

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Tumorbiologie und Therapie des primären Mammakarzinoms – Einfluss der
Therapiezeiträume bei Patientinnen bis 35 Jahren und zwischen 50 und 69 Jahren**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Julia Schreiber

aus Haldensleben

Magdeburg 2023

Bibliographische Beschreibung:

Schreiber, Julia:

Tumorbiologie und Therapie des primären Mammakarzinoms – Einfluss der Therapiezeiträume bei Patientinnen bis 35 Jahren und zwischen 50 und 69 Jahren. – 2023. – 98 Bl., 15 Abb., 26 Tab.

Kurzreferat

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau in Deutschland. Obwohl das mittlere Erkrankungsalter bei 64,4 Jahren liegt, ist die Neuerkrankungsrate von sehr jungen Mammakarzinompatientinnen steigend. In der vorliegenden Studie wurden anhand von Daten des Magdeburger Krebsregisters Mammakarzinomerkrankungen bei Frauen unter 35 Jahren sowie bei Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren analysiert und Entwicklungen in der Tumorcharakteristik, der Therapie und im rezidivfreien- und Gesamtüberleben in einem Zeitraum von 2000 bis 2015 herausgestellt. Dabei wurden zwei Beobachtungszeiträume miteinander verglichen. Diese erstreckten sich von 2000 - 2007 und von 2008 - 2015. Besonders in der Gruppe der älteren Patientinnen ergaben sich Veränderungen in der Tumorbiologie. Der Anteil prognostisch günstigerer Tumorsubtypen, wie Luminal A Tumoren, nahm deutlich zu (30,6 % vs. 36,2 % bzw. 47,1 % vs. 64,2 %). Im zweiten Beobachtungszeitraum wurden häufiger hormonrezeptorpositive, nodal-negative, HER2-negative und gut differenzierte Tumoren beobachtet. Die chirurgischen Methoden zeigten eine Abnahme in der Radikalität. Weiterhin nahm die Rate der neoadjuvanten Therapien in beiden Gruppen zu (17,3 % vs. 47,1 % bzw. 11,0 % vs. 20,3 %). Der Einsatz von CMF (Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluoruracil) - und Anthrazyklin-Therapien sank zugunsten von taxanhaltigen Chemotherapien. Während Tamoxifen bei jüngeren Patientinnen zunehmend eingesetzt wurde (40,0 % vs. 73,7 %), kamen bei älteren Patientinnen vermehrt Aromatasehemmer zur Anwendung (31,4 % vs. 52,8 %). Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens der jüngeren Patientinnen konnte ein verlängertes krankheitsfreies- und Gesamtüberleben für diejenigen Frauen herausgestellt werden, die im zweiten Beobachtungsintervall erkrankten.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom, Tumorbiologie, adjuvante Therapie, neoadjuvante Therapie, Überleben

Für meinen Opa

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	I
II. Tabellenverzeichnis	II
III. Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	- 1 -
1.1 Das Mammakarzinom	- 1 -
1.1.1 Epidemiologie.....	- 1 -
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	- 1 -
1.1.3 Lokalisation und Histologie.....	- 2 -
1.1.4 Wachstum und Metastasierung.....	- 2 -
1.1.5 Klinik und Diagnostik.....	- 3 -
1.1.6 Pathologische Diagnostik.....	- 4 -
1.1.7 Therapie.....	- 6 -
1.1.8 Historischer Überblick.....	- 9 -
1.1.9 Mammakarzinom der jüngeren Patientin.....	- 10 -
1.2 Krebsregister	- 12 -
1.2.1 Definition.....	- 12 -
1.2.2 Entwicklung des deutschen Krebsregisters.....	- 12 -
1.2.3 Meldepflicht.....	- 14 -
1.2.4 Klinisches Krebsregister Magdeburg.....	- 14 -
1.3 Zielsetzung	- 15 -
2. Material und Methoden	- 16 -
2.1 Studiendesign.....	- 16 -
2.2 Patientinnenkollektiv.....	- 16 -
2.3 Datenauswertung.....	- 17 -
2.4 Definitionen.....	- 17 -
2.4.1 Alter.....	- 17 -
2.4.2 Menopausenstatus.....	- 18 -
2.4.3 Früherkennung.....	- 18 -
2.4.4 Rezeptorstatus.....	- 18 -
2.4.5 Proliferationsindex.....	- 19 -
2.4.6 Molekulare Subtypen.....	- 19 -
2.4.7 TNM – Klassifikation.....	- 19 -
2.4.8 Definition Tumorhistologie.....	- 19 -
2.4.9 Operationsmethode.....	- 20 -
2.4.10 Systemische Therapie.....	- 21 -
2.4.11 Strahlentherapie.....	- 22 -
2.4.12 Krankheitsfreies Überleben.....	- 22 -
2.4.13 Gesamtüberleben.....	- 22 -
3. Ergebnisse	- 23 -
3.1 Übersicht Patientinnenkollektiv	- 23 -
3.1.1 Patientinnenkollektiv.....	- 26 -
3.1.2 Früherkennung.....	- 27 -
3.1.3 Menopausenstatus.....	- 27 -
3.1.4 Hormonrezeptorstatus.....	- 28 -
3.1.5 HER2-Status.....	- 28 -

3.1.6 Grading	- 29 -
3.1.7 Proliferationsindex Ki67	- 29 -
3.1.8 Subtypen	- 30 -
3.1.9 Histologie	- 31 -
3.1.10 TumorgroÙe	- 31 -
3.1.11 Lymphknotenstatus	- 32 -
3.2 Therapien	- 32 -
3.2.1 Operative Therapie	- 32 -
3.2.2 Adjuvante Bestrahlung	- 35 -
3.2.3 Systemische Therapie	- 37 -
3.3 Cox Regression	- 43 -
4. Diskussion	- 50 -
4.1 Das Patientinnenkollektiv	- 50 -
4.2 Tumorcharakteristika	- 51 -
4.3 Therapie	- 57 -
4.3.1 Operative Therapie	- 57 -
4.3.2 Adjuvante Radiatio	- 59 -
4.3.3 Systemtherapie	- 61 -
4.4 Cox Regression	- 65 -
4.5 Stärken und Schwächen dieser Arbeit	- 67 -
5. Zusammenfassung	- 69 -
Literaturverzeichnis	- 70 -
Danksagung	- 85 -
Ehrenerklahrung	- 86 -
Lebenslauf	- 87 -
Publikationsliste	- 88 -

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lymphabflusswege der Mamma [15].....	- 3 -
Abbildung 2: Übersicht Ausschlusskriterien	- 16 -
Abbildung 3: Neuerkrankungen zwischen 2000 - 2015.....	- 26 -
Abbildung 4: Früherkennung beider Patientinnengruppen	- 27 -
Abbildung 5: Grading der älteren Patientinnen	- 29 -
Abbildung 6: Molekulare Subtypen der älteren Patientinnen	- 30 -
Abbildung 7: Mamma-Operationen der älteren Patientinnen.....	- 34 -
Abbildung 8: Axilla-Operationen der jüngeren Patientinnen.....	- 35 -
Abbildung 9 und Abbildung 10: Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie	- 37 -
Abbildung 11: Adjuvante Therapie der jüngeren Patientinnen	- 38 -
Abbildung 12: Endokrine Therapie der jüngeren Patientinnen.....	- 40 -
Abbildung 13: Endokrine Therapie der älteren Patientinnen	- 41 -
Abbildung 14: Jüngere vs. ältere Patientinnen - Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahre-krankheitsfreie Überleben.....	- 44 -
Abbildung 15: Jüngere vs. ältere Patientinnen - Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-Überleben.....	- 48 -

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation [15]	- 5 -
Tabelle 2: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [36]	- 6 -
Tabelle 3: Übersicht operative Therapie [71]	- 20 -
Tabelle 4: Übersicht endokrine Therapie.....	- 21 -
Tabelle 5: Übersicht Chemotherapie	- 21 -
Tabelle 6: Übersicht Immuntherapie	- 22 -
Tabelle 7: Übersicht Patientinnenkollektiv	- 23 -
Tabelle 8: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Tumorcharakteristika der jüngeren Patientinnen -	24 -
Tabelle 9: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Tumorcharakteristika der älteren Patientinnen...	- 25 -
Tabelle 10: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Operative Therapien der jüngeren Pat.....	- 32 -
Tabelle 11: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Operative Therapien der älteren Patientinnen ..	- 33 -
Tabelle 12: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Adjuvante Radiatio der jüngeren Patientinnen..	- 36 -
Tabelle 13: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Adjuvante Radiatio der älteren Patientinnen.....	- 36 -
Tabelle 14: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Chemotherapie der jüngeren Patientinnen	- 38 -
Tabelle 15: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Chemotherapie der älteren Patientinnen	- 39 -
Tabelle 16: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Endokrine Therapie der jüngeren Patientinnen .	- 40 -
Tabelle 17: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Endokrine Therapie der älteren Patientinnen....	- 41 -
Tabelle 18: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Immuntherapie der jüngeren Patientinnen	- 42 -
Tabelle 19: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Immuntherapie der älteren Patientinnen	- 42 -
Tabelle 20: Übersicht Follow-up nach Altersgruppen (in Monaten)	- 43 -
Tabelle 21: Übersicht krankheitsfreies Überleben (in Monaten)	- 44 -
Tabelle 22: Cox Regression: Krankheitsfreies Überleben der jungen Patientinnen.....	- 45 -
Tabelle 23: Krankheitsfreies Überleben der älteren Patientinnen	- 46 -

Tabelle 24: Übersicht Gesamtüberleben (in Monaten) - 47 -

Tabelle 25: Cox Regression: Gesamtüberleben der jüngeren Patientinnen..... - 48 -

Tabelle 26: Cox Regression: Gesamtüberleben der älteren Patientinnen - 49 -

III. Abkürzungsverzeichnis

A	Adriamycin (Doxorubicin)
AD	Axilladisektion
Adj.	Adjuvant
AI	Aromataseinhibitor
And.	Andere
Anz.	Anzahl
BET	brusterhaltende Therapie
BEO	brusterhaltende Operation
BI	Beobachtungsintervall
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
BRD	Bundesrepublik Deutschland
C	Cyclophosphamid
ca.	circa
cN	klinischer Lymphknotenstatus
CT	Computertomographie
CMF	Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluoruracil
DCIS	duktales Karzinoma in situ
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DOC	Docetaxel
E	Epirubicin
ER	Östrogenrezeptor
et al.	et alii
Exp (B)	Hazard Ratio
F; 5-FU	5-Fluoruracil
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G	Grading
Ggf.	gegebenenfalls
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
H	Herceptin (Trastuzumab)
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
J.	Jahren
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz

KI	Konfidenzintervall
Ki67	Antigen Ki67 (Protein)
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
Mm.	Musculi
MTX	Methotrexat
MRT	Magnetresonanztomographie
neg.	negativ
NII.	Nodi lymphatici
n.n.b.	nicht näher bezeichnet
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NST	No special type
o.n.A.	ohne nähere Angabe
OP	Operation
Pat.	Patient(in)
pCR	pathologische Komplettremission
pN	histopathologisch gesicherter Lymphknotenstatus
pos.	positiv
PR	Progesteronrezeptor
pT	histopathologisch gesicherte Tumorgröße
R-Status	Residualtumorstatus
R0	Entfernung des Tumors im Gesunden
sek. AD	sekundäre Axilladisektion
SNB	Sentinellymphknotenbiopsie
T	Taxan
Tam.	Tamoxifen
TNBC	Triple negative breast cancer
TNM	TNM-Klassifikation (Ausdehnung Primärtumor, Lymphknotenstatus, Metastasierung)
vs.	versus
ypT	histopathologisch gesicherte Tumorgröße nach erfolgter Systemtherapie
ypN	histopathologisch gesicherter Lymphknotenstatus nach erfolgter Systemtherapie
z.B.	zum Beispiel
zw.	zwischen

1. Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist ein maligner Tumor der Brustdrüse. Ausgangspunkt sind die Epithelien der Milchgänge oder der Drüsenlobuli [1].

1.1.1 Epidemiologie

Mit rund 69 000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom zum einen die häufigste maligne Erkrankung der Frau in Deutschland, zum anderen die häufigste Todesursache für Frauen im Alter zwischen 35 und 45 Jahren. [2]. In Deutschland starben im Jahr 2019 laut Robert Koch-Institut 18 519 Frauen an Brustkrebs [3]. Nach dem Bronchialkarzinom nimmt das Mammakarzinom den zweiten Platz der häufigsten Krebstodesarten ein [4]. In der weiblichen Todesursachenstatistik 2021 belegt das Mammakarzinom, hinter Herz- und Lungenerkrankungen, Rang fünf [5]. Nichtsdestotrotz kam es in den letzten Jahrzehnten zu einer Reduktion der Sterblichkeit [6]. Gleichzeitig nimmt die Inzidenz seit 1970 stetig zu [7]. Statistisch gesehen erhält eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens die Diagnose Brustkrebs. Davon sind durchschnittlich drei von zehn Frauen jünger als 55 Jahre [8]. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 laut Robert Koch-Institut bei 64,3 Jahren [9].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind vielfältig. Neben fortgeschrittenem Alter sind ätiologisch ebenso Lifestyle-Faktoren, wie eine fleisch- und fettreiche Ernährung, Adipositas (BMI >25 kg/m²) oder Unterernährung (BMI < 18,5 kg/m²), verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum (> 20 g Ethanol/Tag) sowie genetische Disposition und familiäre Belastung relevant. Circa ein Viertel der Mammakarzinompatientinnen zeigen eine familiäre Belastung, welche zu rund 35 % durch die Mutation der Risikogene BRCA1 und BRCA2 hervorgerufen wird [10]. Trägerinnen dieser Hochrisikogene haben ein lebenslang erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Mamma- und/oder Ovarialkarzinoms [11]. Ebenso wirkt sich die Dauer des Hormoneinflusses auf die Entstehung eines Mammakarzinoms aus. Als risikobehaftet gelten Nulliparität, geringe Geburtenzahlen, fortgeschrittenes Alter bei Erstparität, frühe Menarche

und späte Menopause sowie eine supraphysiologische Hormonersatztherapie mit Östrogen bei postmenopausalen Patientinnen [1]. Hinzu kommen vorangegangene Thoraxbestrahlungen und eine erhöhte Brustdichte [11].

1.1.3 Lokalisation und Histologie

Das Mammakarzinom kann in allen vier Quadranten der Brust lokalisiert sein. Am häufigsten ist mit 55 % der obere äußere Quadrant betroffen, gefolgt von dem oberen inneren Quadranten und der Mamillenregion mit jeweils circa 15 %. In weiteren 15 % der Fälle ist das Mammakarzinom im unteren äußeren und in 5 % im unteren inneren Quadranten lokalisiert [1]. Dabei ist die linke Brust mit 53 % etwas häufiger betroffen als die rechte Brust [1].

In Abhängigkeit von der Überschreitung der Basalmembran unterteilt man Mammakarzinome in nichtinvasive und invasive Karzinome. Zu nichtinvasiven Karzinomen zählen das duktales Karzinoma in situ (DCIS) und die lobulären intraepithelialen Neoplasien [12]. Innerhalb der Klassifikation hinsichtlich der Basalmembranüberschreitung kann man weiterhin zwischen duktalem und lobulärem Tumoren unterscheiden. Rund 85-90 % der Mammakarzinome sind duktales Histogenese. Nach der vierten Auflage der WHO-Klassifikation der Mammatumoren wurde der häufigste Tumortyp, das invasiv duktales Karzinom, in das invasive Karzinom NST (no special type = kein spezieller Typ) umbenannt [13]. Invasiv lobuläre Karzinome entwickeln sich aus dem Epithel der Drüsenläppchen (Lobuli) und treten mit einer Häufigkeit von 10 - 15 % auf (1). Zu den selteneren Formen zählen das tubuläre, das muzinöse und das Karzinom mit medullären Eigenschaften. Deren Anteil wird mit ca. je 2 % angegeben. Alle weiteren Formen, wie z.B. das apokrine oder das adenoid-zystische Karzinom sind insgesamt in nur etwa 2 % der Fälle vertreten [12]. Das inflammatorische Karzinom nimmt aufgrund seiner Ausbreitung innerhalb der subepidermalen Lymphgefäße eine Sonderstellung ein [2].

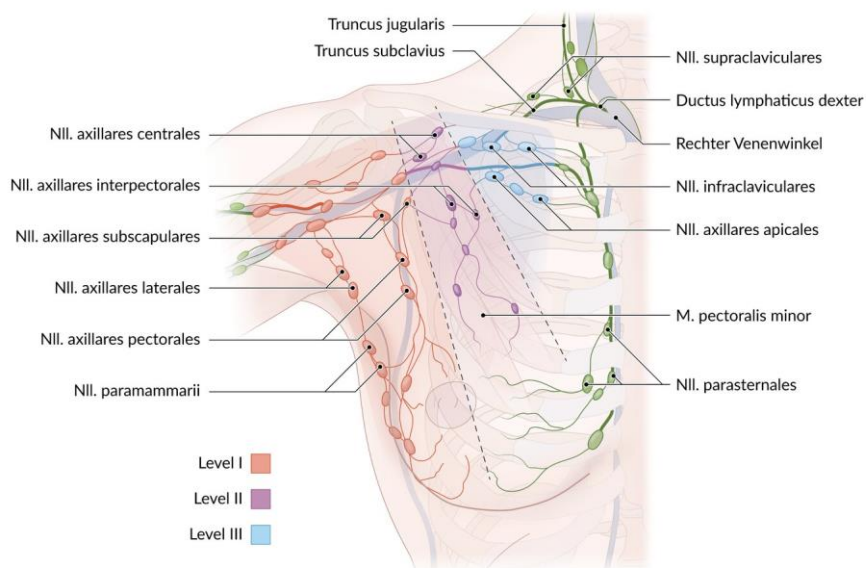
1.1.4 Wachstum und Metastasierung

Das Mammakarzinom zeichnet sich durch eine frühzeitige lymphogene und hämatogene Metastasierung aus [1]. Anhand des Musculus pectoralis minor werden 3 unterschiedliche Lymphknotenstationen unterschieden, welche therapeutische und prognostische Relevanz aufweisen (siehe Abbildung 1). Sie sind wie folgt definiert [14]:

- Level I: lateral und kaudal des M. pectoralis minor
- Level II: dorsal des M. pectoralis minor
- Level III: medio-kraniel des M. pectoralis minor

Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom bevorzugt in Lunge, Pleura, Leber, Gehirn und in das Skelettsystem [1]. Weiterhin breitet sich die Erkrankung kanalikulär innerhalb der Brustdrüse aus. So entstehen zum Teil multiple Herde, die multifokal oder multizentrisch wachsen können. Während beim multifokalen Wachstum mehrere Tumorherde innerhalb eines Quadranten auftreten, können diese beim multizentrischen Wachstum auch in unterschiedlichen Quadranten lokalisiert sein [15].

Abbildung 1: Lymphabflusswege der Mamma [15]



1.1.5 Klinik und Diagnostik

Das klassische Leitsymptom eines Mammakarzinoms ist ein derber palpabler Tumor [1]. Zusätzlich können lokale Hautveränderungen wie Vorwölbungen, Einziehungen, Entzündungen oder Ulzerationen auftreten [15]. In fortgeschrittenen Stadien werden Symptome wie das Apfelsinenschalenphänomen (Orangenhautphänomen), Mamillenretraktion oder auch blutige Sekretion aus der Mamille beobachtet [1]. Bei lymphogener Metastasierung können palpable Lymphknoten in der Axilla oder auch

Lymphödeme des Arms Hinweis auf ein Mammakarzinom sein [15]. Gleiches gilt für Symptome oder Schmerzen durch betroffene Organsysteme bei hämatogener Metastasierung [15].

Da häufig Frühsymptome fehlen oder nicht bemerkt werden, haben sich in Deutschland Methoden zur Früherkennung etabliert. Hierzu zählen für Frauen zwischen 30 und 49 Jahren die jährliche Abtastung der Brust inklusive Lymphknoten der Axilla und Clavicula. Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr erhalten zusätzlich im zweijährlichen Abstand eine Einladung zum Mammographie-Screening [16]. Ziel dessen ist es, Frauen mit auffälligen Läsionen frühzeitig zu detektieren [17].

Der erste Schritt der Diagnostik ist die Anamnese und klinische Untersuchung. Nach gezielter Befragung nach oben genannten Symptomen erfolgt die Inspektion und Palpation der Mamma in Seitenlage mit eleviertem Arm [1]. Zusätzlich werden die Lymphabflussgebiete der Mamma untersucht. Der klinischen Untersuchung schließt sich die bildgebende Diagnostik an. Die Sonographie ermöglicht eine erste Einschätzung über den Dignitätsgrad suspekter Herdbefunde [1]. Zur weiteren Abklärung dienen die Mammographie und die histologische Sicherung durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder in Ausnahmefällen die offene Exzisionsbiopsie [18]. Eine Galaktographie zur Beurteilung von pathologischer Sekretion, ein Mamma-MRT und eine Aspirationszytologie sind Untersuchungsmethoden, die additiv eingesetzt werden können [1]. Wird ein Karzinom detektiert, folgt die Staging-Untersuchung, um die genaue Tumorausbreitung festzustellen und einen Therapieplan zu erarbeiten. Diese setzt sich zusammen aus einer Röntgen- oder CT-Untersuchung des Thorax, einer Oberbauchsonographie - oder CT-Untersuchung des Abdomens und einer Knochenszintigraphie [15].

1.1.6 Pathologische Diagnostik

TNM-Klassifikation

Anhand der histologischen Untersuchung und der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren erfolgt die Einteilung des Mammakarzinoms anhand der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1). Sie berücksichtigt Aspekte über Ausdehnung des Primärtumors (T), den Lymphknotenstatus (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [15]. Sind TNM-Klassifikationen mit dem Präfix „c“ gekennzeichnet, handelt es sich um eine klinisch erstellte Klassifikation, „p“

bedeutet die Einordnung nach histopathologischer Untersuchung und „y“ nach erfolgter Systemtherapie [19].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation [15]

Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2cm
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Haut oder Brustwand
Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten
N3	Metastasen in ≥ 10 Lymphknoten
Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
c = klinisch, p = histopathologisch, y = nach Systemtherapie	

Grading

Als histopathologisches Grading wird der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes im Vergleich zum gesunden Gewebe bezeichnet. Definiert wird es nach dem Nottingham-Scarff/Bloom/Richardson-Score, welcher durch Elston und Ellis optimiert wurde [20,21]. Durch die Beurteilung von drei herausgearbeiteten Merkmalen (der Kerngröße, der Mitosezahl und der Tubulusbildung) wird der Differenzierungsgrad von invasiven Karzinomen festgelegt. Anhand dieses Scores unterteilt man in gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2), schlecht differenziert (G3) und undifferenziert (G4), wobei G3 und G4 häufig zusammengefasst werden [21, 22].

Hormonrezeptor- und HER2-Status

Ein weiterer diagnostischer Schritt ist die Definition der Biomarker. Diese sollte laut S3-Leitlinie bereits in der Primärdiagnostik, vorzugsweise an der Stanzbiopsie, erfolgen [18]. Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden immunhistochemisch durch die Ermittlung

positiver Tumorzellkerne sowie der durchschnittlichen Färbeintensität bestimmt [15]. Anhand der Analyse der HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) - Expression an der Zelloberfläche erfolgt der immunhistochemische Nachweis des HER2-Status. In unklaren Fällen kann eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt werden [15]. Eine Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki67 liefert Informationen über die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumorzellen. Durch Anfärben des Ki67 Antigens, welches nur während der Zellteilung exprimiert wird, können Rückschlüsse auf den Malignitätsgrad des Tumors gezogen werden [23]. Seit dem St. Gallener Konsens im Jahr 2011 definieren sich aus den genannten prognostischen Markern molekulare Subtypen (siehe Tabelle 2) [24].

Tabelle 2: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [36]

Molekularer Subtyp	Klinisch-pathologische Definition	Ungefähre Häufigkeit
Luminal A	ER- und/oder PR-positiv, HER2-negativ, Ki67 niedrig	25 %
Luminal B (HER2-negativ)	ER- und/oder PR-positiv, HER2-negativ, Ki67 hoch	45 %
Luminal B (HER2-positiv)	ER- und/oder PR-positiv, HER2-positiv	5-10%
HER2-Typ	HER2-positiv, ER- und PR-negativ	5-10 %
triple negativ (TNBC)	ER-, PR- und HER2-negativ	10-15 %

ER - Östrogenrezeptor; PR - Progesteronrezeptor

Nach Zusammenschau von TNM-Klassifikation, Grading, dem vorliegenden molekularen Subtyp sowie dem gesundheitlichen Zustand der Patientin ergibt sich ein individueller Therapieplan [18].

1.1.7 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms wird für jede Patientin individuell abgestimmt [15]. Entscheidend für den Behandlungsplan sind Daten wie Alter, Komorbiditäten, Tumorstadium und biologische Eigenschaften des Tumors [15]. Im Allgemeinen wird ein kurativer Ansatz verfolgt. Dieser setzt sich zusammen aus operativer Therapie, Systemtherapie und Bestrahlung [18].

Ziel der Operation beim primär operablen Mammakarzinom ist die Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion) [15]. Hierbei stehen zwei Interventionsmöglichkeiten zur Auswahl:

die brusterhaltende Operation (BEO) und die Mastektomie. Laut der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie von 2021 für die „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ sollte ein brusterhaltendes Verfahren gewählt werden, wenn ein lokal begrenztes, nicht invasives Karzinom oder ein invasives Karzinom mit günstiger Brust-Tumorgrößen-Relation vorliegt [1, 18]. Hierbei wird der Tumor mitsamt Haut und Sicherheitsabstand (DCIS: 2 mm, invasives Karzinom: 1 mm) entfernt (Lumpektomie) [1]. Bestätigt sich der Sicherheitsabstand in der histopathologischen Untersuchung nicht, ist eine Nachresektion erforderlich [15]. Der BEO schließt sich eine postoperative Radiatio der Brust an, welche in der Kombination als brusterhaltende Therapie bezeichnet wird (BET) [15]. Die brusterhaltende Therapie wird mittlerweile in circa 80 % der Fälle durchgeführt [14]. Wenn eine R0-Situation nicht erreicht werden kann, ein inflammatorisches Mammakarzinom oder Kontraindikationen zur Nachbestrahlung vorliegen, sollte eine Mastektomie erfolgen [18]. Diese kann entweder als radikale oder modifiziert radikale Mastektomie erfolgen [1]. Letztere gilt heute als bevorzugtes Verfahren. Grund hierfür ist eine niedrigere Rate an Folgeschäden wie Lymphödeme des Arms und Bewegungseinschränkungen des Schulter-Arm-Bereichs sowie ein besseres kosmetisches Ergebnis [1]. Bei beiden Methoden wird der Brustdrüsenkörper zusammen mit der Pektoralisfaszie und den ipsilateralen axillären Lymphknoten entfernt [1]. Die radikale Variante sieht zudem die Entfernung des Pektoralismuskels und des axillären Fettgewebes vor [1]. Bezüglich des Überlebens ist die brusterhaltende Operation mit adjuvanter Bestrahlung der modifizierten radikalen Mastektomie gleichzusetzen [15].

Laut aktueller Empfehlung der S3-Leitlinie sollte bei der operativen Therapie, sowohl bei brusterhaltenden als auch bei radikaleren Verfahren, ein axilläres Staging vorgenommen werden [18]. Der Nodalstatus ist ein wichtiger prognostischer Faktor und für den adjuvanten Therapieverlauf entscheidend [15]. In den letzten Jahren hat sich die Radikalität der Axillaoperationen stark reduziert [25]. Von einer axillären Dissektion, bei der mindestens zehn Lymphknoten der Axilla entfernt werden, kann heute laut aktueller Studienlage in vielen Fällen abgesehen werden [18]. Bei histologisch nachgewiesenem Mammakarzinom und klinisch unauffälliger Axilla sollte eine Sentinellymphknotenbiopsie (SNB) vorgenommen werden [15]. Bei diesem minimalinvasiven Verfahren wird der zuvor durch die Injektion von Farbstoff oder radioaktiv markierte Sentinellymphknoten (Wächterlymphknoten) detektiert und histopathologisch untersucht. Als Wächterlymphknoten ist der Lymphknoten definiert,

der im Lymphabflussgebiet als erster durch die Tumorzellen erreicht wird [1, 15]. Ist dieser tumorfrei, kann von einer kompletten Lymphonodektomie Abstand genommen werden [18]. Grund hierfür ist der rein diagnostische und nicht therapeutische Nutzen, der von einer Entfernung von klinisch unauffälligen Lymphknoten ausgeht [15]. Gemäß aktueller Studienlage ist ebenso der Nachweis von ausschließlich Mikrometastasen keine Indikation zur Axilladisektion (AD). Bei Tumorbefall des Sentinellymphknotens schließt sich eine Axilladisektion an [15]. Ausschlusskriterien für eine Sentinellymphknotenbiopsie sind ein klinisch bereits gestellter Verdacht auf Lymphknotenmetastasen sowie das Vorliegen eines multifokalen, multizentrischen oder bereits metastasierten Geschehens [1, 18].

