

Aus der Klinik
für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck
Klinikdirektor: Professor Dr. med. Achim Rody

**Mammakarzinom der älteren Patientin: eine retrospektive Auswertung der
Tumorcharakteristika, Leitlinienadhärenz und Therapieverläufe**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von
Natascha Jost
aus
Königstein im Taunus

Lübeck 2025

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Maggie Banys-Paluchowski

Zweitbetreuung: Prof. Dr. med. Patrick Kellner

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Benedikt Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2026

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 20.04.2026

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meiner Großtante
Dr. Esther-Ruth Jost
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	<i>Das Mammakarzinom</i>	1
1.1.1.	Epidemiologie	1
1.1.2.	Risikofaktoren	1
1.1.3.	Prognostische und prädiktive Faktoren	2
1.2.	<i>Therapie des Mammakarzinoms</i>	3
1.2.1.	Operative Therapie	3
1.2.2.	Systemtherapie	4
1.2.3.	Radiotherapie	6
1.2.4.	Leitlinien von 2010 bis 2019 (tabellarisch)	7
1.3.	<i>Die ältere Patientin</i>	7
1.3.1.	Definitionen	9
1.3.2.	Therapieempfehlungen für ältere Patientin mit Mammakarzinom	10
1.3.3.	Ältere Patientin in klinischen Studien	12
1.4.	<i>Zielsetzung</i>	12
2.	Material und Methoden	13
2.1.	<i>Studiendesign</i>	13
2.2.	<i>Ethikstatement</i>	14
2.3.	<i>Patientenpopulation</i>	14
2.4.	<i>Erhobene Parameter</i>	14
2.5.	<i>Definition und Dokumentation der primären Endpunkte</i>	16
2.6.	<i>Definition und Dokumentation der sekundären Endpunkte</i>	16
2.7.	<i>Statistische Analyse</i>	17
3.	Ergebnisse	18
3.1.	<i>Erkrankungsbezogene Charakteristika</i>	19
3.2.	<i>Patientenbezogene Charakteristika</i>	22
3.3.	<i>Durchgeführte Diagnostik</i>	28
3.4.	<i>Empfohlene und durchgeführte Therapie</i>	30
3.4.1.	Operative Therapie	30
3.4.2.	Systemtherapie	32
3.4.3.	Radiotherapie	39
3.4.4.	Ablehnung der empfohlenen Therapie	42
3.5.	<i>Leitlinienabweichungen</i>	43
3.6.	<i>Gesamtüberleben</i>	47
3.6.1.	Gesamtüberleben nach Lebensalter bei Diagnosestellung	47
3.6.2.	Gesamtüberleben nach Anzahl der Leitlinienabweichungen	48
3.6.3.	Gesamtüberleben nach Anzahl der eingenommenen Medikamente	51
3.6.4.	Regressionsanalyse	52
4.	Diskussion	54
4.1.	<i>Diskussion der Methodik</i>	54
4.2.	<i>Definition der „älteren“ Patientin</i>	55
4.3.	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	56

4.3.1.	Altersverteilung im untersuchten Kollektiv	56
4.3.2.	Mamakarzinom der älteren Patientin	57
4.3.3.	Therapieempfehlungen im älteren Kollektiv	68
4.2.6.	Durchgeführte Therapie	71
4.3.4.	Leitlinienadhärenz und deren Auswirkung	76
4.3.	<i>Ausblick</i>	80
5.	Zusammenfassung	82
6.	Literaturverzeichnis	85
7.	Abbildungsverzeichnis	92
9.	Tabellenverzeichnis	93
10.	Danksagung	94
11.	Eigenständigkeitserklärung	95
12.	Lebenslauf	96
14.	Präsentationen und Auszeichnungen	97

1. Einleitung

1.1. Das Mammakarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste diagnostizierte maligne Erkrankung der Frau, gleichzeitig handelt es sich um das Karzinom mit der höchsten absoluten Anzahl an Todesfällen (1, 2). Laut dem Robert Koch-Institut erkrankten im Jahr 2018 69.900 Frauen in Deutschland an Brustkrebs. Im selben Jahr wurden 18.591 Mammakarzinom-bedingte Sterbefälle verzeichnet. Statistisch gesehen erkrankt etwa jede achte Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Entsprechend liegt das Lebenszeitrisko für Frauen bei ca. 12%. Männer machen nur ein Prozent aller Neuerkrankungen aus, mit einem Lebenszeitrisko von lediglich 0,1% erkranken sie deutlich seltener an Brustkrebs. Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose liegt in Deutschland bei 64 Jahren (Abb. 1). Bezüglich des Sterbealters liegt der Median bei 76 Jahren (3).

Abbildung 3.17.2
Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017–2018
je 100.000

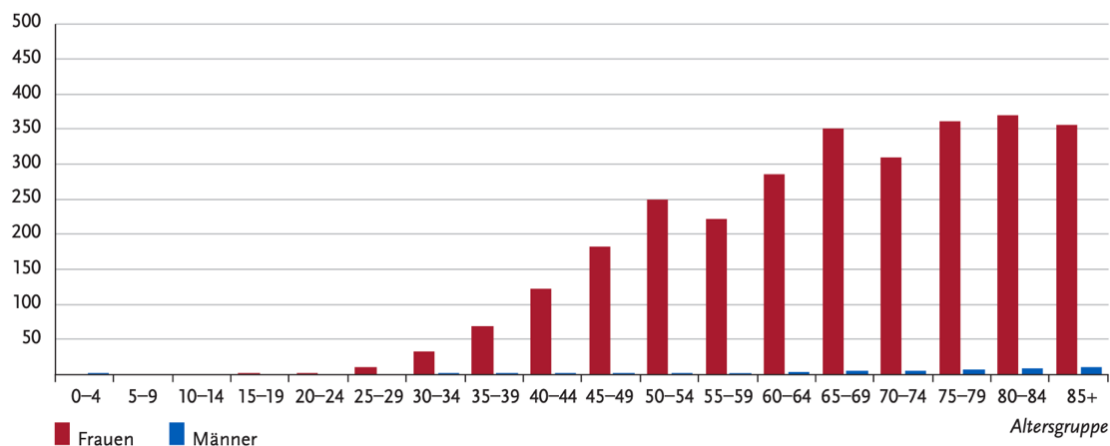


Abbildung 1. Altersspezifische Neuerkrankungsrate von Brustkrebs in Deutschland 2017-2018 (3)

1.1.2. Risikofaktoren

Es werden viele Faktoren beschrieben, die in Zusammenhang mit der Entstehung eines Mammakarzinoms gebracht werden (3-5). Dazu gehören u.a. hereditäre und hormonelle Risikofaktoren. Anzuführen ist vor allem das Vorliegen einer genetischen Disposition

(Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA1, BRCA2 oder PALB2). Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken liegt in diesem Fall bei etwa 40-60%. Mittlerweile sind auch mehrere weitere Gene bekannt, deren Mutation mit einem erhöhten Risiko zur Tumorentstehung assoziiert sind (4). Bei 5-10% aller Brustkrebsfälle wird eine Mutation in einem der brustkrebsassoziierten Gene beobachtet (5).

Die hormonelle Situation wird beeinflusst durch eine frühe Menarche bzw. späte Menopause und dadurch bedingt einen längeren hormonell aktiven Zeitraum, Kinderlosigkeit, Alter zum Zeitpunkt der ersten Entbindung und das Stillverhalten. Auch die Einnahme von Hormonersatzpräparaten in der Postmenopause zählt zu den Risikofaktoren. Des Weiteren spielen das Alter und Geschlecht, Lebensstil, Ernährung, Adipositas, Alkoholkonsum, Rauchen und mangelnde Bewegung eine Rolle (3, 5).

1.1.3. Prognostische und prädiktive Faktoren

Die prognostischen Faktoren sind i.d.R. bereits zu Therapiebeginn bekannt und dienen der Einschätzung des Krankheitsverlaufes sowie des Rezidivrisikos unabhängig von der Therapie. Die Prognose kann durch eine optimale individualisierte adjuvante Therapie, die von der Tumorbiologie des Karzinoms bestimmt wird, signifikant verbessert werden. Die prädiktiven Faktoren sind zur Vorhersage des zu erwartenden Therapieeffektes geeignet.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind die lokoregionale Tumorlast und die Tumorbiologie und somit sind dies auch die wichtigsten Kriterien, die bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden (4). In diesem Zusammenhang sind der TNM-Status (Tumorausbreitung [T], Lymphknotenstatus [N] und Fernmetastasierung [M]), das histopathologische Grading (G1-G3) und der Tumortyp zu erheben. Zudem ist das Alter ein entscheidender prognostischer Faktor (4).

Prädiktive Faktoren für eine endokrine Systemtherapie sind der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der Menopausenstatus und für eine Anti-HER2-Therapie der HER2-Status. Hinsichtlich dem Therapieansprechen sollen Alter, histologischer Typ, histologisches Grading, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus und HER2-Status berücksichtigt werden sowie die Tumorgöße und der Nodalstatus als klinische Parameter (6).

1.2. Therapie des Mammakarzinoms

Die wichtigsten Säulen der Therapie des Mammakarzinoms sind die operative Behandlung, die systemische Therapie und die Bestrahlung. Zur Systemtherapie gehören die Chemotherapie, endokrine Therapie, Antikörpertherapie und Immuntherapie. Die Therapieentscheidung wird anhand patientenbezogener und tumorbezogener Faktoren getroffen. Dies soll im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen. Dabei werden die aktuellen Leitlinienempfehlungen berücksichtigt. In Deutschland orientiert sich die Behandlung an der S3-Leitlinie (6) sowie den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma (7). Zudem ist die Behandlung in einem zertifizierten Brustkrebszentrum zu empfehlen. Diese Einrichtungen werden entsprechend den Anforderungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. jährlich auditiert. So soll eine qualitätsgesicherte und standardisierte Versorgung gewährleistet werden. Es zeigte sich, dass die Behandlung in einem zertifizierten Brustkrebszentrum einen positiven Effekt auf die Prognose hat (8, 9).

1.2.1. Operative Therapie

Die operative Entfernung des Primärtumors stellt den Standard in der Behandlung des frühen Mammakarzinoms dar (7). Ziel ist es den Tumor im Gesunden zu entfernen, definiert als R0-Resektion. Beim invasiven Mammakarzinom unabhängig von einer intraduktalen Komponente gelten tumorfreie Resektionsränder (sog. „no tumor on ink“) als ausreichend. Liegt ein alleiniges duktales Carcinoma in situ (DCIS) vor, ist ein Sicherheitsabstand von 2 mm anzustreben (7). Eine erfolgreiche Entfernung hat eine positive Auswirkung auf den Krankheitsverlauf. Es ist bekannt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsrandstatus und dem Risiko für ein Lokalrezidiv besteht (6).

Die gängigen Operationsmethoden sind die brusterhaltende Operation, an die sich i.d.R. eine Bestrahlung der gesamten Brust anschließt, und die Mastektomie. Diese beiden Vorgehensweisen sind bezüglich der Überlebensraten gleichwertig (6, 7). Eine Mastektomie ist laut der S3-Leitlinie indiziert bei inkompletter Entfernung des Tumors trotz erfolgter Nachresektion, beim Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms und im Falle, dass eine Kontraindikation zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Operation besteht.

Außerdem ist der Patientenwunsch bei der Wahl der Operationsmethode zu berücksichtigen (6).

Trotz aller neuen Erkenntnisse zur Tumorbilogie ist der Nodalstatus unverändert ein wichtiger Prognosefaktor beim invasiven Mammakarzinom und demnach auch bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Eine Abklärung dessen wird im Rahmen einer Operation durchgeführt. Bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus ist die Sentinel-Lymphknotenexzision (SLNE) das bevorzugte Verfahren zur Stadieneinteilung. Bei klinisch befallenen Lymphknoten erfolgt eine Axilladisektion (axilläre Lymphknotendissektion = ALND) (4). Während früher bei klinisch befallenen Wächterlymphknoten die komplette Axilladisektion Level I und II (ALND) den Standard darstellte, zeigen die 10-Jahres-Daten der ACOSOG Z0011 (Alliance) Studie, dass bei bis zu zwei tumorös befallenen Wächterlymphknoten auf eine sekundäre Axilladisektion verzichtet werden kann. Dies gilt nur für eine brusterhaltende Operation mit sekundärer Nachbestrahlung (10).

