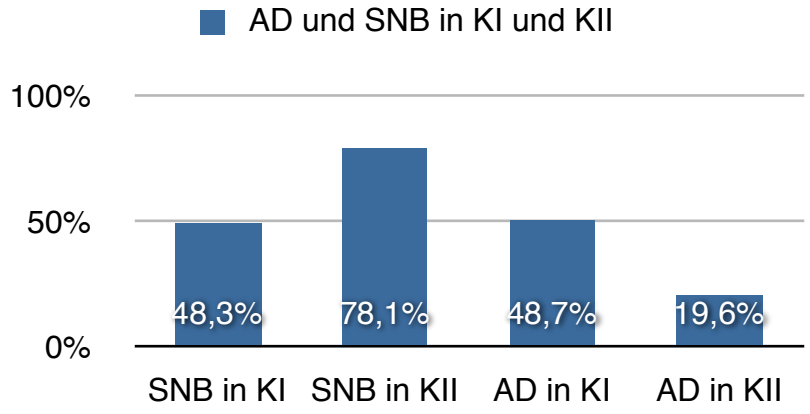


Abbildung 12: Verteilung der Axilla-Eingriffe im Stadium N0 in Kohorte I und II

Die Operationen in der Axilla wurden ähnlich den Operationsverfahren in Bezug auf das T-Stadium ausgewertet: Auch hier zeigte sich, dass vermehrt SNB-Verfahren in Kohorte II zum Einsatz kamen, während die AD-Eingriffe deutlich weniger wurden. Mit p<0,001 ist auch dieser Unterschied zwischen den Grömitzer Kohorten als statistisch signifikant anzusehen.

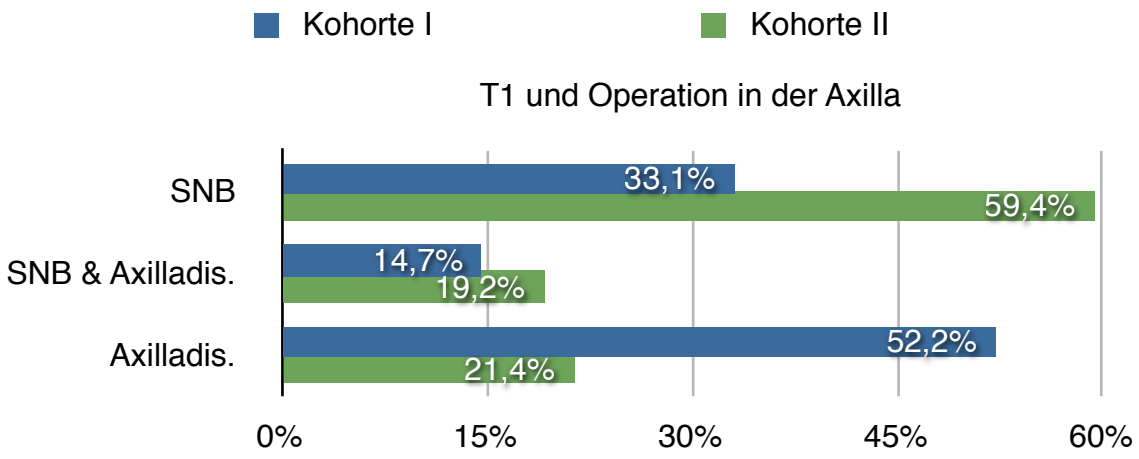


Abbildung 13: Verteilung der Operationen in der Axilla im Stadium T1 der Kohorten I und II

Bei Brustkrebspatientinnen mit einem T2-Tumor stellten sich ähnliche Ergebnisse ein. Während die SNB in Kohorte II zunahmen, wurden reine AD wesentlich seltener durchgeführt.
Auch hier zeigte sich, dass die angewandten Verfahren statistisch signifikant voneinander abwichen (p<0,001).

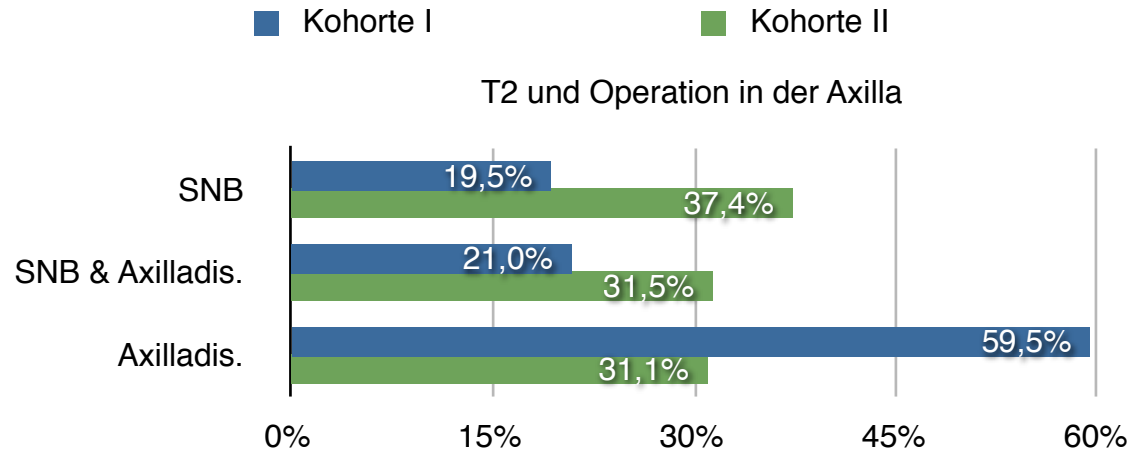


Abbildung 14: Verteilung der Operationen in der Axilla im Stadium T2 der Kohorten I und II

3.3.3. Chemotherapie

Von 535 Patientinnen der ersten Kohorte haben 482 (90,1%) eine Chemotherapie erhalten. Dabei unterzogen sich 363 Patientinnen (75,3%) dieser therapeutischen Maßnahme im Rahmen der adjuvanten Weiterbehandlung, während 115 (23,9%) die Chemotherapie neoadjuvant bekamen (keine Angaben 0,8%).

Im Vergleich dazu wurden etwas weniger Patientinnen aus Kohorte II mit einer Chemotherapie behandelt (454/518; 87,6%). Adjuvant wurde die Chemotherapie bei 323 (71,1%) Patientinnen durchgeführt, neoadjuvant wurden 131 (28,9%) therapiert. (Chemotherapie: p=0,148; adjuvante/ neoadjuvante Chemotherapie: p=0,252).

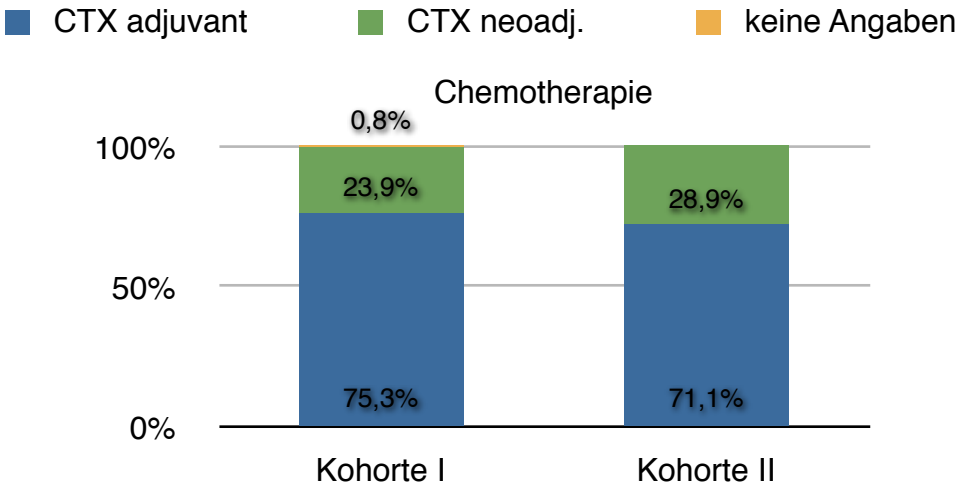


Abbildung 15: Verteilung der Chemotherapieverfahren in Kohorte I und II

In beiden Kohorten nahmen etwa 20% der Patientinnen im Rahmen ihrer Chemotherapie an Studien teil. Dabei waren in Kohorte I die GAIN-Studie mit 41, die Gepar-Quattro-Studie mit 14 und die SUCCESS-Studie mit 39 Teilnehmerinnen am häufigsten vertreten. Die Studien mit den meisten teilnehmenden Patientinnen in Kohorte II waren die Gepar-Quinto-Studie mit 29, Plan-B-Studie mit 15 und die SUCCESS C-Studie mit 23.

Eine Übersicht der angewandten Chemotherapie-Schemata zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 4: Verteilung der Chemotherapie-Schemata der Kohorten I und II

CTX-Schema	Kohorte I	Kohorte II	gesamt
keine CTX	51 (9,5%)	49 (9,5%)	100 (9,5%)
6x FEC	114 (21,3%)	69 (13,3%)	183 (17,4%)
3x FEC + 3x DOC	68 (12,7%)	78 (15,1%)	146 (13,9%)
6x TAC	57 (10,7%)	75 (14,5%)	132 (12,5%)
Studienteilnahme	102 (19,1%)	94 (18,1%)	196 (18,6%)
andere	136 (25,4%)	135 (26,1%)	271 (25,7%)
keine näheren Angaben	7 (1,3%)	4 (0,8%)	11 (1,1%)
keine Angaben	0	14 (2,6%)	14 (1,3%)
gesamt	535	518	1053

3.3.4. Radiatio

Insgesamt wurden in Kohorte I 431 von 535 Patientinnen (80,6%) im Anschluss an ihre Operationen bestrahlt. Von den Patientinnen mit BET waren es 97,9% (n=278), die mit einer Radiatio behandelt wurden.

In der zweiten Patientinnengruppe aus Grömitz wurden 423 von 518 Frauen (81,3%) postoperativ mit einer Radiatio therapiert. Nach einer BET wurden 96,6% (314 von 325) der Patientinnen bestrahlt. Der Behandlungsunterschied war mit p=0,838 nicht statistisch signifikant verschieden.

Nach einer MRM ohne Aufbau wurden in Kohorte I 71,1% und in Kohorte II 67,7% bestrahlt. Hingegen wurden bei einer Mastektomie mit Aufbau anschließend nur 39,2% in Kohorte I und 43,3% in Kohorte II mit einer Radiatio behandelt.

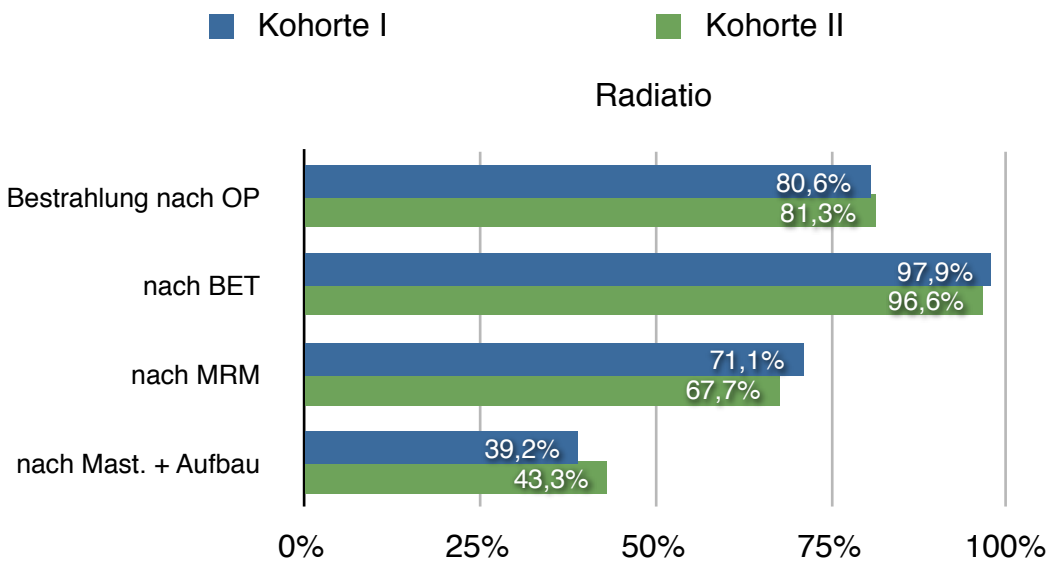


Abbildung 16: Bestrahlung nach verschiedenen Operationsverfahren in Kohorten I und II

3.3.5. Endokrine Therapie

Von den 344 Frauen der Kohorte I mit hormonrezeptorpositiven Tumoren wurden insgesamt 328 (95,3%) mit einer antihormonellen Therapie behandelt. Davon wurden 301 (87,5%) mit Tamoxifen, weitere 7,6% mit Aromataseinhibitoren behandelt (0,3% andere, 4,7% keine Therapie).

Ähnliche Ergebnisse lassen sich für die Kohorte II festhalten. 350 Patientinnen wiesen einen östrogen- und/ oder progesteronpositiven Rezeptorstatus auf, von denen 329 (94%) eine endokrine Therapie erhielten. 310 (88,6%) Frauen wurden dabei mit Tamoxifen therapiert, 4,5% der Patientinnen aus Kohorte II erhielten einen Aromataseinhibitor (0,9% andere, 6% keine Therapie) ($p=0,712$ für den Vergleich von KI und KII).

Die Auswertung einer Therapie mit GnRH-Analoga beider Gruppen ergab, dass in Kohorte I 58,7% und in Kohorte II 34,9% hormonrezeptorpositive Patientinnen mit GnRH-Analoga behandelt wurden. Die Häufigkeit der GnRH-Analoga-Behandlung war zwischen den Kohorten I und II mit $p<0,001$ statistisch signifikant unterschiedlich.

3.3.6. Antikörpertherapie

Trastuzumab kam bei 137 von 140 (97,9%) Her2neu-positiven Patientinnen der ersten Grömitzer Kohorte zum Einsatz. In Kohorte II waren 113 Patientinnen

Her2neu-positiv, von denen entsprechend 109 (96,5%) mit Trastuzumab behandelt wurden (p=0,081).

Zusammenfassung der Kapitel 3.1. bis 3.3.

Es zeigte sich zwischen den Kohorten größtenteils kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die klinischen und soziodemographischen Merkmale (s.Tabelle 5). Statistisch signifikant unterschiedlich waren die beiden Grömitzkohorten hinsichtlich des T- und N-Stadiums (p=0,005 bzw. p=0,001), der operativen Versorgung der Mamma (p<0,001), der axillaren Lymphknoten (p<0,001), der Therapie mit GnRH-Analoga (p<0,001) und des Alters (p=0,001). Aufgrund der hohen Patientinnenanzahl sind schon kleinere Abweichungen statistisch signifikant, können aber aus klinischer Sicht im Vergleich mit den altersgemischten Kollektiven vernachlässigt werden, sodass die beiden Einzelkohorten aus Grömitz für den Vergleich mit der gesamten Studienkohorte aus Nordrhein-Westfalen (DMP) zusammengefasst wurden. Dabei ergab sich ein mittleres Alter von 39,24 Jahren (SD 5,263) für die Grömitz-Patientinnen.

Tabelle 5: p-Werte des Vergleichs von Kohorte I und II

Kategorie	p-Wert	Kategorie	p- Wert
Alter	0,001	GnRH-Analoga	< 0,001
T	0,005	Operationverfahren	< 0,001
N	0,001	T1 & OP-Verfahren	0,007
G	0,131	T2 & OP-Verfahren	0,019
ER	0,408	Operation d. Axilla	< 0,001
PR	0,401	T1 & OP d. Axilla	< 0,001
Her2neu	0,079	T2 & OP d. Axilla	< 0,001
Antikörper-Th.	0,081	Chemotherapie	0,148
endokrine Th.	0,712	adj. oder neoadj. CTX	0,252
		Bestrahlung	0,383

3.4. Vergleich der Patientinnen ≤ 40 und > 40 Jahren der Grömitzer Kohorten

Die Gesamtkohorte wurde hinsichtlich des Alters in zwei neue Kohorten geteilt, um etwaige Unterschiede zwischen sehr jungen Frauen (≤ 40 Jahren) und älteren Patientinnen (> 40 Jahren) mit Brustkrebs aufzudecken. 615 Patientinnen (58,5%) waren jünger oder 40 Jahre alt, 438 Patientinnen (41,6%) waren älter als 40 Jahre.

3.4.1. Tumorstadium und Tumorbiologie - ≤ 40 und > 40 Jahren

Das T-Stadium der Mammakarzinome (p=0,73) und des Nodalstatus (p=0,931) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Altersgruppen.