Die systemische Therapie, bestehend aus Chemo-, Hormon-, und Antikörpertherapie, richtet sich maßgeblich nach dem Tumorstadium und der Tumorbiologie sowie der Konstitution der Patientin [15]. Während bei einem Tumor der Kategorie Luminal A eine alleinige endokrine Therapie vertretbar ist, sollte bei den übrigen intrinsischen Subtypen eine Chemotherapie eingeleitet werden, welche bei HER2-Positivität durch eine Antikörpertherapie vervollständigt wird [18]. Ob die Chemotherapie neoadjuvant (vor der Operation) oder adjuvant (nach der Operation) durchgeführt wird, nimmt keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [26]. Im Fall von lokal fortgeschrittenen oder primär inoperablen Tumoren sollte ein neoadjuvantes Regime gewählt werden. Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht bei HER2-positiven, hormonrezeptornegativen und schlecht differenzierten Tumoren mit einem positiven Lymphknotenstatus. Gleiches betrifft triple negative Tumoren und ein junges Erkrankungsalter. Für die Therapie sollte eine taxan- und anthrazyklinhaltige Chemotherapie gewählt werden [18].

Ausschlaggebend für die Wahl der endokrinen Therapie der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ist der Menopausenstatus. Das Mittel der Wahl bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen – ein sogenannter Selektiver-Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), ggf. in Kombination mit GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) - Analoga. Für postmenopausale Patientinnen gilt der höchste Empfehlungsgrad für eine Therapie mit Aromatasehemmern und/oder Tamoxifen [27]. Die Behandlungsdauer wird für fünf Jahre empfohlen. Die aktuelle S3-Leitlinie sieht zudem die Prüfung einer verlängerten Therapieindikation für weitere fünf oder mehr Jahre vor [18].

Ein weiterer Bestandteil der multimodalen Therapie ist die Radiatio. Eine Strahlentherapie nach BEO sollte bei Vorliegen eines invasiven Karzinoms erfolgen. Nach Durchführung einer

Mastektomie wird die klare Indikation zur postoperativen Bestrahlung, vor allem für Tumore mit hohem Rezidivrisiko, gestellt. Bei älteren Patientinnen und/oder niedrigem Tumorrisikoprofil sollte eine individuelle Risikoabwägung erfolgen [18, 28].

1.1.8 Historischer Überblick

Die chirurgische Brustkrebstherapie zählt zu den ältesten onkologischen Therapieformen. Erste Aufzeichnungen gehen bis in das alte Ägypten um 3000 vor Christus zurück [29].

Die erste schriftlich fixierte Brustchirurgie der Neuzeit stammt aus dem Jahr 1719 von dem Anatomen Lorenz Heister (1683 - 1758) [14]. Knapp 200 Jahre später postulierte der amerikanische Chirurg William S. Halsted (1852 - 1922) ein zentrifugal fortschreitendes Tumorstadium und prägte damit die radikale klassische Mastektomie und die „Halsted-Doktrin“ [29, 30]. Im Jahr 1948 wurde durch David H. Patey (1899 - 1977) eine weniger radikale Variante, die modifizierte radikale Mastektomie, entwickelt, welche heute noch Anwendung findet [14]. Den Grundstein für die moderne brusterhaltende Therapie legte der US-Amerikaner Bernhard Fisher (1918 - 2019) und der Italiener Umberto Veronesi (1925 - 2016). Sie zeigten, dass eine Kombinationstherapie aus brusterhaltender Chirurgie und adjuvanter Strahlentherapie die gleichen Überlebensraten generierten wie die radikale Mastektomie [14]. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Wirksamkeit von Strahlentherapie bei onkologischen Erkrankungen entdeckt und seitdem zur Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt [31].

Ein weiterer Meilenstein in der chirurgischen Therapie stellte die Einführung der Sentinellymphknotenbiopsie im Jahr 1990 dar [32].

Die Entwicklung der endokrinen Therapie initiierte der schottische Chirurg George T. Beatson, der 1895 einen Zusammenhang zwischen operativer Entfernung der Ovarien und einem Rückgang der Erkrankung beobachtete [30]. Der Durchbruch gelang im Jahr 1967 durch den von Elwood V. Jensen (1920 - 2012) beschriebenen Östrogenrezeptor. Auf dieser Grundlage etablierte sich die neuartige antiöstrogene Therapie mit ihrem Hauptvertreter Tamoxifen [33]. Zur selben Zeit entwickelte sich die Chemotherapie zu einer wirksamen Therapieoption. Als erste Kombinationstherapie setzte sich die Gabe von Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil (CMF) durch [34]. 1990 wurde das Spektrum durch den Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen erweitert [34].

Die Entdeckung des HER2-neu-Gens im Jahr 1982 und die Entwicklung eines Antikörpers im Jahr 1992 schufen die Basis der Immuntherapie. Seit Ende 2000 ist der humanisierte monoklonale Antikörper Trastuzumab als Monotherapeutikum oder in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung eines metastasierten Mammakarzinoms in Europa zugelassen [34, 35, 36]. Seit 2006 wurde die Zulassung auf Patientinnen mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs erweitert [37].

1.1.9 Mammakarzinom der jüngeren Patientin

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung von Frauen weltweit [38]. Auch wenn das mittlere Erkrankungsalter bei circa 64 Jahren liegt, zeigte sich zuletzt eine steigende Inzidenz in der Altersspanne der unter 35-Jährigen [9, 39]. Aktuell wird diese mit circa 2 % angegeben [40]. Da die Erkrankung der jüngeren Frauen eine Sonderstellung einnimmt, soll darauf an dieser Stelle näher eingegangen werden.

Charakteristisch für die international auch als „early onset breast cancer“ bezeichnete Erkrankung ist ein höherer Anteil aggressiver Tumorformen im Vergleich zu postmenopausalen Patientinnen [41, 42]. So erkranken junge Patientinnen häufiger an Karzinomen, die sich durch Hormonrezeptornegativität, einen schlechten Differenzierungsgrad (G3), Angioinvasion und einen hohen Proliferationsindex auszeichnen [41]. Der triple negative Phänotyp ist bei jüngeren Patientinnen häufiger vertreten als bei älteren [41]. Damit verbunden ist meistens nicht nur die Notwendigkeit einer intensiveren Therapie, sondern auch das Auftreten höherer Rezidivraten und schlechterer Prognosen [40]. Auch müssen, bedingt durch die hohe Lebenserwartung und der damit verbundenen langen Nacherkrankungsphase, Folgetoxizitäten der Therapien abgewogen werden [43]. Ein weiterer Grund für die schlechtere Prognose sind die verspäteten Vorstellungen beim Gynäkologen, da Mammatumoren meist erst symptomatisch werden, wenn sie bereits ein höheres Tumorstadium erreicht haben [41].

Circa 10 % der erkrankten jüngeren Patientinnen haben eine belastete Familienanamnese. In wiederum 30 % der Fälle liegt die Ursache in der Mutation der Gene BRCA1- und -2 [41]. Dies sind autosomal-dominant vererbte Gene, die Erbinformationen für sogenannte Tumorsuppressorproteine tragen. Der durch Mutationen bedingte Ausfall dieser Proteine erleichtert eine maligne Entartung [44]. Mutationsträgerinnen des BRCA1-Gens haben nicht nur ein um 80 % erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, sondern ebenfalls

ein um 45 - 65 % höheres Risiko zur Ausbildung eines Ovarialkarzinoms. Im Fall einer BRCA-2 Mutation liegt die Entartungswahrscheinlichkeit etwas niedriger. Hier wird das Risiko für ein Mammakarzinom mit bis zu 70 % und bezüglich eines Ovarialkarzinom mit 20 - 30 % angegeben [34]. Weiterhin charakteristisch für Mutationsträgerinnen sind erhöhte Rezidivraten und Besonderheiten in der Tumorbiologie. Während bei BRCA-1 Trägerinnen vor allem Karzinome vom triple negativen Phänotyp beobachtet werden, zeigen BRCA-2 Trägerinnen einen höheren Anteil an G2- oder G3-Tumoren, die häufiger hormonrezeptorpositiv sind als bei BRCA-1 Mutationen [41]. Bei bekannter familiärer Hochrisikomutation oder positiver Familienanamnese sollten Patientinnen an einem intensivierten Früherkennungsprogramm teilnehmen [42]. Auch bei keiner nachweisbaren familiären Belastung sollten Frauen, die mit 35 Jahren oder jünger erkranken, an ein Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs angebunden werden [42].

Besonders junge Mammakarzinompatientinnen sind aufgrund ihrer beruflichen, sozialen und familiären Situation stark belastet. Viele von ihnen haben ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen. Daher ist es essenziell, eine frühzeitige psychosoziale Anbindung sowie eine Beratung über Verhütung und fertilitätserhaltende Maßnahmen anzubieten [42, 45].

Insgesamt unterscheidet sich die Therapie des Mammakarzinoms der jungen Patientin nicht von der der älteren. Die Auswahl der Therapie richtet sich altersunabhängig vornehmlich nach Tumorstadium und -biologie [42]. Auch im Fall einer nachgewiesenen BRCA-Mutation ist bei brusterhaltender Therapie und nachfolgender Bestrahlung die Lokalrezidivrate im Vergleich zur Mastektomie nicht erhöht. Hier sollte allerdings eine kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie angeboten werden [18]. Im Bereich der Chemotherapie wird laut aktueller Studienlage der Einsatz von anthrazyklinhaltiger Chemotherapie unter Zugabe eines Taxans empfohlen [46]. Dies führte zu einer Senkung der Rezidivrate und einer Verbesserung des Gesamtüberlebens [41]. Standard in der Therapie der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ist die Kombination von Chemotherapie mit Tamoxifen und GnRH-Agonisten zur ovariellen Protektion [45, 47]. HER2-positive junge Patientinnen profitieren ebenso von der Antikörpertherapie mit Trastuzumab [47].

Die Therapie einer schwangeren Mammakarzinompatientin richtet sich grundsätzlich nach den Therapieempfehlungen der nicht-schwangeren Patientin [48]. Unterschiede in der Behandlung einer Schwangeren liegen vor allem im Bereich der endokrinen Therapie und der Immuntherapie. Diese werden grundsätzlich nicht empfohlen [18]. Während eine Operation

zu jeder Zeit in der Schwangerschaft durchgeführt werden kann, sollte eine Chemotherapie bei bestehender Indikation erst ab dem 2. Trimenon verabreicht werden. Eine Radiotherapie während der Schwangerschaft gilt als kontraindiziert [49].

1.2 Krebsregister

1.2.1 Definition

Ein Krebsregister ist eine zentrale Datenbank, die systematisch Informationen über Tumorerkrankungen sammelt [50]. Man unterscheidet das epidemiologische vom klinischen Krebsregister. Der Fokus des epidemiologischen Registers liegt in der Erfassung von Daten über Auftreten und Häufigkeit von Krebserkrankungen sowie ihrer Verteilung nach Erkrankungsalter, Geschlecht und Region. Diese bevölkerungsbezogene Analyse dient vornehmlich der Förderung von Programmen zur Prävention und Früherkennung. Klinische Krebsregister hingegen sammeln Daten über Diagnose, Therapie, Verlauf und Nachsorge von Krebserkrankungen an den entsprechenden Behandlungszentren. Sie bilden die Grundlage für Qualitäts- und Erfolgskontrollen der Therapieoptionen [51].

1.2.2 Entwicklung des deutschen Krebsregisters

Das erste deutsche Krebsregister wurde 1926 in Hamburg gegründet. Im Jahr 1953 schlossen sich in der damaligen DDR die Regionen Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen, Sachsen-Anhalt und der Freistaat Sachsen zum „Nationalen Krebsregister“ zusammen [52]. Nach der politischen Wende wurde dieses als „Gemeinsames Krebsregister“ (GKR) weitergeführt [52]. Bis 2003 konnte das GKR 2,7 Millionen Krebserkrankungen registrieren, womit es auch international zu den größten Institutionen zur epidemiologischen Krebsregistrierung zählt [52]. In der damaligen Bundesrepublik existierte, abgesehen von den flächendeckenden Registern in Hamburg, Saarland, Baden-Württemberg und der Region Münster, eine heterogene Landschaft der Krebsregistrierung [53]. Auch nach der deutschen Wiedervereinigung im Jahr 1990 gab es bundesweit kein einheitliches System. Durch das 1995 verabschiedete Bundeskrebsregistergesetz (KRG) waren alle Bundesländer verpflichtet, bis zum 31.12.1999 ein epidemiologisches Krebsregister zu etablieren [54]. Ziel war die Durchsetzung einer einheitlichen Methodik zur Datenerfassung. Jedoch räumte das KRG den Bundesländern viel Handlungsspielraum ein, sodass sich unterschiedliche Melde- und Registrierwesen und weiterhin Abweichungen in der flächendeckenden Erfassung ergaben.

Heute regeln die Bundesländer die Krebsregistrierung auf Landesebene. Auch das Gemeinsame Krebsregister wird seit dem 1. Januar 2000 auf landesgesetzlicher Basis weitergeführt [55]. Mit dem Bundeskrebsregisterdatengesetz vom 18. August 2009 wurde die Einrichtung eines Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut beschlossen [56]. Dieses wurde 2010 umgesetzt und dient seitdem zur Bereitstellung der Krebsregisterdaten auf Bundesebene [57]. Im April 2013 wurden durch das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) neben den epidemiologischen Krebsregistern zudem die rechtlichen und finanziellen Rahmenbedingungen zur Etablierung flächendeckender und einheitlicher klinischer Krebsregister gestellt [58]. Die nötigen Kosten wurden zu 90 % von der deutschen Krebshilfe und zu 10 % von den Ländern getragen [59]. Weiterhin regelt das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz die Aufgaben der klinischen Krebsregister. Hierzu zählt die Datensammlung von allen Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen, der stetige Austausch mit anderen klinischen und epidemiologischen Krebsregistern sowie die Beteiligung an der Qualitätssicherung des Gemeinsamen Bundesausschusses [60].

Die 2013 beschlossene Verpflichtung der Einrichtung eines epidemiologischen und klinischen Krebsregisters stellte Länder und verantwortliche Zentren, Kliniken, Praxen, Ärztinnen und Ärzte vor Herausforderungen. Stand Ende 2019 wurde die nötige Infrastruktur zur Informationsübermittlung von Erstdiagnosen und Krankheitsverläufen geschaffen sowie finanzielle Aspekte weitgehend geklärt [61]. Die Finanzierung klinischer Krebsregister erfolgt überwiegend durch die gesetzliche Krankenversicherung, ein Teil wird ebenfalls vom jeweiligen Bundesland getragen. Für jeden erstmals registrierten Krebsfall erhält das Krebsregister eine festgelegte Pauschale. Die Datenübermittler erhalten eine Aufwandsentschädigung [62].

Insgesamt ist aufgrund der zunehmenden gesetzlichen Verankerung der Krebsregister und der Einführung der Meldepflicht von einer erhöhten Melderate und damit einem Anstieg der Vollständigkeit in der Erfassung der Krebserkrankungen auszugehen [63].

1.2.3 Meldepflicht

Laut Krebsregistergesetz von Sachsen-Anhalt, das am 01.01.2018 in Kraft getreten ist, besteht für Ärzte, Zahnärzte oder psychologische Psychotherapeuten des Landes Sachsen-Anhalt nach Abschnitt 1 § 9 eine Meldepflicht aller volljährigen Krebspatienten an das klinische Krebsregister. Meldungsrelevante Anlässe sind die Diagnosestellung inklusive der Bestätigung nach histologischer oder zytologischer Sicherung, der Beginn und Abschluss einer Therapie sowie der Krankheitsverlauf und Tod. Diese Meldung soll spätestens acht Wochen nach Meldeanlass erfolgen. Die Betroffenen haben nach § 12 das Recht Widerspruch gegen die Übermittlung von Daten zur eigenen Person einzulegen. Epidemiologische Daten zur Tumorerkrankung sind von dieser Regelung ausgenommen [63, 64].

1.2.4 Klinisches Krebsregister Magdeburg

Das Magdeburger Krebsregister, welches auch die Daten dieser Arbeit zur Verfügung stellte, wurde Anfang der 1990er Jahre an der damaligen Medizinischen Akademie Magdeburg gegründet. Es ist eine der drei Regionalstellen von Sachsen-Anhalt und deckt die Landkreise Altmark, Börde, Harz, Jerichower Land, Stendal, Aschersleben, Schönebeck und Magdeburg ab. Die beiden weiteren Regionalstellen haben ihren Sitz an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und im Tumorzentrum Sachsen-Anhalt am Städtischen Klinikum Dessau [63]. Primäre Ziele der Krebsregister des Landes Sachsen-Anhalt liegen in der Herausarbeitung von neuen Diagnose- und Therapieoptionen, der Kontrolle von leitliniengerechtem Handeln und der Bereitstellung von Daten für Forschungszwecke. Wie jedes Krebsregister trägt es so zur bundesweiten Qualitätssicherung bei [63].

1.3 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie bestand darin, anhand von Daten des Magdeburger Krebsregisters Mammakarzinomerkrankungen bei zwei besonderen Altersgruppen, den unter 35-Jährigen sowie bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren über einen Zeitraum von 2000 bis 2015 zu analysieren. Mit Hilfe des Vergleichs von zwei Beobachtungsintervallen: 2000 - 2007 und 2008 - 2015, sollten Veränderungen von Tumoreigenschaften, Entwicklungen von Therapieoptionen sowie Unterschiede im krankheitsfreien- und Gesamtüberleben dargelegt werden. Hierbei wurde beleuchtet, inwiefern sich neue Ansätze im Bereich Früherkennung (das 2006 in Sachsen-Anhalt etablierte Mammographiescreening) und die Einführung von neuen Therapieoptionen (z.B. die Antikörpertherapie) auf den Krankheitsverlauf ausgewirkt haben [65].

Die Wahl der Patientinnen fiel bewusst auf die in der Literatur noch unterrepräsentierten jungen Patientinnen, die insbesondere aufgrund ihres jungen Alters mit Langzeitfolgen und Spättoxizitäten von Therapien konfrontiert werden [66]. Auf der anderen Seite nehmen die 50 - 69-Jährigen als Altersspanne mit der höchsten Inzidenz und zeitgleich „Screeninggruppe“ eine wesentliche Rolle in der aktuellen Brustkrebsforschung ein [9].

Die vorliegende Arbeit soll eine Evaluierung der Veränderungen in der Brustkrebsbiologie und -therapie der letzten Jahre abbilden und zugleich einen Anstoß für die weitere Entwicklung von medikamentösen und operativen Therapieoptionen geben.

2. Material und Methoden

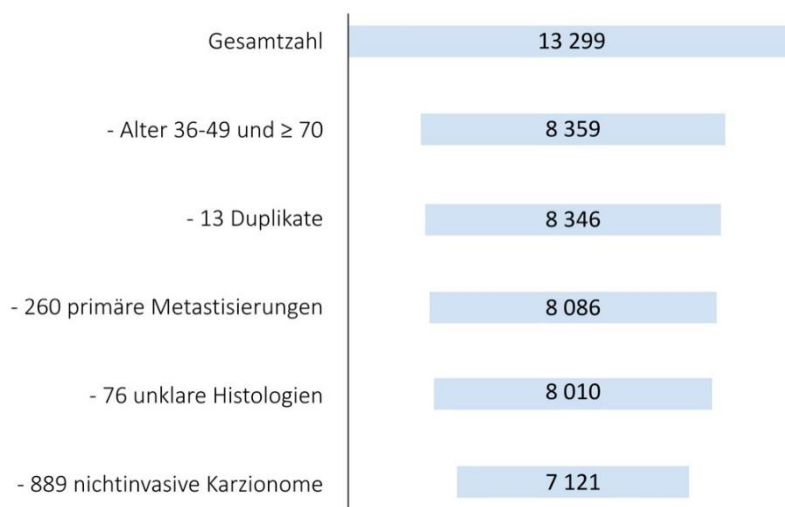
2.1 Studiendesign

Die Grundlage der vorliegenden Studie ist eine Auswertung von digitalen Daten des klinischen Krebsregisters Magdeburg. Das Studiendesign entspricht dem einer retrospektiven Beobachtungsstudie.

2.2 Patientinnenkollektiv

Insgesamt wurden 13 299 Mammakarzinompatientinnen in der Zeit von 2000 bis 2015 vom klinischen Krebsregister Magdeburg erfasst. Es erfolgte ein Ausschluss der Patientinnen über 35 und unter 50 Jahren sowie aller Patientinnen über 69 Jahren. Im verbliebenen Datensatz von 8 359 Patientinnen wurden wiederum 13 Duplikate festgestellt und ausgeschlossen. Nach der ersten Auswertung zur Tumorbilogie (siehe Tabelle 7) wurden 260 primär metastasierte Patientinnen sowie 76 Patientinnen mit unklarer Histologie und 889 Patientinnen mit nicht invasiven Karzinomen entfernt. Insgesamt gehen die Daten von 7 121 Patientinnen im Alter unter 36 Jahren sowie zwischen 50 und 69 Jahren, die im Zeitraum von 2000 – 2015 mit einem invasiven, nicht metastasierten Mammakarzinom erfasst wurden, in die Auswertung ein (siehe Abbildung 2). Die Stichprobe der im Folgenden als „jüngeren“ Patientinnen bezeichneten Frauen umfasst 259 Datensätze und die der „älteren“ 6 862.

Abbildung 2: Übersicht Ausschlusskriterien



2.3 Datenauswertung

Das Magdeburger Krebsregister legte die Daten in einer Microsoft Office Access Datenbank tabellarisch an. Nach Sichtung der Datensätze erfolgte die Bearbeitung mit Microsoft Excel 2019 (Version 16). Zu den Bearbeitungsschritten zählten:

- die Sortierung der Daten und das Filtern von Ausschlusskriterien
- die Interpretation der Daten (Deutung der Abkürzungen, Literaturrecherche zu Tabelleninformationen)
- die Umwandlung von umfangreichen Spalten zu Einzelspalten
- die Zusammenfassung von einzelnen Informationen zu übergeordneten Merkmalen
- die Kodierung der Informationen in ein numerisches System
- die Fehlersuche

Anschließend erfolgte der Export der Datensätze zu IBM SPSS Statistics (Version 24). Es schloss sich eine deskriptive Analyse der Datensätze mit Hilfe von Lage- und Streuungsmaßen (Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung) und eine vergleichende Statistik an. Anhand des Standard-t-Tests und Mann-Whitney-U-Tests wurden Mittelwertvergleiche durchgeführt und mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) Häufigkeitstabellen erstellt. Für die Auswertung wurde eine statistische Signifikanz von $p < 0,05$ angenommen. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes wurde dieser mittels Sternchen am Tabellenrand markiert (* = $p < 0,001$; ** = $p < 0,05$).

Abschließend wurde eine Überlebenszeitanalyse in Form von Kaplan-Meier Überlebensraten vorgenommen und mittels Logrank-Tests verglichen. Mit Hilfe der logistischen Regression (Cox Regression) wurden multivariate Testungen durchgeführt. Hierbei wurde der Einfluss bestimmter Merkmale auf das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben dargestellt.

Die Ergebnisse wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Somit kann gegebenenfalls die Summe der einzelnen Merkmale mehr oder weniger als 100 % betragen.

2.4 Definitionen

2.4.1 Alter

Das Alter der Patientinnen wurde vom Krebsregister Magdeburg zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst. Für die Auswertung der Daten erfolgte die Einordnung in zwei Gruppen:

- jüngere Patientinnen bis 35 Jahren, im Folgenden: Pat. ≤ 35 Jahre
- ältere Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren, im Folgenden: Pat. $50 \leq \text{Jahre} < 70$

Da die ältere Kohorte gleichzeitig die Zielgruppe des Mammographiescreenings darstellt, wird sie in dieser Arbeit auch als „Screeninggruppe“ bezeichnet.

2.4.2 Menopausenstatus

Der Menopausenstatus wurde als separate Spalte in der Datenbank aufgeführt.

Es wurde eine Unterscheidung in Prämenopause, Perimenopause sowie Postmenopause vorgenommen. Als Menopause ist die letzte Regelblutung einer Frau definiert. Folglich bezeichnet die Prämenopause die Zeitspanne vor der letzten Blutung. Die Perimenopause beschreibt die Zeit um die Menopause und geht nach mindestens zwölf Monaten ausgebliebender Regelblutung in die Postmenopause über [1]. Aufgrund der unterschiedlichen antihormonellen Therapieoptionen ist eine Bestimmung des Menopausenstatus durch Erhebung einer Menstruationsanamnese sowie Bestimmung von Östrogen und FSH essenziell [67].

2.4.3. Früherkennung

Informationen über die Art der Diagnosesicherung ließen sich ebenfalls der Tabelle entnehmen. Hierzu zählten Angaben zur (Früh-)Erkennung durch Tumorsymptomatik, Selbst- und/oder Vorsorgeuntersuchungen.

2.4.4 Rezeptorstatus

Die konventionellen Biomarker wurden in der Datenbank ebenfalls berücksichtigt. Die Bewertung als östrogen- oder progesteronrezeptor-positiv gilt bei Nachweis von mindestens 1 % positiver Tumorzellkerne in der immunhistochemischen Untersuchung. Bei der Bestimmung des HER2-Rezeptors wird immunhistochemisch bei einer Protein-Überexpression ein Score von 3+ als HER2-positiv gewertet. Bei 2+ erfolgt eine genauere Analyse anhand einer Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) [15]. Als HER2-negativ gelten Testergebnisse bei 1+ oder 2+ mit negativem FISH-Test.

2.4.5 Proliferationsindex

Das Ki67-Antigen ist ein Proliferationsmarker, der die Geschwindigkeit des Tumorwachstums anzeigt. Durch Anfärben der sich teilenden Zellen kann so die Wachstumsfraktion eines Gewebes und damit die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors bestimmt werden [23]. Hinsichtlich der Grenzwertbestimmung existieren in der aktuellen Studienlage noch uneinheitliche Angaben. Sie werden in der Literatur zwischen 1 % und 20 % angegeben [68]. In dieser Arbeit wurde die Grenze bei 20 % festgesetzt und entsprechend der angegebenen Prozentwerte in niedrig oder erhöht kodiert.

2.4.6 Molekulare Subtypen

Die molekularen Subtypen wurden anhand der genannten Biomarker definiert. Die Einteilung erfolgte in Luminal A, Luminal B mit jeweils HER2-positiv und HER2-negativ, HER2-Typ und triple negativen Typ.

2.4.7 TNM – Klassifikation

In der Datenbank wurde sowohl die klinische (c) als auch die pathologische (p) TNM-Klassifikation berücksichtigt. Aus Gründen der Übersicht und der besseren Dokumentation bezieht sich diese Arbeit auf die Einordnung nach der histologischen Sicherung. Durch die Auswertung der zeitlichen Abfolge der Therapien konnte ebenso der pathologische Status nach erfolgter neoadjuvanter Therapie geschlussfolgert werden (ypT, ypN).

2.4.8 Definition Tumorhistologie

Die unterschiedlichen Tumorhistologien wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- duktales Carcinoma in situ (DCIS)
- invasiv duktales Karzinom
- invasiv lobuläres Karzinom
- gemischt invasiv und lobuläres Karzinom
- medulläres Karzinom
- muzinöses Karzinom
- tubuläres Karzinom
- „Andere

2.4.9 Operationsmethode

In der elektronischen Datenbank wurden alle operativen Eingriffe in einer gemeinsamen Spalte dokumentiert. Dort wurden durchgeführte Operationen, inklusive Biopsien und Metastasen Chirurgie mit Datum sowie Operationen- und Prozedurenschlüssel vermerkt. In weiteren Einzelspalten wurde detailliert die definitive operative Therapie, hinsichtlich Axillaoperation und Art der Mammachirurgie, festgehalten. Im Fall widersprüchlicher Angaben erfolgte die Auswertung der Spalte, in der alle operativen Maßnahmen erfasst waren. Weiterhin fanden sich Informationen über den Residualtumorstatus (R-Status) sowie über ggf. nötige Nachresektionen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die angewandten chirurgischen Interventionen. Aus Übersichtsgründen werden nur vierstellige Codes ohne Subspezifizierung dargestellt [69, 70]:

Tabelle 3: Übersicht operative Therapie [71]

Exzision und Resektion der Mamma	
5-870	Partielle (brusterhaltende) Exzision der Mamma und Destruktion von Mammagewebe ohne axilläre Lymphadenektomie
5-871	Partielle (brusterhaltende) Exzision der Mamma mit axillärer Lymphadenektomie
5-872	Modifizierte radikale Mastektomie
5-873	Mastektomie mit axillärer Lymphadenektomie
5-874	erweiterte (radikale) Mastektomie mit Resektion an den Mm. Pectorales und Thoraxwandteilresektion
5-875	Supraradikale Mastektomie mit Pektoralisresektion und Lymphadenektomie
5-876	Subkutane Mastektomie
5-877	Subkutane Mastektomie und hautsparende Mastektomieverfahren
5-879	Andere Exzision und Resektion der Mamma
Andere Operationen der Mamma	
5-881	Inzision der Mamma
5-882	Operationen der Brustwarze
5-883	Plastische Operationen zur Vergrößerung der Mamma
5-884	Mammareduktionsplastik
5-885	Plastische Rekonstruktion der Mamma mit Haut und Muskeltransplantation
5-886	Andere plastische Rekonstruktion der Mamma
5-889	Andere Operationen an der Mamma
Operationen am Lymphgewebe	
5-401	Exzision einzelner Lymphknoten und Lymphgefäße
5-402	Regionale Lymphadenektomie

2.4.10 Systemische Therapie

Die systemische Therapie wurde analog zur operativen Therapie in einer Spalte zusammengefasst. Diese beinhaltet das Datum der Therapie, die Verschlüsselungsnummer, die je nach Therapieprotokoll gewählten Abkürzungen (H: Hormon-, CP: Chemo- und IS: Immuntherapie) sowie die verabreichte Substanz.