1.2.2. Systemtherapie

Die systemische Therapie des Mammakarzinoms besteht aus der endokrinen Therapie, der Chemotherapie, der Antikörpertherapie und der Immuntherapie. Darüber hinaus können zielgerichtete Substanzen wie CDK4/6-Inhibitoren bzw. PARP-Inhibitoren und eine osteoprotektive Therapie eingesetzt werden. Die Wahl der Therapie ist abhängig von den tumorbezogenen und patientenbezogenen Faktoren.

Eine **endokrine Therapie** wird beim Hormonrezeptor-positiven invasiven Mammakarzinom immer empfohlen (4, 6, 7). Sie erfolgt in der Regel adjuvant nach Operation, kann aber auch als primäre Therapie zum Einsatz kommen. Das Therapiekonzept bei adjuvantischem Einsatz besteht aus der initialen Therapie für 5 Jahre und bei erhöhtem Risiko der daran anschließenden optionalen erweiterten Therapie für weitere 2-5 Jahre. Zu berücksichtigen bei Therapieentscheidung ist der aktuelle Menopausenstatus. So wird bei prämenopausalen Frauen vorrangig Tamoxifen, ggf. in Kombination mit ovarieller Suppression eingesetzt, während postmenopausal Aromataseinhibitoren oder die sog. Switch-Therapie aus Aromataseinhibitoren und Tamoxifen den Standard darstellen (6, 7). Es ist bekannt, dass durch die endokrine Therapie sowohl das Rezidivrisiko um 40%, als auch die Sterblichkeit um bis zu

30% gesenkt werden können. Voraussetzung hierfür ist eine adäquate Durchführung der Therapie. Daran kann es auf Grund häufiger Nebenwirkungen der endokrinen Therapie mangeln, die möglicherweise auch zu mangelnder Compliance und Therapieabbruch führen (6).

Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des Mammakarzinoms ist die **Chemotherapie**. Zum Einsatz kommen hierbei in der Regel Taxane und Anthrazykline (6, 7). Durch eine Chemotherapie kann laut Studien eine Reduktion der Mortalitätsrate bis zu 40% erreicht werden (11, 12). Durchgeführt werden kann diese neoadjuvant (präoperativ) oder adjuvant (postoperativ). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind beide Verfahren gleichwertig (6). Der wichtige Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie liegt in der Möglichkeit der Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung nach der Operation in Abhängigkeit vom Therapieansprechen. Des Weiteren kann durch die neoadjuvante Chemotherapie eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden. So kann auch bei Frauen mit größeren Tumoren eine anschließende brusterhaltende Operation angestrebt werden. Wichtig ist dabei eine Verabreichung der empfohlenen Dosierung, da Abweichungen sich negativ auf die Effektivität der Therapie auswirken können (6, 11). Die S3-Leitlinie empfiehlt eine Chemotherapie bei HER2-positiven Tumoren, triple-negativen Tumoren und Hormonrezeptor-positiven Tumoren mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei triple-negativen Karzinomen kann die Chemotherapie um den Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab ergänzt werden (13).

Des Weiteren zählt die HER2-zielgerichtete **Antikörpertherapie** zu den systemischen Therapieoptionen des Mammakarzinoms. Zum Einsatz kommt hierbei der monoklonale humanisierte Antikörper Trastuzumab, welcher durch die Bindung an den HER2-Rezeptor dessen Aktivität hemmt. So kommt es zu einer Unterdrückung des Proliferationsstimulus des HER2-Systems und damit zur Hemmung des Zellwachstums. Studien zeigten, dass der adjuvante Einsatz von Trastuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom sowohl das Rezidivrisiko, als auch das Mortalitätsrisiko um mehr als 30% senken kann (14). Die Therapie erfolgt in der Regel für ein Jahr parallel zur Chemotherapie (6, 7). Des Weiteren werden der Dimerisierungshemmer Pertuzumab und das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin zur Therapie des frühen Mammakarzinoms eingesetzt.

Sowohl die Tumorerkrankung selbst, als auch deren Therapie können sich auf die Knochengesundheit auswirken. Die Behandlung von Knochenmetastasen, die Vorbeugung von Knochenmetastasen und eine möglicherweise durch die Therapie entstehende Osteoporose benötigen eine **knochengerichtete (osteoprotektive) Therapie** (4). Zum Einsatz kommen hierbei Bisphosphonate und der RANKL-Inhibitor Denosumab (6). Die Indikation zur Behandlung oder Prävention wird an Hand individueller Faktoren gestellt, hierzu gehören unter anderem die Art der onkologischen Therapie, das Alter und die Knochendichte (6). Vor allem das weibliche Geschlecht und ein hohes Lebensalter gelten als wichtige Risikofaktoren für Osteoporose (15).

1.2.3. Radiotherapie

Die adjuvante Strahlentherapie ist ein wichtiger Bestandteil der lokoregionären Therapie des Mammakarzinoms. Nach brusterhaltender Operation eines invasiven Karzinoms stellt die Nachbestrahlung den Goldstandard dar. Es kann auch eine zusätzliche Bestrahlung des Tumorbettes (Boost) in Erwägung gezogen werden, wodurch sich das lokale Rezidivrisiko senken lässt. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben wird durch eine Boostbestrahlung allerdings nicht erreicht (6, 7). Auch nach erfolgter Mastektomie kann eine Bestrahlung der Brustwand bei erhöhtem Rezidivrisiko erfolgen. Auf diese Weise lässt sich das Rezidivrisiko senken und das Gesamtüberleben verbessern. Indiziert ist die Radiatio nach Mastektomie bei einem fortgeschrittenen Mammakarzinom und bei höhergradigem Befall der Lymphknoten (6). Dasselbe gilt auch bei einem inflammatorischen Mammakarzinom (4). Die AGO Kommission Mamma empfiehlt eine Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie außerdem, wenn tumorfreie Resektionsränder nicht erreicht werden können oder bei jungen Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko (7).

1.2.4. Leitlinien von 2010 bis 2019 (tabellarisch)

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (16-19)

Tabelle 1. Tabellarische Aufstellung der S3-Leitlinien von 2010 bis 2019

Veröffentlichung	Version
August 2019	4.2
September 2018	4.1
Dezember 2017	4.0
Juli 2012	3.0

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – Leitlinien und Empfehlungen – Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma (20-25)

Tabelle 2. Tabellarische Aufstellung der Leitlinien der AGO Kommission Mamma von 2010 bis 2019

Veröffentlichung	Version
2019	2019.1D
2018	2018.1D
2017	2017.1
2016	2016.1
2015	2015.1
2014	2014.1

1.3. Die ältere Patientin

Der Alterungsprozess des Menschen bringt diverse Veränderungen und Herausforderungen mit sich. Zusammengefasst als „*giants of geriatric medicine*“ stellen Gebrechlichkeit, Sarkopenie, Anorexie des Alterns und kognitive Beeinträchtigung wichtige Aspekte dar (26). Oft wird in diesem Zusammenhang auch von „*frailty*“ (eng. Gebrechlichkeit) gesprochen. Gemeint sind damit eine verminderte Belastbarkeit und somit erhöhte Vulnerabilität gegenüber externen Stressoren, welche unter anderem zu Stürzen, Delirium und Behinderung führen können (27, 28). Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008-2011) des Robert Koch-Institutes überprüfte, wie verbreitet die Einzelkriterien der Gebrechlichkeit zu diesem Zeitpunkt unter den 65- bis 79- Jährigen in Deutschland waren. Demnach

konnten 2,6% aus dieser Altersgruppe als gebrechlich eingestuft werden und bei 38,8% wurde eine Vorstufe der Gebrechlichkeit festgestellt (Abb. 2) (29, 30).

Prävalenz der körperlichen Gebrechlichkeit ("Frailty"), der Vorstufe der Gebrechlichkeit ("Pre-frailty") sowie einzelner Kriterien der Gebrechlichkeit bei 65- bis 79-jährigen Erwachsenen nach Geschlecht

	Frauen (n=924)		Männer (n=919)		Gesamt (n=1.843)	
	%	(95%-KI)	%	(95%-KI)	%	(95%-KI)
Gebrechlichkeit/Frailty (Erfüllung von ≥ 3 Kriterien)	2,8	(1,8–4,3)	2,3	(1,3–4,1)	2,6	(1,8–3,6)
Pre-Frailty (Erfüllung von 1–2 Kriterien)	40,4	(36,3–44,7)	36,9	(32,7–41,3)	38,8	(35,9–41,8)
Einzelkriterien Gebrechlichkeit						(35,9–41,8)
Erschöpfung	9,7	(7,5–12,5)	5,5	(3,7–8,1)	7,8	(6,2–9,6)
Reduzierte Greifkraft	10,3	(8,0–13,2)	4,7	(3,1–7,0)	7,7	(6,2–9,5)
Langsame Gehgeschwindigkeit	21,1	(17,7–25,0)	24,1	(20,2–28,4)	22,5	(19,8–25,5)
Geringe körperliche Aktivität	8,9	(6,5–12,0)	6,9	(4,9–9,5)	8,0	(6,3–10,0)
BMI <23 kg/m ²	12,6	(9,7–16,2)	10,8	(8,3–13,9)	11,8	(9,6–14,3)

Abbildung 2. Prävalenz der körperlichen Gebrechlichkeit ("Frailty"), der Vorstufe der Gebrechlichkeit ("Pre-frailty") sowie einzelner Kriterien der Gebrechlichkeit bei 65- bis 79-jährigen Erwachsenen nach Geschlecht (30)

Auch die Anfälligkeit für Tumorerkrankungen steigt mit dem Alter, genauer genommen ist das zunehmende Alter der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Tumorerkrankungen (5, 31). Laut statistischem Bundesamt waren 54% aller Krebspatientinnen und -patienten im Jahr 2021 in Deutschland zwischen 60 und 79 Jahre alt (32). Auch Statistiken aus dem Jahr 2017 zeigten eine Assoziation mit dem Alter, demnach waren 81% der stationär behandelten Brustkrebspatientinnen 50 Jahre oder älter (33). Die Prävalenz des Mammakarzinoms unter älteren Erwachsenen (> 70 Jahre) nimmt zu und auch die Mortalität in dieser Altersgruppe ist im Vergleich zu jüngeren Patientinnen höher (34). Bei Frauen im Alter von 75 Jahren liegt das Risiko innerhalb von 10 Jahren an einem Mammakarzinom zu erkranken in Deutschland bei 3,4% und daran zu versterben bei 1,3% (Abb. 3) (3). Es lässt sich annehmen, dass die erhöhte Mortalität auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine verzögerte Diagnose und eine vorliegende Multimorbidität zurückzuführen ist (34). Unter anderem kann dies daran liegen, dass ältere Frauen nicht am nationalen Mammographie-Screeningprogramm teilnehmen (35). In Deutschland war bis zum 1.07.2024 das gesetzliche Früherkennungsprogramm nur für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren vorgesehen (6). Des Weiteren wird eine unzureichende Anwendung adjuvanter systemischer Therapien diskutiert (36).

Gleichzeitig ist die Gesamtmortalität in Zusammenhang mit Brustkrebs in den letzten Jahren zurückgegangen. Dies kann auf Fortschritte in der medizinischen Versorgung zurückgeführt werden. Vor allem eine frühere Diagnosestellung sowie Einführung von modernen zielgerichteten Therapieoptionen spielen hierbei eine Rolle. Allerdings hat sich die Überlebensrate bei Frauen, die im höheren Lebensalter an einem Mammakarzinom erkranken nicht wesentlich verbessert, sodass sie möglicherweise von den Fortschritten der Diagnostik und Behandlung unzureichend profitieren (3, 37).

Beim Vergleich der Altersgruppe der über 80-jährigen Patientinnen und jener im Alter von 70 bis 79 Jahren hinsichtlich der Tumorcharakteristika zeigen sich deutliche Unterschiede. Charakteristika der älteren Patientinnen sind größere Tumore, häufigeres Vorliegen von Fernmetastasen und Lymphknotenbefall. Andererseits liegt häufig ein positiver Hormonrezeptorstatus vor. Die krankheitsspezifische 5-Jahres-Mortalität und die 10-Jahres-Mortalität ist bei den über 80-Jährigen im Vergleich zu den jüngeren Patientinnen erhöht (35).

Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C50, Datenbasis 2018

Frauen im Alter von	Erkrankungsrisiko		Sterberisiko	
	in den nächsten 10 Jahren	jemals	in den nächsten 10 Jahren	jemals
35 Jahren	1,0 % (1 von 100)	12,2 % (1 von 8)	0,1 % (1 von 980)	3,5 % (1 von 28)
45 Jahren	2,2 % (1 von 46)	11,4 % (1 von 9)	0,3 % (1 von 400)	3,4 % (1 von 29)
55 Jahren	2,6 % (1 von 38)	9,7 % (1 von 10)	0,5 % (1 von 220)	3,2 % (1 von 31)
65 Jahren	3,3 % (1 von 31)	7,6 % (1 von 13)	0,8 % (1 von 130)	2,9 % (1 von 34)
75 Jahren	3,4 % (1 von 30)	5,1 % (1 von 20)	1,3 % (1 von 78)	2,5 % (1 von 41)
Lebenszeitrisiko		12,4 % (1 von 8)		3,5 % (1 von 29)
Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren	jemals	in den nächsten 10 Jahren	jemals
35 Jahren	< 0,1 % (1 von 24.400)	0,1 % (1 von 730)	< 0,1 % (1 von 93.600)	< 0,1 % (1 von 2.500)
45 Jahren	< 0,1 % (1 von 10.100)	0,1 % (1 von 740)	< 0,1 % (1 von 93.400)	< 0,1 % (1 von 2.600)
55 Jahren	< 0,1 % (1 von 4.200)	0,1 % (1 von 770)	< 0,1 % (1 von 23.200)	< 0,1 % (1 von 2.600)
65 Jahren	< 0,1 % (1 von 2.300)	0,1 % (1 von 860)	< 0,1 % (1 von 9.100)	< 0,1 % (1 von 2.600)
75 Jahren	< 0,1 % (1 von 1.700)	0,1 % (1 von 1.100)	< 0,1 % (1 von 4.800)	< 0,1 % (1 von 2.900)
Lebenszeitrisiko		0,1 % (1 von 740)		< 0,1 % (1 von 2.600)

Abbildung 3. Erkrankungs- und Sterberisiko für Brustkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (3)

1.3.1. Definitionen

Die Definition des geriatrischen Patienten wurde von der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie und der

Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen (BAG) festgelegt. Diese nennt zum einen die Kriterien der geriatritypischen Multimorbidität und ein höheres Lebensalter, welches ein Alter über 70 Jahre oder älter beschreibt. Hierbei soll jedoch dem Kriterium der geriatritypischen Multimorbidität gegenüber dem chronologischen Alter mehr Bedeutung zugesprochen werden. Alternative Kriterien sind ein Alter über 80 Jahre und eine alterstypische erhöhte Vulnerabilität (28).

1.3.2. Therapieempfehlungen für ältere Patientin mit Mammakarzinom

Ältere Patientinnen unterscheiden sich in mehreren Aspekten von jüngeren Patientinnen. Mit dem höheren Lebensalter treten häufiger Begleiterkrankungen auf, verbunden mit einer Polypharmazie. Zudem ist die Mobilität zunehmend eingeschränkt. Die Therapie kann sich auf Komorbiditäten und die Funktionsfähigkeit auswirken. Vor allem eine Chemotherapie birgt ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie einen Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit bei diesem Patientenkollektiv (6, 28, 38).

Bei der Therapieentscheidung bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom sollte ausgehend von der Standardempfehlung das biologische Alter, Lebenserwartung, Patientenpräferenz und die Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden (6, 39, 40). Einige ältere Patientinnen nehmen möglicherweise ein schnelleres Voranschreiten ihrer Erkrankung in Kauf, wenn dafür ihre Lebensqualität nicht von potentiell toxischen Behandlungen beeinträchtigt wird (41).

Die AGO Kommission Mamma und die aktuelle S3-Leitlinie empfehlen eine geriatrische Einschätzung vorzunehmen. Hierfür gibt es keine spezifischen Algorithmen, denn die Verträglichkeit der onkologischen Therapie unter den Patientinnen ist individuell und abhängig von deren Ressourcen. Zur Einschätzung der Morbidität und Mortalität älterer Menschen wird die Erhebung verschiedener Vorhersagevariablen im Rahmen eines geriatrischen Assessments empfohlen. Diese beinhalten physische, mentale und psychosoziale Gesundheit. Berücksichtigt werden Basisaktivitäten des täglichen Lebens (Ankleiden, Körperpflege, Zubereitung des täglichen Essens, Medikamenteneinnahme, etc.), Lebensumstände, soziales Netz und die Verfügbarkeit von Hilfsdienstleistungen. Zur Einschätzung stehen verschiedene Scoring-Systeme zur Verfügung. Die Nutzung des Charlson Comorbidity Index, die 12

Prognosefaktoren zur Abschätzung des 4-Jahres-Sterberisikos, kurze Screening-Tests und die IADL (The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale) werden in diesem Zusammenhang empfohlen (6, 7).

Zur lokalen Therapie bei älteren Patientinnen empfiehlt die S3-Leitlinie die operative Therapie entsprechend der Empfehlungen für jüngere Patientinnen durchzuführen. Ist eine operative Therapie aufgrund von Gebrechlichkeit nicht möglich oder von der Patientin nicht gewünscht, ist beim Vorliegen eines Östrogen- und/oder Progesteron-positiven Karzinoms eine primäre endokrine Therapie möglich. Diese kann Nebenwirkungen mit sich bringen, vor allem ein erhöhtes Thrombose- und Embolierisiko unter Tamoxifen wird beschrieben, sowie ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Frakturen bei der Einnahme von Aromataseninhibitoren. Als Alternative kann das operative Vorgehen in Lokalanästhesie bzw. eine primäre Strahlentherapie erwogen werden. Auch ein rein palliatives Vorgehen kann angeboten werden (6).

Generell wird bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren auch im hohen Alter eine adjuvante endokrine Therapie empfohlen. Auf diese kann jedoch bei sehr gebrechlichen Patientinnen verzichtet werden. Hierbei handelt es sich um Einzelfallentscheidungen (6).

Eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen im höheren Lebensalter birgt verschiedene Komplikationen und muss dementsprechend angepasst werden. Die Therapie wird oft schlechter vertragen und es können vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Dazu gehört auch ein Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit. Zurückzuführen ist dies auf einen reduzierten Allgemeinzustand und eine veränderte Pharmakokinetik, die das fortgeschrittene Lebensalter mit sich bringen. Die S3-Leitlinie empfiehlt generell zur adjuvanten Chemotherapie den Einsatz eines Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierten Kombinations- oder Sequenzregimes. Anthrazykline können kardiotoxisch wirken und erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms sowie einer akuten myeloischen Leukämie. Dies ist beim Einsatz zu berücksichtigen (6). Trotz der potentiellen Nebenwirkungen ist davon auszugehen, dass die Durchführung einer Standardchemotherapie einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen auch im höheren Alter haben kann (38).

Die Durchführung einer Anti-HER2-Therapie erfolgt entsprechend der Therapieempfehlung der jüngeren Patientin. Zu beachten ist jedoch das erhöhte Kardiotoxizitätsrisiko und die Notwendigkeit einer Kombination mit einer Chemotherapie. Laut S3-Leitlinie kann als Anthrazyklin-freie Kombination Carboplatin-Docetaxel oder Docetaxel-Cyclophosphamid eingesetzt werden (6).

Die AGO Kommission Mamma unterscheidet in ihren Empfehlungen zwischen der „rüstigen älteren“ Patientin, was eine Lebenserwartung von über 5 Jahren beschreibt und akzeptable Komorbiditäten voraussetzt, und der „gebrechlichen älteren“ Patientin. Zweiteres geht von einer Lebenserwartung unter 5 Jahren und erheblichen Komorbiditäten aus. Die Empfehlung beläuft sich darauf, eine „rüstige ältere“ Patientin entsprechend den allgemeinen Leitlinien zu behandeln. Für die „gebrechliche ältere“ Patientin wird eine reduzierte Standardtherapie empfohlen. Dies kann im individuellen Fall den Verzicht auf eine Brustoperation und stattdessen eine alleinige endokrine Therapie bedeuten (7).

1.3.3. Ältere Patientin in klinischen Studien

Aufgrund ihrer spezifischen Bedürfnisse sind ältere Tumorpatienten häufig vor besondere Herausforderungen gestellt. Sie sind in klinischen Studien deutlich unterrepräsentiert oder werden von solchen ausgeschlossen. Zudem ist die Anzahl an spezifischen Studien gering, die sich auf diese besondere Bevölkerungsgruppe fokussieren (9, 41). Andererseits wird die Diagnostik und Behandlung von Patienten im höheren Lebensalter aufgrund des demographischen Wandels immer mehr an Bedeutung gewinnen (28, 32).

1.4. Zielsetzung

Das Ziel der Studie war eine Analyse der patienten- und tumorbezogenen Charakteristika sowie der Therapieverläufe in einem großen Kollektiv von Patientinnen im höheren Lebensalter mit primärem Mammakarzinom. Des Weiteren wurde evaluiert, wie oft und aus welchen Gründen von der zum Zeitpunkt der Diagnose geltenden Leitlinie bei der Therapieentscheidung abgewichen wurde und wie sich dies auf den weiteren Verlauf auswirkte.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine nicht-interventionelle Studie mit retrospektiver Erhebung der Behandlungsdaten. Es wurden alle Patientinnen retrospektiv erfasst, die im zertifizierten Brustkrebszentrum der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck im Zeitraum vom 01.01.2011 - 31.12.2020 aufgrund eines primären Mammakarzinoms behandelt wurden und die Aufnahmekriterien erfüllten. Im zertifizierten Brustzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, werden jährlich ca. 400 Primärfälle behandelt. Somit gehört das Zentrum zu den größten zertifizierten Zentren Norddeutschlands. Als Datenquelle lagen die digitalen Patientenakten des Krankenhausinformationssystems ORBIS des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, vor. Zusätzlich wurden die vom Universitären Cancer Center Schleswig-Holstein (UCCSH) im Rahmen der Tumordokumentation erfassten Daten (Data Steward Tumordokumentation, Campus Lübeck) verwendet. Ergänzend dazu wurden Melderegisterauskünfte über das Serviceportal Schleswig-Holstein eingeholt.

Im zweiten Schritt wurden die in den Jahren 2011 bis 2020 geltenden Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms in Bezug auf die einzelnen Behandlungsmodalitäten (Operation, Chemotherapie, Antikörpertherapie endokrine Therapie, Strahlentherapie) zusammengestellt.

Im dritten Schritt wurde die Leitlinienkonformität der empfohlenen und der tatsächlich durchgeführten Behandlung für jede einzelne Patientin evaluiert. Dabei wurde die Konformität zur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geltenden Leitlinie überprüft.

Des Weiteren erfolgte die Literaturrecherche unter Verwendung der medizinischen Datenbank Pubmed und Google Scholar. Relevante Quellen wurden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms EndNote (Version 20) eingearbeitet.

2.2. Ethikstatement

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck angezeigt und zustimmend zur Kenntnis genommen. Ein Ethikvotum vom 25.03.2022 (Aktenzeichen 22-121) lag vor. Zudem lag eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen zur Forschung mit Daten vor.

2.3. Patientenpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die im zertifizierten Brustkrebszentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck im Zeitraum vom 01.01.2011 - 31.12.2020 aufgrund eines primären Mammakarzinoms vorstellig waren. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt 80 Jahre oder älter waren und bei denen es sich um eine Erstdiagnose handelte (hierfür wurde die Definition eines Primärfalls, entsprechend der Definition der Deutschen Krebsgesellschaft verwendet). Es wurden auch jene berücksichtigt, die letztendlich eine Behandlung ablehnten. Zudem wurden nur Daten von histologisch gesicherten Befunden berücksichtigt. Rezidive wurden von der Studie ausgeschlossen. Identifiziert wurden 327 weibliche und männliche Patienten. Um den Lesefluss dieser Arbeit nicht zu stören, wird im Verlauf von Patientinnen gesprochen, da diese den Großteil des Kollektivs ausmachten.

2.4. Erhobene Parameter

In der klinischen Routine erhobene Parameter wurden in der Datenbank erfasst. Hierfür erfolgte die genaue Durchsicht aller Arztbriefe, Operationsberichte und -protokolle, Anästhesiebögen, Dokumentation der Pflege und behandelnder Ärzte, Tumorboardprotokolle sowie Vor- und Nachsorgeuntersuchungen. Dabei wurden die Daten pseudonymisiert.

Folgende patientenbezogene Faktoren wurden erfasst: Geschlecht, ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), ASA, genetische Risikofaktoren, Vorerkrankungen, erfolgte Operationen, Medikation, Anzahl der Hausmedikamente, Pflegegrad, häusliches Umfeld. Diese wurden durch behandelnde Ärzte, Pflegepersonal, Sozialdienst dokumentiert. Teilweise handelt es sich um von den Patientinnen angegebene Werte. Der Karnofsky-Index der Patientinnen wurde bei einer Empfehlung zur Strahlentherapie von den behandelnden Ärzten erfasst.