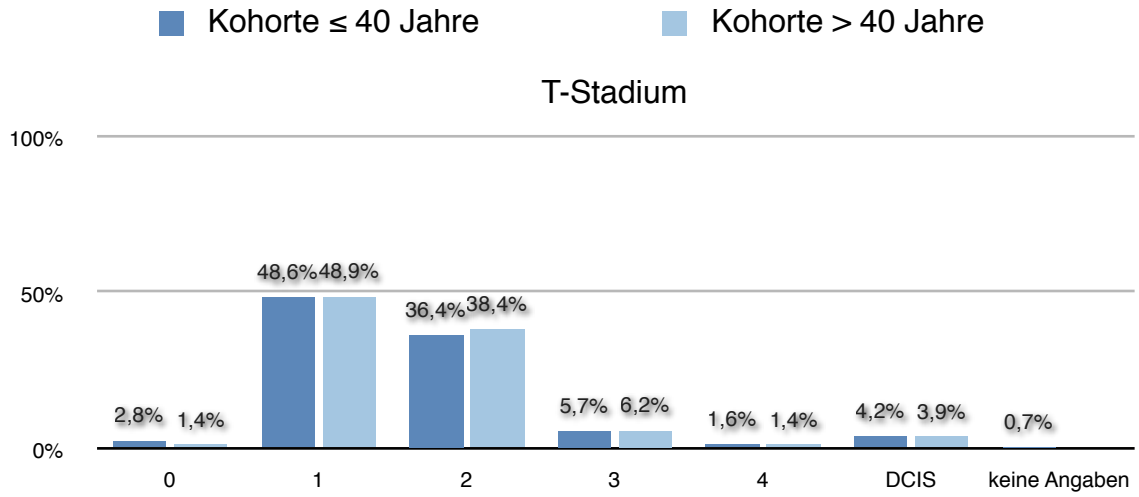


Abbildung 17: Vergleich der T-Stadien in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

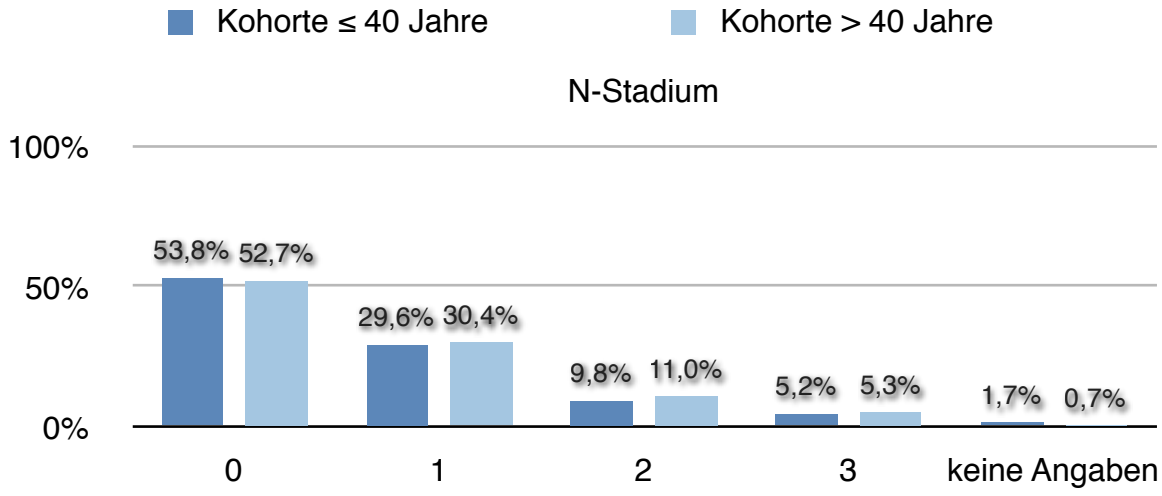


Abbildung 18: Vergleich der N-Stadien in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

Auffällig erschien der Unterschied hinsichtlich des Tumorgradings. Als hoch differenzierten Tumor (G1) wurden 4,2% (n=26) der Tumore bei Patientinnen ≤ 40 Jahren klassifiziert, hingegen waren es 6,6% (n=29) Patientinnen > 40 Jahren. Ein Grading G2 hatten 41,1% (n=253) aus der Kohorte ≤ 40 Jahre und 54,3% (n=238) aus der Kohorte > 40 Jahre. Niedrig differenzierte Tumore (G3) zeigten sich bei 51,1% der Frauen ≤ 40 Jahren und 35,6% (n=156) der Frauen > 40 Jahren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit p<0,001.

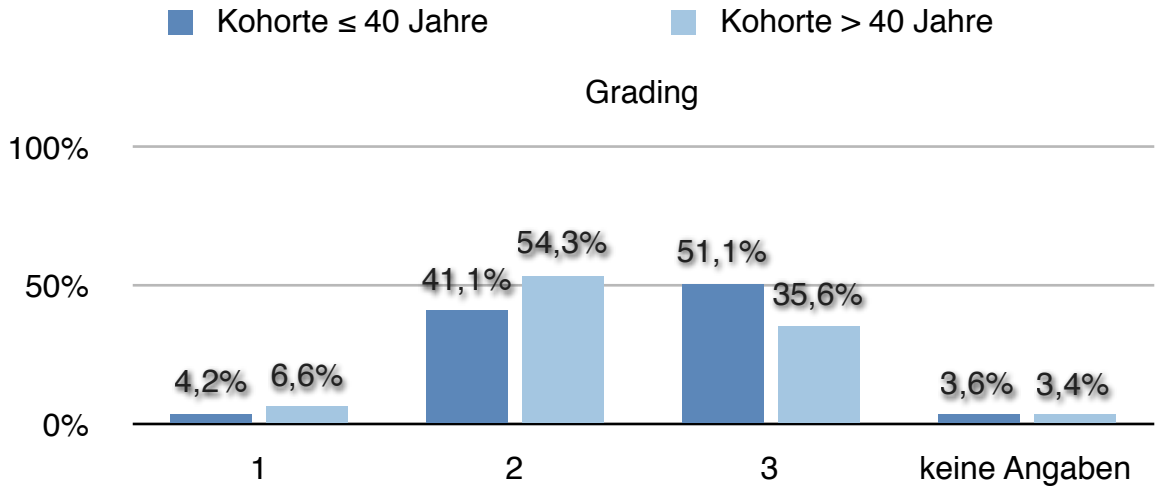


Abbildung 19: Vergleich des Tumorgradings in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

Wurde der Hormonrezeptorstatus hinsichtlich seiner Verteilung auf die Altersgruppen untersucht, so konnte festgestellt werden, dass einen positiven Rezeptorstatus 60,2% der Patientinnen unter 40 Jahren und 72,9% der Patientinnen über 40 Jahren aufwiesen. Bei einem negativen Rezeptorstatus waren 39,8% der Frauen ≤ 40 und 27,1% > 40 Jahre (p<0,001).

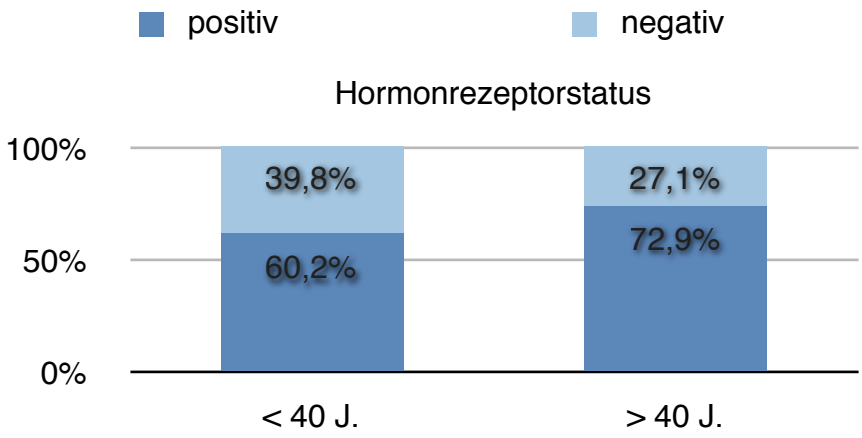


Abbildung 20: Vergleich der Altersverteilung bzgl. des Hormonrezeptorstatus

3.4.2. Durchgeführte Therapien - ≤ 40 und > 40 Jahren

Die OP-Verfahren zeigten keine signifikante Differenz bei den Patientinnen ≤ 40 und > 40 Jahre (p=0,856).

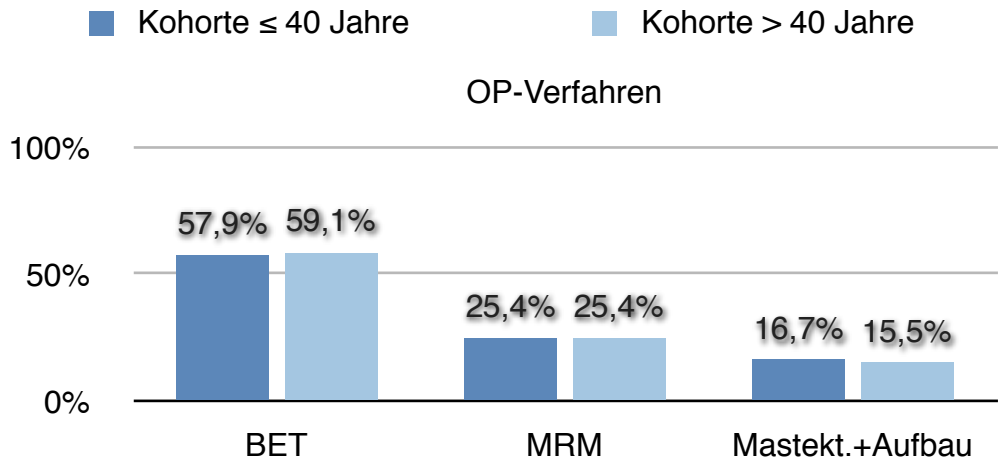


Abbildung 21: Vergleich der OP-Verfahren in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

Die Auswertung der Operationsverfahren in der Axilla ergab, dass sich junge Patientinnen ≤ 40 Jahre signifikant häufiger einer Ausräumung der Axilla unterzogen haben und seltener ein Sentinelnode-Verfahren erhielten (p<0,001).

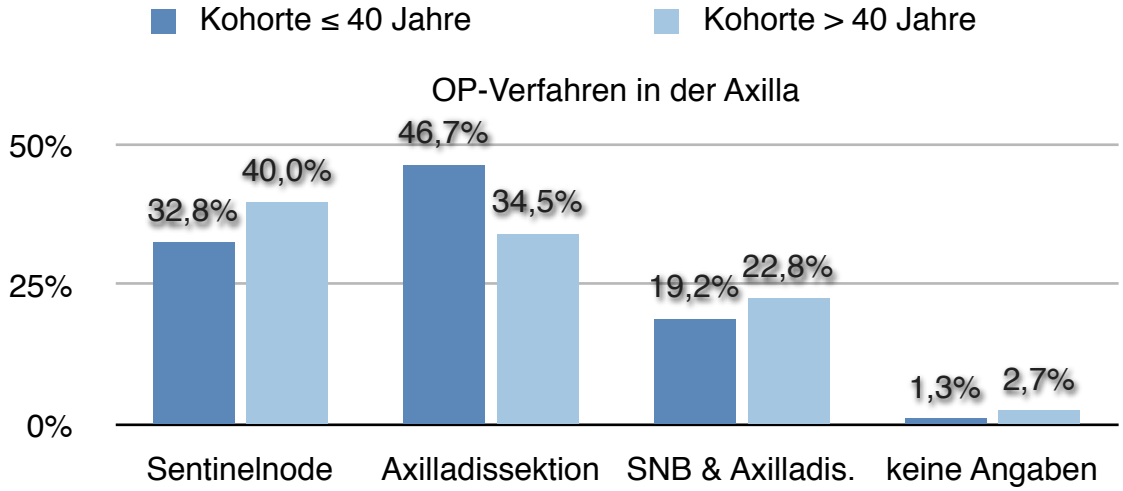


Abbildung 22: Vergleich der OP-Verfahren in der Axilla in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

Auch im Vergleich der Patientinnen mit einem N0-Status wiesen wesentlich häufiger Patientinnen ≤ 40 Jahren eine AD auf (≤ 40 Jahre 40,1% vs. > 40 Jahre 23%).

Gleichzeitig wurden die älteren Patientinnen bei N0 mit 72,3% einem SNB-Verfahren unterzogen, hingegen nur 58,6% der Patientinnen ≤ 40 Jahren.
Signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen ≤ 40 Jahren und > 40 Jahren zeigten sich im Vergleich der Durchführung einer Chemotherapie. Lediglich 6,7% (n=41) der Patientinnen ≤ 40 Jahren führten keine Chemotherapie durch, hingegen erhielten 17% (n=74) der älteren Frauen keine Chemotherapie. Entsprechend wurden 93,3% (n=574) der jungen und 83% (n=362) der älteren Brustkrebspatientinnen mit einer Chemotherapie behandelt (p<0,001).

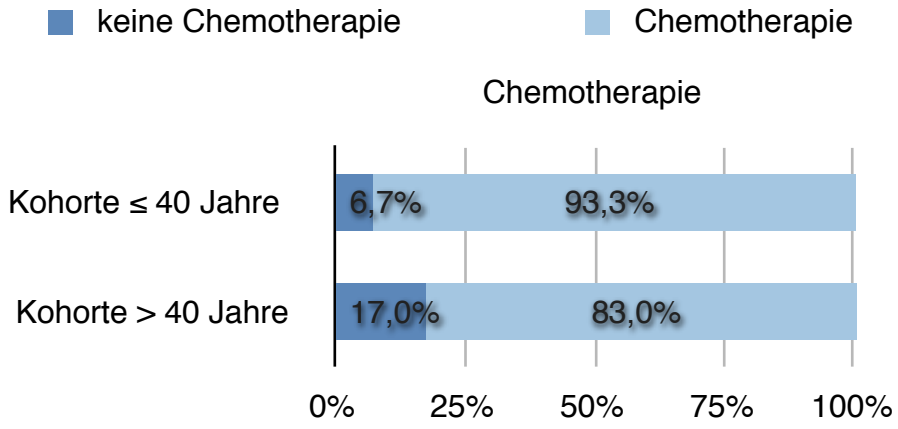


Abbildung 23: Vergleich durchgeführter Chemotherapien in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

Bei der Durchführung einer Bestrahlung der Brust konnten keine Unterschiede festgestellt (p=0,505) werden.

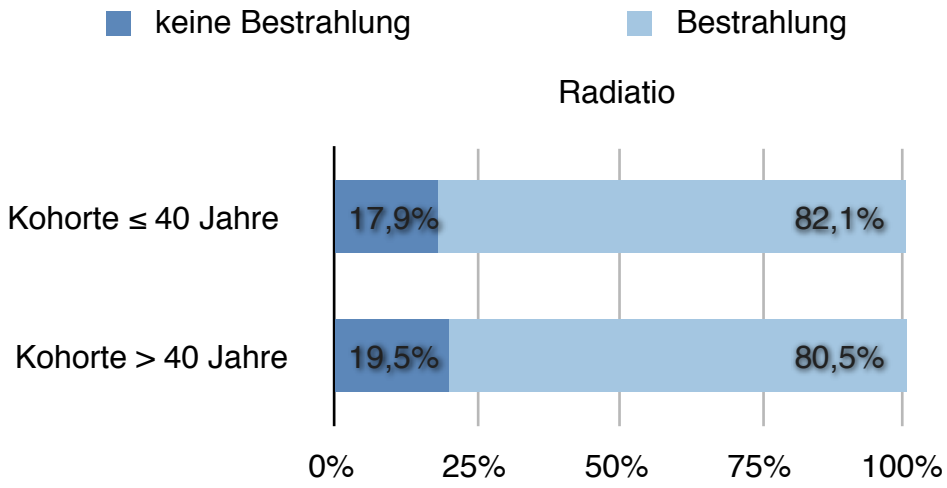


Abbildung 24: Vergleich durchgeführter Bestrahlungen in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

Von allen Frauen mit einer endokrinen Therapie waren 56,5% (n=365) der Patientinnen ≤ 40, während 43,5% > 40 Jahre alt waren. Nicht endokrin behandelt wurden insgesamt 66,1% der Patientinnen ≤ 40 und 33,9% der Patientinnen > 40. Entsprechend ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (p=0,003). In der Kohorte ≤ 40 Jahre mit einem hormonrezeptorpositiven Status wurden 95,7% antihormonell therapiert, dabei 92,1% mit Tamoxifen. In der Kohorte > 40 Jahren und mit entsprechend östrogen- bzw. progesteronpositiven Tumoren erhielten 93,6% eine endokrine Therapie, dabei zu 83,4% mit Tamoxifen.

68,5% der Frauen ≤ 40 Jahre wurden mit einem GnRH-Analogon behandelt. Hingegen wurden 22,1% der Frauen > 40 Jahren mit einem GnRH-Analogon therapiert.

Eine Therapie mit dem Antikörper Trastuzumab ergab ebenfalls eine nennenswerte Diskrepanz zwischen den beiden Alterskohorten. Bei allen Her2neu-positiven Patientinnen mit einer Antikörpertherapie waren 67,6% jünger als 40 Jahre und 32,4% über 40 Jahre (p=0,001).

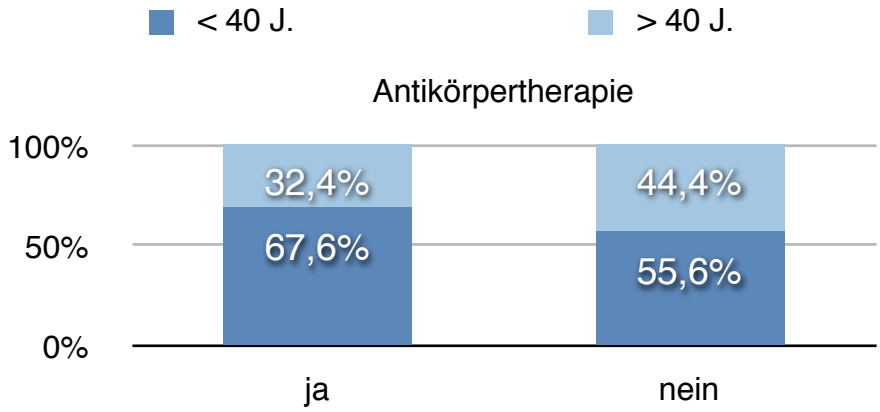


Abbildung 25: Vergleich der Antikörpertherapie in den Altersgruppen ≤ 40 und > 40 J.

3.5. Vergleich Kohorte I (ED 2002-2006) mit den Kohorten der OVIS-Studie (ED 2001-2004) und des DMP-Bericht (ED 2003-2006)

Die Daten des DMP-Berichts aus Nordrhein-Westfalen und der OVIS-Studie aus Schleswig-Holstein wurden zum Vergleich herangezogen. Damit wurden einer jungen Patientinnengruppe, die im Mittel ca. 20 Jahre jünger war, zwei altersnormalverteilten Stichproben gegenübergestellt (Durchschnittsalter der Vergleichskohorten: 38,7 Jahre Grömitz; 58,8 Jahre OVIS; 59,7 Jahre DMP). Eine statistische Signifikanz des Altersunterschieds lag sowohl im Vergleich der Grömitzkohorte mit der OVIS-Studie als auch mit der DMP-Studie vor ($p<0,001$). Ein Einzelvergleich zwischen der Kohorte II und OVIS bzw. DMP wurde aus Gründen der zeitlichen Verzerrung unterlassen.

3.5.1. Tumorstadium und Tumorbiologie - Kohorte I, OVIS und DMP

Es zeigten sich bei den jüngeren Patientinnen aus Grömitz signifikant häufiger größere Tumore und auch häufiger ein Befall der axillaren Lymphknoten. Während sowohl in der OVIS- als auch in der DMP-Studie etwas mehr als 50% der Patientinnen (53,8% OVIS, 52,3% DMP) ein T1-Stadium bei Diagnosesicherung aufwiesen, waren es 46,8% in der ersten Grömitz-Kohorte (Grömitz vs. OVIS $p=0,002$; Grömitz vs. DMP $p<0,001$). Nodalnegative Patientinnen waren in der Grömitz-Kohorte seltener anzutreffen als in den altersgemischten Kohorten (50% Grömitz, 60,3% OVIS, 65,8% DMP; Grömitz vs. OVIS $p<0,001$; Grömitz vs. DMP $p<0,001$).

Des Weiteren fielen die Progesteron- und Östrogenrezeptorempfindlichkeiten der Grömitzer Patientengruppe öfter negativ aus (35,7% zu 16,6% OVIS und 17,1% DMP; Grömitz vs. OVIS $p<0,001$; Grömitz vs. DMP $p<0,001$). Ebenso waren die Tumore häufiger schlechter differenziert (G3) als in den Vergleichskohorten (46,2% Grömitz, 29% OVIS, 28,5% DMP; Grömitz vs. OVIS $p<0,001$; Grömitz vs. DMP $p<0,001$).