Definition endokrine Therapie

Die verabreichten Medikamente wurden zu Substanzklassen zusammengefasst. Es erfolgten Mono- sowie Kombinationstherapien. Die verabreichten Therapeutika sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Übersicht endokrine Therapie

Antiöstrogene
Tamoxifen (Nolvadex ©, Tamokadin ©)
Fulvestrant (Faslodex ©)
Aromataseinhibitoren
Anastrozol (Arimidex ©)
Letrozol (Femara ©)
Exemestan (Aromasin ©)
Formesten
GnRH-Analoga
Goserelin (Zoladex ©), Leukoprolin

Definition Chemotherapie:

Für die Auswertung der verabreichten Chemotherapeutika wurde eine Zusammenfassung in Therapieregime vorgenommen. Eine Übersicht gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Übersicht Chemotherapie

CMF
Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil
Anthrazyklin (taxanfrei)
Epirubicin, Cyclophosphamid (EC)
Epirubicin, Cyclophosphamid ,5-Fluoruracil (FEC)
Adriamycin, Cyclophosphamid (AC)
Taxan (+ Anthrazyklin)
EC/FEC + Taxan (Paclitaxel, Docetaxel)
TAC + Vinorelbin

„Andere“
Taxan (Monotherapie)
Zusatz Trastuzumab
Zusatz Capecitabin
Zusatz Gemcitabin
Zusatz Bevacizumab
Nicht näher bezeichnet
Chemotherapie o.n.A; PCT

Definition Immuntherapie

Auch die immunmodulatorischen Wirkstoffe wurden in Substanzklassen eingeteilt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht Immuntherapie

HER2/neu-Inhibitoren
Trastuzumab (Herceptin ©)
Pertuzumab (Perjeta ©)

2.4.11 Strahlentherapie

Die Dokumentation der Radiotherapie erfolgte ebenso in einer übergeordneten Spalte mit Vermerk der durchgeführten Therapie und des dazugehörigen Datums. Durch Hinzunahme der Informationen der operativen Versorgung konnte zwischen adjuvanter Radiatio nach BEO und Mastektomie differenziert werden

2.4.12 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben definiert die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs. Die Berechnung erfolgte als Differenz aus Rezidivdatum und Diagnosedatum.

2.4.13 Gesamtüberleben

Analog zum krankheitsfreien Überleben beschreibt das Gesamtüberleben die Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod der Patientin. Die Todesursache ist hierbei nicht relevant. Das Gesamtüberleben wurde aus der Differenz des Todes- und Diagnosedatums, bzw. aus Diagnosedatum und einem von uns festgelegten Datum (31.03.2017) bei nicht verstorbenen Patientinnen berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht Patientinnenkollektiv

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick zum Patientinnenkollektiv (siehe Tabelle 7) sowie zur Tumorcharakteristik der jüngeren und älteren Patientinnen (siehe Tabelle 8 und 9).

Tabelle 7: Übersicht Patientinnenkollektiv

Patientinnenkollektiv	Anzahl	(%)	Patientinnenkollektiv	Anzahl	(%)
≤ 35 Jahren	279	3,3	Menopausenstatus		
50 ≤ Jahre < 70	8 067	96,7	prämenopausal	734	12,8
Diagnosejahr			postmenopausal	4 901	85,3
2000	318	3,8	perimenopausal	110	1,9
2001	420	5,0	fehlende Angabe	2 601	
2002	456	5,5	Tumorgröße (pT)		
2003	413	4,9	pTis	889	11,5
2004	436	5,2	pT1	3 791	49,1
2005	436	5,2	pT2	2 421	31,3
2006	468	5,5	pT3	347	4,6
2007	532	6,5	pT4	271	3,5
2008	800	9,6	fehlende Angabe	627	
2009	756	9,2	Lymphknotenstatus (pN)		
2010	572	6,9	pN1	2 391	29,8
2011	575	6,9	pN0	5 639	70,2
2012	568	6,8	fehlende Angabe	316	
2013	529	6,3	Primär metastasiert		
2014	529	6,3	pM1	260	3,2
2015	538	6,4	pM0	7 757	96,8
Hormonrezeptor (HR)			fehlende Angabe	329	
HR positiv	5 836	82,3	Histologie		
HR negativ	1 258	17,7	DCIS	889	10,8
fehlende Angabe	1 252		invasiv duktal	5 413	65,5
Östrogenrezeptor (ER)			invasiv lobulär	1 029	12,4
ER positiv	5 651	80,9	invasiv. Dukt/lobulär	162	2,0
ER negativ	1 331	19,1	medullär	76	0,9
fehlende Angabe	1 364		muzinös	84	1,0
Progesteronrezeptor (PR)			tubulär	75	0,9
PR positiv	5 118	73,6	andere	540	6,5
PR negativ	1 837	26,4	fehlende Angabe	78	
fehlende Angabe	1 391		Grading (G)		
HER2-Status			G1	1 158	15,0
HER2-positiv	1 459	24,4	G2	3 896	50,5
HER2-negativ	4 510	75,6	G3	2 662	34,5
fehlende Angabe	2 377		G4	6	0,1
Ki67 Status			fehlende Angabe	624	
Ki67 ≥ 20 %	892	49,1			
Ki67 < 20 %	925	50,9			
fehlende Angabe	6 529				

Tabelle 8: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Tumorcharakteristika der jüngeren Patientinnen

Charakteristika		Anzahl der Patientinnen (%)			p
		Gesamt	2000-2007	2008-2015	
HR-Status	HR positiv	145 (65,6)	52 (64,2)	93 (66,4)	0,737
	HR negativ	76 (34,3)	29 (35,8)	47 (33,6)	
	fehlende Angabe	38			
ER-Status	ER positiv	136 (63,3)	44 (58,7)	92 (65,7)	0,307
	ER negativ	79 (36,7)	31 (41,3)	48 (34,3)	
	fehlende Angabe	44			
PR-Status	PR positiv	127 (59,1)	45 (60,0)	82 (58,6)	0,839
	PR negativ	88 (40,9)	30 (40,0)	58 (41,4)	
	fehlende Angabe	44			
HER2-Status	HER2-positiv	63 (31,3)	25 (35,2)	38 (29,2)	0,382
	HER2-negativ	138 (68,7)	46 (64,8)	92 (70,8)	
	fehlende Angabe	58			
Grading	G1	11 (4,5)	5 (4,7)	6 (4,4)	0,566
	G2	95 (39,3)	38 (35,5)	57 (42,2)	
	G3	136 (56,2)	64 (59,8)	72 (53,3)	
	fehlende Angabe	17			
Ki67 (Cut off: 20 %)	Ki67 ≥ 20 %	54 (81,8)	1 (100,0)	53 (81,5)	0,635
	Ki67 < 20 %	12(18,2)	0 (0,0)	12 (18,5)	
	fehlende Angabe	193			
Subtypen	Luminal A	72 (34,3)	22 (30,6)	50 (36,2)	0,326
	LuminalB/HER2-pos.	34 (16,2)	12 (16,7)	22 (15,9)	
	LuminalB/HER2-neg.	34 (16,2)	14 (19,4)	20 (14,5)	
	HER2-positiv	17 (8,1)	9 (12,5)	8 (5,8)	
	triple negativ	53 (25,2)	15 (20,8)	38 (27,5)	
	fehlende Angabe	49			
Histologie	invasiv duktal	207 (79,9)	78 (65,5)	129 (92,1)	<0,001*
	invasiv lobulär	16 (6,2)	12 (10,1)	4 (2,9)	
	invasiv duktal./lobulär	3 (1,2)	1 (0,8)	2 (1,4)	
	medullär	12 (4,6)	9 (7,6)	3 (2,1)	
	muzinös	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0,0)	
	tubulär	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0,0)	
	andere	19 (7,3)	17 (14,3)	2 (1,4)	
	fehlende Angabe	0			
Tumorgroße (pT)	pT1	81 (46,0)	45 (45,9)	36 (46,2)	0,721
	pT2	84 (47,7)	47 (48,0)	37 (47,4)	
	pT3	10 (5,7)	6 (6,1)	4 (5,1)	
	pT4	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,3)	
	fehlende Angabe	10			
ypT	ypT0	22 (35,5)	3 (20,0)	19 (40,4)	0,505
	ypT1	19 (30,6)	5 (33,3)	14 (29,8)	
	ypT2	18 (29,0)	6 (40,0)	12 (25,5)	
	ypT3	3 (4,8)	1 (6,7)	2 (4,3)	
	fehlende Angabe	11			
Lymphknoten- status (pN)	pN positiv	64 (36,4)	35 (35,7)	29 (37,2)	0,841
	pN negativ	112 (63,6)	63 (64,3)	49 (62,8)	
	fehlende Angabe	10			
ypN	ypN positiv	22 (30,6)	6 (47,5)	16 (28,6)	0,494
	ypN negativ	50 (69,4)	10 (62,5)	40 (71,4)	
	fehlende Angabe	1			

Tabelle 9: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Tumorcharakteristika der älteren Patientinnen

Charakteristika		Anzahl der Patientinnen (%)			p
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
HR-Status	HR positiv	4 905 (83,1)	1 678 (81,5)	3 227 (84,0)	0,015**
	HR negativ	994 (16,9)	380 (18,5)	614 (16,0)	
	fehlende Angabe	963			
ER-Status	ER positiv	4 765 (82,1)	1 588 (80,7)	3 177 (82,7)	0,060
	ER negativ	1 042 (17,9)	379 (19,3)	663 (17,3)	
	fehlende Angabe	1 055			
PR-Status	PR positiv	4 303 (74,4)	1 430 (73,5)	2 873 (74,8)	0,265
	PR negativ	1 482 (25,6)	516 (26,5)	966 (25,2)	
	fehlende Angabe	1 077			
HER2-Status	HER2-positiv	1 276 (23,4)	488 (27,5)	788 (21,5)	<0,001*
	HER2-negativ	4 170 (76,6)	1 288 (72,5)	2 882 (78,5)	
	fehlende Angabe	1 416			
Ki67 (Cut off: 20 %)	Ki67 ≥ 20 %	747 (49,6)	3 (50,0)	744 (49,3)	0,972
	Ki67 < 20 %	769 (50,7)	3 (50,0)	766 (50,7)	
	fehlende Angabe	5 346			
Grading	G1	990 (15,1)	287 (10,4)	703 (18,4)	<0,001*
	G2	3 394 (51,6)	1 260 (45,6)	2 134 (56,0)	
	G3	2 188 (33,3)	1 213 (43,9)	975 (25,6)	
	G4	3 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)	
	fehlende Angabe	287			
Subtypen	Luminal A	3 337 (58,4)	904 (47,1)	2 433 (64,2)	<0,001*
	Luminal B/HER2-pos.	292 (5,1)	99 (5,2)	193 (5,1)	
	Luminal B/HER2-neg.	600 (10,5)	201 (10,5)	399 (10,5)	
	HER2-positiv	708 (12,4)	327 (17,0)	381 (10,0)	
	triple negativ	774 (13,6)	388 (20,2)	386 (10,2)	
	fehlende Angabe	1 151			
Histologie	invasiv duktal	5 036 (73,4)	1 864 (62,8)	3 172 (81,5)	<0,001*
	invasiv lobulär	967 (14,1)	475 (16,0)	492 (12,6)	
	invasiv dukt./lobulär	153 (2,2)	99 (3,3)	54 (1,4)	
	medullär	64 (0,9)	40 (1,3)	24 (0,6)	
	muzinös	83 (1,2)	48 (1,6)	35 (0,9)	
	tubulär	73 (1,1)	56 (1,9)	17 (0,4)	
	andere	486 (7,1)	388 (13,1)	98 (2,5)	
	fehlende Angabe	0			
Tumorgroße (pT)	pT1	3 463 (58,3)	1 350 (51,1)	2 113 (64,2)	<0,001*
	pT2	2 074 (34,9)	1 070 (40,5)	1 004 (30,5)	
	pT3	246 (4,1)	134 (5,1)	112 (3,4)	
	pT4	153 (2,6)	89 (3,4)	64 (1,9)	
	fehlende Angabe	378			
ypT	ypT0	102 (19,5)	22 (13,2)	80 (22,4)	0,052
	ypT1	180 (34,4)	57 (34,1)	123 (34,5)	
	ypT2	160 (30,5)	58 (34,7)	102 (28,6)	
	ypT3	44 (8,4)	13 (7,8)	31 (8,7)	
	ypT4	38 (7,3)	17 (10,2)	21 (5,9)	
	fehlende Angabe	44			
Lymphknoten- status (pN)	pN positiv	1 848 (30,6)	917 (34,2)	931 (27,7)	<0,001*
	pN negativ	4 192 (69,4)	1 762 (65,8)	2 430 (72,3)	
	fehlende Angabe	274			
ypN	ypN positiv	263 (46,7)	79 (45,7)	184 (47,2)	0,740
	ypN negativ	300 (53,3)	94 (54,3)	206 (52,8)	
	fehlende Angabe	5			

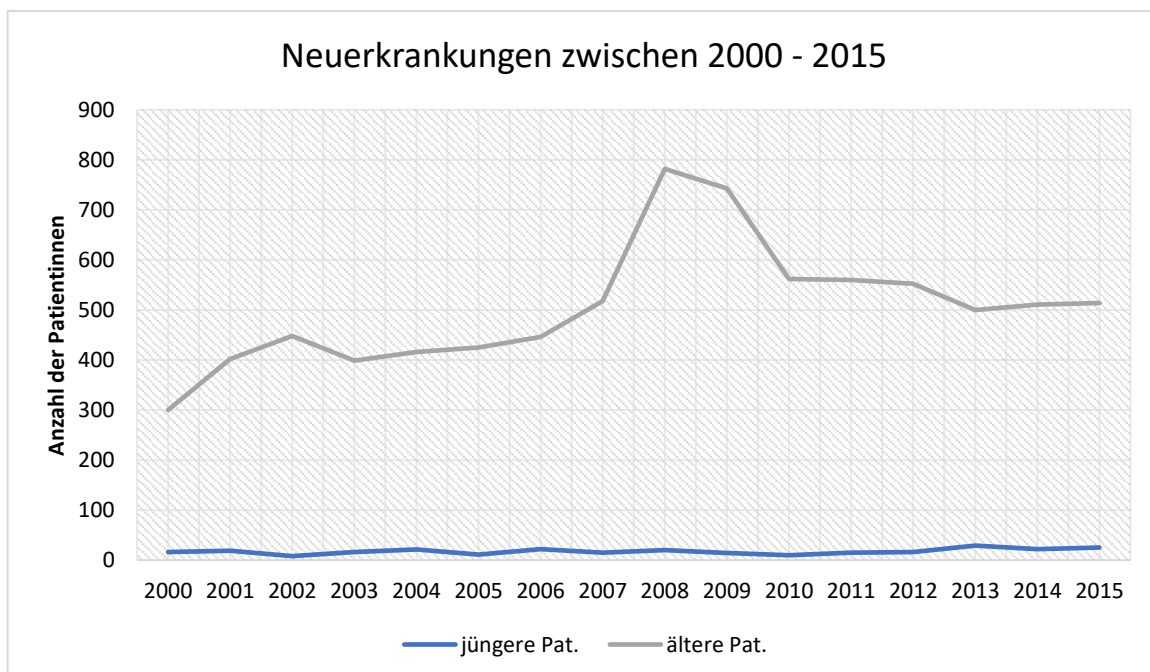
3.1.1 Patientinnenkollektiv

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der jüngeren Patientinnen betrug 31,8 Jahre. Während der Mittelwert im ersten Beobachtungszeitraum bei 31,48 ($\pm 0,31$) Jahren lag, ergaben die Berechnungen für den Zeitraum zwischen 2008 - 2015 32,13 ($\pm 0,22$) Jahre. Dieser Unterschied war im Mann-Whitney-U Test nicht signifikant ($p = 0,278$). Die Zahl der Neuerkrankungen belief sich bei den jungen Patientinnen im ersten Intervall auf 118 Fälle (45,6 %). In der Zeit von 2008 - 2015 stieg diese Zahl auf 141 (54,4 %).

Die älteren Patientinnen waren bei Diagnosestellung im Schnitt 60,0 Jahre alt. Im ersten Beobachtungsintervall betrug der Mittelwert des Erkrankungsalters 60,41 Jahre ($\pm 0,10$). Mit durchschnittlich 59,73 Jahren ($\pm 0,09$) erkrankten die Frauen aus dem Kollektiv des späteren Beobachtungsintervalls. Im Mann-Whitney-U Test ließ sich für diesen Unterschied eine Signifikanz nachweisen ($p < 0,001$).

Außerdem war bei den älteren Patientinnen ein Anstieg von 2 974 (43,3 %) Neuerkrankungen in der Zeit von 2000 - 2007 auf 3 908 (56,7 %) Fälle während des zweiten Beobachtungsintervalls zu verzeichnen. In der Zeit von 2007 - 2009 konnte für die älteren Patientinnen zudem ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungen festgestellt werden (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Neuerkrankungen zwischen 2000 - 2015

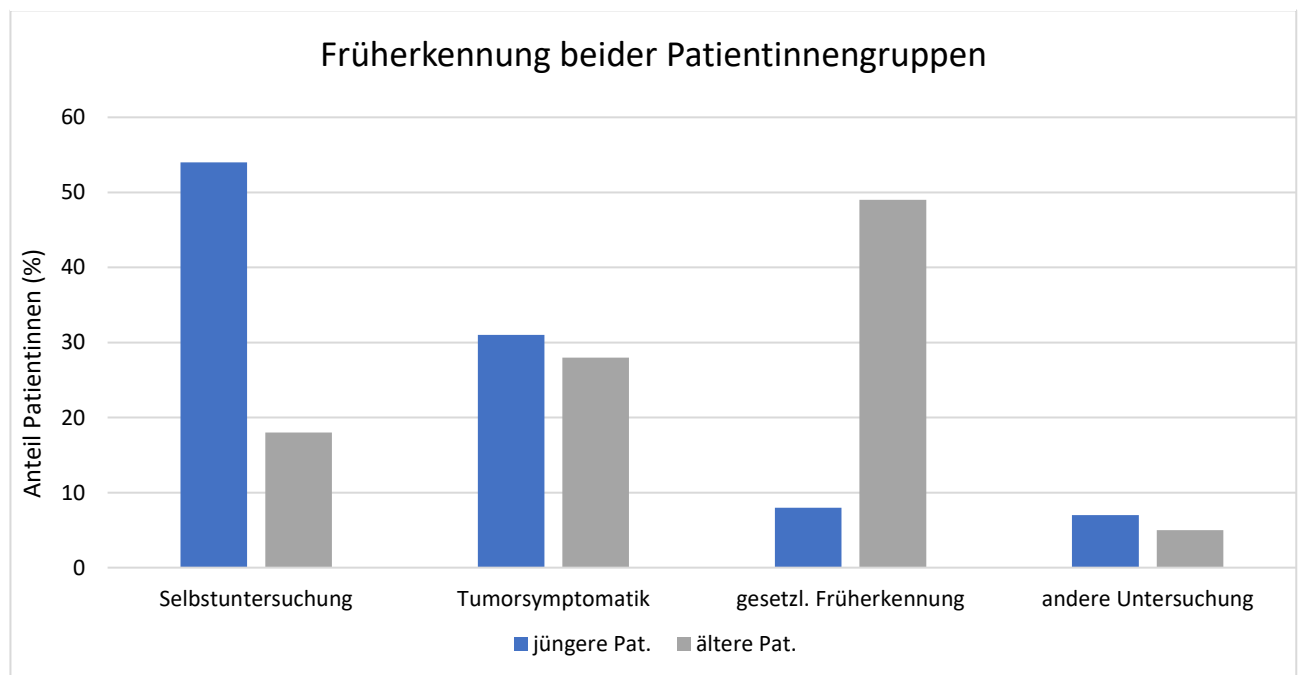


3.1.2 Früherkennung

Während unter den jüngeren Frauen die Früherkennung eine untergeordnete Rolle spielte, erlangten ca. 50 % der Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren ihre Diagnose über die gesetzliche Früherkennung (jährliche Brustuntersuchung / Mammographiescreening). 28,3 % der Diagnosen wurden aufgrund von Tumorsymptomatik gestellt und 12,3 % durch einen auffälligen Befund bei der Selbstuntersuchung. Zwischen den Beobachtungsintervallen kam es zu einer signifikanten Zunahme der durch Früherkennungsuntersuchungen detektierten Tumoren von 22,5 % auf 63,5 % ($p < 0,001$, χ^2 -Test).

In der Kohorte der jüngeren Patientinnen nahm die Selbstuntersuchung den höchsten Stellenwert ein. Im Verlauf der Beobachtungsintervalle zeigten sich die Anteile nahezu konstant. Einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Früherkennung/Diagnostik gibt Abbildung 4.

Abbildung 4: Früherkennung beider Patientinnengruppen



3.1.3 Menopausenstatus

Unter den 259 jüngeren Patientinnen lagen in 190 Fällen Informationen zum Menopausenstatus vor. 186 von ihnen (97,9 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prämenopausal. Ein geringer Teil, insgesamt vier Patientinnen, befanden sich in der Peri- oder Postmenopause (jeweils im Alter von 34 Jahren). Gründe hierfür fanden sich nicht.

Der Großteil der älteren Patientinnen (4 901 Frauen - 85,3 %) wurden als postmenopausal erfasst, 110 von ihnen befanden sich in der Perimenopause und 734 in der Prämenopause. Daten von 2 601 Patientinnen fehlten in dieser Analyse.

3.1.4 Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus wurde bei 216 der jüngeren Patientinnen angegeben. Hiervon wiesen 65,6 % einen positiven Rezeptorstatus auf. Zwischen den beiden Beobachtungsintervallen konnte keine signifikante Veränderung herausgestellt werden ($p = 0,737$, χ^2 -Test). Jedoch war ein leichter Trend zugunsten des hormonrezeptorpositiven Anteils erkennbar (64,2 % vs. 66,4 %), welcher sich bei den älteren Patientinnen als signifikant darstellte ($p = 0,015$, χ^2 -Test). Hier stieg die Anzahl der hormonrezeptorpositiven Patientinnen von 81,5 % auf 84,0 %. In dieser Patientinnengruppe wurden 5 899 Datensätze der 6 862 eingeschlossenen Patientinnen dokumentiert.

Die Analyse des Östrogenrezeptorstatus ergab einen geringen Anstieg der positiven Fälle von 58,7 % auf 65,7 % bei den jüngeren Patientinnen und von 80,7 % auf 82,7 % bei den älteren. Beide Vergleiche ließen keine Signifikanz erkennen ($p = 0,307$ bzw. $p = 0,060$, χ^2 -Test). Die Angaben zum Progesteronrezeptorstatus fielen in beiden Kohorten niedriger aus: 59,1 % der jüngeren Gruppe waren als progesteronrezeptorpositiv einzuordnen und 74,4 % der älteren Frauen. Im Verlauf der Beobachtungsintervalle änderten sich diese Werte nicht signifikant.

3.1.5 HER2-Status

Im jüngeren Kollektiv wurde bei 201 Patientinnen der HER2-Status erfasst. Während im ersten Beobachtungsintervall 71 Untersuchungsergebnisse dokumentiert wurden, waren es im zweiten Beobachtungszeitraum 130. Es war ein geringer Rückgang der HER2-positiven Fälle zu beobachten, der allerdings nicht signifikant ausfiel (35,2 % vs. 29,1 %; $p = 0,382$, χ^2 -Test).

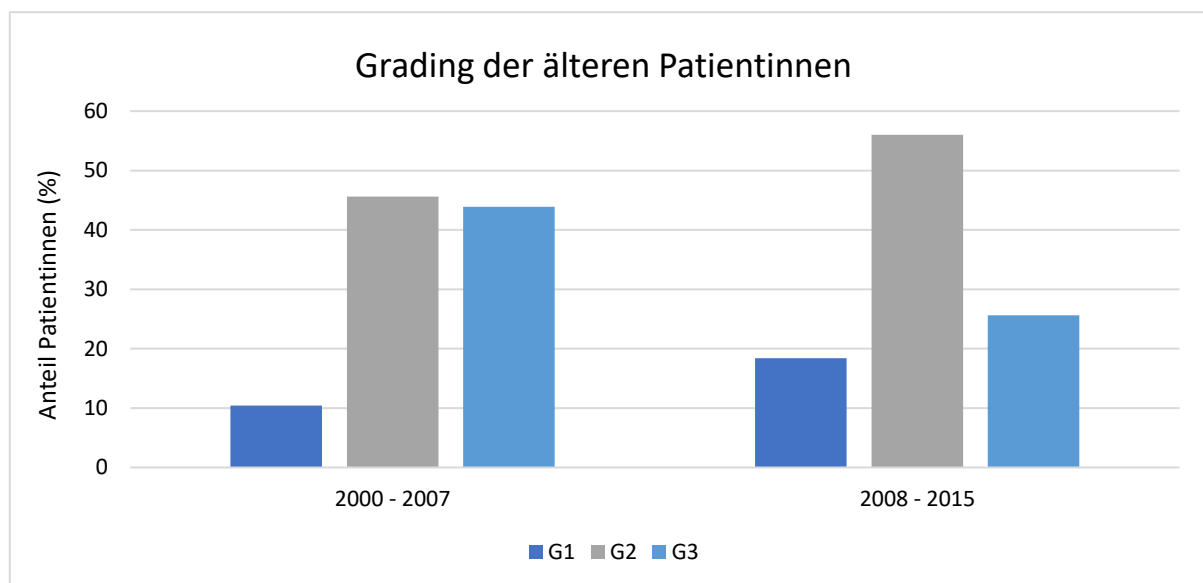
Unter den 50-bis 69-jährigen Patientinnen nahm im Verlauf der Beobachtungsintervalle die Anzahl der HER2-positiven Fälle signifikant ab ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Sie sank von 27,5 % der 1 776 im ersten Beobachtungsintervall erfassten Fälle auf 21,5 % der 3 670 Fälle zwischen 2008 - 2015.

3.1.6 Grading

In den 242 dokumentierten Fällen zum Grading der jüngeren Patientinnen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsintervallen festgestellt werden ($p = 0,566$, χ^2 -Test). Eine Tendenz der Zunahme der G2- und Abnahme der G3-Tumoren war allerdings erkennbar. Während beider Zeiträume waren die meisten Fälle als high grade (G3) Tumoren einzuordnen (59,8 % vs. 53,3 %), gefolgt von G2-Tumoren (35,5 % vs. 42,2 %) und G1-Tumoren (4,7 % vs. 4,4 %).

Die 6 595 erfassten Daten der älteren Kohorte zeigten eine höchst signifikante Entwicklung ($p < 0,001$, χ^2 -Test; siehe Abbildung 5). Es kam nahezu zu einer Verdopplung der G1-Tumoren von 10,4 % auf 18,4 % und parallel zu einer knappen Halbierung der G3-Tumoren von 43,9 % auf 25,6 %. Die G2-Tumoren zeigten eine Zunahme um 10,4 %.

Abbildung 5: Grading der älteren Patientinnen



3.1.7 Proliferationsindex Ki67

Die Auswertung des Proliferationsindex Ki67 war aufgrund einer geringen Anzahl erfasster Daten in der Kohorte der jüngeren Patientinnen nur bedingt repräsentativ. Im ersten Beobachtungsintervall lag lediglich ein dokumentierter Fall bzgl. des Ki67-Status vor. Zwischen 2008 - 2015 wurden 65 Ergebnisse erfasst, welche zu 81,5 % größer als 20 % ausfielen.