Folgende tumorbezogene Faktoren und prädiktive Marker des Tumors wurden erfasst: histologischer Subtyp, klinisches und pathologisches TNM-Stadium, Tumorgöße, Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptorstatus, Grading und Ki67. Diese Parameter wurden entweder an der Stanzbiopsie (klinische TNM-Klassifikation) oder dem OP-Präparat nach der operativen Intervention (pathologische TNM-Klassifikation) durch die Pathologie bestimmt. Auch der Nodalstatus sowie das Stadium von Fernmetastasen wurden in der Datenbank erfasst. Wurde auf Wunsch der Patientin oder aufgrund fehlender Konsequenz auf ein Staging verzichtet, sind dazu keine Aussagen möglich.

Es wurden die erfolgten Diagnosemethoden dokumentiert, dazu gehörten Mammographie, Mammasonografie, Mamma-MRT, CT-Thorax/Abdomen, Röntgen-Thorax, Leberonografie, Skelettszintigrafie, Mamma-Biopsie und Lymphknoten-Biopsie. Diese wurden von der Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt oder es lagen Befunde von externen Einrichtungen vor.

Folgende therapiebezogene Faktoren wurden erfasst: Chemotherapie mit Therapieschemata, Verlauf und Nebenwirkungen; endokrine Therapie mit Therapieschemata, Verlauf und Nebenwirkungen; Antikörpertherapie mit Therapieschemata, Verlauf und Nebenwirkungen; Bestrahlung mit Therapieschemata, Verlauf und Nebenwirkungen; Operation mit OP-Verfahren (brusterhaltende Operation oder Mastektomie), Axilla-OP (SLNE, ALND), Rekonstruktionsoperation, Komplikationen, Revisions-OP und die postoperative Therapie. Diese waren dem Tumorboardprotokoll, Operationsberichten und Abschlussberichten nach Therapie zu entnehmen.

Des Weiteren wurde die Leitlinienadhärenz aller Behandlungsmodalitäten (d.h. Operation, Chemotherapie, endokrine Therapie und Strahlentherapie) herausgearbeitet. Die Evaluation dieser bezieht sich auf die zum Zeitpunkt der Diagnose empfohlenen sowie die tatsächlich durchgeführten Therapiekonzepte.

Folgende Follow-up-Daten wurden erfasst: Lokalrezidiv bzw. Progress, Fernmetastasen, Tod sowie das zeitliche Intervall zwischen der Diagnosestellung und diesen Ereignissen. Diese

waren den vom Brustzentrum durchgeführten und dokumentierten Nachsorgeterminen zu entnehmen. Zudem werden jene Daten vom Klinischen Krebsregister und Tumordokumentation, Campus Lübeck, Universitäres Cancer Center Schleswig-Holstein (UCCSH) erfasst. Um das Gesamtüberleben bewerten zu können, bot das Serviceportal Schleswig-Holstein die Möglichkeit der „einfachen Melderegisterauskunft“. In diesem Register sind die Sterbedaten hinterlegt.

2.5. Definition und Dokumentation der primären Endpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren das rezidivfreie und das Gesamtüberleben.

Das rezidivfreie Überleben wurde anhand der Arztbriefe von den Nachsorgeterminen bestimmt. Viele Patientinnen nahmen nach ihrer abgeschlossenen Therapie weiterhin Nachsorgetermine im Brustzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck wahr. Dort durchgeführte Mammographien und Sonographieuntersuchungen gaben Aufschluss über mögliche Rezidive. Wenn die Nachsorge durch einen niedergelassenen Frauenarzt erfolgte, informierten diese das Brustzentrum über die Befunde.

Das Gesamtüberleben konnte über drei Wege ermittelt werden. Verstarben die Patientinnen im Rahmen der Behandlung ihres Mammakarzinoms oder bei einem späteren Aufenthalt im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, war dies in den digitalen Patientenakten nachzuvollziehen.

Auch die in der Tumordokumentation erfassten Daten (Data Steward Tumordokumentation, Campus Lübeck) gaben Aufschluss über das Versterben der Patientinnen.

Fehlende Überlebensdaten wurden bei der Meldebehörde in Schleswig-Holstein erfragt.

2.6. Definition und Dokumentation der sekundären Endpunkte

Die sekundären Endpunkte der Studie waren zum einen die Patienten-Compliance in Bezug auf die empfohlene Therapie sowie das Auftreten von Komplikationen und Nebenwirkungen durch die erhaltene Therapie. Ebenso die Häufigkeit der von Leitlinien abweichenden

Therapieempfehlungen und die Auswirkungen der Leitlinienabweichungen (bzw. der Anzahl der einzelnen Abweichungen) auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben.

Um die Patienten-Compliance nachfolgend zu bewerten wurde erfasst, ob die Patientin der vom Brustzentrum vorgeschlagenen Therapie zustimmte. Dies bezog sich auf Chemotherapie, Hormontherapie, Antikörpertherapie, Strahlentherapie und ein operatives Vorgehen. Sobald die Patientin eine der Therapieoptionen nicht wünschte, wurde dies in der Statistik als Abgelehnt aufgenommen. Die Ablehnung einer adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten wurde dabei nicht berücksichtigt, da diese Option eine nicht zugelassene Therapie darstellt, die als „off label use“ gilt.

Komplikationen und Nebenwirkungen wurden den Behandlungsformularen entnommen. Der Abbruch oder Wechsel einer Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, die von der Patientin nicht toleriert werden konnten, wurden ebenso statistisch erfasst.

Die Häufigkeit der von Leitlinien abweichenden Therapieempfehlungen wurden erfasst, indem die empfohlene bzw. durchgeführte Therapie der zum Zeitpunkt der Diagnose empfohlenen Leitlinie gegenübergestellt wurde. Es wurde jeweils überprüft, ob Abweichungen bei der Chemotherapie, Hormontherapie, Antikörpertherapie, Strahlentherapie oder operativen Therapie vorlagen.

2.7. Statistische Analyse

Zunächst wurden die erhobenen Daten tabellarisch mittels dem Programm Microsoft Excel erfasst, um anschließend in das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 26 (IBM, NY, Vereinigte Staaten) eingelesen zu werden. Mit Hilfe von Excel und SPSS wurden die Daten statistisch ausgewertet. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung unter Anwendung des Chi-Quadrat Tests. Die Ergebnisse galten bei einem p-Wert < 0,05 als signifikant.

3. Ergebnisse

Im betrachteten Zeitraum wurden 327 Primärfälle bei Personen ≥ 80 Jahren diagnostiziert. Davon waren 320 (97,9%) bei Frauen und sieben (2,1%) bei Männern (Abb. 5). Die Diagnose wurde bei 212 (64,8%) Fällen im Alter von 80 bis 84 Jahren gestellt, bei 90 (27,5%) Fällen im Alter von 85 bis 89 Jahren und bei 25 Fällen (7,6%) im Alter von 90 Jahren oder älter (Abb. 4). Alle Patientinnen und Patienten hatten einen neudiagnostizierten Brustkrebs auf der betroffenen Seite. Die älteste erfasste Patientin war 96 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 83 Jahren.

Jährlich suchten im Zeitraum von 2011 bis 2020 25-45 Patientinnen im Alter von mindestens 80 Jahren das Brustzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, auf (Tabelle 3).

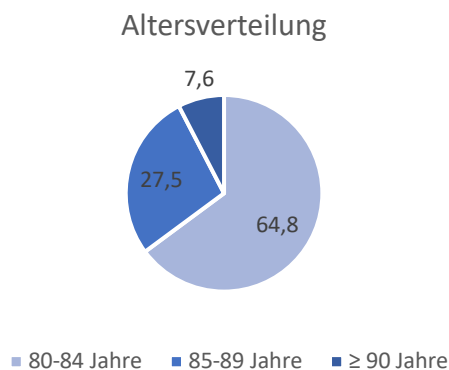


Abbildung 4. Altersverteilung in dem analysierten Kollektiv

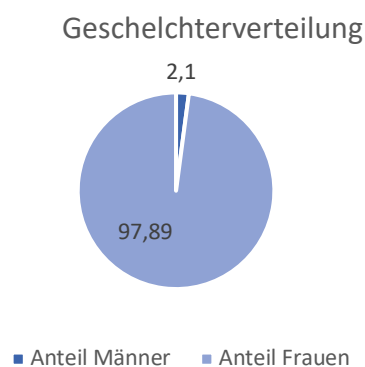


Abbildung 5. Geschlechterverteilung in dem analysierten Kollektiv

Tabelle 3. Tabellarische Aufstellung der Anzahl der Patientinnen und der zu diesem Zeitpunkt geltenden S3-Leitlinien und Leitlinien der AGO Kommission Mamma von 2010 bis 2020

Jahr	Anzahl Patientinnen	%	Geltende Leitlinie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
2011	25	7,6	S3 Leitlinie 2.0, AGO Leitlinie 2010/2011
2012	33	10,1	S3 Leitlinie 2.0, AGO Leitlinie 2011/2012
2013	34	10,4	S3 Leitlinie 3.0, AGO Leitlinie 2012/2013
2014	30	9,2	S3 Leitlinie 3.0, AGO Leitlinie 2013/2014
2015	30	9,2	S3 Leitlinie 3.0, AGO Leitlinie 2014/2015
2016	27	8,3	S3 Leitlinie 3.0, AGO Leitlinie 2015/2016
2017	37	11,3	S3 Leitlinie 3.0, AGO Leitlinie 2016/2017
2018	31	9,5	S3 Leitlinie 4.0, AGO Leitlinie 2017/2018
2019	35	10,7	S3 Leitlinie 4.1, AGO Leitlinie 2018/2019
2020	45	13,8	S3 Leitlinie 4.2, AGO Leitlinie 2019/2020
	327	100	

3.1. Erkrankungsbezogene Charakteristika

Bei 54,0% der Patientinnen war die linke Seite betroffen und bei 46,0% die rechte Seite. Manche waren bereits in der Vergangenheit an einem Mammakarzinom erkrankt, dies betraf 29 Patientinnen, was 8,9% ausmachte.

Bei 309 (94,5%) lag ein invasives Karzinom vor und bei 13 (4,0%) ein Carcinoma in situ. Es handelte sich bei den meisten Tumoren um ein invasives Mammakarzinom vom *no special type* (NST, früher invasiv duktales Mammakarzinom). Dies betraf 239 (75,6%) Fälle. Es wurden 33 (10,4%) Fälle eines invasiven lobulären Mammakarzinoms verzeichnet, 14 (4,4%) Fälle eines invasiven Mammakarzinoms eines anderen Subtyps, elf (3,5%) eines DCIS, zwei (0,6%) eines Morbus Paget und vier (1,3%) eines inflammatorischen Mammakarzinoms. Bei 13 (4,1%) Fällen handelte es sich um einen anderen Subtyp und bei 11 (3,4%) der Fälle war der genaue Subtyp unbekannt.

93 (29,6%) der 314 Patientinnen mit dokumentiertem Nodalstatus hatten ein nodal-positives Karzinom. Es wurde keine Korrelation zum Lebensalter festgestellt ($p = 0,733$). In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen hatten 63 (31,0%) zum Zeitpunkt der Diagnose einen **Nodalbefall**. Unter den 85- bis 89-Jährigen betraf dies 23 (26,4%) Patientinnen und unter den ≥ 90 -Jährigen sieben (29,2%) Patientinnen.

In 16,6% der Fälle lag bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine **Fernmetastasierung** („de novo Metastasierung“) vor. Dies betraf 19,9% der 80- bis 84-Jährigen, 11,4% der 85- bis 89-Jährigen und 8,0% der ≥ 90 -Jährigen ($p = 0,097$).

62,9% der Mammakarzinome waren mäßig differenziert (G2), gefolgt von 28,8% mit schlechter **Differenzierung** (G3) und 8,3% mit guter Differenzierung (G1). Es wurde eine Zunahme der Anzahl an G3-Fällen mit dem steigenden Lebensalter beobachtet, jedoch konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p = 0,106$). Bei den 80- bis 84-Jährigen hatte nur bei 52 (26,7%) der Mammakarzinome ein G3-Status vorgelegen. Bei den 85- bis 89-Jährigen war dies bei 24 (28,6%) Fällen der Fall und bei den ≥ 90 -Jährigen hatten elf (47,8%) Mammakarzinome einen G3-Status aufgewiesen.