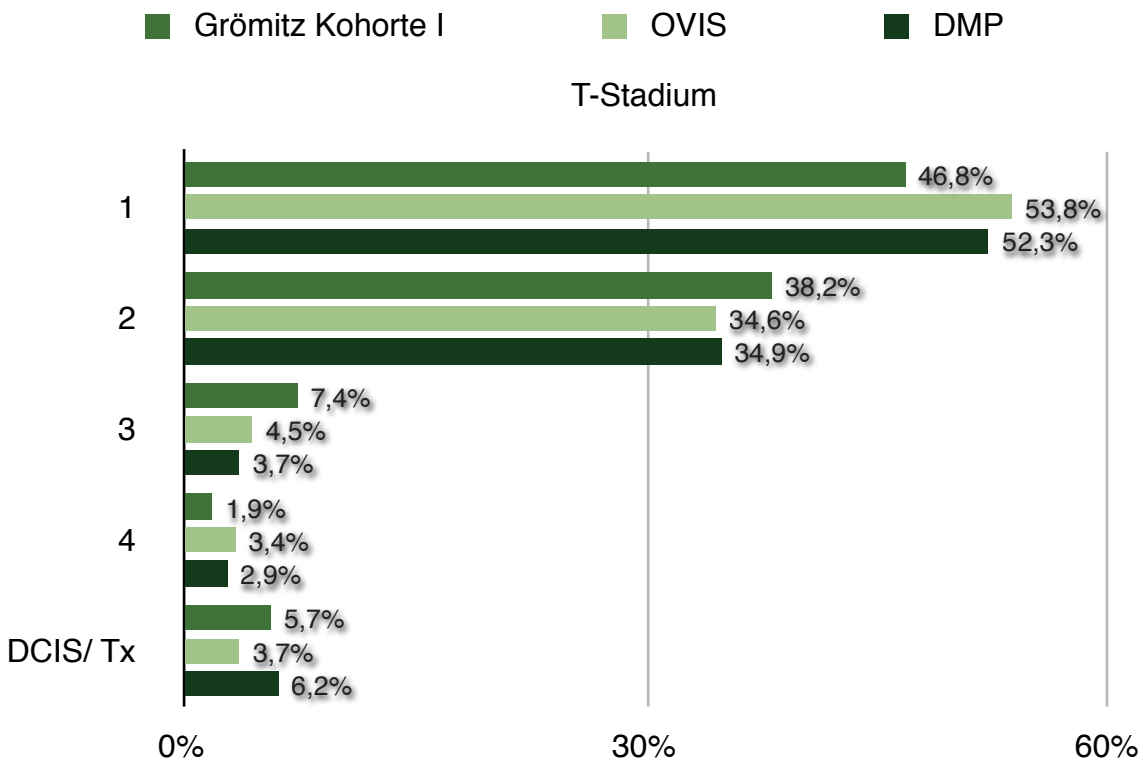


Abbildung 26: Vergleich der T-Stadien zw. Kohorte I, OVIS und DMP

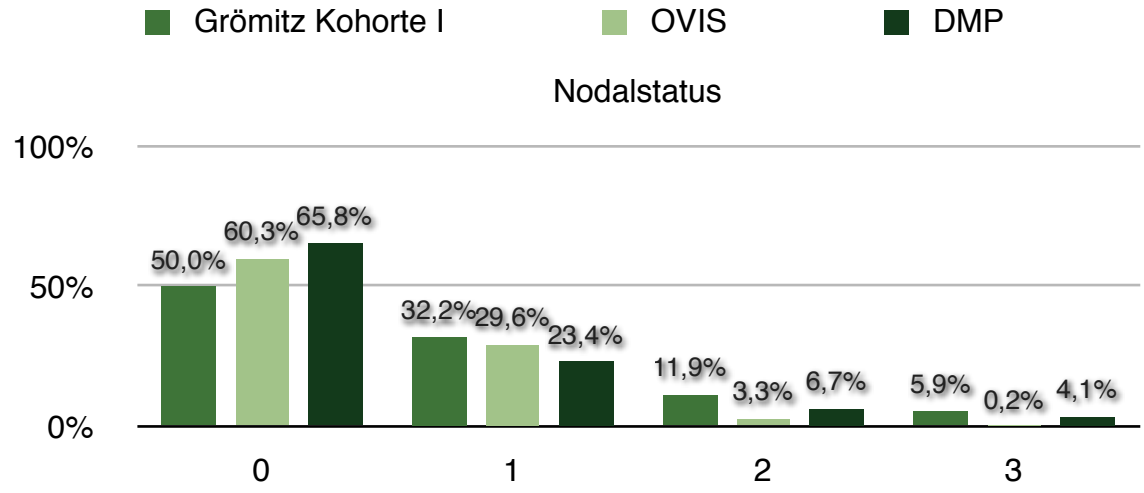


Abbildung 27: Vergleich der N-Stadien zw. Kohorte I, OVIS und DMP

Fehlende Werte OVIS: 6,6%

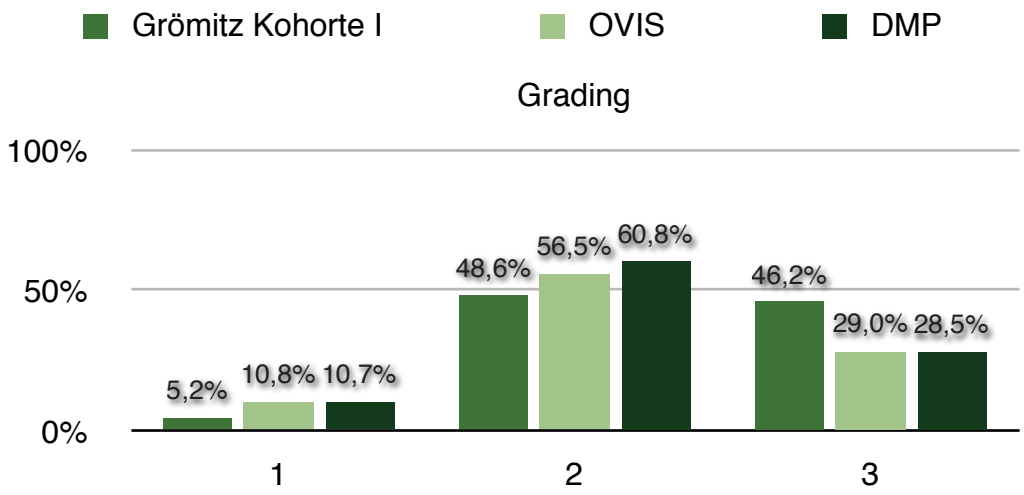


Abbildung 28: Vergleich des Tumorgradings zw. Kohorte I, OVIS und DMP
Fehlende Werte OVIS: 3,7%

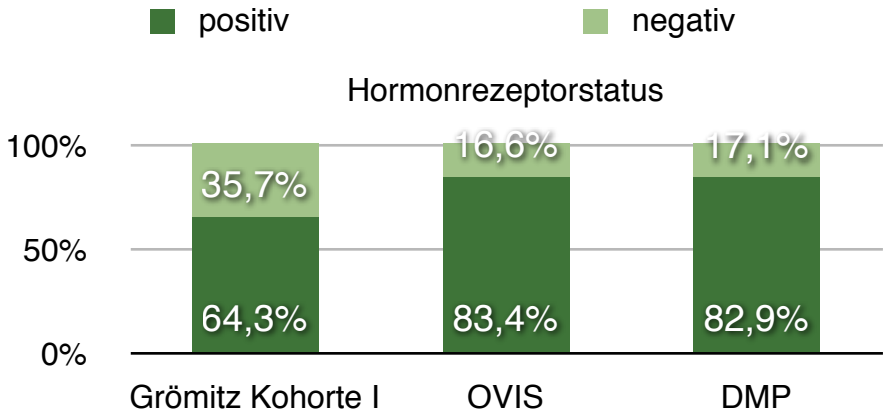


Abbildung 29: Vergleich des Hormonrezeptorstatus zw. Kohorte I, OVIS und DMP

3.5.2. Operationen - Kohorte I, OVIS und DMP

Die prozentualen Anteile der verschiedenen Operationsverfahren verteilten sich wie folgend:

Während die Patientinnen aus Grömitz in 53,1% der Fälle eine BET erhielten, waren dies in der OVIS-Studie 67,7%. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p<0,001$).

Ferner wurden die Grömitzer Patientinnen mit einem T1-Stadium zu 58,9% mit einer BET behandelt, Patientinnen der OVIS-Studie zu 81,2% und des DMP-Bericht zu 78,5% (Grömitz vs. OVIS und Grömitz vs. DMP $p<0,001$). Alle Patientinnen mit einem T1- oder T2-Stadium wurden in der Grömitzer Kohorte insgesamt zu 57,3% mit einer BET therapiert, die entsprechende Gruppe der OVIS-Studie bekam in 72,9% der Fälle eine BET. Auch hier wiesen die Ergebnisse

auf einen signifikanten Unterschied hin (p<0,001). Für den DMP-Bericht lagen hierzu keine Zahlen vor.

45,8% der Grömitz-Patientinnen, 28,9% der OVIS-Studienteilnehmerinnen und 29,1% der Brustkrebserkrankten des DMP-Berichts mussten sich einer Mastektomie unterziehen (Grömitz vs. OVIS p=0,34; Grömitz vs. DMP p=0,499). In Folge einer Mastektomie wurden bei 14,8% der jungen Grömitz-Patientinnen eine Rekonstruktion der Brust durchgeführt, vergleichend waren es im OVIS-Kollektiv 6,6% (p<0,001). (Auch hierzu lagen keine Zahlen vom DMP-Bericht vor.)

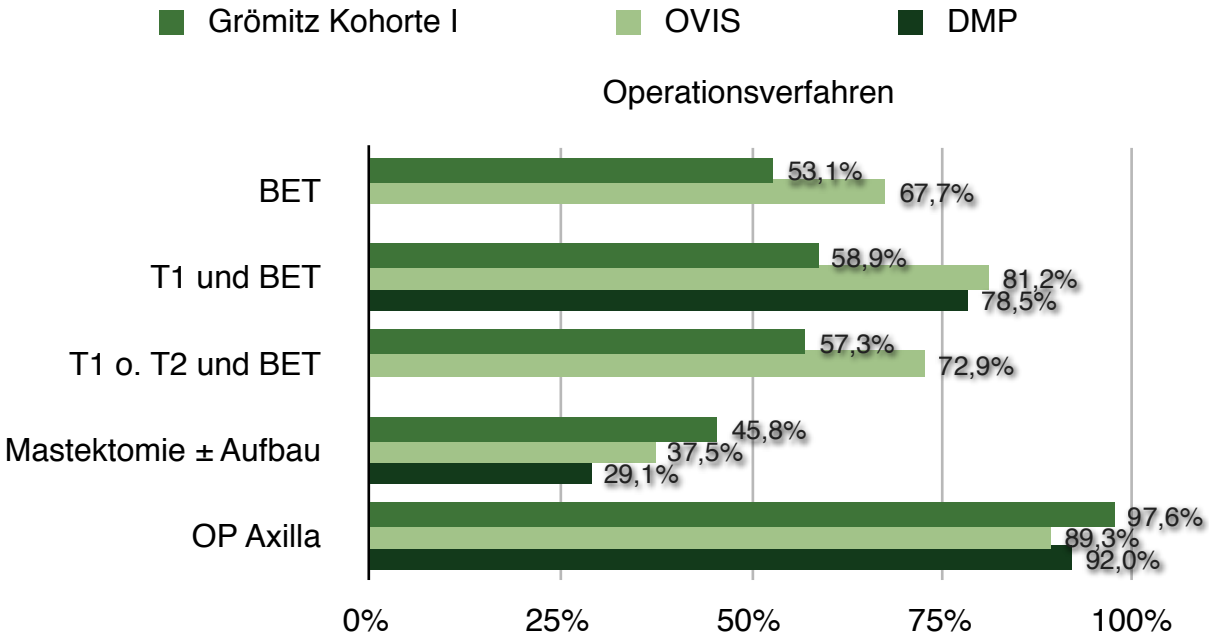


Abbildung 30: Vergleich der Operationsverfahren zw. Kohorte I, OVIS und DMP

Auch in Hinblick einer Operation der Axilla konnte ermittelt werden, dass 97,6% aller Grömitzer Patientinnen einen Eingriff erfuhren, während dies nur für 89,3% der OVIS-Teilnehmerinnen und für 92% der Erkrankten des DMP-Bericht zutraf. Sowohl im direkten Vergleich zwischen Grömitz und OVIS als auch zwischen Grömitz und DMP wurde ein signifikanter Unterschied mit je von p<0,001 ermittelt.

3.5.3. Radiatio und Chemotherapie - Kohorte I, OVIS und DMP

80,6% des Grömitzer und 84,7% der OVIS-Kohorte wurden im Anschluss an die operativen Maßnahmen bestrahlt (p=0,022). Für die Gesamtzahl der Radiationes der DMP-Gruppe lagen keine Angaben vor. Eine Bestrahlung nach einer BET erfolgte in 97,9% der Fälle bei den Grömitzer Reha-Patientinnen, in 96,4% der Fälle bei den OVIS- und in 95,7% bei den DMP-Teilnehmerinnen. Dabei fand sich

statistisch kein Unterschied zwischen der Grömitzer Kohorte und der OVIS-Studie (p=0,078), allerdings zwischen Grömitz und DMP (p=0,007).

Insgesamt haben sich 90,1% aller Grömitz-Patientinnen einer Chemotherapie unterzogen, in der OVIS-Studie waren es lediglich 58,4% (p<0,001). Der DMP-Bericht enthielt hierzu keine konkreten Zahlen. In der jungen Kohorte erhielten 98,6% der nodal-positiven Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus eine Chemotherapie. Patientinnen der OVIS-Studie bzw. des DMP-Berichts mit eben den gleichen Tumorcharakteristika hatten in 81,4% bzw. in 93,7% der Fälle eine Chemotherapie. In beiden Vergleichen errechnete sich ein signifikanter Unterschied mit p<0,001.

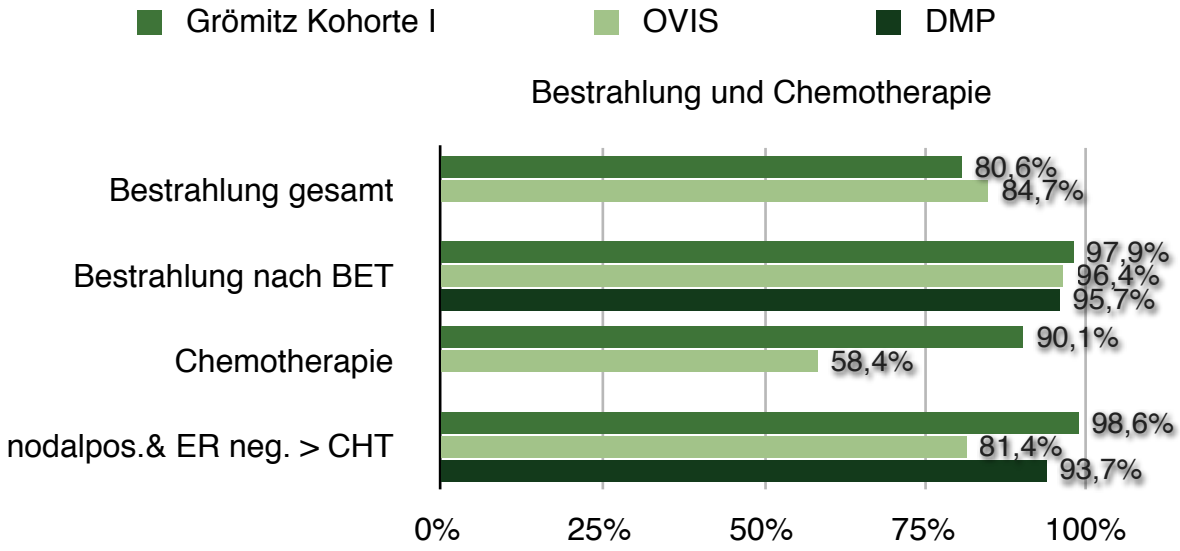


Abbildung 31: Vergleich der Chemotherapie und Bestrahlung zw. Kohorte I, OVIS und DMP

3.5.4. Endokrinen Therapie - Kohorte I, OVIS und DMP

Junge Patientinnen aus Grömitz wiesen im Vergleich zu den Patientinnen der OVIS-Studie und des DMP-Berichts folgende Zahlen auf: Die jungen Patientinnen der Kohorte I wurden zu 66% mit einer endokrinen Therapie behandelt. Waren die Patientinnen Hormonrezeptor positiv, so wurden 95,3% antihormonell therapiert. Nach der OVIS-Studie wurden in Schleswig-Holstein im altersnormalverteilten Kollektiv insgesamt 70,9% und von den Hormonrezeptor positiven Patientinnen 77,4% einer endokrinen Therapie unterzogen. Eine Gesamtzahl antihormonell behandelter Frauen gab es für die Kohorte des DMP-Berichts nicht, allerdings wurden 91,6% der dortigen Patientinnen mit einem positiven Östrogen- bzw. Progesteronstatus endokrin behandelt. Signifikante Unterschiede ergaben sich

folglich zwischen Grömitz und OVIS im Hinblick auf die endokrine Therapie, sowohl in Relation zur Gesamtkohorte (p=0,029) als auch in Abhängigkeit von einem Hormonrezeptor positiven Status (p<0,001). Ebenso wurde eine Signifikanz zwischen der Grömitzer und DMP-Kohorte ermittelt (p<0,001).