Ähnliches gilt für das Kollektiv der älteren Patientinnen. Während im ersten Beobachtungszeitraum nur sechs Ergebnisse dokumentiert wurden, welche sich zu jeweils

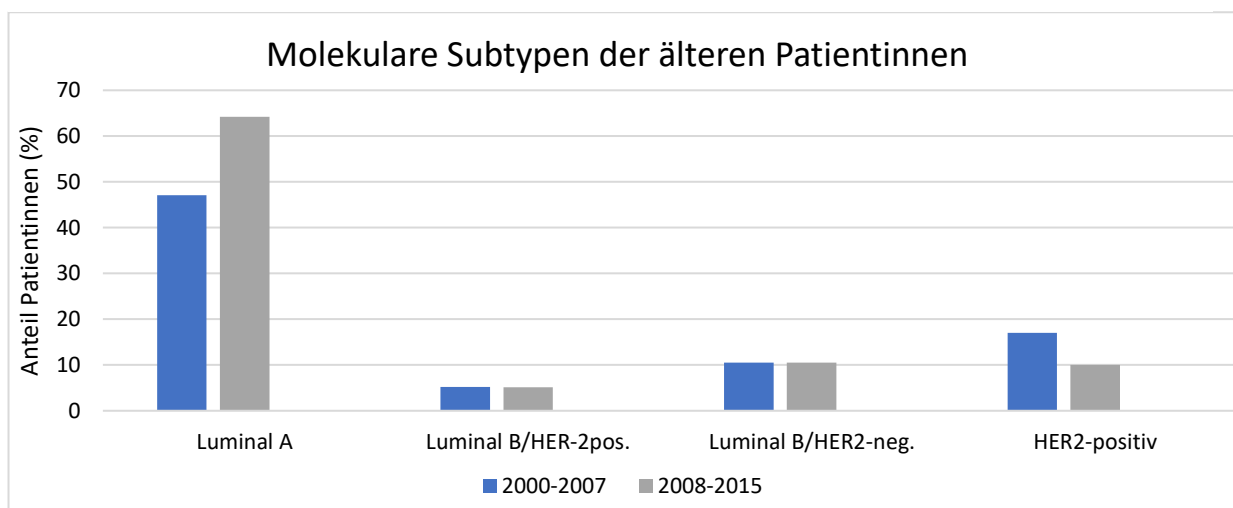
50 % aufteilen, waren es im zweiten Intervall bereits 1 510 Fälle. Ein signifikanter Unterschied war nicht erkennbar - auch hier verteilten sich die Fälle nahezu 1:1.

3.1.8 Subtypen

Anhand der Daten über den Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie den Proliferationsindex Ki67 lassen sich Mammakarzinom-Subtypen ableiten. Diese konnten bei allen 259 Patientinnen des jüngeren Kollektivs erfasst werden. Bei der Betrachtung der Statistik im zeitlichen Verlauf zwischen 2000 - 2007 und 2008 - 2015 konnte keine Signifikanz herausgestellt werden ($p = 0,326$, χ^2 -Test). Luminal A Tumoren waren in beiden Beobachtungsintervallen der dominierende molekulare Subtyp (30,6 % vs. 36,2 %). Eine deutliche Zunahme zeigten dagegen triple negative Tumoren (20,8 % vs. 27,5 %).

Bei den älteren Patientinnen konnte im zeitlichen Verlauf eine deutliche Signifikanz zwischen beiden Beobachtungsintervallen nachgewiesen werden ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Unter den 5 711 erfassten Patientinnen waren auch hier die stärksten Veränderungen im Bereich der Luminal A und triple negativen Tumoren erkennbar. Luminal A Tumoren verzeichneten einen Anstieg von 47,1 % auf 64,2 % und stellten auch in dieser Altersgruppe den häufigsten molekularen Subtyp dar. Der Trend der triple negativen Tumoren zeigte in die entgegengesetzte Richtung: die Anzahl der Tumoren halbierte sich von 20,2 % auf 10,2 %. Weiterhin wurde eine Abnahme der HER2-positiven Tumoren deutlich (17,0 % vs. 10,0 %). Ein Überblick über die prozentuale Verteilung ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Molekulare Subtypen der älteren Patientinnen



3.1.9 Histologie

Angaben zum histologischen Tumortyp waren bei allen 259 jüngeren Patientinnen dokumentiert. Im Vergleich der beiden Zeiträume zeigten sich höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Die häufigste histologische Entität stellte das invasiv duktales Karzinom dar. Dieses zeigte eine Zunahme von 65,5 % im ersten Beobachtungsintervall auf 92,1 % in der Zeit von 2008 - 2015. Ein Rückgang der Zahlen konnte dagegen bei den invasiv lobulären Tumoren (10,1 % vs. 2,9 %), den medullären (7,6 % vs. 2,1 %) und den Tumoren der Gruppe „andere“ festgestellt werden (14,3 % vs. 1,4 %).

Auch die Betrachtung der Histologie der 50 - 69-Jährigen zeigte im zeitlichen Verlauf eine signifikante Veränderung ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Während es zu einem starken Anstieg der invasiv duktales Karzinome um 18,7 % (62,8 % vs. 81,5 %) kam, nahm die Zahl aller anderen Entitäten ab. Am größten fiel der Unterschied beim invasiv lobulären Karzinom aus (16,0 % vs. 12,6 %) und bei der Gruppe „andere“ (13,1 % vs. 2,5 %). In die Auswertung gingen die Daten von allen 6 862 Patientinnen ein.

3.1.10 Tumorgröße

Die Auswertung der Tumorgrößen nach pathologischer Untersuchung zeigte unter den jüngeren Patientinnen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Beobachtungszeiträumen ($p = 0,721$, χ^2 -Test). Es wurden 238 Patientinnendaten analysiert. Dominierend waren die Zahlen für pT1- und pT2-Tumoren. Ein minimaler Trend zugunsten der pT1-Tumoren war erkennbar (45,9 % vs. 46,2 %), während pT2-Tumoren einen dezimierten Rückgang verzeichneten (48,0 % vs. 47,4 %).

Eine statistische Signifikanz von $p < 0,001$ ergab die Auswertung der älteren Patientinnen nach den Beobachtungsintervallen. Die Häufigkeit der pT1-Tumoren stieg von 51,1 % auf 64,2 %, während die Zahl der pT2-Tumoren von 40,5 % auf 30,5 % dezimiert wurde. Die Zahlen für pT3- und pT4-Tumoren zeigten sich über die Beobachtungszeit annähernd unverändert.

Die Entwicklung der Tumorgröße nach erfolgter neoadjuvanter Systemtherapie ergab in beiden Altersgruppen keine signifikante Entwicklung. Eine Entwicklung zugunsten kleinerer Tumorstadien war jedoch sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Frauen erkennbar.

3.1.11 Lymphknotenstatus

Eine Signifikanz bezüglich des Lymphknotenstatus der jüngeren Patientinnen beim Vergleich der Beobachtungsintervalle konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,841$, χ^2 -Test). Von den 176 dokumentierten Ergebnissen fielen insgesamt 35,2 % positiv aus.

Bei den älteren Patientinnen zeigte sich eine signifikante Entwicklung in Richtung Nodalnegativität ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Bei den 6 040 untersuchten Ergebnissen kam es zu einem Rückgang der nodal-positiven Fälle von 34,2 % auf 27,7 % und zu einem Anstieg der nodal-negativen von 65,8 % auf 72,3 %.

Der Lymphknotenstatus nach erfolgter neoadjuvanter Therapie erbrachte in beiden Altersgruppen keine signifikante Entwicklung.

3.2 Therapien

3.2.1 Operative Therapie

Die Anzahl der operativen Therapien der jüngeren Frauen unterschied sich im Vergleich der Beobachtungsintervalle nicht signifikant voneinander ($p = 0,088$, χ^2 -Test). Es war jedoch ein leichter Rückgang der operativen Eingriffe zwischen 2008 - 2015 zu verzeichnen (99,2 % vs. 95,7 %). Bei den älteren Frauen kam es dagegen zu einer signifikanten Abnahme der operativen Eingriffe ($p < 0,05$, χ^2 -Test). Diese zeigten eine Reduktion von 98,4 % auf 97,7 %.

Operationen der Mamma

Mit Ausnahme von sieben Patientinnen wurden im jungen Patientinnenkollektiv Eingriffe an der Mamma dokumentiert (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Operative Therapien der jüngeren Pat.

		Anzahl der Patientinnen (%)			<i>p</i>
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
Operation	ja	252 (97,3)	118 (99,2)	134 (95,7)	0,088
	unbekannt	7 (2,7)	1 (1,6)	6 (4,3)	
Operationen der Mamma	BEO	150 (59,5)	70 (59,3)	80 (59,7)	0,869
	Mastektomie	87 (34,5)	40 (33,9)	47 (35,1)	
	BEO + sek. Mast.	15 (6,0)	8 (6,8)	7 (5,2)	
	fehlende Angabe	7			
Operationen der Axilla	SNB	80 (32,8)	14 (12,6)	66 (49,6)	<0,001*
	AD	138 (56,6)	93 (83,8)	45 (33,8)	
	SNB + sek. AD	26 (10,7)	4 (3,6)	22 (16,5)	
	fehlende Angaben	15			

Die Häufigkeit der Durchführung von brusterhaltenden sowie von ablativen Verfahren unterschied sich im Zeitvergleich nicht signifikant voneinander ($p = 0,869$, χ^2 -Test). Die häufigste Methode stellte die BEO mit ca. 60 % in beiden Beobachtungsintervallen dar. In ca. 6 % war eine brusterhaltende Operation mit sekundärer Mastektomie erfolgt.

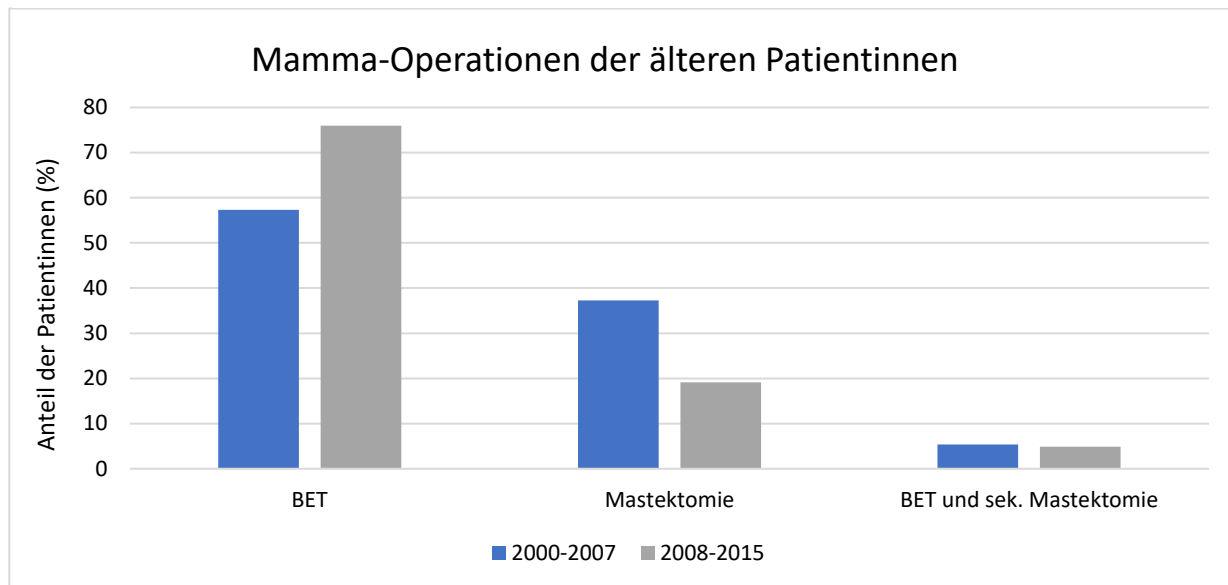
Wurden die Operationsverfahren in Relation zum pT-Stadium ausgewertet, konnte gezeigt werden, dass in beiden Beobachtungsintervallen ähnliche Zahlen für BEO und Mastektomien bei pT1- und pT2-Stadien verzeichnet wurden: brusterhaltende Verfahren wurden in 62,3 % der Fälle gewählt, während die Mastektomie in 32,4 % das Verfahren der Wahl war. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungszeiträumen lag nicht vor ($p = 0,959$, χ^2 -Test). Unter den 14 Patientinnen mit T3- oder T4-Tumoren wurde bei 71,4 % die Indikation zur Mastektomie gestellt. In jeweils 14,3 % der Fälle wurden bei diesen Patientinnen brusterhaltende Verfahren gewählt bzw. brusterhaltende Verfahren mit sekundärer Mastektomie durchgeführt. Eine Signifikanz im zeitlichen Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,135$, χ^2 -Test).

Tabelle 11: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Operative Therapien der älteren Patientinnen

		Anzahl der Patientinnen (%)			<i>p</i>
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
Operation	ja	6 608 (98,0)	2 866 (98,4)	3 742 (97,7)	0,034 **
	nein	137 (2,0)	47 (1,6)	90 (2,3)	
	fehlende Angabe	117			
Operationen der Mamma	BEO	4 486 (67,9)	1 643 (57,3)	2 843 (76,0)	<0,001*
	Mastektomie	1 785 (27,0)	1 069 (37,3)	716 (19,1)	
	BEO + sek. Mast.	337 (5,1)	154 (5,4)	183 (4,9)	
	Fehlende Angabe	278			
Operationen der Axilla	SNB	2 724 (43,1)	357 (13,4)	2 367 (64,9)	<0,001*
	AD	2 921 (46,2)	2 189 (81,9)	732 (20,1)	
	SNB + sek. AD	677 (10,7)	128 (4,8)	549 (15,0)	
	fehlende Angabe	540			

Tabelle 11 und Abbildung 7 veranschaulichen die operativen Therapien der älteren Patientinnen. Die Auswertung ergab höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Erkennbar war sowohl ein deutlicher Anstieg der brusterhaltenden Verfahren von 57,3 % auf 76,0 % als auch ein Rückgang der durchgeführten Mastektomien von 37,3 % auf 19,1 %. In die Analyse gingen 6 608 dokumentierte Fälle ein. Betrachtet man auch hier die operativen Eingriffe differenziert nach pT-Stadium, so kann für die pT1- und pT2-Tumoren ein Anstieg der brusterhaltenden Verfahren um 17% festgestellt werden (63,0 % vs. 80,0 %). Die Zahl der Mastektomien halbierte sich im Verlauf der Beobachtungsintervalle (31,6 % vs. 15,4 %).

Abbildung 7: Mamma-Operationen der älteren Patientinnen



Diese Entwicklungen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Bezogen auf die 490 Patientinnen mit pT3- und pT4-Stadium zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der BEO. Ausgehend von 8,8 % zwischen 2000 - 2007 verdoppelten sich die Zahlen auf 17,9 % im zweiten Beobachtungsintervall ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Die Anzahl der Mastektomien reduzierte sich von 87,3 % auf 69,5 %. Allerdings stieg auch die Zahl der BEO mit sekundärer Mastektomie (4,0 % vs. 12,6 %).

Operationen der Axilla

Von den 252 operierten Patientinnen der jüngeren Gruppe wurden 94,2 % an der Axilla operiert. In der Gesamtzahl erhielten 32,8 % eine Sentinellymphknotenbiopsie (SNB), 56,6 % eine axilläre Dissektion (AD) und 10,7 % eine Kombination aus beiden Eingriffen, d.h. eine SNB mit sekundärer AD. Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs konnte ein höchst signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsintervallen nachgewiesen werden ($p < 0,001$, χ^2 – Test). Die Zahl der durchgeführten SNB vervierfachte sich und stieg von 12,6 % zwischen 2000 - 2007 auf 49,6 % im zweiten Beobachtungsintervall. Analog dazu nahmen die Zahlen der AD deutlich ab (83,8 % vs. 33,8 %). Die Daten über die Kombination beider Verfahren verzeichneten einen Anstieg über die Beobachtungsintervalle (3,6 % vs. 16,5 %; siehe Abbildung 8).

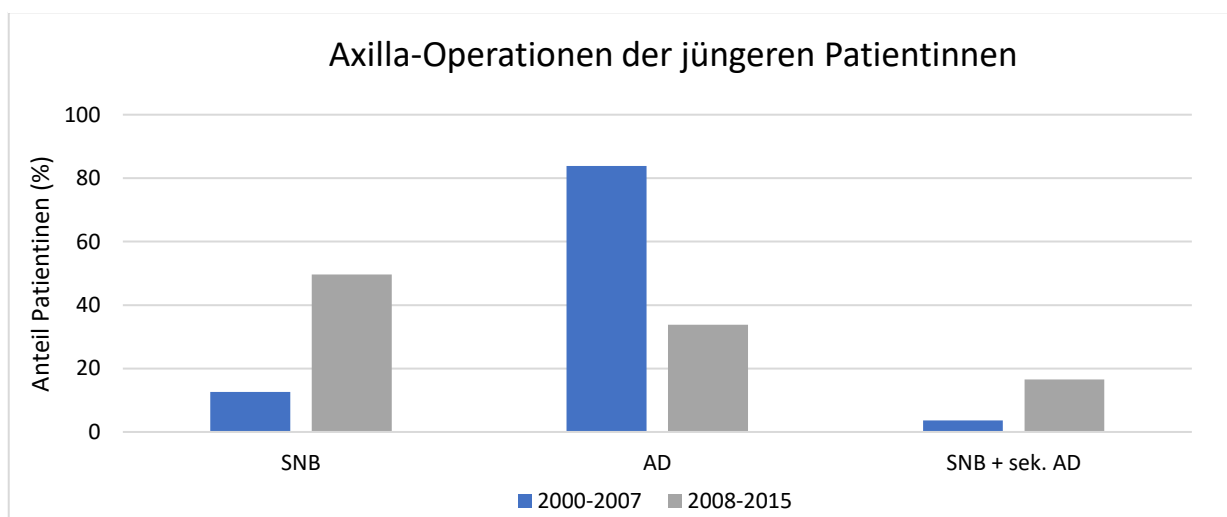
Betrachtet man ausschließlich die 163 nodal-negativen Patientinnen, fällt auf, dass hier ein starker Rückgang der Zahlen für die axilläre Dissektion zu verzeichnen ist. Im ersten

Beobachtungsintervall wurde bei 74,3 % der nodal-negativen Frauen eine AD vorgenommen, während 2008 - 2015 noch 29,2 % der Frauen auf diese Weise operiert wurden. Dieser Unterschied war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ statistisch signifikant.

Im älteren Patientinnenkollektiv zeigten sich ähnliche Entwicklungen. Von den 6 608 operierten Patientinnen erhielten 95,7 % einen operativen Eingriff an der Axilla. Die Häufigkeit der durchgeführten SNB verfünffachte sich von 12,4 % in den Jahren 2000 - 2007 auf 64,9 % zwischen 2008 - 2015. Parallel kam es zu einem starken Rückgang der AD. Die Zahl der Eingriffe im zweiten Beobachtungsintervall betrug nur noch ein Viertel der Daten von 2000 - 2007 (20,1 % vs. 81,0 %). Auch die Entwicklung der SNB mit sekundärer Axilladisektion verlief analog zum jungen Patientinnenkollektiv. Die Zahlen stiegen von 4,8 % auf 15,0 %. Alle genannten Veränderungen zeigten eine Signifikanz von $p < 0,001$. Die differenzierte Betrachtung der 4 484 nodal-negativen Patientinnen ergab ebenso einen Anstieg der SNB von 21,1 % auf 87,0 % ($p < 0,001$, χ^2 -Test).

Die Auswertung des Lymphknotenstatus nach erfolgter Systemtherapie (ypN) ergab bei beiden Altersgruppen dagegen keine signifikante Entwicklung.

Abbildung 8: Axilla-Operationen der jüngeren Patientinnen



3.2.2 Adjuvante Bestrahlung

In die Analyse gingen 259 Datensätze zur adjuvanten Bestrahlung der jüngeren Patientinnen ein. Insgesamt wurden 69,9 % bestrahlt (siehe Tabelle 12). Während der Beobachtungsintervalle zeigte sich keine signifikante Entwicklung (70,6 % vs. 69,3 %, $p = 0,820$, χ^2 -Test). In der separaten Betrachtung der Radiatio nach BEO oder Mastektomie zeigte

sich ein Anstieg der Häufigkeit der Bestrahlungen nach BEO von 81,4 % auf 92,5 %. Ebenso war eine Abnahme der Postmastektomiebestrahlungen erkennbar (57,5 % vs. 44,7 %). Beide Veränderungen zeigten sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,222$, χ^2 -Test).

Tabelle 12: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Adjuvante Radiatio der jüngeren Patientinnen

		Anzahl der Patientinnen (%)			<i>p</i>
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
Alleinige Radiatio	ja	181 (69,9)	84 (70,6)	97 (69,3)	0,820
	nein	78 (30,1)	35 (29,4)	43 (30,7)	
Radiatio nach BEO	ja	131 (87,3)	57 (81,4)	74 (92,5)	0,222
	nein	19 (12,7)	13 (18,6)	6 (7,5)	
Radiatio nach Mastektomie	ja	44 (50,6)	23 (57,5)	21 (44,7)	0,454
	nein	43 (49,4)	17 (42,5)	26 (55,3)	
Radiatio nach BEO + Mastektomie	ja	6 (40,0)	4 (50,0)	2 (28,6)	0,789
	nein	9 (60,0)	4 (50,0)	5 (71,4)	

Von den 6 862 älteren Patientinnen erhielten 5 230 eine adjuvante Radiatio. Dies entspricht 76,2 % (siehe Tabelle 13). Die Entwicklungen der Bestrahlungen nach BEO oder Mastektomie zeigten in dieser Altersgruppe signifikante Unterschiede. Die Anzahl der adjuvanten Bestrahlungen nach BEO stieg von 86,4 % auf 94,5 % an. Postmastektomiebestrahlungen wurden im zweiten Beobachtungsintervall dagegen seltener durchgeführt. Die Zahl sank von 52,0 % auf 46,6 %. Ebenso wurden Bestrahlungen nach brusterhaltenden Verfahren mit sekundärer Mastektomie seltener durchgeführt (57,8 % vs. 41,5 %).

Tabelle 13: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Adjuvante Radiatio der älteren Patientinnen

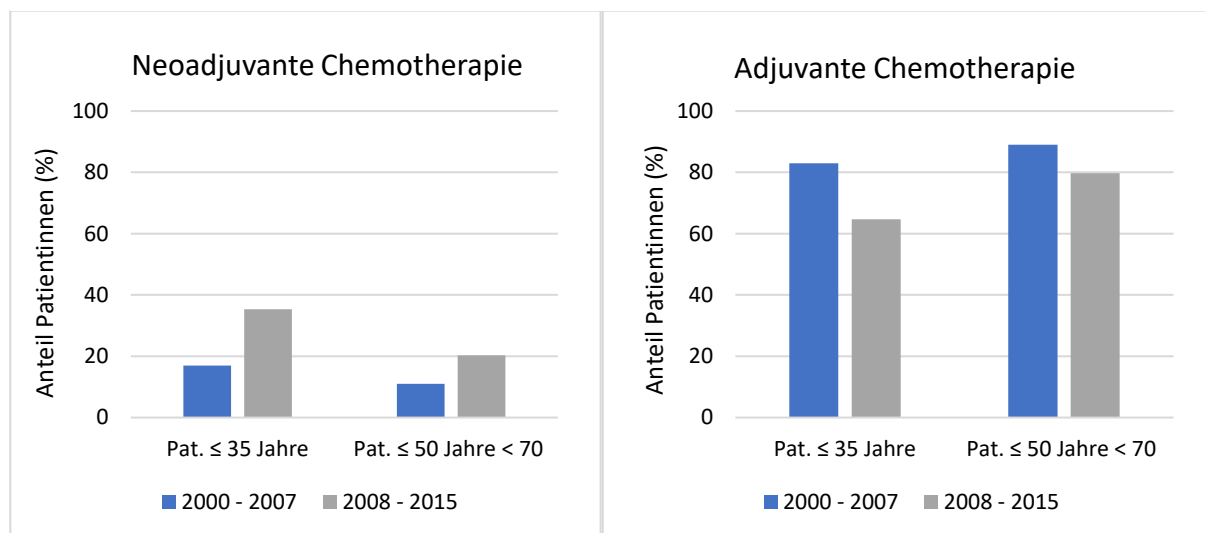
		Anzahl der Patientinnen (%)			<i>p</i>
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
Alleinige Radiatio	ja	5 230 (76,2)	2 085 (70,2)	3 145 (80,8)	<0,001*
	nein	1 632 (23,8)	885 (29,8)	747 (19,2)	
Radiatio nach BEO	ja	4 106 (91,5)	1 420 (86,4)	2 686 (94,5)	0,026**
	nein	380 (8,5)	223 (13,6)	157 (5,5)	
Radiatio nach Mastektomie	ja	890 (49,9)	556 (52,0)	334 (46,6)	<0,001*
	nein	895 (50,1)	513 (48,0)	382 (53,4)	
Radiatio nach BEO + Mastektomie	ja	165 (49,0)	89 (57,8)	76 (41,5)	0,003**
	nein	172 (51,0)	65 (42,2)	107 (58,5)	

3.2.3 Systemische Therapie

Chemotherapie

In 215 der 259 Datensätze der jüngeren Patientinnen wurde die Durchführung einer Chemotherapie dokumentiert. Demnach erhielten insgesamt 83,0 % der jüngeren Frauen eine Chemotherapie. In der Gesamtauswertung fiel ein Anstieg der neoadjuvanten Regime zwischen beiden Beobachtungsintervallen auf (17,0 % vs. 35,3 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$, χ^2 -Test). Gleichzeitig nahmen die adjuvanten Therapieregime ab (83,0 % vs. 64,7 %; siehe Tabelle 14 sowie Abbildung 9 und 10).

Abbildung 9 und Abbildung 10: Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie

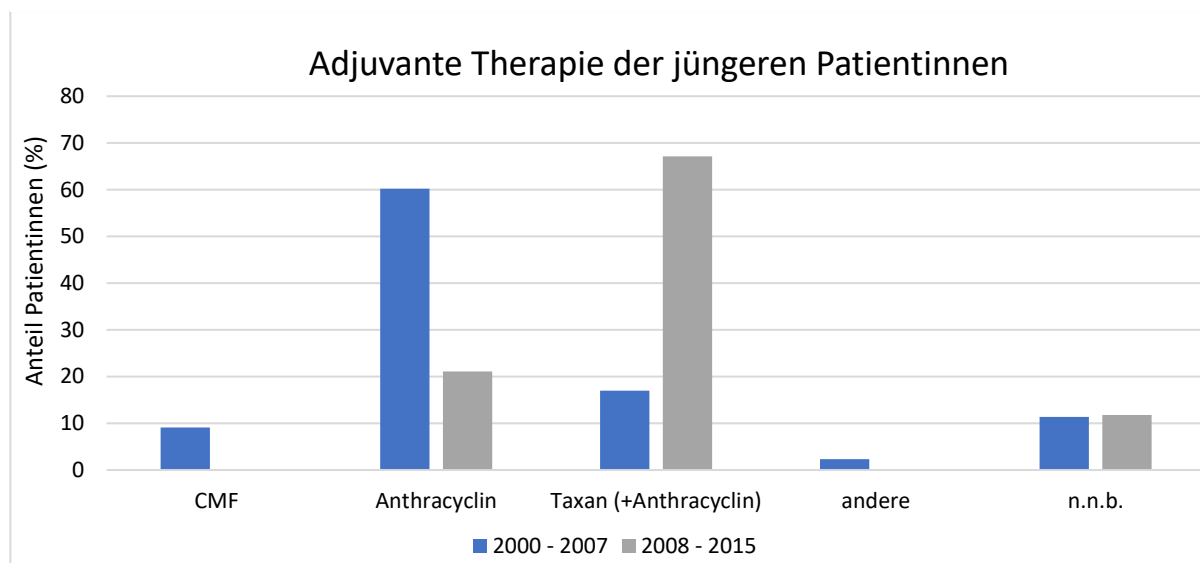


Bei der Betrachtung der neoadjuvanten Therapieregime dominierten die taxanhaltigen Protokolle mit 88,3 % in der Gesamtzahl. Jedoch konnte keine signifikante Veränderung in der Auswahl der Therapeutika im neoadjuvanten Bereich nachgewiesen werden ($p = 0,381$, χ^2 - Test). Die Analyse der 165 dokumentierten adjuvanten Regime ergab dagegen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Beobachtungsintervallen ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Hier fiel ein Rückgang der CMF-Schemata auf. Während diese in den Jahren 2000 - 2007 noch in 9,1 % der Fälle Anwendung fanden, betrug die Anzahl im zweiten Beobachtungsintervall 0 %. Weiterhin war ein Rückgang der taxanfreien, anthrazyklinhaltigen Chemotherapien zu verzeichnen. Diese fielen von 60,2 % auf 21,1 %. Gleichzeitig nahmen taxanhaltige Schemata deutlich zu (17,0 % vs. 67,1 %; siehe Tabelle 14 und Abbildung 11).