Ein Großteil der Tumore war Hormonrezeptor-positiv HER2-negativ (HR+ HER2-) (74,8%). Insgesamt wiesen 85,4% aller Tumore einen Östrogenrezeptor-positiven Hormonrezeptorstatus auf und 75,8% einen Progesteronrezeptor-positiven. In 15,7% der Fälle handelte es sich um eine HER2-positive (HER2+) und in 9,5% um eine triple-negative Erkrankung (TNBC). In Bezug auf den Rezeptorstatus zeigte sich keine signifikante Korrelation zur Altersgruppe im untersuchten Kollektiv ($p = 0,921$). Allerdings nahm der Anteil der HER2-positiven Karzinome mit steigendem Alter etwas ab. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen wiesen 147 (74,6%) Tumore einen Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Hormonrezeptorstatus auf. 33 (16,8%) Tumore waren HER2-positiv und 17 (8,6%) triple-negativ. In der Altersgruppe der 85- bis 89-Jährigen wiesen 63 (75,0%) Tumore einen Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Hormonrezeptorstatus auf. Zwölf (14,3%) Tumore waren HER2-positiv und neun (10,7%) triple-negativ. In der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen wiesen 19 (76,0%) Tumore einen Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Hormonrezeptorstatus auf. Drei (12,0%) Tumore waren HER2-positiv und drei (12,0%) triple-negativ.

Der **Ki67-Status** wurde erfasst bei 275 Patientinnen. Im Median lag er bei 15%. 53,7% der Tumore wiesen einen Ki67-Wert $\geq 15\%$ auf, während 47,3% der Tumore einen Ki67-Wert $< 15\%$ aufwiesen auf. Es konnte keine Korrelation zwischen einem erhöhten Ki67-Wert und dem Lebensalter festgestellt werden ($p = 0,144$). Unter den Patientinnen im Alter von 80

bis 84 Jahren wiesen 99 (55,0%) einen Ki67-Wert $\geq 15\%$ auf. Im Alter von 85 bis 89 Jahren waren es 33 (44,0%) Patientinnen und 13 (65,0%) im Alter ≥ 90 Jahren.

Die Tumorgröße wurde bei 176 Patientinnen erfasst, hierbei wurden nur die invasiven Karzinome berücksichtigt. Diese wurden in vier Kategorien unterteilt: bis 20 mm (34,8%), 21 bis 50 mm (47,1%), 51-100 mm (15,9%) und über 100 mm (2,2%). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Tumorgröße festgestellt werden ($p = 0,055$).

Tabelle 4. Tumorcharakteristika in den jeweiligen Altersgruppen

Alter in Jahren		Ge- samt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Anzahl		327	212	90	25	
		100%	64,8%	27,5%	7,6%	
Dignität	Invasives Mammakarzinom	286	181	80	25	0,250
		90,5%	88,7%	92,0%	100,0%	
	DCIS	11	9	2	0	
		3,5%	4,4%	2,3%	0,0%	
	andere	19	14	5	0	
		6,0%	6,9%	5,7%	0,0%	
Tumorgröße ¹⁾	< 20 mm	96	71	23	2	0,055
		34,8%	40,3%	29,9%	8,7%	
	21-50 mm	130	75	40	15	
		47,1%	42,6%	51,9%	65,2%	
	51-100 mm	44	25	13	6	
		15,9%	14,2%	16,9%	26,1%	
	≥ 101 mm	6	5	1	0	
		2,2%	2,8%	1,3%	0,0%	
Fernmetastasen	M0	262 *	161	78	23	0,097
		83,4%	80,1%	88,6%	92,0%	
	M1	52	40	10	2	
		16,6%	19,9%	11,4%	8,0%	

Nodalstatus	N0	221	140	64	17	0,733
		70,4%	69,0%	73,6%	70,8%	
	N+	93	63	23	7	
		29,6%	31,0%	26,4%	29,2%	
Grading	G1-2	215	143	60	12	0,106
		71,2%	73,3%	71,4%	52,2%	
	G3	87	52	24	11	
		28,8%	26,7%	28,6%	47,8%	
Ki67	< 15%	130	81	42	7	0,144
		47,3%	45,0%	56,0%	35,0%	
	≥ 15%	145	99	33	13	
		52,7%	55,0%	44,0%	65,0%	
Rezeptorstatus	HR+ HER2-	229	147	63	19	0,921
		74,8%	74,6%	75,0%	76,0%	
	HER2+	48	33	12	3	
		15,7%	16,8%	14,3%	12,0%	
	TNBC	29	17	9	3	
		9,5%	8,6%	10,7%	12,0%	

* Bei einigen Patientinnen konnten einzelne Faktoren anhand der Dokumentation nicht erfasst werden, sodass die angegebene Anzahl nicht immer der Größe der Gesamtkohorte von 327 Fällen entspricht.

¹⁾ nur invasive Karzinome

3.2. Patientenbezogene Charakteristika

Bei 228 Patientinnen lag bei Erstdiagnose ein detaillierter Medikamentenplan über die Hausmedikation vor. Die Mehrheit dieser Patientinnen (95,6%) nahm mindestens ein (Spannweite 1-20) **Medikament** ein, im Median wurden 5 unterschiedliche Medikamente eingenommen. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen nahmen acht (5,3%) Patientinnen keine Medikamente ein, 77 (51,0%) nahmen 1-5 Medikamente ein und 66 (43,7%) nahmen 6 oder mehr Medikamente ein. In der Altersgruppe der 85- bis 89-Jährigen nahmen zwei (3,1%) Patientinnen keine Medikamente ein, 29 (44,6%) nahmen 1-5 Medikamente ein

und 34 (52,3%) nahmen 6 oder mehr Medikamente ein. In der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen nahmen acht (66,7%) Patientinnen 1-5 Medikamente ein und vier (33,3%) nahmen 6 oder mehr Medikamente ein. In der ältesten Gruppe fanden sich keine Patientinnen, die keine Medikamente einnahmen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Anzahl der eingenommenen Medikamente festgestellt werden ($p = 0,51$). Insgesamt nahmen 104 (45,6%) sechs oder mehr Medikamente ein, was als Polypharmazie bezeichnet wird.

Auch die **häusliche Umgebung**, in der die Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lebten, wurde erfasst. Bei 224 Patientinnen ließ sich die Wohnsituation in eine der folgenden Kategorien einteilen. Es ergab sich, dass 126 (56,3%) alleinlebend waren, 59 (26,3%) mit ihrem Partner lebten, zehn (4,5%) mit der Familie zusammen, 22 (9,8%) in einem Pflegeheim und sechs (2,7%) in einem betreuten Wohnen. In 0,4% der Fälle konnte die Wohnsituation keiner der Kategorien zugeordnet werden. In Bezug auf das Alter ergab sich, dass von den 80- bis 84-Jährigen 147 (91,3%) alleine oder mit ihrem Partner oder ihrer Familie lebten, während 14 (8,7%) in einem Pflegeheim oder betreuten Wohnen untergebracht waren. Bei den 85- bis 89-Jährigen lebten 43 (79,6%) alleine oder mit ihrem Partner oder ihrer Familie und elf (20,45%) in einem Pflegeheim oder betreuten Wohnen. Bei den ≥ 90 -Jährigen gaben fünf (55,6%) Patientinnen an, alleine oder mit Partner/Familie zu leben, während vier (44,4%) in einem Pflegeheim oder betreuten Wohnen untergebracht waren. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem steigenden Lebensalter und der Wohnsituation. Je älter die Patientinnen waren, desto häufiger lebten sie in einem Pflegeheim oder einer betreuten Wohneinrichtung ($p = 0,001$).

Bei 189 Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der **Pflegegrad** dokumentiert. 141 (74,6%) hatten keinen Pflegegrad und 48 (25,4%) hatten mindestens Pflegegrad 1. Der höchste dokumentierte Pflegegrad war Pflegegrad 3. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Vorliegen eines Pflegegrades von 1 oder höher ($p = 0,018$). Unter den 80- bis 84-Jährigen hatten 31 (21,5%) einen Pflegegrad. Davon hatten elf (7,6%) Patientinnen Pflegegrad 1, 14 (9,7%) Pflegegrad 2 und sechs (4,2%) Pflegegrad 3. Von den Patientinnen im Alter von 85 bis 89 Jahren hatten 14 (34,1%) einen Pflegegrad. Davon waren acht (19,5%) in Pflegegrad 1 und sechs (14,6%) in Pflegegrad 2 eingestuft. In

der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen hatten drei (75,0%) einen Pflegegrad. In dieser Altersgruppe hatten zwei (50,0%) Patientinnen Pflegegrad 1 und eine (25,0%) Patientin Pflegegrad 2. Es konnte auch eine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Höhe des Pflegegrades festgestellt werden ($p = 0,021$).

Bei 192 Patientinnen wurde der Eastern Cooperative Oncology Group (**ECOG**)-Performance-Status dokumentiert. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen hatten 54 (40,3%) einen ECOG-Status von 0, 60 (44,8%) einen ECOG-Status von 1, 16 (11,9%) einen ECOG-Status von 2 und vier (3,0%) wurden als ECOG 3 eingestuft. In der Altersgruppe der 85- bis 89-Jährigen hatten neun (19,1%) Patientinnen einen ECOG-Status von 0, 19 (40,4%) einen ECOG-Status von 1, 15 (31,9%) einen ECOG-Status von 2 und vier (8,5%) wurden als ECOG 3 eingestuft. In der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen hatte eine (9,1%) Patientin einen ECOG-Status von 0, fünf (45,5%) einen ECOG-Status von 1, vier (36,4%) einen ECOG-Status von 2 und eine (9,1%) Patientin wurde als ECOG 3 eingestuft. Von allen dokumentierten Patientinnen hatten 64 (33,3%) einen ECOG-Status von 0, 84 (43,8%) einen ECOG-Status von 1, 35 (18,2%) einen ECOG-Status von 2 und neun (4,7%) einen ECOG-Status von 3. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem ECOG-Status festgestellt ($p = 0,004$).

Bei Patientinnen, die eine operative Therapie erhielten, wurde der **ASA-Score** dokumentiert. Dies war bei 176 (53,8%) Patientinnen der Fall. Davon wurden zwei (1,1%) Patientinnen als ASA 1 eingestuft, 78 (44,3%) als ASA 2, 93 (52,8%) als ASA 3 und drei (1,7%) als ASA 4. Keine der Patientinnen, die eine chirurgische Intervention erhielt, wurde einem höheren ASA-Score zugeordnet.

Bezüglich der **Komorbiditäten** der Patientinnen, wurden folgende Erkrankungen genauer untersucht: Diabetes Mellitus, Adipositas, Hypertonus, Herzinsuffizienz, Osteoporose.

Bei 296 Patientinnen konnte festgestellt werden, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein **Diabetes Mellitus** vorlag. Davon waren 59 Patientinnen erkrankt, was 19,9% dieser Patientinnen entspricht. Von allen Frauen, die an Diabetes Mellitus erkrankt waren, waren 36 (61%) zwischen 80 und 84 Jahre alt, 20 (33,9%) zwischen 85 und 89 Jahren und drei (5,1%) ≥ 90 Jahre alt. Bei 19,0% der 80- bis 84-Jährigen war eine Diabetes Mellitus Erkrankung

bekannt, bei 24,4% der 85- bis 89-Jährigen und bei 12% der ≥ 90 -Jährigen. Es konnte keine signifikante Korrelation zum Alter festgestellt werden ($p = 0,350$).

Bei 257 (78,9%) Patientinnen wurde der Body-Mass-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Davon wiesen 66 (25,6%) wiesen adipösen Ernährungszustand auf. Adipositas wird definiert als ein BMI von 30 oder höher. Der höchste erfasste Wert lag bei 58,59. Der durchschnittliche BMI lag bei 25,83.

Insgesamt wiesen 100 (38,8%) Frauen einen BMI im Normalbereich (18,5-24,9) auf und 87 (33,7%) waren als präadipös mit einem BMI von 25,0-29,9 einzuordnen. 51 (19,8%) Patientinnen hatten einen BMI von 30,0-34,9. 11 Patientinnen hatten einen BMI von 35,0-39,9 (4,3%). Vier (1,6%) Patientinnen hatten einen BMI von über 40. Untergewicht, definiert als ein BMI von unter 18,5, wurde bei fünf (1,9%) Frauen festgestellt. In Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen ergab sich, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 47 (26,9%) der 80- bis 84-Jährigen einen adipösen Ernährungszustand aufwiesen, bei den 85- bis 89-Jährigen waren es 16 (23,5%) und bei den ≥ 90 -Jährigen drei (20,0%). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem Vorliegen von Adipositas festgestellt werden ($p = 0,953$).