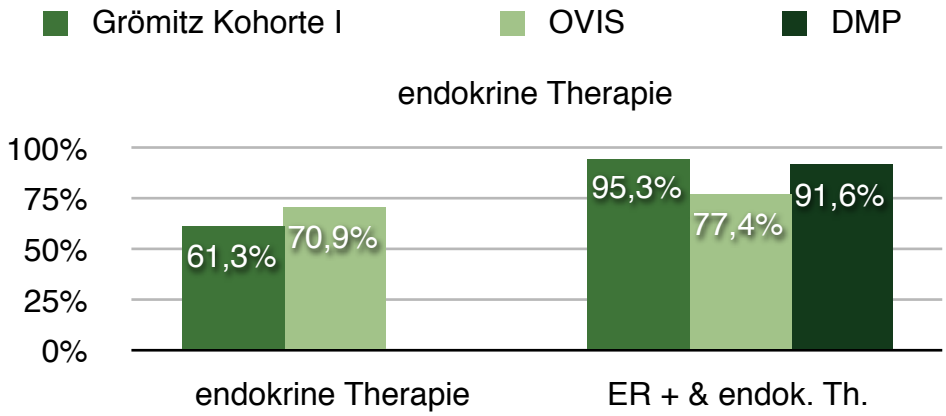


Abbildung 32: Vergleich der endokrine Therapie von Kohorte I, OVIS und DMP

3.6. Vergleich der Gesamtkohorte aus Grömitz mit der Gesamtkohorte des DMP-Berichts

Um eine bessere Abbildung der klinisch und statistisch relevanten Unterschiede zwischen den jungen Brustkrebspatientinnen aus Grömitz und einem altersgemischten Kollektiv zu erhalten, wurden die beiden Grömitzer Kohorten zu einer Gesamtkohorte zusammengefasst und den Zahlen des DMP-Berichts von 2003 bis 2010 gegenübergestellt. Dadurch vergrößerten sich die Patientenanzahl und der Zeitraum der Studienbeobachtung. Somit wurden 1053 Patientendaten der Grömitzer Gesamtkohorte einen Zeitraum von 2002 bis 2011 betreffend den 15784 Patientendaten des DMP-Berichts von 2003 bis 2010 gegenübergestellt.
Das Durchschnittsalter der Grömitzer Kohorte betrug 39,2 Jahren (SD 5,3) und lag damit knapp 20 Jahre unter dem Durchschnittsalter der altersgemischten Kohorte des DMP Berichts (60,8 ± 11,7 Jahre) (p<0,001).

3.6.1.Tumorstadium und Tumorbiologie - Gesamtkohorte Grömitz und DMP

Bei den jungen Patientinnen aus Grömitz wurde seltener ein Carcinoma in situ diagnostiziert (4,2% Grömitz vs. 8,3% DMP), aber dafür häufiger Tumore mit einem T2-Stadium (38,2% Grömitz vs. 33,9% DMP). T3- bzw. T4-Tumore waren in

beiden Kohorten seltener (T3: 6% Grömitz vs. 3,7% DMP. T4: 1,6% Grömitz vs. 2,6% DMP). Der Unterschied ist mit p<0,001 signifikant.

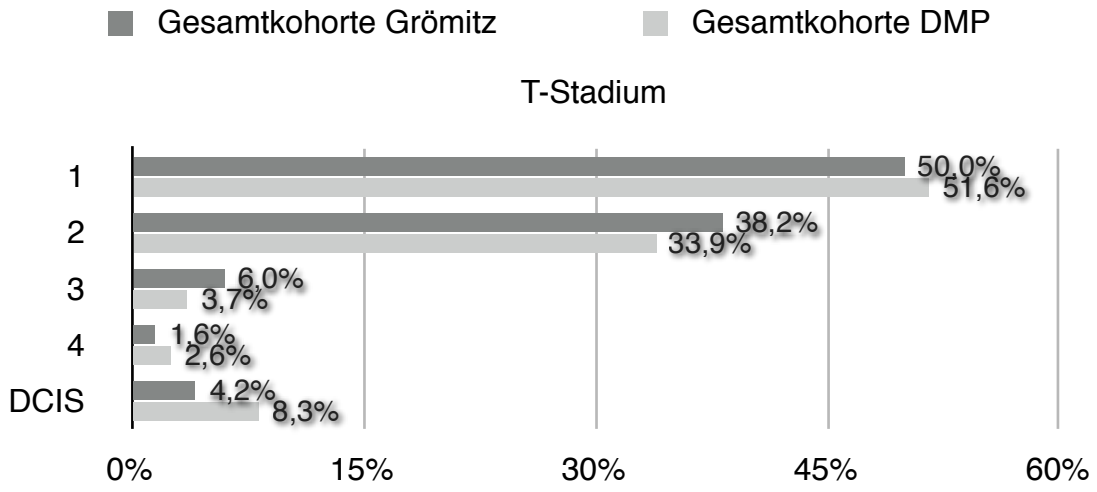


Abbildung 33: Vergleich der T-Stadien zw. Grömitz und DMP

Keinen Lymphknotenbefall (Nodalstatus N0) wiesen nur 54% der jungen Frauen aus Grömitz auf, wo hingegen 67,4% der Patientinnen des DMP-Berichts diesen Nodalstatus bei Erstdiagnose besaßen. Dazu passend hatten wiederum mehr junge Brustkrebspatientinnen einen höheren Nodalstatus als die Patientinnen des altersgemischten Kollektivs (s. Abbildung 34). Auch hier zeigte sich eine statistische Signifikanz von p<0,001.

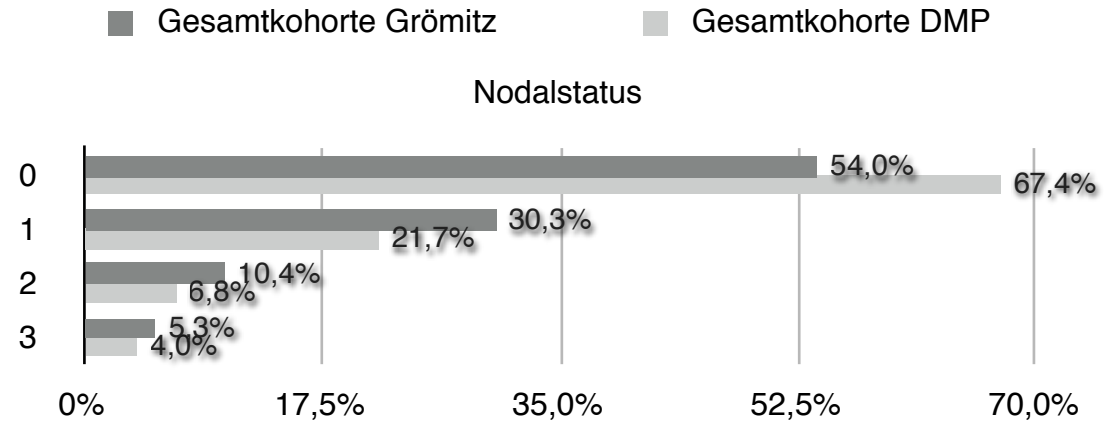


Abbildung 34: Vergleich der N-Stadien zw. Grömitz und DMP

Da ein metastasenfreier Status Voraussetzung für die Aufnahme in Grömitz war, hatten 100% der Grömitzer Patientinnen einen M0-Status. In der altersgemischten Kohorte des DMP-Berichts zeigten 97,1% der Frauen diesen Status.

Deutliche Unterschiede ergaben sich hinsichtlich des Gradings. Während 5,4% (Grömitz) bzw. 13,8% (DMP) der Frauen mit einem G1-Grading eingestuft wurden, hatten 48,3% (Grömitz) bzw. 60,3% (DMP) ein G2-Grading. 46,3% der jungen Frauen aus Grömitz und nur 25,9% der Frauen des DMP-Berichts wiesen ein G3-Grading auf. Mit p<0,001 ist dieses Ergebnis ebenfalls signifikant verschieden.

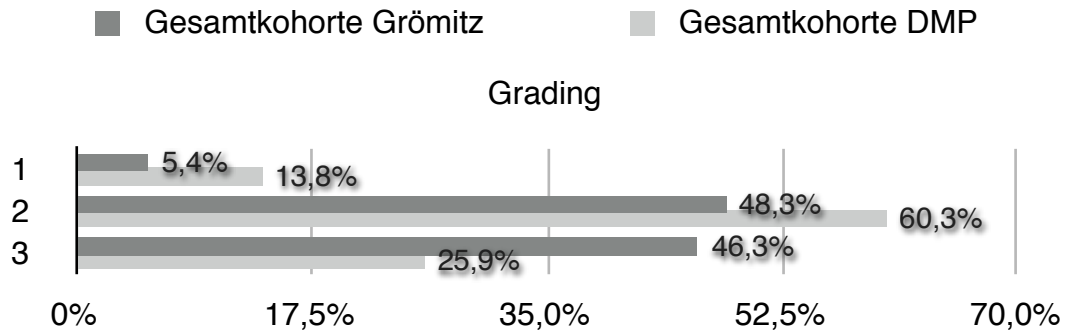


Abbildung 35: Vergleich des Tumorgradings zw. Grömitz und DMP

Die Daten zum Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus machten einen weiteren Unterschied zwischen den Kohorten deutlich: Lediglich 66,3% der jungen Brustkrebspatientinnen hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus, während bei 84,5% der altersgemischten Kohorte dieser Rezeptorstatus diagnostiziert wurde (negativer Hormonrezeptorstatus: 33,7% Grömitz vs. 15,5% DMP, p<0,001).

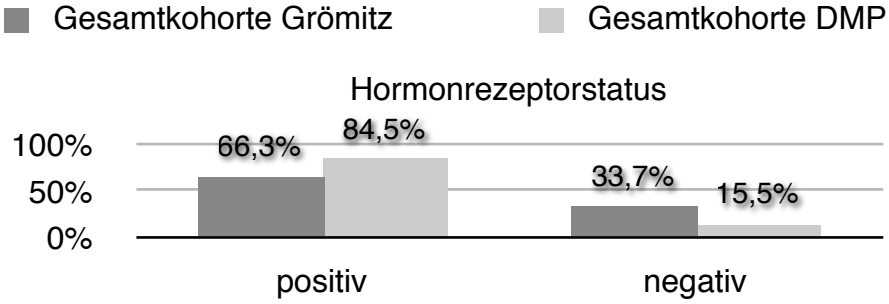


Abbildung 36: Vergleich des Hormonrezeptorstatus zw. Grömitz und DMP

3.6.2. Operationen - Gesamtkohorte Grömitz und DMP

In beiden Kohorten wurden die Patientinnen im Rahmen der operativen Versorgung mastektomiert (41,6 % Grömitz vs. 25,8% DMP; p<0,001).

Ein signifikanter Unterschied (p<0,001) zeigte sich auch bei Patientinnen eines T1-Tumor mit BET. In der Grömitzer Kohorte wurden 64,1% der Patientinnen mit T1 auf diese Weise behandelt, wo hingegen 81,7% der Patientinnen aus NRW nach T1-Diagnose operativ mit einer BET versorgt wurden.

Während 98,1% der Patientinnen aus Grömitz operative Eingriffe in der Axilla erhielten, waren es 83,9% in der DMP-Kohorte. Auch hier war dieses Ergebnis mit p<0,001 hochsignifikant verschieden.

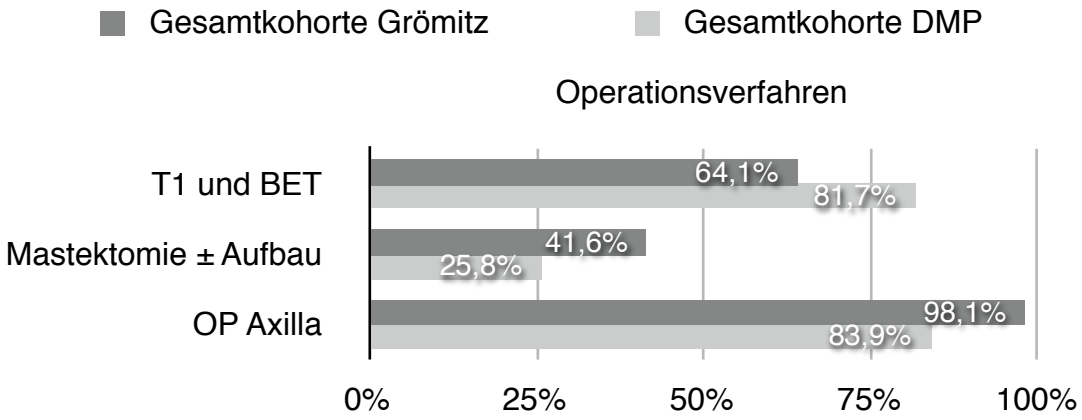


Abbildung 37: Vergleich der Operationsverfahren zw. Grömitz und DMP

3.6.3. Radiatio und Chemotherapie - Gesamtkohorte Grömitz und DMP

Die obligatorische Bestrahlung nach BET erhielten 97,2% der Frauen in der Grömitzer Kohorte. In der DMP-Kohorte waren es 89,1% (p=0,025).

Patientinnen mit einem nodalpositiven und Hormonrezeptor negativen Tumor bekamen in 97,7% der Grömitzer Fälle eine Chemotherapie. Frauen des DMP-Berichts, die ebenfalls diese Tumorbiologie aufwiesen, wurden nur in 90,0% chemotherapeutisch behandelt (p<0,001).

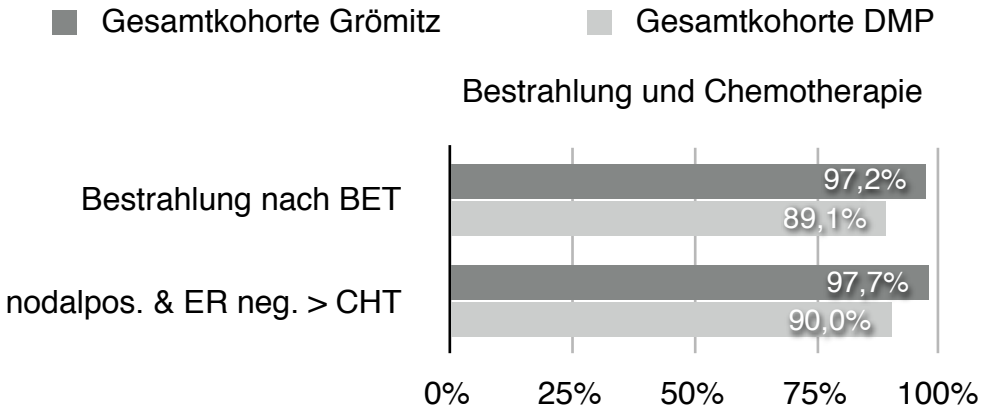


Abbildung 38: Vergleich der Bestrahlung und Chemotherapie zw. Grömitz und DMP

3.6.4. Endokrinen Therapie - Gesamtkohorte Grömitz und DMP

Bei einem Hormonrezeptor positiven Status wurden anschließend 94,2% der Grömitzer Patientinnen und 88,9% der DMP-Patientinnen mit einer endokrinen Therapie behandelt (p=0,001).

4. Diskussion

Die Dissertation wertet die Besonderheiten in Bezug auf Tumorstadium, -biologie und Therapien junger Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland aus. Um die Ergebnisse einordnen zu können, wurden die Daten der jungen Patientinnen altersgemischten Studienkollektiven (OVIS und DMP) gegenübergestellt.

4.1. Die Studienkohorten

Während im Allgemeinen aufgrund des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 64 Jahren [54] Brustkrebs als Krebs der älteren Frau wahrgenommen wird, ist die Patientinnengruppe aus Grömitz mit einem Altersdurchschnitt von 39 Jahren als außerordentlich junge Kohorte zu betrachten. Auch wenn eine statistische Signifikanz bezüglich des Parameters Alter zwischen den beiden Grömitzer Kohorten zu erkennen ist, ist diese ohne klinische Relevanz. Das junge Alter der Grömitz-Patientinnen bringt folgerichtig einige soziale und ökonomische Besonderheiten mit sich, sodass diese Kohorte trotz der relativ geringen Prävalenz in dieser Altersgruppe (34 bis 39 Jahre) von etwa 50 erkrankten Frauen auf 100.000 Einwohner [54,117] von allgemeinem und gesellschaftlichem Interesse ist (Vgl. Prävalenz der 60 bis 64 Jährigen: etwa 300 pro 100.000 Einwohner).

Ebenfalls spiegeln die Grömitzer Frauen als Mütter eine Gruppe von Brustkrebserkrankten wider, die ein etwaig erhöhtes Risiko nach Schwangerschaften und gleichzeitig eine schlechtere Prognose aufweist [10,27]. Vor allem längere Stillzeiten senken das allgemeine Brustkrebsrisiko [5]. So zeigte sich nach Fasching et al., dass gerade die Brustdrüsenveränderungen während der Schwangerschaft Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben [27]. Zudem scheint das Risiko bei Müttern mit einem ersten Kind nach dem 35. Lebensjahr sogar höher auszufallen als bei gleichaltrigen Frauen ohne Kinder [68].

Zwar ist seit Mitte der 1990er Jahre eine generell sinkende Brustkrebsmortalität festzustellen [54], allerdings ist weiterhin zu sehen, dass in der Altersgruppe unter 50 Jahren Brustkrebs die häufigste Todesursache ist. Ca. 10 % aller Sterbefälle sind hier auf Brustkrebs zurückzuführen [121]. In Anbetracht der sinkenden Mortalität und des jungen Alters gibt es mehr Langzeitüberlebende, sodass noch relevanter ist, wie und mit welchen langfristigen Folgen die Therapien verlaufen.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass die Studienkohorte aus Grömitz keiner regionalen Selektion unterlag. Wie die Auswertung der Postleitzahlen ergab (Vgl. Kap.3.1.), wurden Patientinnen aus ganz Deutschland dem Reha-Programm zugeführt, sodass keine etwaige regionale Verzerrung vorliegt, sondern von einer bundesweit repräsentativen Patientinnengruppe auszugehen ist. Unter Umständen muss berücksichtigt werden, dass die Wohnorte nur anhand der ersten Ziffer der Postleitzahl ausgewertet wurden. Aufgrund der unterschiedlich großen PLZ-Bereiche und der Bevölkerungsdichte kann nicht von einer 100%igen ausgeglichenen, aber von einer repräsentativen Verteilung ausgegangen werden. Damit können die Zahlen aus Grömitz als deutsche Kohorte für internationale Vergleiche genutzt werden.

Ebenfalls für eine gewisse Repräsentativität spricht die recht hohe Fallzahl. Anzumerken ist, dass die Begrifflichkeit und die Relevanz der Repräsentativität mit Vorsicht zu behandeln ist. Schnell, Hill und Esser führen aus, dass „die Bestimmung des notwendigen Stichprobenumfangs (...) über die Festlegung, welche Fehlergrenzen bei der Schätzung noch toleriert werden können (, erfolgt). Streuen die interessierenden Merkmale in der Grundgesamtheit stark und werden nur sehr kleine Fehler toleriert, muß dementsprechend eine große Stichprobe gezogen werden.“ [96].
Dies legt den Schluss nahe, dass nicht zwangsläufig große Fallzahlen repräsentativ sind bzw. etwas Grundsätzliches über die Güte der Stichprobe aussagen [64]. Da aber in der Regel davon ausgegangen werden kann, dass Kohorten mit 1000 bis 3000 Fällen eine sinnvolle und gut abbildende Größenordnung darstellen [95], sind die gut 1000 Datensätze aus Grömitz eine gute Datengrundlage und repräsentieren ausreichend junge Brustkrebs-patientinnen in Deutschland.