Tabelle 14: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Chemotherapie der jüngeren Patientinnen

		Anzahl der Patientinnen (%)			p
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
Chemo-therapie	neoadjuvant	60 (26,7)	18 (17,0)	42 (35,3)	0,002**
	adjuvant	165 (73,3)	88 (83,0)	77 (64,7)	
	fehlende Angabe	44			
Chemo neoadjuvant	CMF	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,381
	Anthrazyklin	1 (1,7)	1 (5,6)	0 (0,0)	
	Taxan (+Anthrazyklin)	53 (88,3)	15 (83,3)	38 (90,5)	
	andere	5 (8,3)	2 (11,1)	3 (7,1)	
	n.n.b.	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (2,4)	
	fehlende Angabe	0			
Chemo adjuvant	CMF	8 (4,9)	8 (9,1)	0 (0,0)	<0,001*
	Anthrazyklin	69 (42,1)	53 (60,2)	16 (21,1)	
	Taxan (+Anthrazyklin)	66 (40,2)	15 (17,0)	51 (67,1)	
	andere	2 (1,2)	2 (2,3)	0 (0,0)	
	n.n.b.	19 (11,6)	10 (11,4)	9 (11,8)	
	fehlende Angabe	1			

Abbildung 11: Adjuvante Therapie der jüngeren Patientinnen



Betrachtet man die Therapieregime der älteren Patientinnen getrennt nach neoadjuvanten und adjuvanten Protokollen, konnte im neoadjuvanten Bereich gezeigt werden, dass der Anteil der verabreichten CMF-Schemata von 1,1 % auf 0 % fiel. Auch die taxanfreien Anthrazyklinbehandlungen reduzierten sich von 17,6 % auf 4,1 %. Dagegen kam es zu einem Anstieg der taxanhaltigen Regime von 72,2 % auf 87,2 %. Diese Veränderungen waren in der Auswertung signifikant ($p < 0,001$, χ^2 -Test).

Die Analyse der adjuvanten Chemotherapie zeigte ähnlich signifikante Entwicklungen ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Auch hier wurden zwischen 2008 - 2015 keine CMF-Therapien mehr durchgeführt. Taxanfreie Anthrazyklintherapien zeigten einen Rückgang von 62,8 % auf 27,6 %, wohingegen sich die taxanhaltigen Chemotherapien knapp vervierfachten. Sie stiegen von 18,1 % auf 64,4 % (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Chemotherapie der älteren Patientinnen

		Anzahl der Patientinnen (%)			<i>p</i>
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
Chemo- therapie	neoadjuvant	568 (16,1)	176 (11,0)	392 (20,3)	<0,001*
	adjuvant	2 952 (83,9)	1 422 (89,0)	1 530 (79,7)	
	fehlende Angabe	3342			
Chemo neoadjuvant	CMF	2 (0,4)	2 (1,1)	0 (0,0)	<0,001*
	Anthrazyklin	47 (8,3)	31 (17,6)	16 (4,1)	
	Taxan (+Anthrazyklin)	469 (82,6)	127 (72,2)	342 (87,2)	
	andere	34 (6,0)	10 (5,7)	24 (6,1)	
	n.n.b.	16 (2,8)	6 (3,4)	10 (2,6)	
	fehlende Angabe	0			
Chemo adjuvant	CMF	156 (5,3)	156 (11,0)	0 (0,0)	<0,001*
	Anthrazyklin	1 315 (44,5)	893 (62,8)	422 (27,6)	
	Taxan (+Anthrazyklin)	1 243 (42,1)	258 (18,1)	985 (64,4)	
	andere	77 (2,6)	31 (2,2)	46 (3,0)	
	n.n.b.	161 (5,5)	84 (5,9)	77 (5,0)	
	fehlende Angabe	10			

Endokrine Therapie

Einen Überblick über die endokrine Therapie der jüngeren Patientinnen geben Tabelle 16 und Abbildung 12. Für die Analyse der endokrinen Therapie wurden die hormonrezeptorpositiven Patientinnen betrachtet. Weiterhin wurden diejenigen Frauen in die Auswertung mit einbezogen, die keine Dokumentation eines Hormonrezeptorstatus aufwiesen, allerdings laut Dokumentation eine antihormonelle Therapie erhielten. Die Expression eines Östrogen- und/oder Progesteronrezeptors wurde bei 145 der jüngeren Frauen erfasst. Zu diesen kamen sieben Patientinnen ohne Daten zum Hormonrezeptor, aber mit dokumentierter antihormoneller Therapie hinzu. Insgesamt erhielten 60,5 % dieser Auswahl eine endokrine Therapie.

Tabelle 16: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Endokrine Therapie der jüngeren Patientinnen

	Substanz	Anzahl der Patientinnen (%)			p
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
Endokrine Therapie	Tamoxifen (Tam.)	56 (60,9)	14 (40,0)	42 (73,7)	0,031*
	Aromataseinhibitoren (AI)	3 (3,3)	2 (5,7)	1 (1,8)	
	GnRH-Analoga	2 (2,2)	2 (5,7)	0 (0,0)	
	Tam. + AI	4 (4,3)	2 (5,7)	2 (3,5)	
	Tam. + GnRH-Analoga	25 (27,2)	13 (37,1)	12 (21,1)	
	Tam. + AI + GnRH-Analoga	1 (1,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	
	AI + GnRH-Analoga	1 (1,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	
	fehlende Angaben	60			

Der Vergleich der Beobachtungsintervalle zeigte einen leichten Rückgang in der Häufigkeit der durchgeführten Hormontherapien von 67,3 % auf 61,3 %. Diese Entwicklung zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,471$, χ^2 -Test). Im Vergleich der gewählten Therapien zwischen beiden Beobachtungsintervallen ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$, χ^2 -Test). Der Einsatz der Antiöstrogentherapie (Tamoxifen) erhöhte sich von 14 Applikationen (40,0 %) zwischen 2000 - 2007 auf 42 (73,7 %) im zweiten Beobachtungsintervall. Eine Entwicklung sah man ebenfalls beim kombinierten Einsatz von Tamoxifen und GnRH-Analoga. Diese war von 37,1 % im ersten Beobachtungsintervall auf 21,1 % rückläufig.

Abbildung 12: Endokrine Therapie der jüngeren Patientinnen

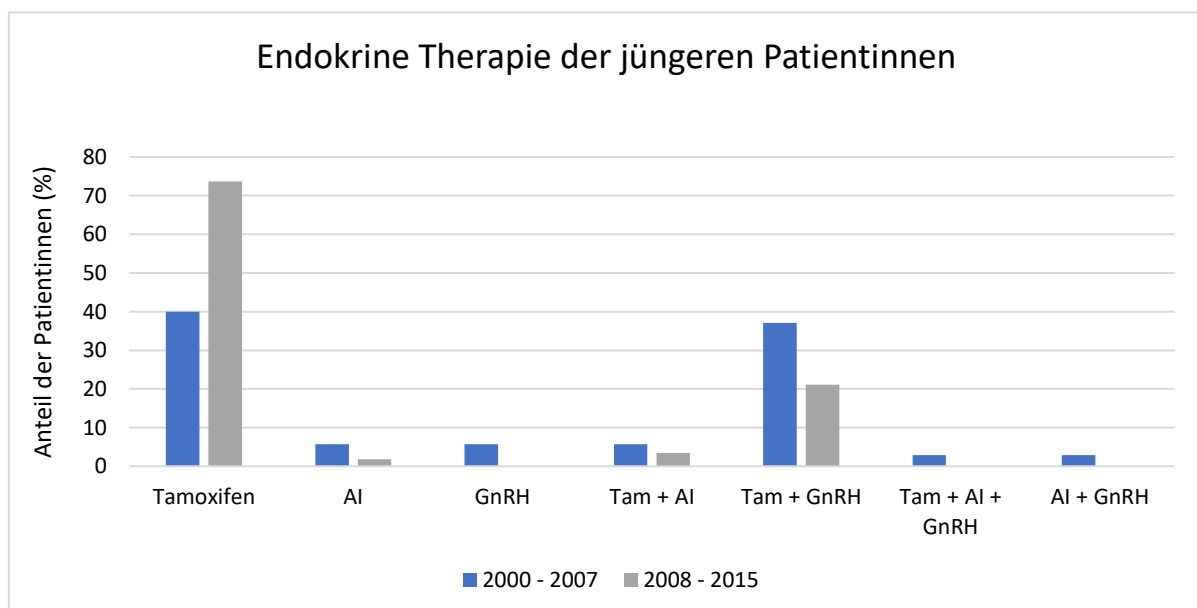


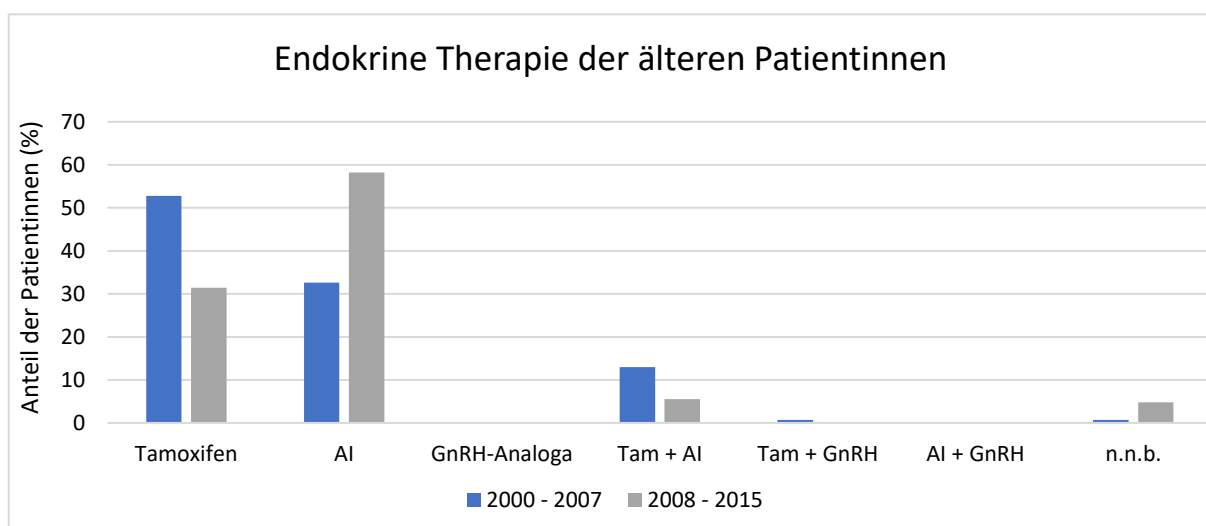
Tabelle 17: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Endokrine Therapie der älteren Patientinnen

	Substanz	Anzahl der Patientinnen (%)				p
		Gesamt	2000	2007	2008	
Endokrine Therapie	Tamoxifen	1 620 (39,4)	810 (52,8)		810 (31,4)	<0,001**
	Aromataseinhibitoren	2 002 (48,7)	501 (32,6)		1 501 (58,2)	
	GnRH-Analoga	1 (0,0)	1 (0,1)		0 (0,0)	
	Tamoxifen + AI	342 (8,3)	199 (13,0)		143 (5,5)	
	Tamoxifen + GnRH-Anal.	12 (0,3)	11 (0,7)		1 (0,0)	
	AI + GnRH-Analoga	2 (0,0)	2 (0,1)		0 (0,0)	
	n.n.b.	135 (3,3)	11 (0,7)		124 (4,8)	
	fehlende Angabe	1 753				

Neben den 4 905 hormonrezeptorpositiven älteren Patientinnen existierten im Datensatz zusätzlich 962 Patientinnen ohne Hormonrezeptorstatus aber mit dokumentierter antihormoneller Therapie. Von diesen 5 867 Frauen erhielten 90,0 % eine endokrine Therapie. Die Auswertung zeigte signifikante Unterschiede ($p < 0,001$, χ^2 -Test, siehe Tabelle 17 und Abbildung 13).

Zum einen kam es zu einem deutlichen Anstieg der verabreichten Aromatasehemmer von 32,6 % auf 58,2 %, zum anderen zu einer Reduktion der antiöstrogenen Therapien (52,8 % vs. 31,4 %). Auffällig war weiterhin eine Abnahme der Kombinationstherapien von Tamoxifen und Aromataseinhibitoren von 13,0 % auf 5,5 %. Betrachtet man die Entwicklung des Einsatzes der Hormontherapie selbst, erkennt man einen signifikanten Anstieg der durchgeführten endokrinen Therapien von 65,9 % zwischen 2000 - 2007 auf 81,0 % im zweiten Beobachtungsintervall ($p < 0,001$, χ^2 -Test).

Abbildung 13: Endokrine Therapie der älteren Patientinnen



Immuntherapie

Für die Analyse der Immuntherapie im jungen Patientinnenkollektiv wurden diejenigen selektiert, die einen positiven HER2-Status aufwiesen. Ergänzt wurden diese 63 Frauen um zwei Patientinnen ohne Angabe zum HER2-Status aber dennoch mit Vermerk zur Durchführung einer Immuntherapie. Insgesamt 60 % dieser 65 Patientinnen erhielten eine Immuntherapie. Im Verlauf der Beobachtungsintervalle stieg die Zahl der verabreichten Therapien signifikant an. Während zwischen 2000 - 2007 nur die Therapie von zehn Patientinnen dokumentiert wurde (38,5 %), erhielten im zweiten Beobachtungszeitraum bereits 29 Frauen eine Immuntherapie (74,4 %, $p < 0,05$, χ^2 -Test). Insgesamt 37 von ihnen wurden mit Trastuzumab therapiert (94,9 %). Die Angaben zur Kombinationstherapie von Trastuzumab mit Pertuzumab fielen mit nur zwei Angaben wenig repräsentativ aus. Insgesamt konnte im Vergleich der Therapeutika über beide Zeiträume kein signifikanter Unterschied herausgestellt werden ($p = 0,394$, χ^2 -Test).

Tabelle 18: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Immuntherapie der jüngeren Patientinnen

		Anzahl der Patientinnen (%)			<i>p</i>
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
HER2 - positiv	Trastuzumab	37 (94,9)	10 (100,0)	27 (93,1)	0,394
	Trastuz. + Pertuz.	2 (5,1)	0 (0,0)	2 (6,9)	
	fehlende Angabe	26			

Von den 1 276 HER2-positiven älteren Patientinnen erhielten 538 eine Immuntherapie (41,4 %). Diese Zahl stieg im Laufe der Beobachtungsintervalle signifikant von 20,7 % auf 55,8 % ($p < 0,001$, χ^2 -Test).

Tabelle 19: 2000 - 2007 vs. 2008 - 2015: Immuntherapie der älteren Patientinnen

		Anzahl der Patientinnen (%)			<i>p</i>
		Gesamt	2000 2007	2008 2015	
HER2- positiv	Trastuzumab	500 (92,9)	86 (87,8)	414 (94,1)	<0,001*
	Pertuzumab	3 (0,6)	1 (1,0)	2 (0,5)	
	Trastuz. + Pertuz.	18 (3,3)	1 (1,0)	17 (3,9)	
	n.n.b.	17 (2,6)	10 (10,2)	7 (1,6)	
	fehlende Angabe	748			

Die Auswertung der verabreichten Substanzen während der beiden Beobachtungsintervalle zeigte ebenfalls eine signifikante Entwicklung ($p < 0,001$, χ^2 - Test). So erhöhte sich der Anteil

der Trastuzumabtherapie von initial 87,8 % auf 94,1 %. Dieser Trend setzte sich auch für die Kombinationstherapie mit Pertuzumab fort. Von 1,0 % im ersten Beobachtungsintervall kam es zu einer Zunahme der Häufigkeit auf 3,9 %. Eine Übersicht über die Immuntherapie beider Patientinnengruppen geben Tabelle 18 und 19.

3.3 Cox Regression

Die Auswertung der Überlebensdaten erfolgte mit Hilfe der Cox Regression. Auch hier wurden die primär metastasierten sowie die Patientinnen mit unklarer Histologie und nicht invasiven Tumoren ausgeschlossen. Insgesamt wurden 7 141 Datensätze in die Analyse einbezogen.

Follow-up

Die Nachbeobachtungszeit der gesamten Stichprobe betrug im Mittel 46,4 Monate (3,9 Jahre), der maximale Follow-up-Wert lag bei 206 Monaten (17,2 Jahre), der minimale bei null Monaten. Dieser Wert trat bei den jungen Patientinnen zweifach auf. Grund hierfür ist das Fehlen der Information zum Follow-up, sodass das Erstdiagnosedatum auch als Datum der letzten Information eingesetzt wurde. Bei den älteren Patientinnen trat diese Dokumentationsweise in 102 Fällen auf. Eine separate Analyse nach Altersgruppen zeigt Tabelle 20.

Tabelle 20: Übersicht Follow-up nach Altersgruppen (in Monaten)

Altersgruppen	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts	Minimum	Maximum
Pat. ≤ 35 Jahre	41,3	2,51	0	192,3
Pat. 50 ≤ Jahre < 70	46,6	0,541	0	206,1

Krankheitsfreies Überleben

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens ergab sich für die jüngeren Patientinnen ein Mittelwert von 114,1 Monaten (\approx 9,5 Jahre, \pm 7,4 Monate Standardfehler). Nach fünf Jahren waren 32 Patientinnen aufgrund eines Rezidivs aus dem Follow-up ausgeschieden. Somit betrug das 5-Jahre-krankheitsfreie Überleben der jüngeren Patientinnen 87,6 %.

Der Mittelwert des krankheitsfreien Überlebens der älteren Patientinnen betrug 145,0 Monate (\approx 12,1 Jahre, \pm 1,61 Monate Standardfehler). 399 Patientinnen waren nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren aufgrund eines Rezidivs aus dem Follow-up

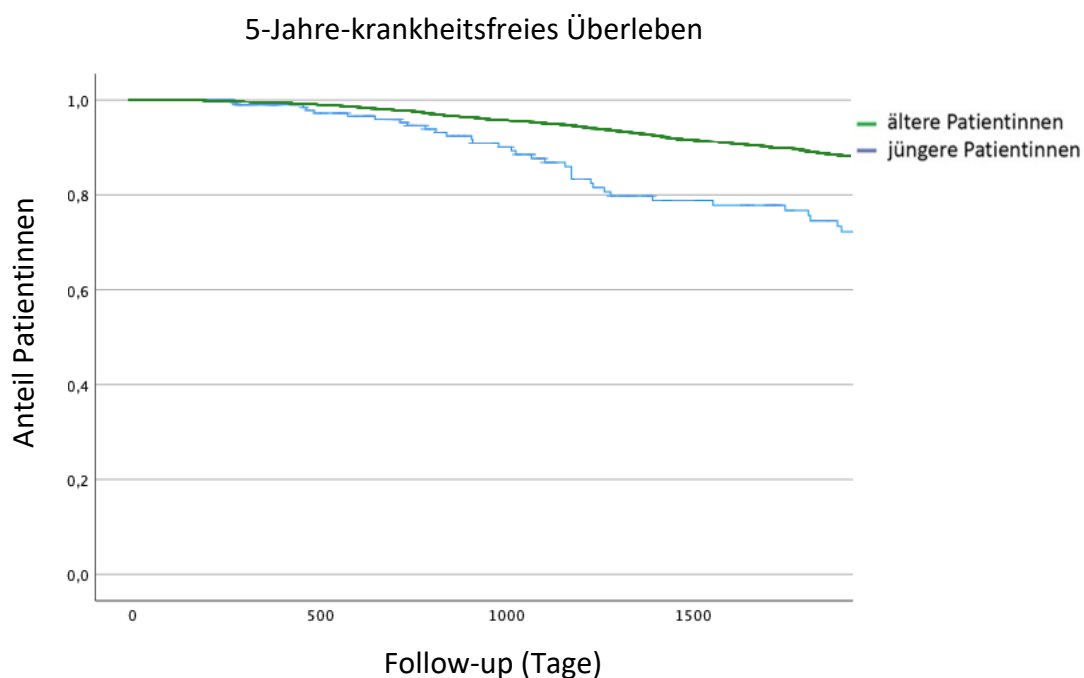
ausgeschlossen. Dies ergab ein 5-Jahre-krankheitsfreies Überleben von 94,2 % (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Übersicht krankheitsfreies Überleben (in Monaten)

Altersgruppen	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts	Minimum	Maximum	Median
Pat. ≤ 35 Jahre	114,1	7,4	0	192,3	103,6
Pat. 50 ≤ Jahre < 70	145,0	1,6	0	206,1	162,2

Die Kaplan Meier Kurven für das 5-Jahre-krankheitsfreie Überleben der jüngeren und älteren Patientinnen sind in Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 14: Jüngere vs. ältere Patientinnen - Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahre-krankheitsfreie Überleben



Jahre = Rezidivfälle

Jung	1 J = 2	2 J = 8	4 J = 28	5 J = 32
Alt	1 J = 26	2 J = 110	4 J = 322	5 J = 399

Die Rezidivrate der jüngeren Patientinnen wurde mit 20,8 % ermittelt, dies entsprach 54 Fällen der 259 Patientinnen. In der Gruppe der älteren Frauen wurde ein Rezidiv (Lokal- oder Regionalrezidiv, Metastase) in 789 Fällen (entsprach 11,5 %) dokumentiert.

Im Vergleich der Beobachtungsintervalle war bei den jüngeren Patientinnen kein signifikanter Unterschied zwischen den Rezidivraten zu verzeichnen (24,6 % vs. 17,7 %, $p = 0,177$, χ^2 -Test).

In der Gruppe der älteren Patientinnen nahm diese dagegen signifikant von 16,7 % im ersten Beobachtungsintervall auf 7,5 % in der Zeit von 2008 - 2015 ab ($p < 0,001$, χ^2 -Test).

In der multivariaten Testung des Einflusses der Tumorcharakteristika auf das krankheitsfreie Überleben konnte in der Gruppe der Patientinnen bis 35 Jahren gezeigt werden, dass sowohl der Lymphknotenstatus als auch der Zeitpunkt der Erkrankung signifikante Parameter für die Schätzung des krankheitsfreien Überlebens darstellten (siehe Tabelle 22). Daraus ergibt sich, dass Patientinnen mit einem nodal-positiven Befund ein höheres Risiko für ein Rezidiv aufwiesen als nodal-negative Frauen (Exp(B): 0,386; $p < 0,001$). Auch Patientinnen, die in der Zeit zwischen 2000 - 2007 erkrankten, wiesen eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit auf, als Frauen mit Erstdiagnose im zweiten Beobachtungsintervall (Exp(B): 2,685; $p < 0,05$). Für die Merkmale Hormonrezeptorstatus, Grading, Tumorgröße und HER2-Status konnten keine signifikanten Einflüsse auf das krankheitsfreie Überleben herausgestellt werden.

Tabelle 22: Cox Regression: Krankheitsfreies Überleben der jungen Patientinnen

	Gesamtzahl	Anzahl d. Ereignisse (%)	Multivariate Analyse		<i>p</i>
			Exp(B)	95%-KI für Exp (B)	
HR-Status					
HR positiv	145	28 (19,3)	1,446	0,790-2,645	0,231
HR negativ	76	17 (22,4)			
HER2-Status					
HER2 positiv	63	12 (19,0)	1,901	0,952-3,796	0,069
HER2 negativ	138	31 (22,5)			
Tumorgröße					
pT1 und pT2	202	43 (21,3)	0,923	0,463-1,841	0,821
pT3 und pT4	56	11 (19,6)			
LK-status					
pN positiv	86	29 (33,7)	0,386	0,221-0,675	<0,001*
pN negativ	162	22 (13,6)			
Grading					
G1 und G2	106	18 (17,0)	1,551	0,867-2,776	0,139
G3 und G4	136	32 (23,5)			
BI					
2000-2007	118	29 (24,6)	2,685	1,450-4,975	0,002**
2008-2015	141	25 (17,7)			

Mit Ausnahme des HER2-Status konnte für alle getesteten Tumorcharakteristika in der multivariaten Analyse der älteren Patientinnen ein signifikanter Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben nachgewiesen werden (siehe Tabelle 23).

Es zeigte sich, dass ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einem verlängerten krankheitsfreien Überleben assoziiert war (Exp (B): 2,063; $p < 0,001$). Für die Tumorgröße, bei der die T1- und T2-Tumoren zusammengefasst und mit den T3- und T4-Tumoren verglichen wurden, konnte ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben für T1- und T2-Tumoren festgestellt werden (Exp(B): 1,476; $p < 0,001$). Gleiches gilt für den Lymphknotenstatus. Auch hier waren nodal-negative Befunde mit einer verlängerten krankheitsfreien Lebenszeit assoziiert (Exp(B): 0,449; $p < 0,001$). Weiterhin ergab die Betrachtung des Differenzierungsgrades ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben der gut bis mittelmäßig differenzierten Tumoren (G1 und G2) im Vergleich zu den G3- bzw. G4-Tumoren (Exp(B): 1,840; $p < 0,001$). Wie bei den jüngeren Patientinnen nahm ebenso der Diagnosezeitraum signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. Eine Erstdiagnose im zweiten Beobachtungsintervall war mit einer längeren Rezidivfreiheit assoziiert (Exp(B): 1,275; $p < 0,001$).

Tabelle 23: Krankheitsfreies Überleben der älteren Patientinnen

	Gesamtzahl	Anzahl d. Ereignisse (%)	Multivariate Analyse		<i>p</i>
			Exp(B)	95%-KI für Exp (B)	
HR-Status HR positiv HR negativ	4 922 996	454 (9,2) 173 (17,4)	2,063	1,731-2,459	<0,001*
HER2-Status HER2 positiv HER2 negativ	1 279 4 183	151 (11,8) 420 (10,0)	0,934	0,775-1,126	0,476
Tumorgröße pT1 und pT2 pT3 und pT4	5 878 1 003	602 (10,2) 187 (18,6)	1,476	1,653-2,303	<0,001*
LK-Status pN positiv pN negativ	2 111 4 492	428 (20,3) 338 (7,5)	0,449	0,367-0,489	<0,001*
Grading G1 und G2 G3 und G4	4 396 2 197	335 (7,6) 394 (17,9)	1,840	1,589-2,131	<0,001*
BI 2000-2007 2008-2015	2 974 3 908	497 (16,7) 292 (7,5)	1,275	1,187-1,800	<0,001*

Gesamtüberleben

Die durchschnittliche Überlebenszeit der jüngeren Patientinnen betrug 133,3 Monate ($\approx 11,1$ Jahre $\pm 8,3$ Monate Standardfehler). Nach fünf Jahren waren unter den 259 jüngeren Patientinnen 22 Todesfälle zu verzeichnen (siehe Tabelle 24). Die 5-Jahres-Überlebensrate des jüngeren Kollektivs betrug somit 91,5 %.

Bei den Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren zeigte sich ein mittleres Überleben von 133,5 Monaten ($\approx 11,1$ Jahre $\pm 1,6$ Monate Standardfehler). Die Zahl der Verstorbenen belief sich nach 5 Jahren auf 718 Fälle. Dies ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89,6 %.

Tabelle 24: Übersicht Gesamtüberleben (in Monaten)

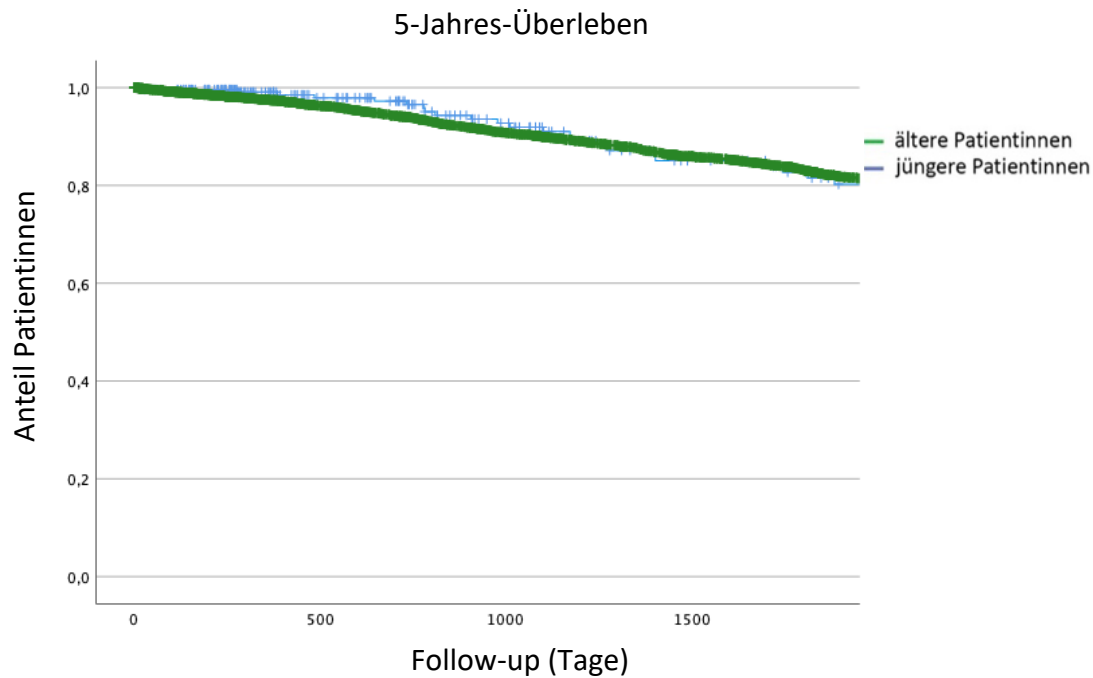
Altersgruppen	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts	Minimum	Maximum	Median
Pat. ≤ 35 Jahre	133,3	8,3	0	192,7	151,3
Pat ≤ 50 Jahre <70	133,5	1,6	0	206,1	143,4

Insgesamt starben während der Beobachtungszeit 33 Patientinnen der jüngeren Patientinnengruppe (12,8 % der Patientinnen), 23 von ihnen während des ersten und 10 während des zweiten Beobachtungszeitraums ($p < 0,05$; χ^2 -Test).