Ein **Hypertonus** war bei 226 Patientinnen bekannt, was 69,1% aller Patientinnen entspricht. Von den Patientinnen im Alter von 80 bis 84 Jahren hatten 144 (77,8%) einen bekannten Hypertonus, im Alter von 85 bis 89 Jahren lag dieser Anteil bei 67 (77,9%) und im Alter von 90 Jahren oder älter bei 15 (62,5%). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen eines Hypertonus und dem steigenden Lebensalter verzeichnet werden ($p = 0,234$).

27 (8,3%) Patientinnen litten an **Herzinsuffizienz**. Der Grad der Herzinsuffizienz war nur bei acht Patientinnen bekannt: Zwei hatten Grad 0, eine hatte Grad 1, vier hatten Grad 3 und eine hatte Grad 4. Im Alter von 80 bis 84 Jahren war bei 16 (8,8%) Patientinnen eine Herzinsuffizienz bekannt, im Alter von 85 bis 89 Jahren bei sechs (7,1%) und im Alter von 90 Jahren oder älter bei 5 (22,2%). Der Zusammenhang war nicht statistisch signifikant ($p = 0,115$).

27 Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose **Osteoporose**, was 8,3% des untersuchten Kollektivs entspricht. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen waren 16 (8,8%) Patientinnen betroffen. In der Gruppe der 85- bis 89-Jährigen wurden sieben (8,4%) Fälle beobachtet und in der Gruppe der ≥ 90 -Jährigen vier (16,0%) Fälle. Es konnte keine signifikante Korrelation zum Alter nachgewiesen werden ($p = 0,486$).

Bei 145 Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der **Raucherstatus** erfasst. Von diesen gaben neun (6,2%) an, Nikotin zu konsumieren. Bei 300 weiteren Patientinnen wurde der Raucherstatus in der Vergangenheit erfasst. Dabei gaben 13 (4,3%) an, in der Vergangenheit Nikotin konsumiert zu haben.

Tabelle 5. Patientenbezogene Charakteristika in den jeweiligen Altersgruppen

Charakteristika		Ge-samt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Anzahl Patientinnen			212	90	25	
			64,8%	27,5%	7,6%	
ECOG-Status	0	64	54	9	1	0,004
		33,3%	40,3%	19,1%	9,1%	
	1	84	60	19	5	
		43,8%	44,8%	40,4%	45,5%	
	2	35	16	15	4	
		18,2%	11,9%	31,9%	36,4%	
3	9	4	4	1		
	4,7%	3,0%	8,5%	9,1%		
Diabetes Mellitus	Ja	59	36	20	3	0,350
		19,9%	19,0%	24,4%	12,0%	
	Nein	237	153	62	22	
		80,1%	81,0%	75,6%	88,0%	

BMI	< 30	192	128	52	12	0,761
		74,4%	73,1%	76,5%	80,0%	
	≥30	66	47	16	3	
		25,6%	26,9%	23,5%	20,0%	
Hypertonus	Ja	226	144	67	15	0,234
		76,6%	77,8%	77,9%	62,5%	
	Nein	69	41	19	9	
		23,4%	22,2%	22,1%	37,5%	
Herzinsuffizienz	Ja	27	16	6	5	0,115
		9,3%	8,8%	7,1%	20,8%	
	Nein	263	165	79	19	
		90,7%	91,2%	92,2%	79,2%	
Osteoporose	Ja	27	16	7	4	0,486
		9,3%	8,8%	8,4%	16,0%	
	Nein	262	165	76	21	
		90,7%	91,2%	91,6%	84,0%	
Anzahl eingenommener Medikamente	0	10	8	2	0	0,510
		4,4%	5,3%	3,1%	0,0%	
	1-5	114	77	29	8	
		50,0%	51,0%	44,6%	66,7%	
	≥ 6	104	66	34	4	
		45,6%	43,7%	52,3%	33,3%	
Pflegegrad	0	141	113	27	1	0,021
		74,6%	78,5%	65,9%	25,0%	
	1	21	11	8	2	
		11,1%	7,6%	19,5%	50,0%	
	2	21	14	6	1	
		11,1%	9,7%	14,6%	25,0%	
	3	6	6	0	0	
		3,2%	4,2%	0,0%	0,0%	

Häusliches Umfeld	Lebt alleine oder mit Partner/ Familie	195	147	43	5	0,001
		87,1%	91,3%	79,6%	55,6%	
	Pflegeheim oder betreutes Wohnen	29	14	11	4	
		12,9%	8,7%	20,4%	44,4%	

Tabelle 6. ASA-Score und Raucherstatus des untersuchten Kollektivs

Charakteristika		Anzahl	%
ASA- Score	1	2 *	1,1%
	2	78	44,4%
	3	93	52,8%
	4	3	1,7%
Rauchen aktuell	Ja	9	6,2%
	Nein	136	93,8%
Rauchen in der Vergangenheit	Ja	13	4,3%
	Nein	287	95,7%

* Bei einigen Patientinnen konnten einzelne Faktoren anhand der Dokumentation nicht erfasst werden, sodass die angegebene Anzahl nicht der Größe der Gesamtkohorte von 327 Fällen entspricht.

3.3. Durchgeführte Diagnostik

In allen untersuchten Fällen wurde die Diagnose des Mammakarzinoms histologisch gesichert. Im Rahmen der Diagnostik erhielten 79,6% der Patientinnen eine Mammographie, 80,1% eine Mammasonographie und 5,8% eine MRT-Aufnahme der Brust. Insgesamt wurde bei 92,2% der Patientinnen mindestens eine bildgebende Untersuchung der Mamma durchgeführt. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen betraf dies 92,3% der Patientinnen, in der Altersgruppe der 85- bis 89-Jährigen 94,2% und in der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen 84,0% ($p = 0,245$).

46,4% der Patientinnen erhielten eine Röntgenaufnahme des Thorax, 39,8% eine Abdomensonographie, 2,5% eine MRT-Aufnahme von Oberbauch, Leber und Pankreas. Bei

37,6% wurde eine Computertomographie des Thorax und/oder Abdomens durchgeführt und bei 54,1% eine Skelettszintigraphie. Eine Stanzbiopsie der Lymphknoten erfolgte bei 3,5% der Patientinnen. Zusammenfassend wurde bei 66,4% der Patientinnen mindestens eine Staginguntersuchung durchgeführt. Dies betraf 65,0% der 80- bis 84-Jährigen, 73,6% der 85- bis 89-Jährigen und 52% der ≥ 90 -Jährigen ($p = 0,106$).

Tabelle 7. Erfolgte Diagnostik im untersuchten Kollektiv

Diagnostikmethode		Anzahl	%
Mammographie	Erfolgt	254	79,6%
	Nicht Erfolgt	65	20,4%
Mammasonographie	Erfolgt	254	80,1%
	Nicht erfolgt	63	19,9%
Mamma-MRT	Erfolgt	18	5,8%
	Nicht erfolgt	295	94,2%
CT-Thorax/Abdomen	Erfolgt	118	37,6%
	Nicht erfolgt	196	62,4%
Skelettszintigraphie	Erfolgt	171	54,1%
	Nicht erfolgt	145	45,9%
MRT Oberbauch/ Leber/Pankreas	Erfolgt	5	2,5%
	Nicht erfolgt	196	97,5%
Röntgen-Thorax	Erfolgt	104	46,4%
	Nicht erfolgt	120	53,6%
Lebersonographie	Erfolgt	88	39,8%
	Nicht erfolgt	133	60,2%
Lymphknotenbiopsie	Erfolgt	11	3,5%
	Nicht erfolgt	301	96,5%

Tabelle 8. Übersicht zur durchgeführten Diagnostik in den jeweiligen Altersgruppen

Alter in Jahren		80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Mind. 1 bildgebende Untersuchung	Erfolgt	193	81	21	0,245
		92,3%	94,2%	84,0%	
	Nicht erfolgt	16	5	4	
		7,7%	5,8%	16,0%	
Mind. 1 Staginguntersuchung	Erfolgt	134	64	13	0,106
		65,0%	73,6%	52,0%	
	Nicht erfolgt	72	23	12	
		35,0%	26,4%	48,0%	

3.4. Empfohlene und durchgeführte Therapie

3.4.1. Operative Therapie

Die detaillierte Empfehlung zur operativen Therapie wurde bei 316 Patientinnen dokumentiert. Hiervon erhielten 274 (86,7%) Patientinnen (metastasiert und nicht-metastasiert) die Empfehlung zur operativen Therapie. Von diesen Patientinnen entschieden sich 228 (83,2%) für den Eingriff. Somit wurden 83,2% der Patientinnen, die eine Empfehlung zur operativen Therapie erhielten, auch operiert. Von den Frauen, die keine Empfehlung zur operativen Therapie erhielten, wurde auch keine operativ behandelt.

In 107 (46,9%) Fällen wurde eine brusterhaltende Operation (BEO) durchgeführt, während in 121 (53,1%) Fällen eine Mastektomie durchgeführt wurde. Bei den 80- bis 84-Jährigen erhielten 47,5% eine BEO und 52,5% eine Mastektomie. Bei den 85- bis 89-Jährigen erhielten 48,3% eine BEO und 51,7% eine Mastektomie. Bei den ≥ 90-Jährigen erhielten 30,0% eine BEO und 70,0% eine Mastektomie. Dieser numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,544$).

Im Laufe der Jahre hat sich die Leitlinie geändert, wonach bei metastasiertem Mammakarzinom empfohlen wird, auf die operative Entfernung des Primärtumors zu verzichten. Basierend darauf wurde eine Auswertung der operativen Therapie von Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom durchgeführt. In dieser Subgruppe wurde bei 243 Patientinnen (93,1%) eine Operation empfohlen. 205 von diesen (84,4%) wurden operiert. Eine

operative Therapie wurde mit steigendem Alter signifikant seltener empfohlen ($p < 0,0001$). So wurde die Operation bei 155 (96,3%) der 80- bis 84-Jährigen, bei 74 (96,1%) der 85- bis 89-Jährigen und bei 14 (60,9%) der ≥ 90 -Jährigen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom empfohlen. Eine Operation wurde bei 139 (86,3%) der 80- bis 84-jährigen, 57 (74,0%) der 85- bis 89-jährigen und neun (39,1%) der ≥ 90 -jährigen Patientinnen durchgeführt ($p < 0,0001$). Von den 243 Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine operative Therapie empfohlen wurde, haben 89,7% der 80- bis 84-Jährigen, 77,0% der 85- bis 89-Jährigen und 64,3% der ≥ 90 -Jährigen die Empfehlung befolgt. Mit steigendem Lebensalter sind signifikant weniger Patientinnen der Therapieempfehlung gefolgt ($p = 0,005$).

84,6% der operativen Eingriffe verliefen ohne Komplikationen. Bei 6,6% der operierten Patientinnen war eine Revisionsoperation erforderlich. Bei keiner der Patientinnen wurde eine Rekonstruktion durchgeführt.

Von den 228 Patientinnen, die eine operative Therapie erhielten, wurden bei 177 (77,3%) axilläre Lymphknoten entnommen. Es besteht ein starker signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Durchführung einer Axillaoperation ($p < 0,0001$). In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen erhielten 130 (82,3%) Patientinnen einen Eingriff zur Lymphknotenextention, 44 (73,4%) der 85- bis 89-Jährigen und drei (30%) der ≥ 90 -Jährigen.

Von allen Patientinnen mit operativer Therapie wurde bei 22,7% auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet. 51,5% erhielten eine SLNE (Sentinel-Lymphknoten-Exzision), 23,6% eine Axilladisektion (ALND, axillary lymph node dissection) und 2,2% eine andere Art von Axilla-OP.

Tabelle 9. Übersicht der operativen Therapie bei Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, unterteilt in Tumorboardempfehlung und erfolgte Therapie

Alter in Jahren	Gesamt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Tumorboard-Empfehlung Mamma-Operation					
Ja	243	155	74	14	0,0001
	93,1%	96,3%	96,1%	60,9%	
Nein	18	6	3	9	
	6,9%	3,7%	3,9%	39,1%	
Erfolgte Mamma-Operation					
Ja	205	139	57	9	0,0001
	78,5%	86,3%	74,0%	39,1%	
Nein	56	22	20	14	
	21,5%	13,7%	26,0%	60,9%	
Erfolgte Mamma-Operation nach Empfehlung					
Ja	205	139	57	9	0,005
	84,4%	89,7%	77,0%	64,3%	
Nein	38	16	17	5	
	15,6%	10,35	23,0%	35,7%	

3.4.2. Systemtherapie

Chemotherapie

Gemäß der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegenden Leitlinie war bei 157 (51,5%) Patientinnen des untersuchten Kollektivs eine Chemotherapie indiziert. Dies traf auf 93 (47,7%) der 80- bis 84-Jährigen, 45 (53,6%) der 85- bis 89-Jährigen und 19 (76,0%) der ≥ 90-Jährigen zu. Es besteht eine signifikante Korrelation ($p = 0,024$) zwischen dem Alter der Patientinnen und der Indikation einer Chemotherapie gemäß der Leitlinie. Nur 54 (35,3%) von den Patientinnen mit einer leitliniengerechten Indikation zur Chemotherapie wurde die Chemotherapie im Tumorboard empfohlen. Von den Patientinnen im Alter von 80 bis 84 Jahren erhielten 41 (45,1%) die Empfehlung. Bei den Patientinnen im Alter von 85 bis 89 Jahren waren es elf (25,65%) und bei den Patientinnen ≥ 90 Jahren nur zwei (10,5%; $p = 0,05$). Im Tumorboard wurde bei älteren Patientinnen seltener eine Empfehlung zur Chemotherapie ausgesprochen.