Die Objektivität der Studie wird durch das Design gewahrt. Da allein die in Grömitz verfügbaren Akten Basis der Ergebnisse sind, bestand keinerlei persönlicher Kontakt zu den Patientinnen und daraus resultierende Interessenkonflikte. Darüber hinaus wurden die Patientendaten verschlüsselt ausgewertet.
Eine Verzerrung ergibt sich aus den Aufnahmebedingungen in Grömitz (Frauen mit mindestens einem Kind unter 12 Jahren in der adjuvanten Situation) und dem Wunsch, eine Reha in Anspruch zu nehmen, die einen psychoonkologischen

Schwerpunkt hat. So könnte es sich vornehmlich um Patientinnen mit größeren und prognostisch ungünstigen Tumoren handeln, die durch stärkere Therapieerfahrung und -belastung eher zu einer Reha geschickt werden. Eine Verzerrung der Repräsentativität ergibt sich zudem aus der Tatsache, dass es sich um Mütter handelt und sich diese ausschließlich im adjuvanten Setting befinden.

Es bereitet derzeit große Schwierigkeiten, in Deutschland Studienkohorten als Vergleichskollektive mit adäquat großen Fallzahlen zu finden, da es keine einheitlichen Krebsregister gibt und die Versorgungsforschung sich noch in ihren Anfängen befindet. Die vorhandenen Daten der Krebsregister sind häufig ungenau und ungenügend, sodass detaillierte Auswertungen nicht vorgenommen werden. Insbesondere zu sehr jungen Patientinnen liegen keine repräsentativen Daten vor, sodass die untersuchte Kohorte in Grömitz eine Besonderheit darstellt.

4.2. Studienergebnisse

4.2.1. Tumorstadium: T- und N-Stadien

Bezüglich der Tumorgröße zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Patientinnen der Kohorte II wiesen im Vergleich mit der Kohorte I häufiger kleinere Tumore (T1: KI 45,8% KII 51,5%) auf. Dieses Ergebnis spiegelt sich durch p=0,005 wider. Hierbei ist davon auszugehen, dass aufgrund der hohen Patientinnenanzahl pro Kohorte schon geringfügige Differenzen einen signifikanten Unterschied ergeben und dies nicht zwingend eine klinische Konsequenz mit sich bringen muss [4,60,69]. Um zu überprüfen, ob es eine Entwicklung von Mammakarzinomen hin zu kleineren Tumorstadien gibt, folgt derzeit die Erhebung weiterer Daten von Patientinnen aus Grömitz an nachfolgenden Patientinnen. Wenn dem so ist, könnte eine Ursache hierfür sein, dass durch größere Öffentlichkeitsarbeit und prominente Erkrankte die Sensibilität und das Bewusstsein für die Früherkennung von Brustkrebs auch bei jüngeren Frauen erhöht sind. Unter Umständen haben auch bessere apparative Möglichkeiten dieses Ergebnis zur Folge.

Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen in beiden Grömitzkohorten hatten T1- bzw. T2-Tumoren. Es ist zu diskutieren, ob die Aufnahmebedingungen in der Reha-Klinik in Grömitz hierauf Auswirkungen haben. Da für die Aufnahme ein nachgewiesener cM0-Status vorausgesetzt wird, werden u.U. junge Frauen mit

fortgeschrittenen Tumorstadien nicht in diese Studie aufgenommen. Im Umkehrschluss könnte dies dazu führen, dass eine Selektion von Patientinnen mit kleineren Tumoren stattfindet. Dem aber steht der Aspekt entgegen, dass sich in anderen Studien vergleichbare Verteilungen der Tumorgröße bei jungen Brustkrebspatientinnen zeigen [11,65,84], sodass von keiner relevanten Verzerrung auszugehen ist.

Tabelle 6: Gegenüberstellung verschiedener Studien zur Tumorgröße

	Grömitz KI	**Grömitz KII**	**Kroman et al. 35-39 Jahre**	**Paluch-Shimon et al. 37-44 Jahre**	**Colleoni et al. <35 Jahren**
N	535	518	1733	94	182
T1	46%	51,50%	54,70%	47%	53,90%
T2	37,60%	36,90%	34,30%	33%	41,70%
T3	7,30%	4,40%	7,70%	15%	T3/ T4
T4	1,90%	1,20%	-	1%	4,30%

Wesentlich entscheidender ist die Tatsache, dass sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorgröße zwischen den jungen Patientinnen und den altersgemischten Kollektiven des DMP-Berichts und der OVIS-Studie (KI vs. OVIS $p=0,002$, KI vs. DMP $p<0,001$; Gesamtkohorte Grömitz vs. Gesamtkohorte DMP $p<0,001$) zeigte. Dass junge Brustkrebspatientinnen häufig größere Tumore haben als ältere Patientinnen, lässt sich an einer Vielzahl von Studien belegen [6,11,14,76,91] und widerlegt die These einer selektiven Patientinnenauswahl.

Die Gründe für tendenziell größere Tumore sind möglicherweise in einem fehlenden Zugang zu einem Screening-Programm für diese Altersgruppe und dem biologisch bedingten dichteren Brustdrüsengewebe und der damit verbundenen geringeren Detektierbarkeit zu suchen [1,61]. Der Nutzen eines Screenings bei Frauen unter 40 Jahren lässt sich bisher allerdings nicht nachweisen. Yankaskas et al. konnten bei einer groß angelegten Studie 2010 keine Empfehlung für Mammographie-Screening in dieser Altersklasse aussprechen, da die Werte für

Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiven Wert unbefriedigend ausfielen. Folgerichtig war die Zahl der erkannten Mammakarzinome sehr gering und die Rate weiterer Diagnostik zur Absicherung unklarer Befunde im Verhältnis hoch [115].

So ist derzeit der Stand der evidenzbasierten Wissenschaft dahingehend zu deuten, dass ein mammographisches Screening für Frauen unter 40 Jahren in keinem Verhältnis zu Kosten und Nutzen steht [1].

Ein möglicher weiterer Grund ist darin zu sehen, dass gynäkologische Fachärzte zunächst bei jungen Frauen kein Mammakarzinom vermuten und kleinere Herdbefunde als gutartig eingestuft werden. Daraus resultiert dann eine Diagnose- und Therapieverzögerung. Dieser Aspekt wird in der derzeit in Grömitz erhobenen Kohorte überprüft. Gleichzeitig muss auch bedacht werden, dass durch die tendenziell aggressivere und schlechtere Tumorbiologie die Tumore ein schnelleres Wachstum aufweisen und deshalb die jungen Patientinnen möglicherweise ein höheres T-Stadium aufweisen. Darüber hinaus könnte bei jungen Frauen aufgrund einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit die Diagnostik zusätzlich verzögert und erschwert sein.

Ein ähnliches Bild lässt sich für den Nodalstatus der jungen Patientinnen im Vergleich mit den älteren Brustkrebspatientinnen feststellen. Die jungen Frauen sind signifikant häufiger von befallenen Lymphknoten betroffen. Die Einordnung dieses Ergebnisses ist in Einklang mit einigen internationalen Studien zu bringen. Auch hier weisen junge Frauen vermehrt Lymphknotenmetastasen auf [32,33,116]. Mit der tendenziell ungünstigeren Tumorbiologie der jungen Patientinnen steigt zudem das Risiko für einen Lymphknotenbefall. Möglicherweise fände sich ein noch höherer Anteil an Frauen mit befallenen Lymphknoten, wenn nicht ein Ausschlusskriterium für die Aufnahme in Grömitz die fehlende Fernmetastasierung wäre.
Der signifikante Unterschied des Nodalstatus zwischen den beiden Grömitzer Kohorten ist äquivalent zum T-Stadium vorhanden, wobei auch hier aufgrund der hohen Fallzahl davon auszugehen ist, dass kleinere Differenzen eine Signifikanz mit sich bringen. Die offensichtlich große Abweichung der beiden Grömitzer

Kohorten in Bezug auf einen N0-Status (KI 48,8% vs. KII 58,1%) ist mit dieser Arbeit nicht begründend zu klären.

Sowohl das signifikant höhere T- als auch das N-Stadium der jungen Frauen im Vergleich mit älteren Brustkrebspatientinnen werden von verschiedenen internationalen Ergebnissen mehrheitlich untermauert [11,14,46,91,116]. Anderseits zeigen einige Analysen aus Italien, Asien und Saudi-Arabien z.T. keine signifikanten Abweichungen hinsichtlich der Tumorgrößen und Lymphknoten-metastasen [13,11,73,25]. Bei letzteren Studien ist die Frage zu stellen, wie die Detektierung und Rekrutierung der Patientinnen für die Studien erfolgte und inwiefern dies repräsentativ ist.

Durch mehrere Studien [6,18,33,39,65,72,76] ist belegt, dass junge Brustkrebspatientinnen eine schlechtere Prognose und höhere Brustkrebs bedingte Mortalität haben. Diese ungünstige Vorhersage für junge Frauen ist sowohl im Alter selbst [20,59,72,73] als auch in den Einflussfaktoren eines höheren T- und N-Stadiums zu suchen [78,79,102]. Inwieweit sich allerdings diese Prognosefaktoren gegenseitig bedingen oder unabhängig voneinander sind, ist weiterhin offen.

4.2.2. Tumorbiologie: Grading

Das signifikant höhere Grading im Vergleich mit den altersgemischten Kohorten lässt sich mit internationalen Ergebnissen in Übereinstimmung bringen. Sowohl Studien aus Europa und Amerika [14,39,59,65,76,91] als auch vom asiatischen Kontinent [25,26,73,84] verweisen darauf, dass junge Frauen mit einem Mammakarzinom signifikant häufiger schlecht differenzierte Tumore aufweisen.

Das Grading ist als Prognosefaktor relevant: Je höher das Grading, desto schlechter ist das Outcome [51,70,75,81,97,102].
Darüber hinaus ist eine geringe Differenzierung häufig mit höheren T- und N-Stadien, negativem Hormonrezeptorstatus und mit jungem Lebensalter sowie triple-negativen und Her2neu-positiven Tumoren verbunden [47,51,72,75]. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen aus Grömitz.

Ein Problem ist die wenig objektiv messbare Bewertung des Pathologen und damit mittelmäßige Reproduzierbarkeit des Gradings [7,50,93,104]. Die Übereinstimmungsrate des Gradings variiert je nach Studie zwischen 31% [7] und 86% [50]. Daher stellt sich die Frage, inwieweit das Grading valide ist und sichere Therapiekonsequenzen gezogen werden können.

4.2.3. Tumorbiologie: Hormonrezeptorstatus

Die signifikante Differenz der Hormonrezeptorstatusverteilung zwischen den jungen Frauen aus Grömitz und den altersgemischten Kollektiven war insofern nicht überraschend, da diese durch mehrere Studien bestätigt wird. Sowohl Kheirelseid et al. als auch Rapiti et al. zeigten, dass junge Patientinnen signifikant öfter einen negativen Östrogen- bzw. Progesteronstatus aufweisen [59,91]. Diese Erkenntnis wird in Kapitel 4.2.10. erneut aufgegriffen und unter den daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen diskutiert.

Um die pathologische Bewertung des Hormonrezeptorstatus in Deutschland zu verbessern, werden seit 2002 jährliche Ringversuche durchgeführt. Dennoch muss mit einer gewissen Anzahl von Fällen gerechnet werden, in denen der Hormonrezeptorstatus fehlerhaft beurteilt wird [49]. Die Auswertung der Ringversuche deutscher Pathologie-Institute zeigte zwar, dass sich 86% der teilnehmenden Labore bei einer geforderten Übereinstimmungsrate von über 85% bei eindeutig positiven bzw. negativen Bestimmungen in diesem Korridor befanden, allerdings bei grenzwertigem PR-Status nur noch 75% der Labore in ihren Ergebnissen übereinstimmten [110]. Möglicherweise fehlerhafte Angaben dürften sich allerdings sowohl bei den jungen als auch bei den altersgemischten Kohorten gleichermaßen auswirken.

Auf der internationalen Konferenz in St. Gallen 2009 wurde durch die Teilnehmer festgelegt, dass ein Tumor dann als östrogenpositiv zu werten ist, sobald eine Tumorzelle eine Reaktion in der pathologischen Untersuchung zeigt [41]. Zuvor lag die Grenze für einen positiven Status und damit für ein endokrines Ansprechen bei 10 % der Tumorzellen. Diese erneuerte Definition fand ihren Niederschlag auch in der S3-Leitlinie von 2012 [61]. Da sich diese Änderung in der Hormonrezeptorbewertung ab 2009 durchgesetzt hat, wäre zu erwarten, dass die beiden Kohorten aus Grömitz sich hinsichtlich der auftretenden Häufigkeit signifikant unterscheiden. Dies ließ sich aber nicht beobachten. Der Anteil

östrogenpositiver Tumore nahm von 64,3% in Kohorte I auf 67,6% in Kohorte geringfügig zu und war statistisch nicht signifikant different (p=0,408).

4.2.4. Tumorbiologie: Her2neu-Status

Die Ergebnisse des Her2neu-Status zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Grömitzer Kohorten. In beiden Kohorten wurden in rund ein Viertel der Fälle positive Tumore nachgewiesen. Damit liegt das Auftreten von Her2neu-positiver Tumore der Kohorten im zu erwartenden Bereich von 15 bis 30 % [82,88,98,99]. Die international angegebene durchschnittliche Prävalenz liegt zwischen 15 und 30%. Studien, die einen Vergleich zwischen jungen und älteren Patientinnen anstellten, wiesen zwar z.T. einen häufigeren positiven Her2neu-Status in der Gruppe der jüngeren Patientinnen nach, konnten aber teilweise keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Rezidivgeschehen, Metastasen, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben ausmachen [11,73].
Demgegenüber konnte die Forschungsgruppe um Colleoni [14] keinen signifikanten Unterschied in der Rezeptorpositivität bei Frauen <35 Jahren und zwischen 35 bis 50 Jahren feststellen. Ähnliches gilt für die Studie von Paluch-Shimon et al. [84]. Interessant wäre es daher gewesen, zwischen den Grömitzer Patientinnen und den altersgemischten Kollektiven einen Vergleich herzustellen. Leider war dies aufgrund der nicht erhobenen Daten zum Her2neu-Status in OVIS und DMP nicht möglich.

Die pathologische Analyse des Her2neu-Status wird laut S3-Leitlinie sowohl mittels IHC als auch mit ISH empfohlen. Als eindeutig Her2neu-positiv werden Tumore bewertet, die entweder einen IHC-Score von 3+ oder eine Gen-amplifikation aufweisen. Das in Deutschland vorherrschende Nachweisverfahren ist die IHC [110]. Dieser IHC-Score von 3+ ist seit 2007 als „einheitliche, intensive Membranfärbung bei über 30% der invasiven Tumorzellen“ definiert [114]. Zuvor bezog sich dieser Wert auf 10% reagierende Zellen. Da die Therapie mit Trastuzumab an einen eindeutig positiven Her2neu-Status gebunden ist, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass vor 2007 die Prävalenz von Her2neu-positiven Tumoren höher war und mehr Frauen mit Trastuzumab behandelt wurden. Tatsächlich fand sich prozentual ein Unterschied zwischen den beiden Grömitzer Kohorten hinsichtlich einer Her2neu-positiven Beurteilung (KI 26,1%, KII 21,8%), allerdings war dieser nicht signifikant.

Ähnlich wie die Fehlerquote der Hormonrezeptorbestimmung liegt diese bei der Her2neu-Auswertung bei ca. 20% [114]. Probleme zeigten sich laut Wasielewski et al. vor allem bei der Analyse von schwach positiven (2+) Her2neu-Status; nur 41% der Labore wiesen hier in Ringversuchen eine Übereinstimmung auf [110].

Abschließend zu den Rezeptoreigenschaften der Grömitzer Patientinnen sollte auf den recht hohen Anteil an triple-negativen Tumoren (ER-/PR-/HER2-) eingegangen werden. In Kohorte I wiesen 21% der Tumore für sämtlich bestimmte Rezeptoren ein negatives Ergebnis auf, in Kohorte II waren es 24,5%. Dieser Unterschied war statistisch mit p=0,018 signifikant. Gründe hierfür lassen sich nicht eruieren. Da die Bestimmungsgrenzen für Östrogen-Rezeptoren seit 2009 nach unten gesetzt wurden (s.Kap.4.2.3.), wäre eher mit einem geringeren Anteil an triple-negativen Tumoren in Kohorte II zu rechnen.

Generell wird die Inzidenz von triple-negativen Mammakarzinomen mit 10 bis 20% angegeben [8,74,87,90]. Dass gerade junge bzw. prämenopausale Frauen häufiger triple-negativ sind, ist insofern naheliegend, weil bei Patientinnen höheren Alters ein hormonpositiver Status häufiger vorkommt [72]. So legten Vona-Davis et al. Ergebnisse vor, in denen von allen Frauen mit triple-negativen Tumoren 20% unter 40 Jahren waren. Bei allen Frauen, die irgendeine Rezeptoraffinität zeigten, waren gleichzeitig nur 9,4% unter 40 Jahren [108]. Trivers et al. beobachteten, dass 34,1% der Patientinnen mit triple-negativen Tumoren zwischen 20 und 39 Jahre alt war. Im Gegensatz dazu traten in der Altersklasse 50 bis 54 Jahren gerade einmal 19,6% triple-negative Tumore auf [105]. Leider lagen aus der OVIS-Studie und dem DMP-Bericht hierzu keine Zahlen vor, sodass ein Vergleich hinsichtlich dieser Rezeptorkonstellation nicht vorgenommen werden konnte.

Der Einfluss des triple-negativen Status auf die Prognose geht nach internationalen Studien dahin, dass dieser häufiger mit höherem Grading, fortgeschrittenem Tumorstadium, familiärer Belastung und höheren Raten an Rezidiven und Mortalität einhergeht [8,12,72,90,108].

4.2.5. Operationsverfahren der Brust

Sehr eindrucksvolle Ergebnisse lassen sich sowohl für die Operationsverfahren der Brust als auch in der Axilla festhalten. Ein Wandel in der operativen Versorgung beim Mammakarzinom hat sich insofern vollzogen, als dass im dokumentierten Therapiezeitraum von 2002 bis 2011 die Eingriffe weg von der Mastektomie hin zur brusterhaltenden Therapie tendierten. Während noch in der

ersten Grömitzer Kohorte knapp 45 % der Patientinnen sich einer Mastektomie mit und ohne anschließenden Aufbau unterzogen, waren dies in der zweiten Patientinnengruppe lediglich rund 35 % ($p<0,001$). Etwa gleiche Ergebnisse ergeben sich für T1- und T2-Tumore. Nur Tumore der Größen T3 und T4 wurden folgerichtig und leitlinienkonform [61] überwiegend mit einer Mastektomie therapiert und wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Aus klinischer Sicht ist allerdings hier auffällig, dass auch bei Patientinnen mit Tumorgrößen jenseits der 5 cm auch BETs in rund 25% der Fälle durchgeführt wurden (s.Kap.3.3.1.). Eine überzeugende Begründung hierfür lässt sich nicht finden. Zu vermuten ist, dass hier einzelne individuelle Entscheidungen der Patientinnen und Brustgrößen zu diesen Ergebnissen führten. Stets zu berücksichtigen ist, dass die Gesamtzahl dieser Fälle äußerst klein war.