Bei den Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren waren es 1 156 Todesfälle (16,8 %). Im Vergleich beider Zeiträume starben signifikant mehr Patientinnen in der Zeit von 2000 - 2007 (759 vs. 397; $p < 0,001$; χ^2 -Test). Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier Kurven des 5-Jahresüberlebens der jüngeren und älteren Patientinnen.

Für die Gruppe der jüngeren Patientinnen konnte in der multivariaten Testung der Tumorcharakteristika gezeigt werden, dass der Hormonrezeptor- sowie der Lymphknotenstatus signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nahmen (siehe Tabelle 25). Ein negativer Hormonrezeptorstatus führte hierbei zu einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens ($\text{Exp(B)}: 2,959$; $p < 0,05$), während ein negativer Lymphknotenstatus mit einer Verbesserung des Überlebens assoziiert war ($\text{Exp(B)}: 0,387$; $p < 0,05$). Die Expression des HER2-Rezeptors, die Tumorgröße, der Differenzierungsgrad sowie der Zeitpunkt der Diagnosestellung schienen in der Gruppe der jüngeren Patientinnen keine signifikanten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben darzustellen.

Abbildung 15: Jüngere vs. ältere Patientinnen - Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-Überleben



Jahre = Todesfälle

Jung	1 J = 2	2 J = 5	4 J = 19	5 J = 22
Alt	1 J = 152	2 J = 314	4 J = 618	5 J = 718

Tabelle 25: Cox Regression: Gesamtüberleben der jüngeren Patientinnen

	Gesamtzahl	Anzahl d. Ereignisse (%)	Multivariate Analyse		p
			Exp(B)	95%-KI für Exp (B)	
HR-Status					
HR positiv	145	12 (8,3)	2,959	1,342-6,528	0,007**
HR negativ	76	14 (18,4)			
HER2-Status					
HER2-positiv	63	9 (14,3)	0,883	0,440-2,596	0,883
HER2-negativ	138	13 (9,4)			
Tumorgroße					
pT2 und pT2	202	27 (13,4)	1,022	0,417-2,505	0,963
pT3 und pT4	55	6 (10,9)			
LK-status					
pN positiv	86	17 (19,8)	0,387	0,187-0,802	0,011**
pN negativ	162	13 (8,0)			
Grading					
G1 und G2	106	11 (10,4)	1,606	0,764-3,378	0,217
G3 und G4	136	20 (14,7)			
BI					
2000-2007	117	23 (19,7)	1,030	0,459-2,313	0,943
2008-2015	141	10 (7,1)			

Betrachtet man die multivariate Testung für die Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zeigte sich für alle getesteten Merkmale mit Ausnahme des HER2-Status ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 26). Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus wiesen ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben auf (Exp(B): 1,727; $p < 0,001$). Auch die Tumorgroße (T1- und T2- vs. T3- und T4-Tumoren) zeigte sich als signifikanter Parameter für ein verbessertes Überleben (Exp(B): 3,025; $p < 0,001$). Gleiches galt für den Vergleich von G1- und G2- mit G3- und G4-Tumoren. Die schlecht differenzierten Tumoren führten zu einem signifikant reduzierten Überleben (Exp(B): 1,644; $p < 0,001$). Der Lymphknotenstatus nahm ebenfalls Einfluss auf das Gesamtüberleben. Demnach zeigten nodal-positive Patientinnen ein verkürztes Gesamtüberleben (Exp(B): 0,448; $p < 0,001$). Zuletzt erwies sich auch der Diagnosezeitpunkt als signifikanter Parameter. Eine Diagnosestellung im zweiten Beobachtungsintervall war mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert (Exp(B): 0,809; $p < 0,05$).

Tabelle 26: Cox Regression: Gesamtüberleben der älteren Patientinnen

	Gesamtzahl	Anzahl d. Ereignisse (%)	Multivariate Analyse		<i>p</i>
			Exp(B)	95%-KI für Exp (B)	
HR-Status. HR positiv HR negativ	4 922 996	643 (13,1) 211 (21,2)	1,727	1,478-2,018	<0,001**
HER2-Status HER2-positiv HER2-negativ	1 279 4183	191 (14,9) 582 (13,9)	1,271	1,022-1,581	0,031*
Tumorgroße pT2 und pT2 pT3 und pT4	5 879 1 003	788 (13,4) 368 (36,7)	3,025	2,672-3,424	<0,001**
LK-status pN positiv pN negativ	2 111 4 492	536 (25,4) 455 (10,1)	0,448	0,395-0,508	<0,001**
Grading G1 und G2 G3 und G4	4 396 2 197	524 (11,9) 524 (23,9)	1,644	1,455-1,857	<0,001**
BI 2000-2007 2008-2015	2974 3908	759 (25,5) 397 (10,2)	0,809	0,708-0,925	0,002*

4. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war, Veränderungen in der Tumorbilogie und in der Therapie des primären Mammakarzinoms von jüngeren Frauen bis 35 Jahren und von Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in den Zeiträumen von 2000 bis 2007 und von 2008 bis 2015 zu analysieren.

4.1 Das Patientinnenkollektiv

Beide Altersgruppen stellen eine besondere Stichprobe dar. Jüngere Patientinnen gelten in der Literatur allgemein als unterrepräsentiert, Frauen zwischen 50 und 69 Jahren bilden dagegen die Hauptrisiko- und gleichzeitig Screeninggruppe [66]. Für die Analyse wurden Daten des Magdeburger Krebsregisters herangezogen.

Da die Diagnose Brustkrebs aufgrund des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 64 Jahren eher als Erkrankung der älteren Patientin wahrgenommen wird, stellt das Patientinnenkollektiv der jüngeren Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 31,8 Jahren eine außerordentlich junge Stichprobe dar [74]. In der Literatur wird der Anteil von Frauen unter 35 Jahren, die an Brustkrebs erkranken im Verhältnis zu allen Mammakarzinompatientinnen, mit ca. 2 % angegeben [40]. Nichtsdestotrotz gilt das Mammakarzinom bei Frauen zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr als häufigste Todesursache [2, 6]. Die Inzidenz von Brustkrebs zeigt sich, gegensätzlich zur Brustkrebsmortalität, weiter steigend, wobei der höchste Anstieg bei jungen Frauen bis 35 Jahren zu erkennen ist [6, 39] [72]. Diese Tatsache konnte bei der Analyse der Datensätze bekräftigt werden. So war eine Zunahme der gemeldeten Neuerkrankungen zwischen 2000 - 2007 und 2008 - 2015 von insgesamt 8,2 % bei den Frauen bis 35 Jahren zu verzeichnen. Di Martino et al. untersuchten in einer umfassenden Metaanalyse von 2022 die Entwicklung der Inzidenzen von verschiedenen Krebserkrankungen bei jungen Patienten. Zusammenfassend konnte für Brustkrebs in 28 Studien eine steigende Zahl an Neuerkrankungen nachgewiesen werden. Als Ursache werden Veränderungen der Geburtenraten und im Stillverhalten angeführt [73]. Die Verknüpfung der Aspekte des jungen Alters der Patientinnen mit der sinkenden Mortalitätsrate ergibt längere Überlebenszeiten, wodurch es umso relevanter ist, Langzeitfolgen und Therapieaspekte zu analysieren.

Das Kollektiv der älteren Patientinnen stellt als „Screeninggruppe“ ebenso eine besondere Stichprobe dar. Mit 96,7 % nimmt diese Gruppe den Hauptanteil dieser Datenauswertung ein. Die altersspezifische Inzidenz unter den 50 bis 69-Jährigen wird mit Werten zwischen 250 und 400 Fällen je 100 000 Einwohner angegeben [74]. Nach Einführung des Mammographiescreenings zwischen 2005 und 2009 stiegen deutschlandweit erwartungsgemäß die Inzidenzraten [75]. Dies konnten die Ergebnisse dieser Datenauswertung bestätigen. Zwischen 2000 - 2007 und 2008 - 2015 kam es bei der Rate von Neuerkrankungen zu einem Anstieg von 16,6 %. Die höchste Zunahme war von 2007 - 2009 erkennbar und ist mit der Etablierung des Mammographiescreenings im Jahr 2006 in Sachsen-Anhalt zu belegen [65]. Insgesamt wurden ca. 50 % der Tumoren im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen (Tastuntersuchung, Mammographiescreening usw.) entdeckt. Erwartungsgemäß stieg der Anteil der durch Früherkennungsuntersuchungen detektierten Tumoren während der Beobachtungsintervalle von 22,5 % auf 63,5 % an. Ein weiterer Punkt der steigenden Fallzahlen ist der Ausbau der klinischen Krebsregister und die Einführung der Meldepflicht. Dieser Aspekt deckte sich mit den veröffentlichten Meldeanlässen des Jahresberichts des klinischen Krebsregisters Sachsen-Anhalt von 2018 [63].

4.2 Tumorcharakteristika

Die Tumorbiologie ist maßgeblich entscheidend für die Wahl der Therapie. Junge Frauen erkranken häufiger an aggressiveren Tumortypen [42, 76, 77]. Als aggressivere Karzinome gelten hormonrezeptornegative, HER2-exprimierende, nodal-positive Tumoren sowie Tumoren mit einem schlechten Differenzierungsgrad [78]. Die Analyse des Datensatzes ergab keine signifikanten Veränderungen des Hormonrezeptorstatus bzw. des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus in den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen für junge Patientinnen. Es konnte lediglich ein leichter Trend in Richtung Hormonrezeptorpositivität beobachtet werden. Dieser fiel bei den älteren Patientinnen signifikant aus. Der Anteil der hormonrezeptorpositiven Tumoren stieg von 81,5 % auf 84,0 % an. Auch der Progesteronrezeptorstatus zeigte eine Steigerung von 73,5 % auf 74,8 %. Schrodi et al. zeigten in einer bevölkerungsbezogenen Analyse des Zeitraums von 2000 - 2008 einen Anstieg hormonsensibler Tumoren bei Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren von 81,5 % auf 86,8 % auf [79]. Auch Li et al. konnten zwischen 1992 und 1998 in den USA einen Anstieg der ER- und PR-positiven Patientinnen zwischen 40 und 69 Jahren von 74,5 % auf 77,5 % bzw. von 65,0 %

auf 67,7 % feststellen [80]. Sie führten als mögliche Begründung den zunehmenden Einfluss von mehreren Faktoren wie Nulliparität, späte Menarche, Adipositas sowie Hormonersatztherapien an. Da in der vorliegenden Arbeit diesbezüglich keine Daten erhoben wurden, kann dies nicht mit Sicherheit belegt werden. Li et al. fanden in ihrer Studie außerdem Zusammenhänge, dass T1-Tumoren häufiger hormonrezeptorpositiv getestet werden [80]. Als entscheidender Einflussfaktor muss die Auswirkung des Mammographiescreenings und damit die Detektion früherer Tumorstufen diskutiert werden. Das Mammographie-Screening-Programm (MSP) wurde 2002 in Deutschland eingeführt und in der Zeit von 2005 - 2009 flächendeckend umgesetzt [81]. Viele deutsche Studien belegen eine Zunahme von prognostisch günstigeren Risikoprofilen unter den 50 bis 69-jährigen Screeningpatientinnen [82, 83, 84]. Als unerwünschte Nebeneffekte gelten im Allgemeinen Überdiagnostik, Strahlenexposition und falsch-positive Befunde [85]. Insgesamt konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass eine Mortalitätsreduktion bei eingeladenen vs. nicht eingeladenen Frauen innerhalb der Screeninggruppe von 23 % nachzuweisen war [86]. Somit besteht eine klare Empfehlung für die Durchführung eines Mammographiescreenings für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren [18].

Die Ergebnisse des HER2-Status zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Beobachtungszeiträumen. Es war lediglich ein abnehmender Trend bei beiden Altersklassen zu erkennen. Von der prozentualen Verteilung deckten sich die hier erhobenen Daten mit den Ergebnissen der Literatur. Pronzato et al. führten für Frauen bis 35 Jahren einen Anteil von 33 % der HER2-positiven Fälle sowie 16 % für ältere Patientinnen zwischen 46 - 50 Jahren auf [40]. Zum Vergleich konnte in der vorliegenden Datenerhebung eine Prozentzahl von 31,3 % für jüngere Frauen und 23,4 % für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren ermittelt werden. An dieser Stelle ist die Betrachtung der erfassten Gesamtzahlen über die beiden Zeiträume von Bedeutung. Aufgrund der Zulassung von Trastuzumab auch für das nicht metastasierte Mammakarzinom im Jahr 2006 wurde die Testung des HER2-Rezeptors ausgebaut [37]. Diese Tatsache spiegelt sich in den hier erhobenen Daten wider. Für jüngere Frauen wurden im zweiten Beobachtungsintervall fast doppelt so viele Daten zum HER2-Status erfasst wie zwischen 2000 und 2007. Bei den Älteren war ebenfalls eine Verdopplung der Testungen von 1 776 auf 3 670 zu erkennen. Grumpelt et al. führten in ihrer Untersuchung von 4 350 postmenopausalen Patientinnen zwischen 2000 und 2008 ebenfalls eine deutliche Zunahme

der dokumentierten Testungen und auch eine Abnahme der HER2-positiven Fälle von 22,7 % auf 13,6 % an [87]. Diese Entwicklung zeigten auch van Ewijk et al. in ihrer 2012 veröffentlichten retrospektiven Studie [88]. Aufgrund des noch „jungen“ Testverfahrens sind mögliche Einflussfaktoren durch veränderte histologische Standards zu diskutieren. Eine valide Bestimmung des HER2-Status ist die Voraussetzung für eine qualitätssichere Trastuzumabtherapie. Des Weiteren muss bedacht werden, dass eindeutig positive Ergebnisse bei einem Score von 3 + erreicht werden. Werte darunter müssen durch eine FISH-Analyse verifiziert werden [89]. Auch dies kann eine mögliche Fehlerquelle darstellen.

Die Analyse des Ki67-Scores muss differenziert betrachtet werden. Zum einen existieren in der Literatur verschiedene Cut off-Werte, was eine vergleichende Auswertung erschwerte, zum anderen etablierte sich Ki67 erst Anfang der 2000er Jahre als wertvoller Prognoseparameter [90]. Dies erklärt die mit nur einer bzw. sechs Dokumentationen geringe Anzahl der im ersten Beobachtungsintervall erfassten Angaben zu diesem Biomarker. Im zweiten Beobachtungszeitraum stellten die positiven Befunde bei einem in dieser Arbeit festgelegten Cut-off Wert von 20 % mit 81,5 % die deutliche Mehrheit dar. Colleoni et al. beschrieben die Häufigkeit mit 71,4 % von 185 Patientinnen unter 35 Jahren (Cut off \geq 20 %) [77]. In der Studie von Pronzato et al. wurde die Ki67-Häufigkeit in dieser Altersgruppe bei einem Cut off Wert \geq 10 % mit 91,9 % angegeben [40].

Die Daten der älteren Patientinnen boten ein ausgeglichenes Bild. Sowohl im ersten Beobachtungsintervall, in dem lediglich sechs Patientinnen dokumentiert wurden, als auch zwischen 2008 und 2015 mit einer Gesamtzahl von 1 510 Datensätzen, waren positive und negative Befunde jeweils zur Hälfte vertreten. Für die älteren Patientinnen erfassten Pronzato et al. bei einem Cut off-Wert von über 10 % 72,2 % als Ki67 positiv.

Die Auswertung des Differenzierungsgrades zeigte eine Dominanz von G3-Tumoren im jüngeren Patientinnenkollektiv. Wenn auch im Verlauf der Beobachtungsintervalle eine rückläufige Tendenz dieser von 59,8 % auf 53,3 % und ein leichter Anstieg der G2-Tumoren zu verzeichnen war (35,5 % im ersten vs. 42,2 % im zweiten Beobachtungsintervall), konnte dieser Unterschied nicht statistisch signifikant gewertet werden. Im Allgemeinen deckt sich die Verteilung der Differenzierungsgrade mit den Ergebnissen der Literatur. Colleoni et al.

gaben die Häufigkeit des G3-Stadiums bei jungen Patientinnen mit 61,9 % an. G2-Tumoren wurden in 29,9 % und G1-Tumoren in 8,2 % der Fälle verzeichnet [77].

Bei der älteren Stichprobe zeigte sich dagegen ein signifikanter Abfall der schlecht differenzierten Tumoren von 43,9 % auf 25,9 %. Gleichzeitig nahmen G1- und G2-Tumoren in ihrer Gesamtzahl zu (G1: 10,4 % vs. 18,4 %; G2: 45,6 % vs. 56,0 %). Die Abnahme der G3-Tumoren zugunsten der höher differenzierten Tumoren deckt sich mit der aktuellen Datenlage [79, 88, 91]. So beschrieben Schrodi et al. in einer bevölkerungsbezogenen Analyse zwischen 2000 und 2008 für Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren einen Rückgang der G3-Tumoren von 37,9 % auf 26,8 %. Ursächlich wird auch hier an erster Stelle der Effekt des Mammographiescreenings genannt [79]. Auch Winzer et al. beschreiben eine Abnahme der G3-Tumoren. Diskutiert werden hier neuere Verfahren der pathologischen Diagnostik mit höheren Qualitätsansprüchen und ausgeweiteten Standardisierungen [91]. Generell gilt zu bedenken, dass die Diagnostik und Bestimmung des Differenzierungsgrades vom jeweiligen Untersucher abhängig und daher nicht vollständig objektivierbar sind.

Bezüglich der Mammakarzinom-Subtypen der jüngeren Patientinnen ergab sich ein Anstieg der Luminal A Tumoren sowie der triple negativen Tumoren (Luminal A: 30,6 % vs. 36,2 %; triple negativ: 20,8% vs. 27,5 %). Die Veränderungen zeigten jedoch keine statistische Signifikanz. Insgesamt verteilten sich die Tumoren zu 34,4 % auf Luminal A, jeweils zu 16,2 % auf Luminal B/HER2-positiv und Luminal B/HER2-negativ, zu 8,1 % auf HER2-positiv und zu 25,2 % auf triple negativ. Collins et al. untersuchten 399 Frauen zwischen 18 und 40 Jahren auf molekulare Subtypen und publizierten für Frauen unter 35 Jahren ähnliche Zahlen: Luminal A: 30 %, Luminal B/HER2-positiv oder negativ: 41 %, HER2-positiv: 14 % und triple negativ: 16 % [92].

Die Analyse der älteren Patientinnen ergab einen signifikanten Unterschied in der Gesamtstatistik. So stiegen Luminal A Tumoren um 17,1 Prozentpunkte auf 64,2 % an. Triple negative Tumoren waren zwischen 2008 bis 2015 zu fast 50 % weniger vertreten als im ersten Beobachtungsintervall. Sihto et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2008, dass insbesondere Luminal A Tumoren durch Screening häufiger detektiert werden (73,8 % vs. 63,3 %) als in einer Kontrollgruppe ohne Mammographiescreening. Für prognostisch ungünstigere Tumorprofile, wie das triple negative Karzinom, konnte ebenfalls ein Rückgang nachgewiesen werden [93].

Weiterhin ist zu diskutieren, ob ein Zusammenhang mit der Abnahme der G3-Tumoren besteht. Diese Fragestellung könnte Bestandteil weiterführender Forschungsarbeiten sein.

Die Entwicklung der Tumorphistologie während beider Beobachtungsintervalle unterschied sich in einigen Punkten signifikant voneinander. So stieg die Häufigkeit der invasiv duktalem Tumoren der jüngeren Patientinnen von 65,5 % auf 92,1 % an. Insgesamt stellt das invasiv duktalem Karzinom den häufigsten histologischen Tumortyp dar [94]. Hier ist anzumerken, dass dieser laut aktueller WHO-Klassifikation in das invasive Karzinom - kein spezieller Typ (NST) - umbenannt wurde [13]. Eine deutliche Zunahme verzeichneten auch die invasiv duktalem Karzinome (NST) beim älteren Patientinnenkollektiv (63,8 % auf 81,5 %). Diese Ergebnisse deckten sich mit der Literatur [95, 97]. Als Ursache ist die generell steigende Inzidenz von invasiven Mammatumoren in den letzten Jahrzehnten zu diskutieren [98]. Ursächlich wird auch hier der Einfluss des Mammographiescreenings angeführt [99]. Für das lobuläre Karzinom (invasives Karzinom, spezieller Typ) finden sich in Studien Häufigkeitsangaben zwischen 5 und 15 % [13]. Diese entsprechen den in dieser Studie ermittelten 6,2 % der jüngeren und 14,1 % der älteren Kohorte. Allerdings konnte entgegen aktueller Studienmeinungen keine Zunahme verzeichnet werden [13, 96]. Die Zahlen fielen signifikant von 10,1 % auf 2,9 % (junges Kollektiv) bzw. von 16,0 % auf 12,6 % (älteres Kollektiv).

Auffallend in der Gruppe der jüngeren Frauen war ein vermehrtes Auftreten des medullären Karzinoms. Die Anzahl fiel zwar statistisch signifikant von 7,6 % auf 2,1 %, stellte sich aber dennoch höher dar als bei der älteren Patientinnengruppe (4,3 % vs. 0,8 %). Es wird diskutiert, dass Karzinome mit medullären Eigenschaften besonders in der Gruppe der jüngeren Patientinnen vertreten sind, die hormonrezeptor- und HER2-negativ imponieren [13]. Hervortrat unter den jüngeren Patientinnen in der Zeit zwischen 2000 - 2007 eine histologische Einordnung von 14,3 % als „andere“ Tumoren. Bei der genaueren Typisierung fiel auf, dass diese in den meisten Fällen als „Karzinom o.n.A.“ (ohne nähere Angabe) dokumentiert waren. Somit ist dies am ehesten als Dokumentationslücke einzuordnen.

Die Tumorgöße wurde in dieser Studie nach dem histopathologischen Befund sowie vor und nach erfolgter Systemtherapie verglichen. Unter den jüngeren Frauen ergaben sich in der Analyse der zeitlichen Entwicklung keine signifikanten Unterschiede. Die meisten Karzinome wurden mit 46,0 % als pT1-Tumoren und mit 47,7 % als pT2-Tumoren detektiert. Hierbei konnte ein geringfügiger Trend bezüglich der Zunahme von pT1- und der Abnahme von pT2-

Tumoren ausgemacht werden. Als Ursache könnten die wachsende Akzeptanz und Annahme von Vorsorgeprogrammen und der Ausbau intensivierter Früherkennungsprogrammen von familiär belasteten Frauen diskutiert werden [100].

Eine signifikante Entwicklung zeigte sich in der älteren Patientinnengruppe. Dort war eine Zunahme der pT1-Tumoren von 51,1 % auf 64,2 % auszumachen. Parallel nahmen die pT2-Tumoren an Häufigkeit ab. Winzer et al. zeigten ähnliche Daten zur Tumorgröße. In 15 Jahren Beobachtungszeit von 1984 - 1998 nahm die Zahl der pT1-Tumoren von 50,7 % auf 63,1 % zu und die Zahl der pT2-Tumoren sank von initial 43,8 % auf 33,6 % [91]. Auch der Jahresbericht 2019 über das Mammographie-Screening-Programm beschrieb einen Anstieg von Tumoren mit einer maximalen Größe von 10 mm von 14 % vor Screening-Beginn auf 35 % im Screening [101]. Eine Abnahme von höheren pT-Stadien war somit zu erwarten und entsprach den Daten der Literatur [102, 103].

Die Tumorgrößen nach erfolgter Systemtherapie zeigte sich bei beiden Altersgruppen nicht verändert.

Die zeitliche Entwicklung des Lymphknotenstatus der jüngeren Patientinnen blieb ohne signifikanten Unterschied. Allerdings war im zweiten Beobachtungsintervall ein leichter Anstieg der nodal-negativen Befunde zu verzeichnen (64,3 % vs. 65,3 %). Bei Betrachtung der älteren Patientinnen fiel dieser Unterschied signifikant aus. Hier kam es zu einer Zunahme der nodal-negativen Befunde von 65,8 % auf 72,3 % ($p < 0,001$). Dies ist mit dem festgestellten höheren Anteil an kleineren Primärtumoren in Einklang zu bringen. Winzer et al. führten eine relativ konstante Rate an negativen Lymphknotenbefunden zwischen 1984 und 1998 an [91]. Aktuellere Studien wie von Schrodi et al. zeigten dagegen einen Abfall der nodal-positiven Befunde von 40,1 % um 10,1 Prozentpunkte auf 30,0 % für die Screeninggruppe [79]. Als Haupteinflussfaktor muss auch an dieser Stelle die Etablierung des Mammographiescreenings genannt werden [103]. Der aktuelle Jahresbericht über das Mammographie-Screening-Programm veröffentlichte eine Zunahme von nodalnegativen Befunden von 57 % vor auf 81 % [101].

Die Ergebnisse des Nodalstatus nach erfolgter neoadjuvanter Systemtherapie (ypN) zeigten keine signifikanten Veränderungen auf. In Anbetracht der steigenden Rate an neoadjuvanten Therapien unterstreichen aktuelle Studien die prognostische Relevanz der Erhebung des Lymphknotenstatus nach durchgeführter Systemtherapie [104].

4.3 Therapie

4.3.1 Operative Therapie

Mammachirurgie

Die Entscheidung zur Operation wird immer unter Berücksichtigung individueller Faktoren getroffen. Aufgrund schlechterer Prognosen und höherer Rezidivraten unter den jüngeren Patientinnen war mit höheren Zahlen für die durchgeführten Operationen im jüngeren Kollektiv zu rechnen. Diese fielen allerdings niedriger aus als bei den älteren Patientinnen. An dieser Stelle muss diskutiert werden, ob sieben Patientinnen tatsächlich keine Operation erhielten, oder die Informationen nicht erfasst worden sind.

Die Auswertung der Daten der jüngeren Stichprobe zeigte relativ konstante Raten an brusterhaltenden Verfahren von circa 60 %. Ablative Verfahren stiegen leicht in der Anzahl von 33,9 % auf 35,1 %. Aufgrund der nachgewiesenen Gleichwertigkeit zwischen der brusterhaltenden Therapie (brusterhaltende Operation mit axillärer Operation und anschließender Radiatio) und der Mastektomie durch Langzeitdaten von Veronesi et al. und Fisher et al. Anfang der 2000er Jahre hätte man von höheren Raten von brusterhaltenden Therapien ausgehen können [105, 106]. Mittlerweile haben sich BET und Mastektomien als gleichwertige Verfahren etabliert. Die Indikationsstellung zur BET kann altersunabhängig gestellt werden [107, 108, 109, 110]. Junges Erkrankungsalter gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven. Aus diesem Grund wird, obwohl die Empfehlung sich nicht von der für ältere Patientinnen unterscheidet, nach wie vor häufig ein ablatives Verfahren gewählt, um das psychologische Trauma eines Rezidivs zu vermeiden [78, 111, 112]. Zusätzlich ist zu diskutieren, dass aufgrund der vermehrten hereditären Brustkrebserkrankungen bei jüngeren Frauen und der höheren Anzahl von fortgeschritteneren Tumorstadien häufiger auf radikalere Verfahren, auch aus prophylaktischen Gründen, zurückgegriffen wird [112]. Eine Untersuchung, inwieweit der vorliegende Datensatz von hereditären Diagnosen betroffen war, war aufgrund diesbezüglich nicht repräsentativer Datenlage nicht möglich. An dieser Stelle sind weitere Untersuchungen notwendig, um jungen Frauen ein sicheres, rezidivfreies Leben mit einem kosmetisch akzeptablen Ergebnis bieten zu können.

Die Ergebnisse der älteren Patientinnen entsprachen den Erwartungen der aktuellen Entwicklung. Hier kam es zu einem deutlichen Anstieg der brusterhaltenden Verfahren um knapp 20 % und zu einer Halbierung der durchgeführten Mastektomien von 37,3 % auf 19,1 %

im Verlauf der Beobachtungsintervalle. Von dieser Entwicklung war auszugehen, da die Gleichwertigkeit beider Verfahren wie oben erwähnt in mehreren Studien bewiesen wurde [106, 113]. Auch die aktuelle Leitlinie empfiehlt bei gegebener Indikation primär eine brusterhaltende Therapie, wobei in jedem Fall der Wunsch der aufgeklärten Patientin entscheidend ist [18]. Winzer et al. führten in ihren Untersuchungen von 1 560 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ähnliche Entwicklungen auf. Auch sie beschrieben eine Zunahme der BEO mit anschließender Radiotherapie von 0,7 % auf 43,6 % und eine Abnahme der Mastektomien von 36,5 % auf 6,1 %. Hier muss allerdings angemerkt werden, dass keine Differenzierung in Altersgruppen vorgenommen wurde und zwischen den Verfahren auch anhand der adjuvanten Systemtherapie unterschieden wurde [91]. Ein weiterer Aspekt für die starke Zunahme besonders in dieser Altersgruppe stellt die Abnahme der Tumorgröße bei Erstdiagnose dar. Nichtsdestotrotz konnte in den letzten Jahrzehnten gezeigt werden, dass auch größere Tumoren ohne Gefährdung der Überlebensraten brusterhaltend operiert werden können [114]. An dieser Stelle muss auch der vermehrte Einsatz von neoadjuvanten Therapien angeführt werden, welche durch Tumorgrößenreduktion eine brusterhaltende Operation in vielen Fällen erst ermöglicht [115]. Einen entscheidenden Beitrag lieferte auch die Weiterentwicklung der Operationstechniken sowie der Ausbau der interdisziplinären Zusammenarbeit aus Gynäkologie, Pathologie, Radiologie und Strahlentherapie [116].