23 Patientinnen des untersuchten Kollektivs haben eine Chemotherapie begonnen. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen waren es 20 Patientinnen, dies entspricht 40,8% der Altersgruppe. Von diesem haben wiederum die Hälfte die Therapie abgebrochen. Von den 85- bis 89-Jährigen haben drei (23,1%) Patientinnen eine Chemotherapie begonnen. Zwei dieser drei Patientinnen brachen die Therapie ab. Keine der Patientinnen im Alter von ≥ 90 Jahren begann eine Chemotherapie. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Beginn einer Chemotherapie festgestellt werden ($p = 0,278$).

Insgesamt haben zwölf (52,2%) Patientinnen die Chemotherapie abgebrochen und elf (47,8%) Patientinnen haben sie abgeschlossen. Es bestand keine Korrelation zwischen Therapieabbrüchen und dem Lebensalter ($p = 0,59$).

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der Empfehlung zur Chemotherapie und dem Rezeptorstatus. Gemäß der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegenden Leitlinie war bei 79 (35,0%) der Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Tumore eine Chemotherapie indiziert. Von diesen erhielten 14 (17,9%) die entsprechende Empfehlung durch das Tumorboard. Nur eine (4,3%) Patientin begann die Therapie und schloss sie auch ab.

Bei HER2-positiven und triple-negativen Tumoren war laut Leitlinie immer eine Chemotherapie indiziert. Bei 26 (55,3%) der HER2-positiven Tumore sprach sich auch das Tumorboard für eine Chemotherapie aus. Daraufhin begannen 16 (61,5%) Patientinnen die Therapie, von denen die Hälfte sie abbrach. Für 14 (51,9%) der triple-negativen Tumore empfahl das Tumorboard eine Chemotherapie. Sechs (40%) Patientinnen begannen die Therapie, von denen vier sie im Verlauf abbrachen. Leitlinienempfehlungen, Tumorboardempfehlungen und die begonnenen Chemotherapien korrelieren mit dem Rezeptorstatus ($p < 0,0001$), im Gegensatz zu den Therapieabbrüchen ($p = 0,443$).

Im Kollektiv der 23 Patientinnen, die eine Chemotherapie begonnen haben, wurden in 13 (56,5%) Fällen mindestens eine **Komplikation** beobachtet. Diese umfassten: Apoplex, Harnwegsinfekt mit stationärem Aufenthalt, Herzinsuffizienz, Diarrhoe und Exanthem, Herzinsuffizienz, Elektrolytentgleisung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes,

Herzinsuffizienz und Fieber, Lungenembolie und Nierenversagen, sowie Paravasat. Drei Patientinnen klagten über eine insgesamt schlechte Verträglichkeit.

Tabelle 10. Nodalstatus und Indikation zur Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Alter in Jahren	Gesamt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Leitlinienempfehlung Chemotherapie					
Ja	157	93	45	19	0,024
	51,5%	47,4%	53,6%	76%	
Nein	148	103	39	6	
	48,5%	52,65%	46,4%	24,0%	
Tumorboard-Empfehlung Chemotherapie					
Ja	54	41	11	2	0,005
	35,3%	45,1%	25,6%	10,5%	
Nein	99	50	32	17	
	64,7%	54,9%	74,4%	89,5%	
Begonnene Chemotherapie					
Ja	23	20	3	0	0,278
	35,9%	40,8%	23,1%	0%	
Nein	31	29	10	2	
	64,1%	59,2%	76,9%	100%	
Abbruch Chemotherapie					
Ja	12	10	2		0,590
	52,2%	50,0%	66,7%		
Nein	11	10	1		
	47,8%	50,0%	33,3%		

Tabelle 11. Indikation zur Chemotherapie in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Subtyp	Gesamt	HR+ HER2-	HER2+	Triple neg.	p-Wert
Leitlinienempfehlung Chemotherapie					
Ja	156	79	48	29	0,0001
	51,5%	35%	100%	100%	
Nein	147	147	0	0	
	48,5%	65%	0%	0%	
Tumorboard-Empfehlung Chemotherapie					
Ja	54	14	26	14	0,0001
	35,5%	17,9%	55,3%	51,9%	
Nein	98	64	21	13	
	64,5%	82,1%	44,7%	48,1%	
Begonnene Chemotherapie					
Ja	23	1	16	6	0,0001
	35,9%	4,3%	61,5%	40,0%	
Nein	41	22	10	9	
	64,1%	95,7%	38,5%	60,0%	
Abbruch Chemotherapie					
Ja	12	0	8	4	0,443
	52,2%	0%	50%	66,7%	
Nein	11	1	8	2	
	47,8%	100%	50%	33,3%	

Endokrine Therapie

Die Empfehlung zur leitliniengerechten endokrinen Therapie wurde bei 248 (98,0%) der Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom ausgesprochen, wovon 214 (93,0%) die Therapie begonnen haben. Die Empfehlung erhielten 162 (98,8%) Patientinnen im Alter von 80 bis 84 Jahren, von denen 137 (91,9%) die Therapie begonnen haben. 67 (98,5%) Patientinnen im Alter von 85 bis 89 Jahren erhielten die Empfehlung, von denen 60 (93,8%) die Therapie begonnen haben. 19 (90,5%) der 90-jährigen und älteren Patientinnen erhielten die Empfehlung zur endokrinen Therapie und 17 (100,0%) von ihnen begannen diese. Es

bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und der Empfehlung zur Therapie ($p = 0,034$). Zum Therapiebeginn war keine Korrelation zu verzeichnen ($p = 0,45$).

Tabelle 12. Indikation zur endokrinen Therapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Alter in Jahren	Gesamt	80-84	85-89	≥ 90 Jahre	p-Wert	
Tumorboard-Empfehlung Endokrine Therapie						
Ja	248	162	67	19	0,034	
	98,0%	98,8%	98,5%	90,5%		
Nein	5	2	1	2		
	2,0%	1,2%	1,5%	9,5%		
Begonnene Endokrine Therapie						
Ja	214	137	60	17		0,450
	93,0%	91,9%	93,8%	100,0%		
Nein	16	12	4	0		
	7,0%	8,1%	6,3%	0,0%		

HER2-zielgerichtete Therapie

Von den Patientinnen mit einer Indikation zur Anti-HER2-Therapie gemäß den Leitlinien erhielten 28 (65,1%) Patientinnen eine entsprechende Empfehlung. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen erhielten 20 (69,0%) eine Empfehlung durch das Tumorboard, von denen 14 die Therapie begonnen haben. Bei den 85- bis 89-Jährigen waren es acht (72,7%) Patientinnen, von denen fünf die Therapie begannen. In der Altersgruppe der ≥ 90-Jährigen wurde keiner Patientin die Empfehlung ausgesprochen. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der Empfehlung durch das Tumorboard ($p = 0,048$). Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Beginn der Therapie bestand kein Zusammenhang ($p = 0,701$).

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen der Empfehlung zur Anti-HER2-Therapie und dem Östrogenrezeptorstatus untersucht. Von den 28 Patientinnen mit Empfehlung zur Anti-HER2-Therapie hatten 20 (71,4%) einen Östrogen-positiven Rezeptorstatus. Davon haben zwölf (60,0%) Patientinnen die Therapie begonnen. Von den weiteren acht

Patientinnen mit Empfehlung zur Anti-HER2-Therapie, bei denen wiederum ein Östrogen-negativen Rezeptorstatus vorlag, haben sieben (87,5%) die Therapie begonnen.

15 Patientinnen mit leitliniengerechter Indikation zur Anti-HER2-Therapie erhielten keine entsprechende Empfehlung durch das Tumorboard, bei elf (73,3%) davon lag ein Tumor mit Östrogen-positivem Rezeptorstatus vor. Eine signifikante Korrelation zwischen der Therapieempfehlung und dem Östrogenrezeptorstatus konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,894$). Ebenso konnte keine Korrelation zum Therapiebeginn festgestellt werden ($p = 0,159$).

Tabelle 13. Indikation zur Anti-HER2-Therapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Alter in Jahren	Gesamt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Tumorboard-Empfehlung HER2-Therapie					
Ja	28	20	8	0	0,048
	65,1%	69,0%	72,7%	0%	
Nein	15	9	3	3	
	34,9%	32,0%	27,3%	100%	
Begonnene HER2-Therapie					
Ja	19	14	5		0,701
	67,9%	70,0%	62,5%		
Nein	9	6	3		
	32,1%	30,0%	33,3%		

Tabelle 14. Tumorboard-Empfehlung zur Anti-HER2-Therapie in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus

	Gesamt N = 43	Anti-HER2 Therapie empfohlen N = 28	Anti-HER2 Therapie nicht empfohlen N = 15	p-Wert
Östrogenrezeptor- status				0,894
Positiv	31	20 (64,5%)	11 (35,5%)	
Negativ	12	8 (66,7%)	4 (33,3%)	

Tabelle 15. Begonnene Anti-HER2-Therapie in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus

	Gesamt N = 28	Anti-HER2 Therapie begonnen N = 19	Anti-HER2 Therapie nicht begonnen N = 9	p-Wert
Östrogenrezeptor- status				0,159
Positiv	20	12 (60,0%)	8 (40,0%)	
Negativ	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	

Bisphosphonate

Eine adjuvante *off-label* Therapie mit Bisphosphonaten wurde bei 307 Patientinnen analysiert. 154 (50,2%) Patientinnen im untersuchten Kollektiv wurde die Therapie angeboten. Insgesamt erhielten 42 Patientinnen die Therapie, was 27,5% der Therapieempfehlungen ausmacht. Von den Patientinnen im Alter von 80 bis 84 Jahren erhielten 118 (59,3%) diese Therapieempfehlung, von denen 31 (26,5%) die Therapie durchführen. Bei 32 (38,6%) Patientinnen im Alter von 85 bis 89 Jahren wurde die Empfehlung ausgesprochen, von denen neun (28,1%) die Therapie durchführten. Von den Patientinnen im Alter von ≥ 90 Jahren wurde vier (16,0%) die adjuvante Bisphosphonattherapie angeboten, von denen zwei (50,0%) diese erhielten. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Angebot der adjuvanten Behandlung mit Bisphosphonaten und dem Lebensalter festgestellt ($p < 0,0001$), jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der Durchführung der Therapie ($p = 0,582$).

In Bezug auf den Rezeptorstatus wurde festgestellt, dass Frauen mit Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Tumoren in 50,9% der Fälle eine Bisphosphonattherapie angeboten wurde. Von diesen Frauen wurde die Therapie bei 29,3% durchgeführt. Bei Frauen mit HER2-positivem Karzinom wurde in 63,0% der Fälle eine Empfehlung ausgesprochen, von denen 25,0% die Therapie erhielten. Von den Frauen mit triple-negativem Karzinom wurde 32,1% die Therapie angeboten und bei einer (11,1%) durchgeführt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Rezeptorstatus und der Therapieempfehlung ($p = 0,036$) sowie der Durchführung ($p = 0,474$) festgestellt werden. Insgesamt erhielten 42 Patientinnen eine Therapie.

Bei 9,5% der Patientinnen, die das Angebot zur Therapie erhalten haben, war eine Osteoporose bekannt ($p = 0,961$).