Die zunehmende Bedeutung der BET im Rahmen der operativen Versorgung zeigt, dass sich diese Methode in den vergangenen zehn Jahren mehr und mehr als Alternative zur Mastektomie gerade bei kleineren Tumoren auch bei jungen Brustkrebspatientinnen etabliert hat. Mehrere Studien [28,102,107] legten in den letzten drei Jahrzehnten nahe, dass eine brusterhaltende Therapie mit anschließend obligater Bestrahlung einer Mastektomie gleichwertig ist. Sowohl Veronesi et al. als auch Fisher et al. haben 2002 eine auf 20 Jahre angelegte Follow-up-Studie bei unterschiedlichen Tumorgrößen und Lymphknotenbefall vorgelegt [30,106]. Veronesi et al. kamen zu dem Ergebnis, dass es zwar eine signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven bei BETs gibt und die Rezidivwahrscheinlichkeit gerade nach fünf Jahren bei der BET kontinuierlich zunimmt, während diese bei mastektomierten Patientinnen nahezu gleich bleibt, aber es keinen Vorteil der Mastektomie hinsichtlich Metastasenbildung und Versterben gibt. Zugleich wiesen Fisher et al. nach, dass einzig eine alleinige BET ohne Bestrahlung signifikant häufiger zu Rezidiven führt, dies aber in keinster Weise zu einem schlechteren Outcome im Vergleich mit einer Mastektomie oder BET mit anschließender Radiatio führt. Kreike et al. konnte zudem nahelegen, dass Lokalrezidive gerade dann bei BETs auftreten, wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen. Diese umfassen unter anderem einen R1-Status, eine zusätzliche DCIS-Komponente sowie eine vaskuläre Invasion des Tumors und junges Alter [63] (hierzu s. auch Kap. 4.2.7.).

Voogd et al. zeigten in einem aktuellen Abstract auf, dass die Anzahl der Kontrolluntersuchungen bei jungen Brustkrebspatientinnen mit zunehmendem

zeitlichen Abstand zur Operation abnahm, während über 50% aller Rezidive in dieser Studie erst nach über 5 Jahren Follow-up-Zeit erfasst wurden. Daraus kann gefolgert werden, dass gerade bei der Nachsorge von brusterhaltend operierten Patientinnen nachgebessert werden muss [112].

Die Ergebnisse der Grömitzer Patientinnen legen die These nahe, dass sich Operateure möglicherweise bei jüngeren Patientinnen „vorsichtiger“ verhalten, indem sie eine Mastektomie durchgeführten. Die altersgemischten Kollektive der OVIS-Studie und des DMP-Berichts erhielten im Vergleich zu den Grömitzer Frauen häufiger eine BET und wurden seltener mastektomiert. Unter Umständen könnte aber auch der Nachweis einer genetischen Belastung (derzeit bekannt BRCA1/2 und RAD51C) zu einem radikaleren operativen Vorgehen mit Entfernung des gesamten Drüsenkörpers geführt haben.

4.2.6. Operationsverfahren in der Axilla

Die radikalere operative Therapie zeigte sich auch bei Eingriffen in der Axilla. Nahezu 100% der jungen Patientinnen erfuhren eine Axilla-OP. In den Vergleichskohorten aus Schleswig-Holstein und des DMP-Berichts waren dies nur knapp 90%. Die Ursachen für diese vergleichsweise konsequentere und radikalere Behandlung sind im jungen Alter und den damit verbundenen Risikofaktoren und der geringen Komorbidität zu suchen.

Hervorragend konnte an der Grömitzer Studie gezeigt werden, dass sich das Sentinelnode-Biopsieverfahren über die Jahre als Standardeingriff etablieren konnte. Die Zahl der SNB-Eingriffe hat sich im direkten Vergleich der beiden Kohorten aus Grömitz prozentual innerhalb des beobachteten Zeitraums nahezu verdoppelt. Wurden nur rund 25% in Kohorte I derart in der Axilla therapiert, waren dies in Kohorte II knapp 50%. Auch die Zahl von Patientinnen, die erst im Anschluss an eine Wächterlymphknotentestung eine Axilladissektion erhielten, stieg von 16,8% in Kohorte I auf 24,7% in Kohorte II. Folgerichtig sank die Zahl ausschließlicher Axilladissektionen von 56,3% der Fälle der ersten Patientinnengruppe auf 26,4% der Frauen aus Kohorte II.

Diese Entwicklung entspricht den Vorgaben der AGO- und S3-Leitlinien. Bis 2005 galt die SNB als mögliche Alternative, allerdings war die Axilladissektion der Standard. Ab 2006 wurden Indikationen zur SNB-Empfehlung schrittweise hinzugefügt [118,119,120]. Dieses schrittweise Vorgehen zeichnet sich auch

indirekt durch die Ergebnisse aus Grömitz ab. Frauen der Kohorte I erhielten bei einem N0-Status in 48,3% der Fälle eine SNB. Patientinnen aus der zweiten Kohorte bekamen schon in 78,1% der Fälle eine SNB bei N0. So ist es nur nachvollziehbar, dass insgesamt der Anteil an SNB bei den Grömitzer Patientinnen gestiegen und in gleicher Weise der Anteil an AD gesunken ist.

Seit 2008 wird auch in der S3-Leitlinie die SNB als Standardverfahren empfohlen [62]. Die Gleichwertigkeit zur AD hinsichtlich der geringen Lokalrezidivrate [83,101] sowie die deutlich verringerte Arm- und Schulter-Problematik nach Lymphknoten-entfernung [31] haben zur Etablierung der SNB beigetragen. Am deutlichsten lässt sich dies auch bei den Patientinnen mit einem N0-Status festmachen. Während bei nodalnegativen Patientinnen in Kohorte I noch an die 50% der Frauen eine AD erhielten, waren dies in Kohorte II nur noch 20% der Betroffenen.

Der Anteil an neoadjuvanten Chemotherapie-Behandlungen fiel in beiden Grömitzer Kohorten mit etwa 25% vergleichsweise hoch aus. Im Rahmen dieses chemotherapeutischen Settings war bis vor kurzem unklar, inwieweit und zu welchem Zeitpunkt eine SNB sinnvoll durchzuführen ist. Kühn et al. zeigten in der Sentina-Studie, dass eine SNB nur vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie qualitätsgerecht operiert werden kann [67]. Es könnte daher sein, dass Patientinnen aufgrund ihrer neoadjuvanten Chemotherapie keine SNB erhielten, obwohl sie eventuell geeignet gewesen wären und somit der Anteil an SNB sogar geringer ausfallen könnte, als zu erwarten ist.

4.2.7. Radiatio

Die meisten Patientinnen aus Grömitz wurden im Anschluss an die operativen Eingriffe bestrahlt (ca. 80% in beiden Kohorten). Es gab in dieser Hinsicht keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten I und II und Frauen ≤ 40 und > 40 Jahren. Dies zeigt, dass die Bestrahlung in der letzten Dekade in dieser Patientinnengruppe konsequent und gleichbleibend eingesetzt wurde.

Im Vergleich zu den Patientinnen der OVIS-Studie wurden allerdings die jungen Frauen signifikant häufiger bestrahlt. Zudem wurden nahezu 97% aller Grömitzer Patientinnen nach einer BET und sogar ca. 70% nach einer Mastektomie einer Radiatio unterzogen. Ebenso unterschieden sich die Gesamtkohorten aus Grömitz und des DMP-Berichts signifikant hinsichtlich einer Bestrahlung nach BET. Dies deutet darauf hin, dass auch der Behandlungsanteil der Radiatio bei jungen Frauen radikaler und konsequenter durchgeführt wird. Denn Voogd et al. stellten

fest, dass Frauen unter 35 Jahren im Vergleich mit älteren Patientinnen nach einer BET ein 9fach höheres Risiko für ein Lokalrezidiv haben [111]. Die EORTC-Studie 22881-10882 nannte ergänzend als signifikanten Risikofaktor für ein Lokalrezidiv vor allem ein junges Alter [2]. Ohne Radiatio wäre von einem signifikanten Anstieg der Lokalrezidivrate und der Mortalität auszugehen [22]. Somit sind die Ergebnisse aus Grömitz Ausdruck dieser Erkenntnisse.

Zwei Drittel der Patientinnen aus Grömitz wurden nach einer Mastektomie bestrahlt. Auf der St. Gallen Konferenz von 2011 wurde festgehalten, dass gerade Brustkrebspatientinnen mit mehr als vier befallenen Lymphknoten oder jünger als 45 Jahren mit ein bis drei befallenen Lymphknoten nach einer Mastektomie bestrahlt werden sollten [40]. Dies spiegelt das höhere Risiko für diese Gruppe wider und könnte in der Gruppe der Frauen aus Grömitz zu einem höheren Anteil an bestrahlten Patientinnen geführt haben, da hier ebenso vermehrt positive Lymphknoten detektiert wurden.
Auffällig ist, dass es einen erheblichen Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Aufbau nach einer MRM und anschließender Radiatio gab. Während annähernd 70% der Patientinnen in beiden Kohorten nach einer alleinigen MRM bestrahlt wurden, unterzogen sich nur rund 40% der Patientinnen, die einen Aufbau erhielten, einer Bestrahlung. Worauf dies zurückzuführen ist, lässt sich pauschal nicht herleiten, wird aber in Folgestudien evaluiert.
Noch zur Diskussion steht, ob gerade junge Brustkrebspatientinnen von der Bestrahlung einen Benefit haben. Wie einige Studien feststellten, profitieren von einer Radiatio und Chemotherapie durchaus junge Patientinnen [3,18,24]. Ähnliches hielt auch die EORTC-Studie fest. Hier wurde eindeutig festgestellt, dass Patientinnen unter 50 Jahren nach einer BET deutlich einen Vorteil von einer Bestrahlung mit Boost haben [2]. Darüber hinaus zeigte sich innerhalb von der EBCTCG geführten Studie zur Bestrahlung, dass das Rezidivrisiko jüngerer Frauen im Verhältnis zu älteren Frauen durch eine Radiatio nach BET am deutlichsten gesenkt werden kann [22]. Unstrittig ist insgesamt, dass durch eine Bestrahlung die Lokalrezidiv- und Mortalitätsrate sinkt [22,28,30]. Insofern ist der therapeutische Nutzen einer Radiatio für junge Patientinnen im Vergleich mit älteren Patientinnen noch größer einzuschätzen.

4.2.8. Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie der Grömitzer Patientinnen wurde sowohl in Kohorte I als auch in Kohorte II konsequent durchgeführt. Über 90% der Frauen wurden beim Vorliegen eines östrogenpositiven Rezeptorstatus entsprechend behandelt. Wie Goldhirsch et al. feststellten, wäre eine alleinige Chemotherapie bei ER+-Tumoren junger Patientinnen nicht ausreichend [44,45]. Der zusätzliche Einsatz endokriner Adjuvanzien erhöht die Rezidivfreiheit und das krankheitsfreie Überleben auch bei jungen Frauen deutlich [11,13,14,16,43,45,55,80]. Tamoxifen ist die Standardtherapie bei prämenopausalen Patientinnen [41,42,43,62]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus Grömitz, denn von allen endokrin therapierten Patientinnen bekamen in beiden Kohorten über 85% Tamoxifen. Die konsequente und erfolgreiche endokrine Therapie ist wesentlich von der Compliance und Mitarbeit jeder Patientin abhängig.

Der Anteil von Aromatase-Inhibitoren war folgerichtig gering, da der Nutzen für prämenopausale Frauen nicht erwiesen bzw. bei alleiniger Gabe kontraindiziert ist und der Anteil postmenopausaler Frauen in Grömitz sehr gering war [34,41,61]. Noch deutlicher wird die stringente Anwendung von Tamoxifen bei den Patientinnen unter 40 Jahren, von denen über 90% mit Tamoxifen behandelt wurden (s.Kap.3.4.2.).

Dass die adjuvante Therapie gerade bei jungen Frauen noch konsequenter erfolgte, ließ sich auch im Vergleich der Gesamtkohorte Grömitz mit der Gesamtkohorte DMP festhalten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Anteils behandelter Patientinnen.

Die Untersuchungen der EBCTCG-Studie wiesen unabhängig vom Alter und Menopausenstatus bei östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom eine Verbesserung der Rezidiv- und der Sterblichkeitsrate nach [21]. Demgegenüber konnten Morales et al. zwar einen Einfluss auf die Rezidivrate, allerdings nicht auf das Gesamtüberleben festmachen (mittlere Follow-up-Zeit 6,5 Jahre) [80]. Ähnliche Ergebnisse wies die „International Breast Cancer Study Group“ nach (mittlere Follow-up-Zeit 7 Jahre). Der fehlende Therapienutzen für das Gesamtüberleben wird hierbei allerdings auf den etwaig erst später einsetzenden Benefit bei ER+-Tumoren zurückgeführt [55]. Insgesamt muss hier die recht kurze Follow-up-Zeit von etwa sieben Jahren berücksichtigt werden, da sichere

Aussagen über das Gesamtüberleben sich in dieser Zeitspanne noch nicht treffen lassen.

Die derzeitige Empfehlung ist dahingehend, dass mindestens fünf Jahre eine endokrine Therapie eingesetzt werden sollte [23,61]. Daher ist Tamoxifen für prämenopausale Patientinnen ein elementarer Baustein der Behandlung, auch wenn der generelle Therapienutzen immer im Zusammenhang mit durchgeführten Chemotherapien zu sehen ist.

Die Häufigkeit des Einsatzes von GnRH-Analoga wie Goserelin zur Ovarsuppression bei ER+-Patientinnen wies zwischen Kohorte I und II einen signifikanten Unterschied auf ($p<0,001$). Während 58,7% der Frauen aus Kohorte I zusätzlich ein GnRH-Analogon verabreicht bekamen, waren es in Kohorte II nur noch 34,9% der Patientinnen. Ursachen für diese Differenz lassen sich nicht aufdecken. Die Behandlung mit GnRH-Agonisten wird Patientinnen unter 40 Jahren empfohlen. Insofern entsprechen die Zahlen aus Grömitz dieser Vorgabe, da annähernd 70% mit einem GnRH-Analogon behandelt wurden. GnRH-Analoga sind bei Frauen über 40 Jahren nicht indiziert. Warum dennoch über 20% der Grömitzer Patientinnen dieser Altersgruppe derart therapiert wurden, lässt sich nicht klären.

Mit der kombinierten Therapie von Tamoxifen und GnRH-Analogon bzw. der alleinige Gabe von Goserelin konnte u.a. gezeigt werden, dass diese mindestens ebenso effektiv ist wie eine Chemotherapie nach CMF-Schema und diese Kombination einer alleinigen Gabe von GnRH-Agonisten überlegen ist [17,56,57]. Auf den St. Gallen Konferenzen 2007, 2009 und 2011 wurde eine endokrine Therapie mit Tamoxifen mit und ohne zusätzlicher Ovarsuppression durch ein GnRH-Analogon als Standardtherapie bei hormonpositiven, jungen Brustkrebs-patientinnen festgelegt [40,41,42,52]. Gnant et al. haben innerhalb des ABCSG Trials 12 nachgewiesen, dass eine Kombinationstherapie (Goserelin mit Tamoxifen oder Anastrozole) plus Zoledronsäure eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos mit sich bringt. Allerdings handelt es sich hier um Patientinnen, die überwiegend keine Chemotherapie erhalten haben [38]. Schon 2008 wurde in Bezug auf die Metaanalyse der LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group in die S3-Leitlinie ebenfalls die Ovarsuppression für prämenopausale Patientinnen als zusätzlichen Benefit aufgenommen [15,62]. Es könnte allerdings sein, dass die Patientinnen ohne GnRH-Agonist-Therapie schon durch die

Chemotherapie die reguläre Ovarfunktion verloren haben und eine weitere Ovarsuppression damit hinfällig wird (s.u.). Der signifikante Unterschied zwischen den Grömitzer Kohorten kann damit allerdings nicht allein erklärt werden.

Dass gerade junge, prämenopausale Frauen mit einem zusätzlichen GnRH-Analogon behandelt wurden, konnte an der Gegenüberstellung der Patientinnen aus Grömitz unter und über 40 Jahren (68,5% vs. 22,1%) gezeigt werden. Wann genau und zu welchen Zweck die GnRH-Analoga gegeben wurden, lässt sich Anhand der Daten aus Grömitz nicht nachvollziehen. Möglicherweise sollte eine Ovarprotektion unter der Chemotherapie erwirkt werden, um den Frauen eine spätere Schwangerschaft zu ermöglichen [19,92]. Die bisherigen Ergebnisse der Zoro-Studie konnten diesbezüglich allerdings keinen signifikanten Vorteil durch Goserelin nachweisen [35]. Eine weitere mögliche Zielsetzung des Einsatzes von GnRH-Analoga wäre eine Verbesserung des Outcomes. Patientinnen, die unter einer Therapie eine Amenorrhoe entwickeln, zeigen in einer Untersuchung von Swain et al. ein günstigeres Outcome [103]. Ähnliche Ergebnisse konnte auch die „International Breast Cancer Study Group“ vorweisen, da sowohl mit als auch ohne Tamoxifentherapie die Amenorrhoe einen Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens mit sich brachte. Darüber hinaus wies diese Studiengruppe nach, dass sich bei Frauen unter 35 Jahren signifikant seltener eine Amenorrhoe nach einer Chemotherapie einstellte als bei älteren Patientinnen [55]. Allerdings konnte durch die Gabe von GnRH-Analoga mit dem Ziel einer Menorrhoe die Prognose nicht verbessert werden.

Eine weitere Ursache für die GnRH-Analogatherapie könnte auch darin liegen, eine Ovarialzystenbildung unter Tamoxifen zu minimieren.