Axillachirurgie

Die Ergebnisse der operativen Therapie der Axilla im jüngeren Patientinnenkollektiv ergab eine signifikante Zunahme der minimalinvasiven Sentinellymphknotenbiopsien (SNB). Die Zahl vervierfachte sich von 12,6 % auf 49,6 %. Parallel nahmen die Axilladissektionen von 83,8 % auf 33,8 % ab. Roterberg et al. zeigten in einer Studie mit 768 Mammakarzinompatientinnen zwischen 2002 und 2006 eine Zunahme der SNB von 20,7 % auf 45,5 %, ohne dass ein axilläres Rezidiv eintrat [117]. Eine Zunahme der SNB beobachteten auch van Ewijk et al. [88]. Nachdem die deutsche Gesellschaft für Senologie im Jahr 2003 Qualitätsstandards zur Anwendung der Sentinellymphknotenbiopsie veröffentlichte, war von einem Wachstum dieses Verfahrens auszugehen [118]. Im Jahr 2005 gab die American Society of Oncology die Indikation der SNB für T1- und T2-Tumoren als gleichwertig an, wodurch das Verfahren auch bei größeren Tumoren Anwendung fand [25]. Bezogen auf die 101 pT2-Karzinome in der vorliegenden Auswertung kam es zu einem Anstieg der SNB von 5,5 % auf 51,0 %. Die aktuelle

Leitlinienempfehlung sieht ein axilläres Staging durch SNB bei palpatorisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus vor [18]. Dennoch kam es bei 29,2 % der nodal-negativen jüngeren Frauen zu einer Axilladisektion. Denkbar wäre bei diesen Fällen das Vorhandensein von klinisch suspekten Lymphknoten, lokal fortgeschrittenen Karzinomen oder ein Fehler in der Dokumentation als nodal-negativ. Indikationen für die Durchführung einer Axilladisektion bestehen bei befallenen Sentinellymphknoten, bei einer geplanten Mastektomie oder bei einem stanzbiologisch gesicherten positiven Nodalstatus. Falls sich dieser nach einer neoadjuvanten Chemotherapie zu einem negativen Lymphknotenbefund entwickelt, ist ebenso die Indikation zur Axilladisektion zu stellen [18]. Bilmoria et al. beschrieben das Outcome von nodal-positiven Patientinnen nach SNB oder SNB mit sekundärer AD. Dabei zeigte sich kein signifikant verbessertes Gesamtüberleben von Patientinnen mit Mikrometastasen nach sekundärer Axilladisektion, jedoch war diesbezüglich ein verbesserter Trend bei vorhandenen Makrometastasen nachweisbar [119]. Hetterich et al. postulierten in ihrer aktuellen Studie, dass Patientinnen mit vorhandenen Mikrometastasen ein vergleichbares Outcome wie nodal-negative Patientinnen aufweisen [120]. Laut der aktuellen S3-Leitlinie ist bei ausschließlicher Mikrometastasierung keine operative Axillachirurgie indiziert [18].

Da Axilladisektionen mit einer relativ hohen Morbidität verbunden sind, gilt es, die Indikation von minimalinvasiven Verfahren wie der SNB weitreichender zu untersuchen [25].

Die Auswertung der älteren Patientinnen bestätigte die o.g. Entwicklungen. Die Zahl der durchgeführten SNB verfünffachte sich während der Beobachtungsintervalle und lag zwischen 2008 - 2015 bei knapp 65 %. Gleichzeitig war ein deutlicher Rückgang der Axilladisektionen festzustellen, welche von 81,9 % auf 20,1 % sanken. Bezogen auf die nodal-negativen Patientinnen fielen die Zahlen der durchgeführten Axilladisektionen von 1 380 (74,5 %) auf 349 (13,3 %). Eine Zunahme in dieser Altersgruppe ist vorrangig auch auf die durch das etablierte Mammographie-Screening-Programm früher detektierten Tumoren zurückzuführen [18].

4.3.2 Adjuvante Radiatio

Die Daten zur adjuvanten Bestrahlung der jüngeren Patientinnengruppe zeigten sich über die Zeit der Beobachtungsintervalle nicht verändert. Im Schnitt wurden 70 % der jüngeren Patientinnen bestrahlt. Eine signifikante Entwicklung sah man bei den adjuvanten

Bestrahlungen nach brusterhaltenden Operationen. Hier kam es zu einem Anstieg von 80,6 % auf 92,8 % ($p = 0,024$). Da die Etablierung der brusterhaltenden Therapie eine Kombinationstherapie aus brusterhaltender Operation und adjuvanter Radiatio ist, ist diese Entwicklung plausibel. Nicht zu vernachlässigen ist jedoch auch die Annahme der wahrscheinlich schlechteren Dokumentation in der Zeit von 2000 bis 2007. Die Grundüberlegung der Kombination aus Brusterhalt und Bestrahlung besteht in der Annahme, dass die Mehrzahl der Mammakarzinompatientinnen neben dem Primärtumor sogenannte multiple mikroskopische Karzinomzellnester aufweisen. Nach einer chirurgischen Entfernung des Tumors, sollen diese durch Bestrahlung vernichtet werden, um so das Rezidivrisiko zu verringern [121]. Die Radiotherapie zeigte sich in verschiedenen Studien als effektivste Maßnahme zur Senkung der Lokalrezidivraten nach BEO und wird daher klar empfohlen [106, 122, 123].

Die Zahlen für die Bestrahlung nach Mastektomien gingen dagegen zurück (57,5 % zwischen 2000 - 2007 und 43,8 % zwischen 2008 - 2015). Die Indikation zur Postmastektomiebestrahlung wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Senologie 2001 durch eine Konsensusentscheidung definiert. Bei Patientinnen mit einem hohen Risikoprofil, das bedeutet bei T3- oder T4-Tumoren, multizentrischen Karzinomen, Vorliegen eines G3-Differenzierungsgrades, Hormonrezeptornegativität oder positivem Lymphknotenbefall ist eine adjuvante Radiatio nach Mastektomie zu empfehlen [124]. Bei geringer Risikokonstellation kann dagegen auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden [18]. Da in dieser Datenerhebung eine Verminderung der Tumorgröße und ein leichter Rückgang von G3-Tumoren während der Beobachtungsintervalle festgestellt wurde, ist dieser Zusammenhang mit den abnehmenden Zahlen der Postmastektomiebestrahlung zu erklären. In der Gruppe der älteren Patientinnen kam es zu einem signifikanten Anstieg der Gesamtzahl der durchgeführten Bestrahlungen. Zwischen 2008 und 2015 wurden 80,8 % der Patientinnen adjuvant bestrahlt. Im früheren Beobachtungsintervall lag diese Zahl bei 70,2 % ($p < 0,001$). Als mögliche Ursache könnten an erster Stelle vollständigerere Dokumentationen im klinischen Krebsregister eine Rolle spielen. Diese Entwicklung war auch bei den Bestrahlungen nach brusterhaltenden Verfahren zu erkennen. Während diese von 86,4 % auf 94,5 % anstiegen, sank die Rate an Bestrahlungen nach Mastektomien von 52,0 % auf 46,6 % ($p = 0,026$). Dies bestätigt die Untersuchung von Winzer et al. [91]. Hier war eine deutliche Zunahme der Strahlentherapien nach BEO zu erkennen. Sie stiegen von 9,7 % zwischen 1984 - 1990 auf

47,6 % zwischen 1994 - 1998. Die Rate an Postmastektomiebestrahlungen sank dagegen von 38,0 % auf 12,6 % [91]. Gründe für die Abnahme dieser Zahlen wurden nicht angeführt. Jedoch ist die Indikation je nach Risikoprofil als sehr weit gefasste Empfehlung zu sehen, welche zu unterschiedlichen Zahlen führen könnte. Auch in der älteren Gruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg von pT1-Tumoren, weshalb zu diskutieren ist, ob die Indikation für die Postmastektomiebestrahlung seltener gestellt wurde. Nagel et al. führten 1995 - 2000 eine Studie über 1 700 Mammakarzinompatientinnen durch und fanden einen signifikanten Unterschied zwischen den durchgeführten Bestrahlungen nach BEO und den Postmastektomiebestrahlungen (90,6 % vs. 33,0 %) [125]. Als Ursache wurden weniger klare Empfehlungen für die Indikation der Postmastektomiebestrahlungen sowie regionale Unterschiede angeführt. Auch Dokumentationslücken sind denkbar.

4.3.3 Systemtherapie

Chemotherapie

Die Auswertung der jüngeren Patientinnen ergab einen signifikanten Anstieg der neoadjuvanten Chemotherapieregime. Sie verdreifachten sich knapp von 17,3 % auf 47,1 %. Die Zahlen der älteren Patientinnen ließen den gleichen Trend erkennen (11,0 % vs. 20,3 %). Killelea et al. zeigten in einer retrospektiven Studie mit 353 204 Patientinnen einen Anstieg der neoadjuvanten Therapien von initial 13,9 % im Jahr 2006 auf 20,5 % im Jahr 2011 [131]. Grundlegend ist eine neoadjuvante Chemotherapie dann indiziert, wenn ein lokal fortgeschrittenes oder inoperables Mammakarzinom vorliegt. Weiterhin kann eine neoadjuvante Therapie gewählt werden, wenn auch postoperativ eine Indikation zur Chemotherapie bestehen würde. [18]. So kann bereits präoperativ ein mögliches Ansprechen überprüft werden und im negativen Fall die Therapie schneller angepasst werden [26]. Dies erklärt die Abnahme der adjuvanten Protokolle, welche ungeachtet dessen mit 64,7 % bei den jüngeren und 79,7 % bei den älteren Patientinnen die Mehrzahl der Therapieregime ausmachten. Mehrere Studien zeigten, dass die lokoregionäre und Gesamtrezidivrate von Brusttumoren auch bei T3- und T4-Tumoren nach neoadjuvanter Therapie reduziert werden konnte [127, 128]. Zuspruch erlangte das neoadjuvante Therapiekonzept vor allem im Rahmen prospektiver Studien in internationalen Studiengruppen wie der NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) und in deutschen Arbeitsgruppen wie der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), der GBG (German Breast Group) und der

westdeutschen Studiengruppe (WSG) [45, 126, 129, 130]. Durch neoadjuvante Therapien kann die Operabilität von primär inoperablen Tumoren erreicht werden und operative Verfahren in ihrer Radikalität vermindert werden, wodurch Möglichkeiten für brusterhaltende Verfahren ausgeweitet werden [131]. Aufgrund dieser Tatsachen ist die Zunahme der analysierten Fallzahlen mit der aktuellen Studienlage vereinbar.

Die Differenzierung der einzelnen Protokolle ergab sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patientinnen einen Anstieg der taxanhaltigen Schemata. Jüngere Frauen erhielten im ersten Beobachtungsintervall in 83,3 % der Fälle eine taxanhaltige neoadjuvante Therapie. Zwischen 2008 und 2015 belief sich die Zahl auf 90,5 %. Auch wenn diese Entwicklung nicht signifikant war, zeigte sie einen Trend auf, der sich ebenso bei den Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren wiederfand. Hier war eine Zunahme um 15 % der verabreichten Taxan-Chemotherapien auf insgesamt 87,2 % zu beobachten. Im adjuvanten Setting stiegen die Fallzahlen der Taxantherapien unter den jüngeren Patientinnen von 17,0 % auf 67,1 % ($p < 0,001$). Für die Älteren fanden sich ähnliche Zahlen (18,1 % vs. 64,4 %; $p < 0,001$). De Laurentiis et al. untersuchten in einer Metaanalyse die Auswirkung der Aufnahme von Taxanen in anthrazyklinhaltige Therapien und stellten fest, dass diese das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben positiv beeinflussten [46]. Dies konnten auch weitere Studien belegen, sodass laut aktueller Leitlinienempfehlung eine taxanhaltige Anthrazyklintherapie als Standard verabreicht werden sollte [18, 132, 133]. Insbesondere nodal-positive oder nodal-negative Frauen mit anderen Risikofaktoren profitieren von der Zugabe eines Taxans [45]. Dies rechtfertigt die Abnahme taxanfreier Anthrazyklintherapien und den Anstieg der taxanhaltigen Regime. Die Ergebnisse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) zeigten darüber hinaus ein überlegeneres Outcome von Anthrazyklintherapien gegenüber dem klassischen CMF-Schema [134]. Dies begründet die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Abnahme der CMF-Therapien. Da Anthrazykline ein breites Nebenwirkungsspektrum aufweisen, ist die Indikation für CMF bei Unverträglichkeit gegenüber Anthrazyklinen gegeben [45]. Weiterhin ist zu bedenken, dass die Wahl der Chemotherapie auch vom vorliegenden molekularen Subtyp abhängt. Während für Luminal A als auch für Luminal B/HER2-negative Tumoren in einigen Fällen eine alleinige endokrine Therapie diskutiert werden kann, kommen aggressivere Protokolle bei Tumoren mit höherem Risikoprofil zum Einsatz [135].

Endokrine Therapie

Die Auswertung der endokrinen Therapie der jüngeren Patientinnen zeigte in der Tendenz einen leichten Rückgang der verabreichten Hormontherapien um 6 % von 67,3 % auf 61,3% im zweiten Beobachtungsintervall. Bezogen auf die älteren Patientinnen ergab sich ebenfalls eine signifikante Abnahme der durchgeführten Therapien. Generell ist anzumerken, dass Patientinnen, die an einem hormonrezeptorpositiven, invasiven Mammakarzinom erkrankt sind, eine endokrine Therapie erhalten sollten [18].

Diese Entwicklung widersprach somit den Erwartungen. Die aktuelle Studienlage ließ einen Anstieg in der Rate der endokrinen Therapien vermuten. So zeigten Winzer et al. sowohl eine Zunahme der alleinigen Hormontherapien von 6,8 % auf 48,9 % als auch für die kombinierten Chemo- und Hormontherapien von 1,4 % auf 6,6 % [91]. Dieser Trend war auch in den aktuelleren Ergebnissen von Schrodi et al. zu erkennen. Bei bis 49-jährigen Patientinnen verzeichneten sie eine Zunahme der Chemo- und Hormontherapien von 23,3 % im Jahr 2000 auf 32,4 % im Jahr 2008. In der „Screeninggruppe“ fand man einen Zuwachs von insgesamt 1,7 Prozentpunkten [79]. An erster Stelle müssen Dokumentationslücken im Tumorregister diskutiert werden, die zu der konträren Entwicklung in der vorliegenden Arbeit geführt haben könnten.

Bezüglich der verabreichten Substanzen konnten signifikante Unterschiede bei den jüngeren Patientinnen nachgewiesen werden ($p = 0,031$). Der Einsatz von Tamoxifen als Monotherapie stieg von 40,0 % auf 73,7 %. Auffallend war ein Rückgang der kombinierten Therapien, bestehend aus Tamoxifen und GnRH-Analoga von 37,1 % auf 21,1 %.

Die Wahl der richtigen Therapie ist vom Menopausenstatus abhängig. In der jüngeren Patientinnengruppe waren erwartungsgemäß 97,1 % (177 Frauen) prämenopausal und 2,9 % (vier Frauen) postmenopausal. 82 Angaben fehlten. Die vier peri- oder postmenopausalen Patientinnen waren zwischen 34 und 35 Jahren alt. Ein Grund für die vorzeitige Menopause war nicht zu eruieren.

Der Goldstandard der Therapie prämenopausaler Patientinnen ist Tamoxifen [135]. In umfangreichen Metaanalysen der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) aus dem Jahr 2005 konnte eine signifikante Mortalitätsreduktion durch Einnahme von Tamoxifen nachgewiesen werden [136]. Dies steht im Einklang mit der Zunahme an Tamoxifentherapien, welche in der vorliegenden Arbeit erkennbar war. Aktuell zeigten Studien wie die SOFT Studie, dass besonders prämenopausale Frauen mit Hochrisiko-

Karzinomen von einer kombinierten ovariellen Suppressionstherapie (durch GnRH-Analoga) mit Tamoxifen profitieren [137]. Da diese Ergebnisse 2015 veröffentlicht wurden, nahmen sie allerdings keinen Einfluss auf die vorliegenden Daten. Der hier nachgewiesene Rückgang von Tamoxifen plus GnRH-Analoga um 10 % dürfte in Zukunft einen entgegengesetzten Trend aufzeigen. Eine weitere Erkenntnis der 2018 veröffentlichten SOFT-Studie beinhaltet die verbesserte Rezidivrate bei einer Kombination aus Aromataseinhibitoren (z.B. Exemestan) mit GnRH-Analoga [138]. Dieser Fall wurde jedoch nur einmal registriert. Der alleinige Einsatz von Aromataseinhibitoren ist bei prämenopausalen Frauen kontraindiziert, weshalb die dokumentierten drei Patientinnen vermutlich zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits postmenopausal waren [139]. Wird eine Patientin während der Behandlungsdauer von meist fünf Jahren postmenopausal, sollte ein Wechsel auf Aromataseinhibitoren erwogen werden [135]. Dieser Fall wurde in vier Fällen dokumentiert.

Bei den älteren Patientinnen, von denen 9,7 % prämenopausal und 90,3 % postmenopausal eingeordnet wurden, zeigte sich eine Zunahme in der Häufigkeit von verabreichten Aromataseinhibitoren (32,6 % vs. 58,2 %). Tamoxifen wurde dagegen seltener verabreicht (52,8 % vs. 31,4 %). Tamoxifen stellte lange das Standardmedikament für hormonrezeptorpositiven Brustkrebs dar. Viele Studien untermauern die Wirksamkeit [140] [141]. Die im Jahr 2005 veröffentlichte Studie der BIG (Breast International Group) zeigte ein Überlebensvorteil für die fünfjährige Therapie mit Aromataseinhibitoren (z.B. Letrozol) im Vergleich zu Tamoxifen [142]. Eine aktuelle Metaanalyse der EBCTCG von 2015 bestätigte diese Ergebnisse und sprach Aromataseinhibitoren eine signifikante Reduktion von Rezidivraten und Mortalität zu [143]. Mit diesen Erkenntnissen fielen die Daten der vorliegenden Arbeit erwartungsgemäß aus. Ein weiteres Therapiekonzept stellt der Switch von Tamoxifen auf einen Aromataseinhibitor dar, welche in der o.g. Metaanalyse ebenfalls untersucht wurde. Letztlich war auch eine Zunahme der Kombinationstherapien aus Aromataseinhibitoren und GnRH-Analoga zu erkennen. Die Erkenntnisse der o.g. SOFT-Studie lassen ein weiteres Wachstum dieser Therapien in den nächsten Jahren vermuten.

Immuntherapie

Die Auswertung der Immuntherapie der jungen Patientinnen stellte sich aufgrund nur weniger Angaben als bedingt repräsentativ dar. Eindeutig war jedoch die Zunahme der verabreichten Therapien zu erkennen, die sich von neun auf 27 verdreifachten. Seit der Zulassung von

Trastuzumab für das primäre Mammakarzinom im Jahr 2006 hat sich die Antikörpertherapie als Standard zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs entwickelt [144]. Dies gilt für jüngere und ältere Patientinnen gleichermaßen [145]. Die Therapie erfolgt kombiniert mit der Chemotherapie über einen Zeitraum von einem Jahr [18]. Der dokumentierte Anstieg der Therapien im zweiten Beobachtungsintervall ist somit erklärbar. Von Minckwitz et al. rechtfertigten außerdem den Zusatz von Pertuzumab bei Hochrisikopatientinnen als neoadjuvantes Regime [146]. Im Vergleich zwischen einer Placebo- und Pertuzumab-Gruppe konnte bei den Patientinnen, die zu einer Chemo- und Trastuzumabkombination zusätzlich Pertuzumab erhielten, höhere Raten an pathologischen Komplettremissionen und ein verbessertes krankheitsfreies Überleben nachgewiesen werden. Jedoch ist die Zulassung für primären Brustkrebs erst im Jahr 2018 erfolgt [147]. Zuvor war Pertuzumab nur für HER2-positiven metastasierten oder lokal-rezidierten Brustkrebs zugelassen, insofern noch keine Antikörpertherapie durchgeführt wurde. Aufgrund des Zeitraumes der Datenerhebung bis 2015 ist daher fraglich, ob diese Patientinnen, wahrscheinlich als Studienpatientinnen, mit einem metastasierten Mammakarzinom fälschlicherweise Bestandteil der Analyse waren. Die oben genannten Fakten beziehen sich gleichermaßen auf die Gruppe der älteren Patientinnen. Hier kam es zu einem Anstieg der Antikörpertherapien von 20,7 % auf 55,8 %. Von einer weiteren Zunahme in den nächsten Jahren ist klar auszugehen. 94,1 % aller Immuntherapien zwischen 2008 - 2015 erfolgten mit Trastuzumab. Eine kombinierte Therapie mit Pertuzumab wurde in diesem Beobachtungsintervall in 17 Fällen (3,9 %) verabreicht. Sowohl bei der Entwicklung der Trastuzumab- als auch bei der kombinierten Therapie konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden.

4.4 Cox Regression

Krankheitsfreies Überleben

Die multivariate Testung der Tumorcharakteristika bezogen auf das krankheitsfreie Überleben ergab in der Gruppe der jüngeren Patientinnen eine Signifikanz hinsichtlich des Lymphknotenstatus und des Diagnosezeitpunktes. Unter den älteren Patientinnen stellten sich zusätzlich der Hormonrezeptorstatus, die Tumorgröße und das Grading als signifikante Einflussgrößen dar.

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der Literatur. Zu allererst werden hier der Lymphknotenstatus und die Tumorgröße als entscheidende Prognosefaktoren genannt [15,

148, 149, 150, 151]. Prognostisch ebenso etabliert hat sich der Differenzierungsgrad. Je weniger der Primärtumor differenziert ist, desto schlechter ist die Prognose [91, 151, 152]. Der Hormonrezeptorstatus korreliert mit o.g. Einflussfaktoren, sodass auch dessen unabhängige prognostische Bedeutung gut belegt ist. Bei Hormonrezeptornegativität entfällt die wichtige Therapieoption der endokrinen Therapie. Dieser Aspekt und die Besonderheiten durch die Tumorbilogie führen zu einem verkürzten krankheitsfreien Überleben [24, 153, 154]. Gleichzeitig gilt es jedoch zu erwähnen, dass ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einem erhöhten Risiko für Spätrezidive einhergehen kann [155].

Verbesserte Therapieoptionen führten über die Zeit zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, sodass der Einfluss des Diagnosezeitpunktes ebenfalls den Ergebnissen der aktuellen Studienlage entspricht [78, 138, 156].

Für den HER2-Status konnte weder bei den jüngeren, noch bei den älteren Patientinnen ein signifikanter Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben aufgezeigt werden. Seit der Konsensuskonferenz in St. Gallen im Jahr 2005 galt er als unabhängiger Prognosefaktor, der mit einem verkürzten krankheitsfreien Überleben assoziiert wird [157, 158]. HER2-positve Tumoren zeichnen sich durch eine erhöhte Lokalrezidiv- und/oder Fernmetastasierungsrate aus [153]. Andererseits ergeben sich aufgrund der Möglichkeit zur individuellen Antikörpertherapie vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten, weshalb der HER2-Status aktuell auch teilweise mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben in Verbindung gebracht wird [159].

Gesamtüberleben

Analog zu o.g. Ergebnissen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens fielen die Ergebnisse des Gesamtüberlebens aus. Hier zeigte sich unter den jüngeren Frauen ein signifikanter Einfluss des Hormonrezeptor- sowie des Lymphknotenstatus. Bei den älteren Patientinnen wiesen zusätzlich die Tumorgröße, das Grading und der HER2-Status eine Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf.

Ewijk et al. beschrieben ein verbessertes Gesamtüberleben über den Zeitraum von 1992 bis 2005 und konstatierten, dass das Sterberisiko zweier Patientinnen, die im Abstand von einem Jahr an Brustkrebs erkranken, zugunsten der später diagnostizierten Frau ausfällt [88].

Insgesamt geht die brustkrebsassoziierte Mortalität seit Jahren zurück. In den letzten Jahren hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland von 68 % zu Beginn der 80er Jahre auf

87 % im Jahr 2015/2016 verbessert [160]. Die in dieser Analyse berechneten 5-Jahres-Überlebensrate von 91,5 % (jüngere Patientinnen) und 87,5 % (ältere Patientinnen) erscheinen damit plausibel. Voraussetzung für den Rückgang der Brustkrebsmortalität ist der Fortschritt der individualisierten Therapiekonzepte, der Anstieg von prognostisch günstigeren Tumorbiologien, die Detektion von frühen Karzinomerkrankungen und zu guter Letzt, der Ausbau von Krebsregistern [161].

4.5 Stärken und Schwächen dieser Arbeit

Als Stärke dieser Arbeit ist die hohe Fallzahl an Mammakarzinompatientinnen, insbesondere im Bereich der älteren Patientinnen, hervorzuheben. Insgesamt gingen in die weiterführende Auswertung 7 121 Patientinnen ein. Erwähnenswert ist zudem das mit bis zu 17 Jahren lange Follow-up der Datensätze, welches es ermöglichte, eine vergleichende Auswertung hinsichtlich der Entwicklungen von Tumorcharakteristika und Therapien über zwei Beobachtungsintervalle durchzuführen. Mittels multivariater Testungen konnte der Einfluss von Tumormerkmalen und des Diagnosezeitpunktes auf das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben untersucht werden. Anhand der umfangreichen Datensätze, die das Magdeburger Krebsregister zur Verfügung stellte, konnte so ein Überblick über die Mammakarzinomerkrankungen zwischen 2000 und 2015 in einer bestimmten Region (Magdeburg und Umgebung) erstellt werden.

Kritisch zu bewerten ist die Zuverlässigkeit der Dokumentation der Daten. Da keine Verifizierung der Daten (durch Abgleichen von Patientenakten, Histologiebefunden etc.) durchgeführt wurde, ist unklar, inwieweit Dokumentationsfehler oder Meldeungenauigkeiten Einfluss auf die Auswertung genommen haben. Ebenso konnte bei Unstimmigkeiten in der Dokumentation keine Nachprüfung durch die Originaldaten erfolgen. Somit sind fragliche Ergebnisse - hier sind z.B. die sieben jüngeren Frauen zu erwähnen, die keine Operation erhielten, nicht abschließend beurteilbar. Gleiches gilt für die zwei bzw. 102 Datensätze, die durch ein „Lost-Follow-up“ nicht weiter verfolgt werden konnten. Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass Dokumentationsfehler eher eine Ausnahme darstellten.

Des Weiteren konnte keine valide Auswertung hinsichtlich des Einflusses möglicher Vor- und Begleiterkrankungen auf das Gesamtüberleben erfolgen. Ob ein Versterben aufgrund des Mammakarzinoms zu werten war, war somit nicht eindeutig nachvollziehbar. Abschließend

ist zu erwähnen, dass aufgrund des regionalen Charakters der Studie manche Ergebnisse eventuell nicht auf den Durchschnitt der gesamten Population übertragbar sind.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie bestand darin, anhand von Daten des Magdeburger Krebsregisters Mammakarzinomerkrankungen bei Frauen unter 36 Jahren sowie bei Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren in den Zeiträumen von 2000 bis 2007 und von 2008 bis 2015 bezüglich der Tumorcharakteristik und Therapie sowie des krankheitsfreien- und Gesamtüberlebens zu analysieren.

In die Auswertung wurden 7 121 Patientinnen, die mit der Erstdiagnose eines invasiven, nicht metastasierten Mammakarzinoms erfasst wurden, einbezogen.

Während sich die Tumorbiologie der jüngeren Patientinnen in einigen Merkmalen änderte, traten insbesondere bei den älteren Patientinnen grundlegende Unterschiede in der Tumorcharakteristik auf. Im zweiten Beobachtungsintervall (2008 - 2015) zeigten sich signifikant häufiger Tumormerkmale, die im Allgemeinen als prognostisch günstiger einzuordnen sind. So stieg die Zahl von gut differenzierten, hormonrezeptorpositiven Tumoren mit geringerer Tumorgöße (pT1) und negativem Nodalstatus. In beiden Altersgruppen war ein vermehrtes Auftreten der invasiv duktalem Mammakarzinome sowie von Luminal A Tumoren zu verzeichnen.