4.2.9. Antikörpertherapie mit Trastuzumab

Da über 95% der jungen Frauen mit Her2neu-positivem Tumor mit Trastuzumab behandelt wurden, kann dies als Zeichen einer konsequenten Therapie und eventuell als Verbesserung des Outcomes dieser Patientinnen gewertet werden. Seit 2001 konnte innerhalb von großen, internationalen Multicenterstudien (HERA, NCCTG N9831, NSABP B-31) der signifikante Vorteil durch den Einsatz von Trastuzumab sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden [88,94]. 2008 ist die Empfehlung zur einjährigen Antikörpertherapie in die S3-Leitlinie eingegangen [62]. Insbesondere konnte auch für Frauen ≤ 40 Jahren mit Her2neu-positiven Tumoren der Einsatz

bestätigt werden: Die Rate krankheitsfreier Patientinnen nach 4 Jahren konnte durch die Gabe von Trastuzumab zur Chemotherapie von 69,2% auf 84,2% gehoben werden [86].

Der hohe Prozentsatz Her2neu-positiver und mit Trastuzumab behandelter Frauen aus Grömitz könnte auch darauf zurückzuführen sein, dass diese primär kardial gesund sind. Vor der Gabe von Trastuzumab, besonders in der Kombination mit den kardiotoxischen Anthrazyklinen, muss die Herzfunktion überprüft werden, um eine möglicherweise vorbestehende Insuffizienz durch die Medikation nicht zu verstärken. Unter der Behandlung mit Trastuzumab ist insbesondere bei Vorschädigungen mit kardialen Nebenwirkungen von etwa 4% zu rechnen [86]. Bei den jungen Patientinnen dürfte nur in Ausnahmefällen eine kardiale Vorerkrankung bestehen.

4.2.10. Chemotherapie

Die chemotherapeutische Behandlung ist vor allem bei jüngeren Brustkrebspatientinnen von großer Bedeutung und von größerem Vorteil für prämenopausalen Frauen, sogar bei ER+-Tumoren [29]. Gerade in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika: nodalpositiv, ER-negativ und triple-negativ, die vor allem für die Grömitzer Patientinnen im Vergleich mit den altersgemischten Kollektiven von OVIS und DMP zutreffen (s.Kap.3.5.1., 3.6.1. & 4.2.3.), ist die Chemotherapie essentiell für eine günstige Prognose der jungen Frauen [40,65,71,91]. Kroman et al. zeigten, dass das relative Risiko, an Brustkrebs zu versterben, durch eine ergänzende Chemotherapie bei jungen Patientinnen noch einmal deutlich gesenkt werden konnte bzw. das Risiko ohne adjuvant zytotoxische Therapie signifikant erhöht ist [65]. Die Ergebnisse der Grömitzer Kohorten spiegeln diese Relevanz wider: In beiden Kohorten enthielt das Therapiekonzept bei knapp 90% aller Patientinnen eine Chemotherapie. Dies ist ein außerordentlich hoher Anteil. Studien aus der Schweiz und Schweden stellten in vergleichbaren Altersklasse lediglich bei rund 60% der Patientinnen fest, dass diese eine Chemotherapie erhielten [33,91].

Die Empfehlung zur Chemotherapie wird auch in Abhängigkeit des Alters gegeben. Der Vergleich der Grömitzer Patientinnen unter und über 40 Lebensjahren und die Gegenüberstellung der Kohorte I mit dem OVIS-Kollektiv zeigen dies deutlich (s.Kap.3.4.2. & 3.5.3.). Dies wird auch in der Literatur

bestätigt: In den Studien von Rapiti et al. und Fredholm et al. [33,91] wurden junge Frauen im Vergleich zu älteren Patientinnen signifikant häufiger einer Chemotherapie zugeführt. Allerdings ist bei der Betrachtung zu berücksichtigen, dass die Tumorbiologie in beiden Altersgruppen eine andere ist. Colleoni et al. konnte im Vergleich zweier Altersklassen (<35 Jahren und 35 bis 50 Jahren) keinen Unterschied im Einsatz von einer Chemotherapie zwischen den Patientinnen bei östrogennegativem Status finden (ca. 90% in beiden Altersklassen). Allerdings zeigte sich bei Patientinnen mit ER+-Status, dass sich signifikant mehr jüngere Frauen einer Chemotherapie unterzogen [14]. Selbst in Anbetracht gleicher pathologischer Stadien (N+ und ER-) unterschieden sich die jungen Frauen aus Grömitz gegenüber den altersgemischten Kollektiven von OVIS und DMP signifikant (s.Kap.3.5.3.), sodass davon ausgegangen werden kann, dass das Alter zu Behandlungsbeginn die Entscheidung für eine Chemotherapie beeinflusst. Sicherlich ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass behandelnde Gynäkologen bei jungen Patientinnen im Wissen um ein höheres Rezidivrisiko und eine höhere Mortalität noch konsequenter eine Chemotherapie in die Gesamtbehandlung einschließen. Es ist allerdings nicht abschließend zu klären, ob nun das Alter als unabhängiger Faktor eine Chemotherapie wahrscheinlicher macht oder das Alter eine bestimmte Tumorbiologie bedingt und dadurch eine Chemotherapie obligat wird.

Erwartungsgemäß wurde die Chemotherapie in beiden Grömitzer Kohorten überwiegend adjuvant durchgeführt (s. Kap.3.3.3.). In Kohorte II nahm die Zahl der Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie zu und spiegelt so die Entwicklung der letzten Jahre wieder. Das neoadjuvante Setting hat zunehmend an Bedeutung gewonnen, da durch mehrere große Studien, u.a. im Rahmen des Gepar-Projekts, der Nutzen, die Vorteile und die Optimierung der Therapie dargestellt werden konnten [58,71,109]. Die Vorteile liegen vor allem in der zügigen Abschätzung der chemotherapeutischen Wirkung und der Reduktion der Tumormasse, sodass brusterhaltend operiert werden kann.
Viele der Frauen wurden in neoadjuvanten CTX-Studien (z.B. Gepar Quattro, Gepar Quinto) eingeschleust. Daten aus den USA zeigten hierzu passend, dass sehr junge und junge Patientinnen (<40 Jahren) im Vergleich mit älteren Frauen (>40 Jahren) häufiger neoadjuvant mit einer Chemotherapie therapiert wurden [72].

Die überwiegend Taxane und Anthrazykline haltigen Schemata (6x FEC/ 3x FEC und 3x Doc/ 6x TAC) machten in Kohorte I 44,7% und in Kohorte II 42,9% der angewandten Chemotherapien aus. Hinzu kommen in beiden Kohorten etwa 20% Studienteilnehmerinnen, deren Studiendesign Chemotherapien mit Taxanen und Anthrazyklinen enthielten. Somit sind mehr als die Hälfte aller Grömitzer Patientinnen mit Taxanen und/ oder Anthrazyklinen chemotherapeutisch behandelt worden. Dies weist indirekt darauf hin, dass die Patientinnen aus Grömitz tendenziell prognostisch ungünstige Tumorcharakteristika aufweisen. Zudem scheinen die zytotoxischen Therapien der Tumorbiologie entsprechend den aktuellen Erkenntnissen und Leitlinien angewendet worden zu sein [41,42,43,61,62].

Etwa 25% der Grömitzer Patientinnen erhielten andere CTX-Schemata, die nicht den o.g. Schemata entsprachen, aber überwiegend Taxan- und Antrazyklin haltig waren. Die Studie von Liedtke et al. zeigte, dass mehr als 90% der Patientinnen mit Antrazyklinen und/ oder Taxanen behandelt wurden, wobei hier nur alle Daten der adjuvanten Gabe einflossen [72].

Festzuhalten ist somit, dass die jungen Frauen aus Grömitz ein signifikant fortgeschritteneres Tumorstadium und eine ungünstige Tumorbiologie aufwiesen. Dies gipfelte in einer deutlich konsequenteren und aggressiveren Therapie im Vergleich zur Behandlung älterer Frauen. Damit ist zunächst ein Status quo der Situation von jungen Brustkrebspatientinnen in Deutschland erfasst.

Wie dies sich nun hinsichtlich der Prognose und der Lebensqualität für diese Patientinnen auswirkt, wird derzeit überprüft, um aus den bisherigen und zukünftigen Erkenntnissen die Behandlungsstrategien für junge Patientinnen zu optimieren und weiter anzupassen.

5. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau, für unter Vierzigjährige ist es die Erkrankung mit der höchsten Mortalität. Es liegt bislang keine systematische Erfassung der Erkrankung im Rahmen von Krebsregistern in Deutschland, insbesondere für jüngere Patientinnen vor.

Ziel der Arbeit war zu überprüfen, inwiefern sich die Tumor- und Therapiedaten im Zeitraum 2002 bis 2011 für junge Frauen mit Mammakarzinom verändert haben. Gleichzeitig wurden die Merkmale junger Frauen mit denen altersgemischter Kollektive verglichen, um altersspezifische Besonderheiten zu erkennen.

Als Studienkohorten wurden die Daten von 535 Patientinnen mit dem Erstdiagnosezeitraum 2002–2006 und von 518 Patientinnen mit einem Erstdiagnosezeitraum von 2008-2011 ausgewertet. Alle haben an einer Mutter-Kind-Rehamaßnahme in Grömitz teilgenommen und kamen aus ganz Deutschland. Die Angaben zum Stadium, zur Tumorbiologie und zu den Therapien wurden den Akten entnommen. Verglichen wurden zum einen die beiden Kohorten untereinander, darüber hinaus wurden diese jungen Frauen in Patientinnen ≤40 Jahre und >40 Jahre aufgeteilt und gegenübergestellt. Zusätzlich dienten als altersgemischte Vergleichskollektive Patientinnen mit Brustkrebs aus Schleswig-Holstein und aus dem DMP-Programm.

Das mittlere Alter der Frauen aus den Studienkohorten betrug 39 bzw. 40 Jahre. Es zeigten sich zwischen den Diagnosezeiträumen signifikante Differenzen bezüglich der Tumorgröße und des Nodalstatus hin zu kleineren und geringer lokal metastasierten Stadien. Im späteren Zeitraum wurden signifikant häufiger eine brusterhaltende Therapie sowie eine Sentinel-Biopsie durchgeführt. GnRH-Analoga wurden in der zweiten Kohorte signifikant seltener eingesetzt. Patientinnen ≤40 und >40 Jahre zeigten keinen signifikanten Unterschied im Tumorstadium, aber in der -biologie: Die sehr jungen Frauen wiesen signifikant häufiger ein geringes Grading, einen negativen Hormonrezeptor- und Her2-neu-Status auf. Sie wurden signifikant aggressiver in der Axilla operiert und häufiger mittels Chemotherapie und GnRH-Analoga behandelt.

Im Vergleich mit den altersgemischten Kollektiven mit einem mittleren Alter von 59 Jahren zeigten sich bei den jungen Patientinnen ein signifikant ungünstigeres

Tumorstadium (Größe und Nodalstatus) sowie Tumorbiologie (Grading, Hormonrezeptor). Damit erhielten die jüngeren Patientinnen erwartungsgemäß eine signifikant aggressivere Operation sowohl der Brust als auch der Axilla. Gleichzeitig wurden signifikant häufiger eine Chemotherapie und eine endokrine Therapie eingesetzt.

Insgesamt decken sich die Ergebnisse mit denen anderer Studiengruppen, allerdings liegen aus Deutschland keine entsprechend repräsentativen Daten vor. Einschränkend ist bei der Studie zu bemängeln, dass es sich bei den untersuchten Patientinnen ausschließlich um Mütter handelt, wodurch ein bias gegeben sein könnte. Darüber hinaus muss davon ausgegangen werden, dass nur eine bestimmte Gruppe an Patientinnen eine Mutter-Kind-Reha mit psychoonkologischem Schwerpunkt durchführt, sodass dadurch ebenfalls eine Verzerrung möglich ist.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass junge Frauen mit Brustkrebs in Deutschland signifikant anders erkranken als ältere. Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie sollte individualisiert erfolgen und diesen Besonderheiten gerecht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Kalbheim E, Koller M, König K, Kreienberg R, Kühn T, Lebeau A, Naß-Griegoleit I, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz-Wendtland R, Wagner U, Kopp I: Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. Geburtsh Frauenheilk 68: 251-261 (2008)
2. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, Hart G, Bartelink H: Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. Radiother Oncology 82: 265-271 (2007)
3. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 345: 1378-1387 (2001)
4. Bender R, Lange S: Was ist der p-Wert? Dtsch Med Wochenschr 132: e15-e16 (2007)
5. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer): Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 360: 187-195 (2002)
6. Bharat A, Alf RL, Gao F, Margenthaler JA: Patient and Tumor Characteristics Associated With Increased Mortality in Young Women (<= 40 years) with Breast Cancer. J Surg Oncol 100: 248-251 (2009)
7. Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I, Johansson S, Ljungberg O, Ringberg A, Ostberg G, Ferno M: Histologic grading in breast cancer: Reproducibility between seven pathologic departments. Acta Oncologica 39: 41-45 (2000)
8. Boyle P: Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. Ann Oncol 23: vi7-vi12 (2012)

9. Brenner H, Wiebelt H, Ziegler H: Die Entwicklung der Inzidenz und Prognose des Mammakarzinoms bei jungen Frauen vor dem Hintergrund von Veränderungen des Risikofaktorenprofils. Geburtsh Frauenheilk 50: 683-688 (1990)
10. Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, Urquhart A, Schedin P, and Borges VF: Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 138: 549-559 (2013)
11. Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua G, 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 woman (< 35 years) with operable breast cancer. Ann Oncol 21: 1974-1981 (2010)
12. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MCU, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC: Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 295: 2492-2502 (2006)
13. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nolé F, Martinelli G, Goldhirsch A: Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 13: 273-279 (2002)
14. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Malsonneuve P, Orlando L, Ghisini R, Viale G, Pruneri G, Veronesi P, Luini A, Intra M, Cardillo A, Torrisi R, Rocca A, Goldhirsch A: Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. Ann Oncol 17: 1497-1503 (2006)
15. 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 trails. Lancet 369: 1711-1723 (2007)
16. Davidson NE, O´Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, Abeloff MD: Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary

lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 23: 5973-5982 (2005)

17. Davidson NE: Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. J Natl Cancer USA Monogr 30: 67-71 (2001)
18. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ: Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation of Research and Treatment of Cancer studies. Eur J Cancer 42: 351-356 (2006)
19. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C, Clavarezza M, Testa D, Venturini M: Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. Ann Oncol 17: 74-78 (2006)
20. Dubsky PC, Gnant MFX, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, Agstner I, Seifert M, Sevelda P, Jakesz R: Young Age as an Independent Adverse Prognostic Factor in Premenopausal Patients with Breast Cancer. Clin Breast Cancer 3: 65-72 (2002)
21. Early Breast Cancer Trialists´ Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival: an overview of the randomised trails. Lancet 365: 1687-1717 (2005)
22. 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: 2087-2106 (2005)
23. 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: 771-784 (2011)
24. Elkhuizen PHM, van Slooten H, Clahsen PC, Hermans J, van de Velde CJH, van den Broek LCJM, van de Vijver MJ and Cooperating Investigators: High Local Recurrence Risk After Breast-Conserving Therapy in Node-Negative Premenopausal Breast Cancer Patients Is Greatly Reduced by One Course of Perioperative Chemotherapy: A European Organization for Research and

Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol 18: 1075-1083 (2000)

25. Elkum N, Dermime S, Ajarim D, Al-Zahrani A, Alsayed A, Tulbah A, Al Malik O, Alshabanah M, Ezzat A, Al-Tweigeri T: Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: The Saudi Arabia experience. BMC Cancer 7: doi:10.1186/1471-2407-8-222 (2007)
26. El Saghir NS, Seound M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, Shamseddine AI: Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. BMC Cancer 6: doi:10.1186/1471-2407-6-194 (2006)
27. Fasching P: Assessment of Breast Volume Changes During Human Pregnancy with a three-dimensional surface assessment technique within the prospective CGATE Study. (2013) persönliche Mitteilung
28. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham L, Cronin WM: Reanalysis and Results After 12 Years of Follow-Up in a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy With Lumpectomy With or Without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 333: 1456-1461 (1995)
29. Fisher B, Digman J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, Bryant J, Dimitrov NV, Abramason N, Atkins JN, Shibata H, Deschenes L, Margolese RG: Tamoxifen and Chemotherapy for Lymph Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 89: 1673-1682 (1997)
30. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N: Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Trail Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer, N Engl J Med 347: 1233-1241 (2002)
31. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Nowcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE: Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management off patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 95: 279-293 (2006)
32. Foo CS, Su D, Chong CK, Chng HC, Tay KH, Low SC, Tan SM: Breast Cancer in Young Asian Woman: Study on Survival. ANZ J Surg 75: 566-572 (2005)
33. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H: Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. PLoS ONE 4: e7695 doi:10.1371/journal.pone.0007695 (2009)

34. Gainford MC, McCready D, Cohen Z, Clemons M: The latest is the greatest? Results of a structured lecture about aromatase inhibitor use for breast cancer. Breast Cancer ResTreat 96: 203-206 (2006)
35. 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: 2334-2341 (2011)
36. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulos G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R: Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 12: 236-244 (2011)
37. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25 Brustkrebs. Berlin, 2005
38. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radisic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsky P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rücklinger E, Greil R: Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 360: 679-691 (2009)
39. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA: Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease. J Am Coll Surg 208: 341-347 (2009)
40. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ & Panel members: Strategies for subtypes- dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 22: 1736-1747 (2011)
41. Goldhirsch A. Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel members: Thresholds of therapies: highlights of the St. Gallen

International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 20: 1319-1329 (2009)

42. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel Members: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 18: 1133-1144 (2007)
43. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel Members: Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Ann Oncol 16: 1569-1583 (2005)
44. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ: Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. J Clin Oncol 21: 3357-3365 (2003)
45. 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)
46. Greer LT, Rosman M, Mylander W, Liang W, Buras RR, Chagpar AB, Edwards MJ, Tafra L: Tumor Size, Lymphovascular Invasion and Not Age as Predictive Factors for Axillary Lymph Node Metastases. Ann Surg Oncol: P105. doi 10.1245/s10434-012-2244-3 Society of Surgical Oncology, 65th Annual Cancer Symposium (2012) (Abstr.)
47. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, Martinez-Tello F, Tiltman A, Torhorst J, Grigolato P, Bettelheim R, Neville AM, Bürki K, Castiglione M, Collins J, Lindtner J, Senn HJ: Prognostic Importance of c-erbB-2 Expression in Breast Cancer. J Clin Oncol 10: 1049-1056 (1992)
48. 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)
49. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC: American

Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunhistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Clin Oncol 28: 2784-2795 (2010)

50. Harvey JM, De Klerk NH, Robbins PD, Sterrett GF: Histological grading of breast cancer: a study of reproducibility of consensus grading. The Breast 4: 297-300 (1995)
51. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M: Relationship Among Outcome, Stage of Disease and Histologic Grade for 22616 Cases of Breast Cancer. The Basis for a Prognostic Index. Cancer 68: 2142-2149 (1991)
52. Higgins MJ, Davidson NE: What is the current status of ovarian suppression/ ablation in women with premenopausal early breast cancer?. Curr Oncol Rep 11: 45-50 (2009)
53. Hirsch J: Radiumchirurgie des Brustkrebses. Dtsch Med Wochenschr 34: 1419-1421 (1927)
54. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Haberland J, Bertz J, Kraywinkel K, Wolf U: Ergebnisse nach ICD-10: 3.10. Brustdrüse der Frau C50. In: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. in Deutschland (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Aufl., 56-59, Berlin, 2010
55. International Breast Cancer Study Group: Tamoxifen After Adjuvant Chemotherapy for Premenopausal Women With Lymph Node-Positive Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trail 13-93. J Clin Oncol 24: 1332-1341 (2006)
56. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, Seifert M, Haider K, Mlineritsch B, Steindorfer P, Kwasny W, Fridrik M, Steger G, Wette V, Samonigg H: Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive Breast Cancer- Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trail 5. J. Clin Oncol 20: 4621-4627 (2002)
57. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, de Haes JC, de Matteis A, Stewart A, Eiermann W, Szakolczai I, Palmer M, Schumacher M, Geberth M, Lisboa B: Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil as Adjuvant Therapy in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol 20: 4628-4635 (2002)

58. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G: Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. J Clin Oncol 24: 1940-1949 (2006)
59. Kheirelseid EAH, Boggs JME, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ, Kerin MJ: Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study. BMC Cancer 11: doi:10.1186/1471-2407-11-383 (2011)
60. Kleist P: Wann ist ein Studienergebnis klinisch relevant? Was Masszahlen zur Beurteilung von Therapieeffekten aussagen. Schweiz Med Forum 10: 525-527 (2010)
61. Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T. In: AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. (Hrsg.): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie. Kurzversion 3.0, W. Zuckschwerdt Verlag, Germering/ München, 2012
62. Kreienberg R, Kopp I, Albert US, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henscher U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück HJ, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz KD, Souchon R, Thomsson C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T. In: Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Hrsg.): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008, W. Zuckschwerdt Verlag, Germering/ München, 2008
63. Kreike B, Hart AA, van de Velde T, Borger J, Peterse J, Peterse H, Rutgers E, Bartelink H, van de Vijver MJ: Continuing risk of ipsilateral breast relapse after Breast-conserving therapy at long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71: 1014-1021 (2008)
64. Kriz J, Lisch R: Methodenlexikon für Mediziner, Psychologen, Soziologen. 1. Aufl., 220, Psychologie Verlag Union, München - Weinheim, 1988

65. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mourdisen HT, Andersen PK, Melbye M: Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population base study. BMJ 320: 474-479 (2000)
66. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R: Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients-clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. Breast Cancer Res Treat 64: 275-286 (2000)
67. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz, 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 cohorte study. Lancet Oncol 14: 609-618 (2013)
68. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO: Transient Increase in the Risk of Breast Cancer after Giving Birth. N Engl J Med 331: 5-9 (1994)
69. Lange S: Statistisch signifikant- auch relevant für den Patienten?. Med Klin 94: 22-24 (1999)
70. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyratos F, Brunet M: Prognostic Value of Histologic Grade Nuclear Components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Cancer 64:1914-1921 (1989)
71. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzales-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 26: 1275-1281 (2008)
72. Liedtke C, Hess KR, Kran T, Rody A, Kiesel L, Hortobagyi GN, Pusztai L, Gonzalez-Angulo AM: The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 138: 591-599 (2013)
73. Love RR, Ba Duc N, Van Dinh N, Tu Quy T, Xin Y, Havighurst TC: Young Age as a Adverse Prognostic Factor in Premenopausal Women with Operable Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2: 294-298 (2002)
74. Lumachi F, Basso SMM, Marino F, Orlando R, Basso U, Chiara GB: Risk factors incidence in postmenopausal women with hormone receptor negative/ HER2 positive and triple negative breast cancer- Preliminary results. Eur J Cancer 47: 251 (2011) (Poster)

75. Lundin J, Lundin M, Holli K, Kataja V, Elomaa L, Pylkkänen L, Turpeenniemi-Hujanen T, Joensuu H: Omission of Histologie Grading From Clinical Decision Making May Result in Overuse of Adjuvant Therapies in Breast Cancer: Results From a Nationwide Study. J Clin Oncol 19: 28-36 (2001)
76. Maggard MA, O´Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY: Do Young Breast Cancer Patients Have Worse Outcomes?. J Sur Res 113: 109-113 (2003)
77. Merlo DF, Ceppi M, Filiberti R, Bocchini V, Znaor A, Gamulin M, Primic-Zakelj M, Bruzzi P, Bouchardy C, Fucic A, AIRTUM WG: Breast cancer incidence trends in European women aged 20-39 years at diagnosis. Breast Cancer Res Treat 134: 363-370 (2012)
78. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans DB, Hughes K: Predicting the Survival of Patients with Breast Carcinoma using Tumor Size. Cancer 95: 713-723 (2002)
79. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE: Prognostic Factors in Node-Negative Breast Cancer: A Review of Studies With Sample Size More Than 200 and Follow-Up More Than 5 Years. Ann Surg 235: 10-26 (2002)
80. Morales L, Canney P, Dyczka J, Rutgers E, Coleman R, Cufer T, Welnicka-Jaskiewics M, Nortier J, Bogaerts J, Therasse P, Paridaens R: Postoperative adjuvant chemotherapy followed by adjuvant tamoxifen versus nil for patients with operable breast cancer: A randomised phase III trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Group. Eur J Cancer 43: 331-340 (2007)
81. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Säve-Söderbergh J, Davis BW, Reed R, Torhorst J, Golouh R, Peterson HF, Price KN, Isley M, Rudenstam CM, Collins J, Castiglione M, Senn HJ, Goldhirsch A: Factors Predicting Treatment Responsiveness and Prognosis in Node-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol 10: 696-705 (1992)
82. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM: HER2 Amplification Ratios by Fluorescence In Situ Hybridization and Correlation with Immunohistochemistry in a Cohort of 6556 Breast Cancer Tissues. Clinical Breast Cancer 5: 63-69 (2004)
83. Palesty AJ, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB: Axillary Recurrence in Women With a Negative Sentinel Lymph Node and No Axillary Dissection in Breast Cancer. J Surg Oncol 93: 129-132 (2006)

84. Paluch-Shimon S, Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Papa MZ, Catane R, Kaufman B: Association Between Very Young Age and Adverse Characeristics of Breast Cancer at Presentation Among Israeli Woman. Am J Clin Oncol 34: 219-222 (2011)
85. Patey DH, Dyson WH: Prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 2: 7-12 (1948)
86. Perez EA, Romand EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer Jr CE, Martino S, Manounas EP, Kaufman PA, Wolmark N: Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherpy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Brast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 29: 3366-3373 (2011)
87. Perou CM, Sorile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergammenschlkov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D: Molecular portraits of human breast cancer. Nature 406: 747-752 (2000)
88. Piccart-Gebhart, 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, Sütü T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci S, Gelber RD (Herceptin Adjuvant (HERA) Trail Study Team): Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353: 1659-1672 (2005)
89. 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 6: doi: 10.1186/1471-2407-8-311 (2008)
90. Rakha EA, Ellis IO: Triple-negative/ basal-like breast cancer: review. Pathology 41: 40-47 (2009)
91. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino AP, Kurtz J, Neyround-Caspar I, Bouchardy C: Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. Eur J Cancer 41: 1446-1452 (2005)
92. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G, Rea S: Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues Added to Adjuvant Chemotherapy Protect Ovarian Function and Improve Clinical Outcomes in Young Women with Early Breast Carcinoma. Cancer 106: 514-523 (2006)

93. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C: Histological Grading of Breast Carcinomas: A Study of Interobserver Agreement. Hum Pathol 26: 873-879 (1995)
94. Romond E, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr. CE, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufmann PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353: 1673-1684 (2005)
95. Scheuch EK: Auswahlverfahren in der Sozialforschung. In: König R (Hrsg.): Handbuch der empirischen Sozialforschung. Bd. 3a, 3. Aufl., S.48ff, Ferdinand Enke Verlag, Suttgart, 1974
96. Schnell R, Hill PB, Esser E: Methoden der empirischen Sozialforschung. 2. Aufl., S. 256 ff, Oldenbourg, München 1989
97. Schumacher M, Schmoor C, Sauerbrei W, Schauer A, Ummenhofer L, Gatzemeier W, Rauschecker H: The prognostic effect of histological tumor grade in node-negative breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 25: 235-245 (1993)
98. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, Press MF: Studies of the HER-2/neu Proto-oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer. Science 244: 707-712 (1989)
99. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 344: 783-792 (2001)
100. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fischer I, Lindsay MA, Riva A, Crown J: Adjuvant Trastuzumab in Her2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 365: 1273-1283 (2011)
101. Smidt ML, Janssen CMM, Kuster DM, Bruggink EDM, Strobbe LJA: Axillary Recurrence After a Negative Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer: Incidence and Clinical Significance. Ann Surg Oncol 12: 29-33 (2005)
102. Strobl B, Janni W, Rjosk D, Bergauer F, Kriegel S, Rack B, Sommer H, Dimpfl T: Erfolge und Komplikationen der brusterhaltenden Mammakarzinomtherapie-

Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung. Geburtsh Frauenheilk 62: 155-162 (2002)

103. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, Atkins JN, Polikoff J, Vogel CG, Erban JK, Rastogi P, Livingston RB, Perez EA, Mamounas EP, Land SR, Ganz PA, Wolmark N: Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and Survival in Early Breast Cancer. N Engl J Med 362: 2053-2065 (2010)

104. Theissig F, Kunze KD, Haroske G, Meyer W: Histological grading of breast cancer: interobserver, reproducibility and prognostic significance. Path Res Pract 186: 732-736 (1990)

105. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, Eley JW: The epidemiology of triple-negative Breast Cancer, including race. Cancer Causes Control 20: 1071-1082 (2009)

106. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani l, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. N Engl J Med 347: 1227-1232 (2002)

107. Veronesi R, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clementi C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R: Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection and Radiotherapy in Patients with Small Cancer of the Breast. N Engl J Med 305: 6-11 (1981)

108. Vona-Davis C, Rose DP, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, Hobbs G: Triple-Negative Breast Cancer and Obesity in a Rural Appalachian Population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17: 3319-3324 (2008)

109. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, Da Costa S, Mehta K, Hilfrich J, Jackisch C, Gerber B, du Bois A, Huober J, Hanusch C, Konecny G, Fett W, Stickeler E, Harbeck N, Müller V, Jüni P: Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat 125: 145-156 (2011)

110. von Wasielewski R, Krusche CA, Rüschoff J, Fisseler-Eckhoff A, Kreipe H: Brustkrebstherapie in Deutschland- Qualitätssicherung in der Pathologie. Geburtsh Frauenheilk 68: 915-920 (2008)

111. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, van Tienhoven G, Andersen KW, Sylvester RJ, Joop A: Differences in Risk Facotrs for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trails. J Clin Oncol 19: 1688-1697 (2001)

112. Voogd AC, Scheepers SWM, Poortmans PMP, Luiten EJT, Nieuwenhuijzen GAP, van der Sangen MJC: Detection of local recurrence following breast-conserving treatment in young women with early breast cancer- Optimization of long-term follow-up strategies. Europ J Surg Oncol 38: 777 (2012) (Abstr.)

113. Waldmann A, Pritzkuleit R, Raspe H, Katalinic A: The OVIS study: health related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30 and -BR23 in German female patients with breast cancer from Schleswig-Holstein. Qual Life Res 16: 767-776 (2007)

114. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, Van De Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. J Clin Oncol 25: 118-145 (2007)

115. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DSM: Performance of First Mammography Examination in Women Younger Than 40 Years. J Natl Cancer Inst 102: 692-701 (2010)

116. Zolota V, Gerokosta A, Scopa CD: The relationship of tumor size, grade and lymph node status in patients with breast cancer. Archives of Hellenic Medicine 15: 170-174 (1998)

117. http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/Epidemiologie%20Mammakarzinom%202006.pdf (Tag des Zugriffs: 19.11.2012) Katalinic

118. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/oktober2006/02OperationUnterOnkologischenAspekten.pdf (Tag des Zugriffs: 16.02.2013)

119. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/juli2008/g_mamma_08_1_1_d_05_breast_cancer_surgery.pdf (Tag des Zugriffs: 16.02.2013)

120. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/oktober2012/g_mamma_10_1_1_05_bc_surgery_oncologic_aspects.pdf (Tag des Zugriffs: 16.02.2013)

121. www.gekid.de > http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Vortraege/Senologie2009_Stegmaier.pdf (Tag des Zugriffs: 03.08.2012)

122. http://www.klinik-ostseedeich.de/Rehaprojekt-gemeinsam-gesund-werden.aspx (Tag des Zugriffs: 17.07.2013)

123. http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp10.pdf (Tag des Zugriffs: 11.05.2013)

124. http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c50.pdf;jsessionid=3D085F44ED9ADB7AEABEA1112C16F4A2.2_cid298?__blob=publicationFile (Tag des Zugriffs: 27.07.2013 und 09.09.2013)

125. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_pruef_verweise?p_uid=gast&p_aid=6308365&p_fid=9508&p_ftyp=TXT&p_pspkz=D&p_sspkz=&p_wsp=&p_vtrau=4&p_hlp_nr=2&sprache=D&p_sprachkz=D&p_lfd_nr=30&p_news=&p_modus=2&p_window=&p_janein=J (Tag des Zugriffs: 27.07.2013)

126. http://www.sozialpolitik-aktuell.de/tl_files/sozialpolitik-aktuell/_Politikfelder/Finanzierung/Datensammlung/PDF-Dateien/abbII41.pdf (Tag des Zugriffs: 27.07.2013)

127. http://pathologen-luebeck.de/Service/News/Nov2002/TNM_Mamma/tnm_mamma.html (Tag des Zugriffs: 26.10.2013)

7. Anhang

7.1. TNM-Klassifikation für Brustkrebs [127]

Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden.

T0: Kein Anhalt für einen Primärtumor.

Tis: Carcinoma in Situ.

T1: Tumor maximal 2cm in Maximaldurchmesser.

T2: >2 bis 5cm.

T3: > 5cm.

T4: Infiltration der Brustwand/ Haut.

Nx: Lymphknoten können nicht beurteilt werden.

N0: keine regionären Lymphknoten-Metastasen.

N1: Metastasen in 1 bis 3 ipsilateralen axillaren Lymphknoten.

N2: Metastasen in 4 bis 9 ipsilateralen axillaren Lymphknoten.

N3: Meastasen in mehr als 9 ipsilateralen axillaren Lymphknoten oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.

Mx: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.

M0: keine Fernmetastasen.

M1: Fernmetastasen.

7.2. Ethikvotum

Im Focus das Leben
Universität zu Lübeck
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
Ihr

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)

8. Danksagung

Omne initium difficile est - Aller Anfang ist schwer. Aber nicht nur der Anfang, sondern auch die Fortführung und Vollendung eines kleinen „Opus magnum“.

Somit danke ich zunächst PD Dr. Dorothea Fischer, die mich als Doktorandin sofort unter ihre „Fittiche“ nahm. Sie begeisterte mich für die Thematik, begleitete mich bei jedem Schritt der Doktorarbeit, gab anregende Impulse und stand immer als Ansprechpartner zur Verfügung.

Darüber hinaus möchte ich Dr. Annika Waldmann vom Institut für Klinische Epidemiologie danken, die mich mit viel Geduld bei der statistischen Auswertung unterstützte.

Auch möchte ich der Klinikleitung der Grömitzer Rehabilitationseinrichtung „Ostseedeich“, allen voran Beate Job, dafür danken, dass sie die Studie genehmigt und die Patientenakten zur Verfügung gestellt hat. Ebenso gilt den Patientinnen mein Dank, die ihr Einverständnis zur Erhebung ihrer Krankheitsdaten erteilt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meine Studienkollegin und Freundin Marianne Hedderich erwähnen. Ihr ist es schlussendlich zu verdanken, dass ich an diese Doktorarbeit gelangt bin. Über den gesamten Zeitraum bildeten wir ein gutes Gespann.

Gratias ago!

9. Lebenslauf



Alessa Heinrichs, geboren am 05.01.1989

Hochschulstudium

2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
2010 Physikum

Praktische Erfahrungen

2011 Famulatur in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH Lübeck
2011 Famulatur im Institut für Rechtsmedizin Hamburg
2012 Wahlfach in der Anästhesiologie in der Asklepios Klinik Wandsbek
2012 Famulatur in der Radiologie Elmshorn
2012 Famulatur in Chernowitz, Ukraine im Bereich Anästhesie und Chirurgie
2013 Famulatur in der HNO-Praxis Knop und Kolb in Hamburg
2013 1.Tertial des Praktischen Jahres im katholischen Marienkrankenhaus Hamburg - Chirurgie

Publikationen

- 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: 489-493 (2012)
- Banz-Jansen C, Heinrichs A, Hedderich M, Waldmann A, Wedel B, Mebes I, Diedrich K, Rody A, Fischer D: Are there changes in charateristics and therapy of young patients with early-onset breast cancer in Germany over the last decade?. Arch Gynecol Obstet 288: 379-383 (2013)
- 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)
- Fischer D; Thill M, Dittmer C: Veränderte Versorgung prämenopausaler Patientinnen mit Mammakarzinom 2002-2010. XXII. Akademische Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Halle (Saale) (2011)
- Fischer D, Hedderich M, Heinrichs A, Thill M, Dittmer C, Wedel B, Banz C: Quality of Care for Premenopausal Patients with Early-Onset Breast Cancer in Germany. Deutscher Krebskongress, Berlin (2012)
- Fischer D, Hedderich M, Heinrichs A, Thill M, Mebes I, Wedel B, Waldmann A, Becker S, Banz-Jansen C: Erkrankung und Therapie(-qualität) junger Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland 2002–2011. 32. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden (2012)
- Fischer D, Hedderich M, Heinrichs A, Baumann K, Wedel B, Waldmann A, Banz-Jansen C: Versorgungsqualität junger Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland 2002–2011. Combat-meeting, München (2012)
- Hedderich M, Heinrichs A, Waldmann A, Fischer D: Brustkrebs junger Frauen in Deutschland. Tagung im Fokus das Leben, Lübeck (2012)

10. Erklärungen

Ich versichere hiermit, dass ich, Alessa Heinrichs, geb. 05.01.1989 in Emden, die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Das Mammakarzinom der jungen Frau in Deutschland - Besonderheiten in Tumorbiologie und Therapie“ selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen und Hilfsmittel benutzt habe.
Ich erkläre hiermit desweiteren, dass ich weder vorher noch gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe. Ferner habe ich mich bisher keinem Promotionsverfahren unterzogen.

Lübeck, am