Im Bereich der operativen Therapie stellte sich eine deutliche Entwicklung zugunsten weniger radikaler Techniken dar. In beiden Altersgruppen nahm die Anzahl der durchgeführten Axilladissektionen zugunsten der Sentinellymphknotenbiopsien deutlich ab. Analog zur Zunahme der günstigeren Risikoprofile im Bereich der älteren Patientinnen, stiegen auch die durchgeführten brusterhaltenden Verfahren an. Ferner konnte über die Beobachtungsintervalle eine vermehrte Anzahl neoadjuvanter Chemotherapieregime beobachtet werden. Die Wahl der adjuvanten Therapie fiel zwischen 2008 und 2015 in beiden Kohorten überwiegend auf ein taxanhaltiges Schema. Im Bereich der endokrinen Therapie zeigte sich eine Entwicklung zugunsten der Anwendung von Tamoxifen bei jüngeren Frauen. Unter den älteren Patientinnen wurde dagegen ein wachsender Einsatz von Aromatasehemmern deutlich. Hinsichtlich der durchgeführten Immuntherapien fand sich in beiden Altersgruppen eine vermehrte Anwendung.

Insgesamt konnte, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens bezogen auf die jüngeren Patientinnen, ein verlängertes krankheitsfreies- und Gesamtüberleben für diejenigen Frauen herausgestellt werden, die im zweiten Beobachtungsintervall erkrankten.

Literaturverzeichnis

1. Weyerstahl T, Stauber M (2013) Gynäkologie und Geburtshilfe, 4., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart, S. 331 - 378, ISBN 978-3-13-152604-5
2. Regierer A.C., Possinger K. (2005) Epidemiologie des Mammakarzinoms. In: Epidemiol. Mammakarzinoms. <https://www.onkodin.de/e2/e32345/e32351>, Zugriffen: 8 Jul 2020
3. Robert Koch-Institut (2022) Zentrum für Krebsregisterdaten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html;jsessionid=5DF487E8188B53693CE1A5A7333B235C.internet091. Zugriffen: 28 Dez 2022
4. Statistisches Bundesamt (2020) Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs. In: Stat. Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>. Zugriffen: 8 Jul 2020
5. Statistisches Bundesamt (2022) Häufigste weibliche Todesursachen 2021. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg235878. Zugriffen: 28 Dez 2022
6. Katalinic A (2009) Sinkende Mortalität bei steigender Inzidenz beim Mammakarzinom. Geburtshilfe Frauenheilkd 69:237–239. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185421>
7. Kreienberg R (2010) Mammakarzinom, interdisziplinär: mit 103 Tabellen, 4. Aufl. Springer Medizin, Berlin, S. 3-9, ISBN 978-3-642-12680-2
8. Robert Koch-Institut (2020) Zentrum für Krebsregisterdaten. In: Zent. Für Krebsregisterdaten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html. Zugriffen: 8 Jul 2022
9. Robert Koch-Institut (2016) Bundesgesundheitsministerium - Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf. Zugriffen: 8 Jul 2022
10. Winzer K-J (2005) Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Chir 76:803–818. <https://doi.org/10.1007/s00104-005-1056-4>
11. Rhiem K, Schmutzler RK (2015) Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. Onkol 21:202–210. <https://doi.org/10.1007/s00761-014-2837-5>

12. Sinn HP, Hermanek G, Wagner G (2003) Organspezifische Tumordokumentation, 3. Auflage.
https://espace.cern.ch/partnersite/workspace/vasso/Shared%20Documents/Tumor%20documentation/4._grunddaten_zusatzdatengpd_aktual_3-20.pdf. Zugegriffen: 20 Jul 2020
13. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP (2014) Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. *Pathol* 35:7–17. <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1841-7>
14. Zeindler J, Schwab F (2019) Aktuelle chirurgische Therapie des Mammakarzinoms. *InFo Hämatol Onkol* 22:15–18. <https://doi.org/10.1007/s15004-019-6469-1>
15. Hübner J, Fehm T, Ortmann O, et al (2016) *Gynäkologische Tumoren*, 1. Auflage. Elsevier, München, S. 201 - 272, ISBN 978-3-437-21131-7
16. Onko Internetportal (2020) In: Dtsch. Krebsgesellschaft.
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/frueherkennung.html>. Zugegriffen: 10 Jul 2020
17. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (2013) *Die Gynäkologie*, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Springer Medizin, Berlin, S. 625 - 683, ISBN 978-3-642-20923-9
18. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2021), Langversion 4.4
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. Zugegriffen: 29 Dez 2022
19. Wittekind C, International Union against Cancer (2012) *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Aufl., 4., korr. Nachdr. Wiley-Blackwell, Weinheim, S. 4- 10, ISBN 978-3-527-32759-1
20. Mathiak M, Warneke V, Schem C et al. (2013) Klinische und morphologische Parameter beim Mammakarzinom. *Gynäkologe* 46, 369-376
<https://doi.org/10.1007/s00129-012-3126-2>
21. Christgen M, Länger F, Kreipe H (2016) Histologisches Grading beim Mammakarzinom. *Pathol* 37:328–336. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0182-8>
22. Wittekind, C (2020) *TNM Klassifikation maligner Tumoren - Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019*. WILEY VCH, Weinheim, S. 4 - 10, ISBN 978-3-527-34772-8
23. Turzysnki A (2014) *Pathologen-Lübeck: Das Ki67-Antigen*. <http://www.pathologen-luebeck.de/Methoden/Immunhistologie/Antikörper/Ki67/ki67.html>. Zugegriffen: 20 Jul 2020

24. Harbeck N, Wuerstlein R (2013) Mammakarzinom: Individualisierte Therapiekonzepte. *Internist* 54:194–200. <https://doi.org/10.1007/s00108-012-3156-9>
25. Kühn T, Tio J, Himsl I, Bauerfeind I (2007) Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Mammakarzinom – neue Indikationen. *Gynäkol* 40:440–447. <https://doi.org/10.1007/s00129-007-1984-9>
26. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G (2014) Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The Breast* 23:526–537. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.004>
27. Crohns C, Bauerschlag D, Maass N (2009) Endokrine Therapie des Mammakarzinoms: Neue Entwicklungen. *Gynäkol* s00129-008-2298–2. <https://doi.org/10.1007/s00129-008-2298-2>
28. Matuschek C, Budach W (2008) Strahlentherapie des Mammakarzinoms: Primär operables inklusive nichtinvasives Karzinom. *Onkol* 14:497–503. <https://doi.org/10.1007/s00761-008-1356-7>
29. Kaufmann M, Jatoi I, Petit J-Y (2008) *Atlas der Brustchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 1-9, ISBN 978-3-540-48881-1
30. Lindner C (2012) Mammakarzinom im Wandel. https://www.aerztekammer-hamburg.org/files/aerztekammer_hamburg/ueber_uns/hamburger_aerzteblatt/archiv/haeb2012/haeb_11_2012_neu.pdf. Zugegriffen: 14 Jul 2020
31. Wendt TG (2001) Clinical radiotherapy in the 19th and 20th century: history and perspective. *Onkologie* 24:296–298. <https://doi.org/10.1159/000055096>
32. Zurrida S, Veronesi U (2015) Milestones in Breast Cancer Treatment. *Breast J* 21:3–12. <https://doi.org/10.1111/tbj.12361>
33. Pfeleiderer A (2000) Meilensteine der gynäkologischen Onkologie in den letzten 20 Jahren. *Oncol Res Treat* 23:615–618. <https://doi.org/10.1159/000055016>
34. Kreienberg R, Gossmann S (2011) Entwicklung der Chemotherapie in der Gynäkologie. In: *125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 499–512, ISBN 978-3-642-15011-1 978-3-642-15012-8
35. Brennan Z (2019) FDA Approves 20th Biosimilar, 5th for Roche’s Herceptin. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/6/fda-approves-20th-biosimilar-5th-for-roches-herc>. Zugegriffen: 3 Apr 2021
36. Biocon (2019) Biocon and Mylan Launch Trastuzumab Biosimilar, Ogivri, in the US. <https://www.biocon.com/biocon-and-mylan-launch-trastuzumab-biosimilar-ogivri-trastuzumab-dkst-in-the-u-s/> Zugegriffen: 3 Apr 2021

37. Janni W, Rack B, Sommer H, Friese K (2006) Kongressbericht. Stellenwert neuer Behandlungsmöglichkeiten mit „Biologicals“ beim Mammakarzinom und Neuigkeiten vom ASCO 2006. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66:692–695. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924498>
38. Robert Koch-Institut (2017) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25. https://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Health_Reporting/GBEDownloadsT/brustkrebs.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 17 Jul 2020
39. Leclère B, Molinié F, Trétarre B, et al (2013) Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol* 37:544–549. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.05.001>
40. Pronzato P, Mustacchi G, De Matteis A, et al (2011) Biological Characteristics and Medical Treatment of Breast Cancer in Young Women—A Featured Population: Results from the NORA Study. *Int J Breast Cancer* 2011:1–6. <https://doi.org/10.4061/2011/534256>
41. Varga D, Wöckel A, Debatin I, Kreienberg R (2009) Brustkrebs: die junge Patientin. *Gynäkol* 42:671–674. <https://doi.org/10.1007/s00129-009-2358-2>
42. Burgmann M (2020) Mammakarzinom bei jungen Frauen: Was Sie wissen sollten. *Fokus Onkologie*. <https://link.springer.com/article/10.1007/s15013-020-3026-9>. Zugegriffen: 8 Jul 2020
43. Würstlein R (2014) Die junge Mammakarzinom-Patientin. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Brustzentrum/download/inhalt/publikationen/2014/DIAG_Wuerstlein_04.pdf. Zugegriffen: 17 Jul 2020
44. Thomssen C, Wand D (2012) Hereditärer Brustkrebs. *Onkol* 18:216–223. <https://doi.org/10.1007/s00761-011-2095-8>
45. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2020) Leitlinien/Empfehlungen - Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugegriffen: 28 Aug 2020
46. De Laurentiis M, Canello G, D’Agostino D, et al (2008) Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 26:44–53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3787>
47. Radecka B, Litwiniuk M (2016) Breast cancer in young women. *Ginekologia Polska* 87: 659-663. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0062>
48. Seiler S, Loibl S (2019) Das Mammakarzinom in der Schwangerschaft. *Best Pract Onkol* 14:224–232. <https://doi.org/10.1007/s11654-019-0134-x>
49. Grischke EM, Hartkopf A (2020) Mammakarzinom und Schwangerschaft.

- Frauenheilkd Up2date 14:135–147. <https://doi.org/10.1055/a-0854-2182>
50. Onko Internetportal (2020) In: Dtsch. Krebsgesellschaft:
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/krebsregister.html>.
Zugegriffen: 15 Jul 2020
 51. Bundesgesundheitsministerium (2020) Krebsregister.
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/k/krebsregister.html>. Zugegriffen: 15 Jul 2020
 52. Hentschel S (2008) Das Manual der epidemiologischen Krebsregistrierung. Zuckschwerdt, München, S. 1 - 11, ISBN 978-3-88603-939-5
 53. Winkler E (1984) Berliner Ärztekammer. Krebsregister und das Problem der Verhältnismäßigkeit: zur Situation der Krebsepidemiologie in der Bundesrepublik.
<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0168-ssoar-48351-7>. Zugegriffen: 16 Jul 2020
 54. Bundesministerium für Gesundheit (2020) Gesetz über Krebsregister.
http://www.berlin.de/gkr/_assets/krebsregistergesetz.pdf. Zugegriffen: 16 Jul 2020
 55. Richter E (2000) Krebsregistrierung in Deutschland: Jedes Bundesland hat sein eigenes Gesetz. In: Dtsch. Ärztebl. 97 -1286-1290.
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/22952/Krebsregistrierung-in-Deutschland-Jedes-Bundesland-hat-sein-eigenes-Gesetz>. Zugegriffen: 16 Jul 2020
 56. Bundesgesetzblatt (2009) Begleitsatz zur zweiten Förderalismusreform, Artikel 5: Bundeskrebsregisterdatengesetz. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/gesetzl_grundlagen/bkrg.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 16 Jul 2020
 57. Bundesgesundheitsministerium (2020) Bundeskrebsregisterdatengesetz.
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/b/bundeskrebsregisterdatengesetz.html>. Zugegriffen: 16 Jul 2020
 58. Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) (2013). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013.
https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl113s0617.pdf#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0617.pdf%27%5D__1594891374564. Zugegriffen: 16 Jul 2020
 59. Ärzteblatt (2012) Einigung über die Finanzierung Klinischer Krebsregister.
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52746/Einigung-ueber-die-Finanzierung-zum-Aufbau-klinischer-Krebsregister>. Zugegriffen: 16 Jul 2020
 60. Stegmaier C, Hentschel S, Hofstädter F, et al (2019) Das Manual der Krebsregistrierung. Zuckerschwerdt, München, S. 1 – 23, ISBN 978-3-86371-165-8

61. Robert - Koch-Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. S. 36 - 39.
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf. Zugegriffen: Jul 17 2020
62. Bundesgesundheitsministerium (2020) Informationen zum Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister.
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Krebsfrueherkennung-_und_registergesetz_KFRG_Anlage_2.pdf. Zugegriffen: 16 Jul 2020
63. Klinische Krebsregister Sachsen-Anhalt gGmbH (2018) Jahresbericht Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt. In: Jahresber. Klin. Krebsregister Sachs.-Anhalt.
https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/veroeffentlichungen/2019/KKRLSA_Jahresbericht2017_final.pdf. Zugegriffen: 16 Jul 2020
64. Krebsregistergesetz Sachsen-Anhalt (2017). https://www.umwelt-online.de/regelwerk/gefstoff/gen_tech/lsa/krebsrg17.htm#p27. Zugegriffen: 16 Jul 2020
65. KVSA (2006) Regelungen zur Einführung eines flächendeckenden Mammographie-Screenings in Sachsen-Anhalt.
https://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/Mammographiescreening/Rregelungen_zum_Mammografiescreening.pdf. Zugegriffen: 7 Jun 2021
66. Heublein S, Burgert S, Marme F, et al (2018) Der Einfluss des Patientinnenalters auf Therapie und Prognose des Mammakarzinoms. Berlin, p s-0038-1671223.
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1671223>
67. Strasser-Weippl K (2017) Mammakarzinom. Wien Klin Wochenschr Educ 12:1–16.
<https://doi.org/10.1007/s11812-017-0086-4>
68. Christgen M, Winkens W, Kreipe H (2014) Proliferationsbestimmung beim Mammakarzinom durch den immunhistochemischen Nachweis von Ki-67. Pathol 35:54–60. <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1843-5>
69. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2011) Kapitel 5. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2011/block-5-87...5-88.htm>. Zugegriffen: 21 Jul 2020
70. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen und Prozedurenschlüssel 2021 (2020) Systematisches Verzeichnis. Kapitel 5. <https://www.bvf.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=144&token=933bccdb7b09a3df7f41f18fa46d076b2a2f8607>. Zugegriffen: 21 Jul 2020
71. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen und

Prozedurenschlüssel 2022 (2021) Kapitel 5.

<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2022/>.
Zugegriffen: 2 Dez 2021

72. Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, et al (2006) Breast cancer diagnosis in women < or = 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Ann Surg Oncol* 13:1072–1077.
<https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.055>
73. di Martino E, Smith L, Bradley SH, et al (2022) Incidence trends for twelve cancers in younger adults—a rapid review. *Br J Cancer* 126:1374–1386.
<https://doi.org/10.1038/s41416-022-01704-x>
74. Noftz MR, Hübner J, Katalinic A (2017) Früherkennung bei Brustkrebs. *Onkol* 23:391–404. <https://doi.org/10.1007/s00761-016-0164-8>
75. Seifert U, Schlanstedt-Jahn U, Klug SJ (2015) Screening für Krebserkrankungen. *Internist* 56:1114–1123. <https://doi.org/10.1007/s00108-015-3738-4>
76. Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau S-W, et al (2005) Women age < or = 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 103:2466–2472. <https://doi.org/10.1002/cncr.21070>
77. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, et al (2002) Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 13:273–279. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf039>
78. Baumann R, Dunst J (2016) Prognose von sehr jungen Patientinnen mit Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 192:737–738. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-1033-5>
79. Schrodi S, Braisch U, Geiss K, Schenkirsch G (2011) Bevölkerungsbezogene Auswirkungen des Mammografie-Screenings auf die Therapien des Mammakarzinoms. Eine Analyse bayerischer Krebsregisterdaten. *Senol - Z Für Mammadiagnostik -Ther* 8: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278181>
80. Li CI, Daling JR, Malone KE (2003) Incidence of Invasive Breast Cancer by Hormone Receptor Status From 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 21:28–34.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.088>
81. Fuhs A, Bartholomäus S, Heidinger O, Hense HW (2014) Evaluation der Auswirkungen des Mammographie-Screening-Programms auf die Brustkrebsmortalität: Machbarkeitsstudie zur Verknüpfung verschiedener Datenquellen in Nordrhein-Westfalen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57:60–67. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1870-7>
82. Schrodi S, Braisch U, Schenkirsch G, et al (2013) Veränderungen der Therapie des Mammakarzinoms in Bayern seit Einführung des Mammografie-Screenings. Eine

- Analyse bayerischer Krebsregisterdaten der Jahre 2000 bis 2008. Gesundheitswesen 75:632–642. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331732>
83. Schubotz B, Wulff V (2010) Die Einführung des Mammografie-Screenings in Sachsen im Spiegel der Daten der Klinischen Krebsregister. http://tumorzentrum-chemnitz.de/sites/default/files/Publikation/mbf_03_2010_artikel.pdf. Zugegriffen: 19 Jan 2022
 84. Heindel W (2016) Aktuelle Evidenzlage des Mammografie-Screenings. RÖFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr 188:s-0036-1581634. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581634>
 85. Albert US, Schreer I (2019) S3-Leitlinie Mammakarzinom: Aktuelles zur Früherkennung und zum Mammographie-Screening. Radiol 59:13–18. <https://doi.org/10.1007/s00117-018-0473-6>
 86. Broeders, M, Moss S (2012) The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen, 2012. 19 Suppl 1: p. 14-25. <https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078>
 87. Grumpelt AM, Ignatov A, Tchaikovski SN, et al (2016) Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 142:1109–1116. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2111-2>
 88. Van Ewijk RJG, Schwentner L, Wöckel A, et al (2013) Trends in patient characteristics, treatment and survival in breast cancer in a non-selected retrospective clinical cohort study of 2,600 patients. Arch Gynecol Obstet 287:103–110. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2544-7>
 89. Heinemann V (2006) Systemische Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom. Onkol 12:683–698. <https://doi.org/10.1007/s00761-006-1076-9>
 90. Inwald E, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al (2012) Ki-67 als Prognoseparameter in der Routineversorgung von Frauen mit primärem Mammakarzinom? Senol - Z Für Mammadiagnostik -Ther 9:s-0032-1313439. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313439>
 91. Winzer K-J, Buchholz A, Guski H, et al (2013) Treatment of Primary Breast Cancer at the Surgical Unit of the Charité 1984-1998. Oncol Res Treat 36:5–5. <https://doi.org/10.1159/000356805>
 92. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, et al (2012) Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 131:1061–1066. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1872-9>
 93. Sihto H, Lundin J, Lehtimäki T, et al (2008) Molecular Subtypes of Breast Cancers Detected in Mammography Screening and Outside of Screening. Clin Cancer Res 14:4103–4110. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5003>

94. Böcker W (2013) Klassifikation der Mammakarzinome. Pathologie. S. 89–92, ISBN: 978-3-642-04563-9 978-3-642-04564-6
95. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al (1996) Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530360023033>
96. Li C, Anderson BO, Daling JR, et al (2003) Trends in Incidence Rates of Invasive Lobular and Ductal Breast Carcinoma. <https://doi.org/10.1001/jama.289.11.1421>
97. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A (2014) Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 64:52–62. <https://doi.org/10.3322/caac.21203>
98. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, et al (2018) Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 65:e27397. <https://doi.org/10.1002/psc.27397>
99. Luke C, Priest K, Roder D (2006) Changes in incidence of in situ and invasive breast cancer by histology type following mammography screening. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 7:69–74. PMID: 16629519
100. Witzel I, Speiser D (2018) Früherkennung von Mammakarzinomen. *Im Focus Onkol* 21:17–22. <https://doi.org/10.1007/s15015-018-4024-9>
101. Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2021) Jahresbericht Evaluation 2019 - Deutsches Mammographie-Screening-Programm. <https://newsroom.mammo-programm.de/publikationen/jahresbericht-evaluation-2019/>. Zugegriffen: 26 Jan 2022
102. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C (2000) Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 92:1490–1499. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.18.1490>
103. Weigel S, Batzler WU, Decker T, et al (2009) First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 181:1144–1150. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109831>
104. Zetterlund L, Celebioglu F, Hatschek T, et al (2021) Long-term prognosis in breast cancer is associated with residual disease after neoadjuvant systemic therapy but not with initial nodal status. *Br J Surg* 108:583–589. <https://doi.org/10.1002/bjs.11963>
105. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al (2002) 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>
106. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for

- the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233–1241.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>
107. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al (2004) Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 100:688–693. <https://doi.org/10.1002/cncr.20022>
 108. Coulombe G, Tyldesley S, Speers C, et al (2007) Is Mastectomy Superior to Breast-Conserving Treatment for Young Women? *Int J Radiat Oncol* 67:1282–1290.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.032>
 109. van Laar C, van der Sangen MJC, Poortmans PMP, et al (2013) Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 49:3093–3101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.030>
 110. Nguyen DV, Kim SW, Oh YT, et al (2021) Local Recurrence in Young Women with Breast Cancer: Breast Conserving Therapy vs. Mastectomy Alone. *Cancers* 13:
<https://doi.org/10.3390/cancers13092150>
 111. Bachleitner-Hofmann T, Taucher S (2007) Operative Überlegungen beim Familiären Mammakarzinom. Springer, Vienna, S. 93-106, ISBN 978-3-211-29683-7
 112. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al (2012) The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 48:3355–3377. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.004>
 113. Baumann R, Dunst J (2017) Brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Radiotherapie des Mammakarzinoms besser als die Mastektomie? Aktuelle 10-Jahres-Daten aus den Niederlanden. *Strahlenther Onkol* 193:344–346. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1111-3>
 114. Heindrichs U, Kupec T, Maass N (2012) Brusterhaltende Karzinomchirurgie: Im Spannungsfeld zwischen Rekonstruktion und Sicherheit. *Gynäkol* 45:859–864.
<https://doi.org/10.1007/s00129-012-2994-9>
 115. Mattmer A, Ditsch N, Neumaier J (2020) Neoadjuvante Therapie macht brusterhaltende Operation möglich. *Im Fokus Onkol* 23:54–55.
<https://doi.org/10.1007/s15015-020-2492-1>
 116. Fitzal F, Gnant M (2007) Indikationsstellung und Technik der Brusterhaltenden Operation. In: Jakesz R, Frey M (eds) *Mammakarzinom: Operative Behandlungskonzepte*. Springer Vienna, Vienna, S. 61–79, ISBN 978-3-211-29685-1
 117. Roterberg K, Blumenröther M (2006) Sentinel-Node-Biopsie in der klinischen Routine: 4-jährige Erfahrung bei 768 Mammakarzinom-Patientinnen. *Senol - Z Für Mammadiagnostik -Ther* 3:. <https://doi.org/10.1055/s-2006-953650>

118. Kühn T, Bembenek A (2003) Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. <https://doi.org/10.1007/s00761-003-0573-3>
119. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al (2009) Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27:2946–2953. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5750>
120. Hetterich M, Gerken M, Ortmann O, et al (2021) Adjuvant chemotherapy for breast cancer patients with axillary lymph node micrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 187:715–727. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06162-2>
121. Kreienberg R (2006) Management des Mammakarzinoms: mit 106 Tabellen, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Springer, Heidelberg, S. 227 - 297, ISBN 978-3-540-31747-0
122. Clarke M, Collins R, Darby S, et al (2005) 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 Lond Engl* 366:2087–2106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)
123. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al (2001) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 93:979–989. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.13.979>
124. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP, et al (2001) Radiation therapy after mastectomy--interdisciplinary consensus puts and end to a controversy. *German Society of Senology. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 177:1–9. PMID: 11200107
125. Nagel G, Röhrig B (2002) Bevölkerungsbezogene Studie über die Anwendung adjuvanter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Nr. 11:589–596. <https://doi.org/10.1007/s00066-002-0985-9>
126. Untch M, Stickeler E (2018) Neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *Gynäkol* 51:531–539. <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4273-x>
127. Sweeting RS, Klauber-Demore N, Meyers MO, et al (2011) Young women with locally advanced breast cancer who achieve breast conservation after neoadjuvant chemotherapy have a low local recurrence rate. *Am Surg* 77:850–855, PMID: 21944346
128. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al (2012) Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 19:901–907. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2006-7>

129. von Minckwitz G, Untch M, Loibl S (2013) Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol* 25:66–73. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835c0889>
130. Richters L, Gluz O, Weber-Lassalle N, et al (2021) Pathologische Komplettremissionsrate und Überleben von Patientinnen mit BRCA-assoziiertem triple-negativen Brustkrebs nach 12 Wochen anthrazyklinfreier neoadjuvanter Chemotherapie: Ergebnisse der WSG-ADAPT TN Studie (NCT01815242). *Virtuell*. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730212>
131. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al (2015) Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Increases the Rate of Breast Conservation: Results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 220:1063–1069. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011>
132. Bedard PL, Di Leo A, Piccart-Gebhart MJ (2010) Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 7:22–36. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.186>
133. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al (2007) Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD004421. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004421.pub2>
134. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 379:432–444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
135. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 24:2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
136. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 378:771–784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
137. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al (2015) Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 372:436–446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412379>
138. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al (2018) Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:122–137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
139. Seifert-Klauss V, Schneeweiss A (2014) Aromataseinhibitoren - Update 2015. 12:5.

<https://www.kup.at/kup/pdf/12708.pdf>. Zugegriffen 4 Dez 2021

140. Jordan VC (2014) Tamoxifen as the First Targeted Long Term Adjuvant Therapy for Breast Cancer. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0092>
141. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 351:1451–1467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11423-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11423-4)
142. The Breast International Group (2005) A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 353:2747–2757. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052258>
143. Early Breast Cancer Trialists' Group (2015) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet* 386:1341–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
144. Yin W, Jiang Y, Shen Z, et al (2011) Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PloS One* 6:. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021030>
145. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al (2013) Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 31:2692–2698. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1956>
146. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al (2017) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 377:122–131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
147. European Medicin Agency (2018) Zulassung Perjeta (Pertuzumab) https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/perjeta-epar-medicine-overview_de.pdf. Zugegriffen: 8 Jun 2021
148. Capanema Saliba Franco R, Salvador Silva HM, Faria Almeida LL, et al (2019) Sentinel lymph node prognosis value in breast cancer. *Breast J* 25:557–559. <https://doi.org/10.1111/tbj.13271>
149. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181–187. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890101\)63:1<181::aid-cnrcr2820630129>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cnrcr2820630129>3.0.co;2-h)
150. Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jäger W (2002) Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res Treat* 75:167–173. <https://doi.org/10.1023/a:1019601928290>

151. Arriagada R, Le MG, Dunant A, et al (2006) Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: Correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 106:743–750. <https://doi.org/10.1002/cncr.21659>
152. Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403–410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
153. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T (2018) Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol* 144:1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2644-2>
154. Kolberg HC, Friedrich M, Diedrich K (2004) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in der Therapie des Mammakarzinoms: Historischer Überblick und aktueller Stand. *Gynäkol* 37: <https://doi.org/10.1007/s00129-004-1560-5>
155. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al (2016) Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 34:927–935. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3504>
156. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al (2017) 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet* 389:1195–1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
157. Thürlimann B, Senn HJ (2005) Konsensusmeeting der 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer (St. Gallen, 26.–29. Januar 2005). *Gynäkol-Geburtshilfliche Rundsch* 45:143–146. <https://doi.org/10.1159/000085195>
158. Konecny G, Pegram M, Untch M, et al (2000) HER-2/neu als prädiktiver Faktor beim Mammakarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 60:609–619. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9549>
159. Katzorke N, Rack B, Häberle L, et al (2013) Prognostische Relevanz des HER2/neu Status für das Überleben von Brustkrebspatientinnen. *Senol - Z Für Mammadiagnostik -Ther* 10:s-0033-1347601. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1347601>
160. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen vom RKI und Destatis (2020) Gesundheitliche Lage der Frauen in Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Gesundheitliche_Lage_der_Frauen_2020.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 5 Jun 2021
161. Scharl A, Kühn T, Papatthemelis T, Salterberg A (2015) Die richtige Therapie für die

richtige Patientin – personalisierte Behandlung des Mammakarzinoms. Senol - Z Für
Mammadiagnostik -Ther 12:192–200. <https://doi.org/10.1055/s-0041-108769>

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

Ehrenerklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Tumorbiologie und Therapie des primären Mammakarzinoms – Einfluss der Therapiezeiträume bei Patientinnen bis 35 Jahren und zwischen 50 und 69 Jahren“

in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Fakultät Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Holm Eggemann und Prof. Dr. med. Atanas Ignatov

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 05.03.2023

Julia Schreiber

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

Publikationsliste

Originalarbeiten

Schreiber J, Ignatov A, Burger E, Meinecke AM, Eggemann H (2022) Breast cancer therapy in women under 35 years and between 50 and 69 years: influence of the observation period. J Cancer Res Clin Oncol. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04520-1>