Tabelle 16. Angebot der adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Alter in Jahren	Gesamt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten angeboten					
Ja	154	118	32	4	0,0001
	50,2%	59,35	38,6%	16,0%	
Nein	153	81	51	21	
	49,8%	40,7%	61,4%	49,8%	
Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten durchgeführt					
Ja	42	31	9	2	0,582
	27,5%	26,5%	28,1%	50,0%	
Nein	111	86	23	2	
	72,5%	73,5%	71,9%	50,0%	

Tabelle 17. Angebot der adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Subtyp	Gesamt	HR+ HER2-	HER2+	TNBC	p-Wert
Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten angeboten					
Ja	154	116	29	9	0,036
	51,0%	50,9%	63,0%	32,1%	
Nein	148	112	17	19	
	49,0%	49,1%	37,0%	67,9%	
Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten durchgeführt					
Ja	42	34	7	1	0,474
	27,5%	29,3%	25,0%	11,1%	
Nein	111	82	21	8	
	72,5%	70,7%	75,0%	88,9%	

3.4.3. Radiotherapie

Gemäß der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegenden Leitlinie war bei 184 (71,9%) der Patientinnen eine lokoregionäre Radiotherapie indiziert. Dies betraf 116 (71,6%) der 80- bis 84-Jährigen, 53 (70,7%) der 85- bis 89-Jährigen und 15 (78,9%) der ≥ 90-Jährigen. Es war

keine Korrelation zwischen dem Lebensalter und der von der Leitlinie empfohlenen Therapie ersichtlich ($p = 0,767$). Die Empfehlung zur leitliniengerechten Radiatio wurde 144 Patientinnen (78,3%) ausgesprochen. Von den Patientinnen, die eine Empfehlung zur Strahlentherapie erhielten, waren 97 (83,6%) zwischen 80 und 84 Jahren alt, 40 (75,5%) zwischen 85 und 89 Jahren und sieben (46,7%) ≥ 90 Jahre alt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem steigenden Lebensalter und der Empfehlung zur Strahlentherapie durch das Tumorboard ($p = 0,004$).

Von den 144 Patientinnen, bei denen eine Strahlentherapie empfohlen wurde, ließen 92 (62,2%) eine Bestrahlung durchführen. Die Therapie wurde bei 69 (71,9%) der 80- bis 84-Jährigen, bei 21 (47,7%) der 85- bis 89-Jährigen und bei zwei (25,0%) der ≥ 90 -Jährigen durchgeführt. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem steigenden Lebensalter und den durchgeführten Bestrahlungen ($p = 0,002$).

Bei 198 Patientinnen der Patientinnen mit operativer Therapie konnte auch der Erhalt einer Bestrahlung ausgewertet werden. Von 101 Patientinnen mit BEO haben 65 (64,4%) eine Radiatio begonnen. Von 97 Patientinnen mit Mastektomie haben 21 (21,6%) eine Radiatio begonnen. Die Art der finalen Operationsmethode stand in Zusammenhang mit einer anschließenden Strahlentherapie ($p < 0,0001$). In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen erhielten 52 (73,2%) der brusterhaltend operierten Frauen eine Radiatio, gefolgt von 13 (48,1%) in der Gruppe der 85- bis 89-Jährigen. In der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen erhielt keine Patientin eine Radiatio nach BEO.

Tabelle 18. Indikation zur Radiotherapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Alter in Jahren	Gesamt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Leitlinienempfehlung Radiatio					
Ja	184	116	53	15	0,767
	71,9%	71,6%	70,7%	78,9%	
Nein	72	46	22	4	
	28,1%	28,4%	29,3%	21,1%	
Tumorboard-Empfehlung Radiatio					
Ja	144	97	40	7	0,004
	87,3%	83,6%	75,55	46,7%	
Nein	40	19	13	8	
	21,7%	16,4%	24,55	53,3%	
Begonnene Radiatio					
Ja	92	69	21	2	0,002
	62,2%	71,9%	47,7%	25,0%	
Nein	56	27	23	6	
	37,8%	28,1%	52,3%	75,0%	

Tabelle 19. Begonnene Radiatio nach der Operation

	Gesamt N = 198	Radiatio begonnen N = 86	Radiatio nicht begonnen N = 112	p-Wert
Art der finalen Operation				< 0,0001
BEO	101	65 (64,4%)	36 (35,6%)	
Mastektomie	97	21 (21,6%)	76 (78,4%)	

Tabelle 20. Radiatio nach BEO in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Alter in Jahren		Gesamt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Radiatio begonnen	Ja	65	52	13	0	0,004
		64,4%	73,2%	48,1%	0,0%	
	Nein	36	19	14	3	
		35,6%	26,8%	51,9%	100,0%	

3.4.4. Ablehnung der empfohlenen Therapie

Bei 311 Patientinnen konnte die erfolgte onkologische Behandlung analysiert werden. Davon erhielten 98,4% mindestens eine aktive onkologische Behandlungsempfehlung. Best supportive care wurde dabei nicht als aktive onkologische Therapieoption gezählt. Von den 80- bis 84-Jährigen erhielten 197 (98,5%) Patientinnen eine Empfehlung, von den 85- bis 89-Jährigen 85 (98,8%) Patientinnen und von den ≥ 90 -Jährigen 24 (96,0%) Patientinnen. Es zeigte sich keine Korrelation zum Alter ($p = 0,598$).

Etwa die Hälfte (49,8%) der Patientinnen lehnte mindestens eine der empfohlenen Behandlungen ab. Bei 93 (47,2%) Patientinnen im Alter von 80 bis 84 Jahren war dies der Fall. Im Alter von 85 bis 89 Jahren waren es 44 (52,4%) Patientinnen und im Alter von 90 Jahren oder älter 15 (62,5%) Patientinnen. Es gibt einen prozentualen Anstieg der Ablehnungen mit dem steigenden Alter, jedoch konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($p = 0,316$).

Die Empfehlung zur Best supportive care wurde bei acht (2,6%) Patientinnen ausgesprochen. Diese Empfehlung betraf ausschließlich Frauen im Alter von 80 bis 84 Jahren ($p = 0,110$).

Tabelle 21. Empfohlene und abgelehnte onkologische Behandlungen in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

Alter in Jahren	Gesamt	80-84	85-89	≥ 90	p-Wert
Mindestens eine aktive onkologische Behandlung empfohlen					
Ja	306	197	85	24	0,598
	98,4%	98,5%	98,8%	96,0%	
Nein	5	3	1	1	
	1,6%	1,5%	1,2%	4,0%	
Eine oder mehrere Behandlungen von Patientin abgelehnt					
Ja	152	93	44	15	0,316
	49,8%	47,2%	52,4%	62,5%	
Nein	153	104	40	9	
	50,2%	52,8%	47,6%	37,5%	

3.5. Leitlinienabweichungen

Insgesamt wurden die Leitlinienabweichungen bei 316 Patientinnen untersucht. Bei den meisten Patientinnen wurde mindestens bei einer Therapieoption von der zu diesem Zeitpunkt geltenden Leitlinie abgewichen. Lediglich in 32,0% der Fälle wurde eine Behandlung durchgeführt, die vollständig den Leitlinien entsprach. Es wurde bei 26,9% der Patientinnen eine Abweichung zwischen der leitliniengerechten Therapie und der durchgeführten Therapie festgestellt. Bei 26,9% waren es zwei Abweichungen, bei 12,0% drei und bei 2,5% sogar vier Abweichungen (Abb. 6).

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Abweichungen und dem steigenden **Lebensalter** ($p < 0,0001$). In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen wurden 75 (36,6%) Patientinnen leitlinienkonform behandelt. Bei 65 (31,7%) Patientinnen wurde eine, bei 44 (21,5%) zwei, bei 15 (7,3%) drei und bei sechs (2,9%) Patientinnen vier Abweichungen von der Leitlinie verzeichnet. Somit wich in dieser Altersgruppe bei 130 (63,4%) Patientinnen mindestens eine Behandlung von der geltenden Leitlinie ab ($p = 0,003$). Von den 85- bis 89-jährigen Patientinnen wurden 25 (29,1%) leitliniengerecht behandelt. In dieser Altersgruppe wichen 20 (23,3%) Patientinnen einmal, 28 (32,6%) zweimal, zwölf (14,0%) dreimal und eine (1,2%) Patientin viermal von der Leitlinie ab. Somit wurde bei 61 (70,9%) Patientinnen mindestens einmal von der Leitlinie abgewichen ($p = 0,003$). Bei den ≥ 90 -jährigen Patientinnen wurde nur eine (4,0%) nach der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aktuellen Leitlinie behandelt. In dieser Altersgruppe wurde bei zwölf (48,0%) von 25 Patientinnen zwei Abweichungen festgestellt, bei elf (44,0%) drei und bei einer (4,0%) Patientin sogar vier. Somit wiesen 24 (96,0%) Patientinnen mindestens eine Abweichung auf ($p = 0,003$).

Es konnte eine Korrelation zwischen dem Rezeptorstatus und der Anzahl der Abweichungen von der Leitlinie festgestellt werden ($p < 0,0001$). Von den Tumoren, die Hormonrezeptor-positiv HER2-negativ waren, wurden 88 (37,9%) gemäß den Leitlinien behandelt. Bei 64 (27,6%) dieser Patientinnen wurde eine Abweichung dokumentiert, bei 59 (25,4%) zwei Abweichungen, bei 20 (8,6%) drei Abweichungen und bei einer (0,4%) vier Abweichungen. Bei 144 (62,1%) der Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Tumoren wurde mindestens einmal von der Leitlinie abgewichen ($p < 0,001$).

Sechs (12,8%) der HER2-positiven Tumore wurden entsprechend der Leitlinie behandelt. Bei neun (19,1%) wurde bei einer Behandlung von der Leitlinie abgewichen, bei 14 (29,8%) bei zwei, bei elf (23,4%) bei drei und bei sieben (14,9%) Patientinnen bei vier Behandlungen. Insgesamt wurde in 41 (87,2%) Fällen mit diesem Rezeptorstatus von der Leitlinie abgewichen ($p < 0,0001$).

Bei den triple-negativen Mammakarzinomen wurden zwei (6,7%) nach Leitlinie behandelt. Bei diesem Rezeptorstatus wurde bei zehn Patientinnen (33,3%) eine Abweichung von der Leitlinie registriert. Bei elf (36,7%) weiteren Patientinnen wurden zwei Abweichungen festgestellt und bei sieben (23,3%) Patientinnen wurden drei Abweichungen festgestellt. Somit wurden 28 (93,3%) Patientinnen nicht gemäß der geltenden Leitlinie behandelt ($p < 0,0001$).

Es wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten und der Anzahl an Leitlinienabweichungen besteht. Von den Patientinnen, die keine Medikamente einnahmen, wurden drei (30,0%) leitliniengerecht behandelt. Bei den übrigen Patientinnen wurde mindestens bei einer Behandlung von der Leitlinie abgewichen. Bei zwei (20,0%) Patientinnen lag eine Abweichung vor, bei einer (10,0%) zwei und bei vier (40,0%) drei. Wenn die Patientinnen ein bis fünf Medikamente einnahmen, betrug der Anteil an leitliniengerechten Therapiekonzepten 31,6%. In dieser Gruppe wurden bei 31 (27,2%) Patientinnen eine Leitlinienabweichung vorgenommen, bei 30 (26,3%) zwei, bei 15 (13,2%) drei und bei zwei (1,8%) vier Abweichungen festgestellt. Bei Einnahme von sechs oder mehr Medikamenten wurden 32,4% der Patientinnen gemäß der geltenden Leitlinie therapiert. In 31 (30,4%) Fällen wurde eine Abweichung gezählt, in 24 (23,5%) zwei, in zehn (9,8%) drei und in vier (3,9%) vier.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl eingenommener Medikamente und der Anzahl an Leitlinienabweichungen festgestellt werden ($p = 0,322$). Ebenso konnte keine Korrelation zwischen einer leitliniengerechten Therapie und der Anzahl eingenommener Medikamente verzeichnet werden ($p = 0,984$).

Bei Betrachtung des ECOG-Status der Patientinnen fiel auf, dass bei einem ECOG-Status von 2 oder höher auch die Anzahl der Leitlinienabweichungen signifikant zunahm ($p = 0,001$). Bei 75,0% dieser Patientinnen lag mindestens eine Leitlinienabweichung vor. 45 (30,6%) Patientinnen mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 wurden leitliniengerecht behandelt. Bei 51 (34,7%) wurde eine Leitlinienabweichung dokumentiert, bei 32 (21,8%) zwei, bei 17 (11,6%) drei und bei zwei (1,4%) vier. Nur elf (25,0%) der Patientinnen mit einem ECOG-Status von 2 oder höher wurden gemäß der Leitlinie behandelt. Bei fünf (11,4%) Patientinnen wurde einmal von der Leitlinie abgewichen, bei 16 (36,4%) zweimal, bei sieben (15,9%) dreimal und bei fünf (11,4%) viermal.

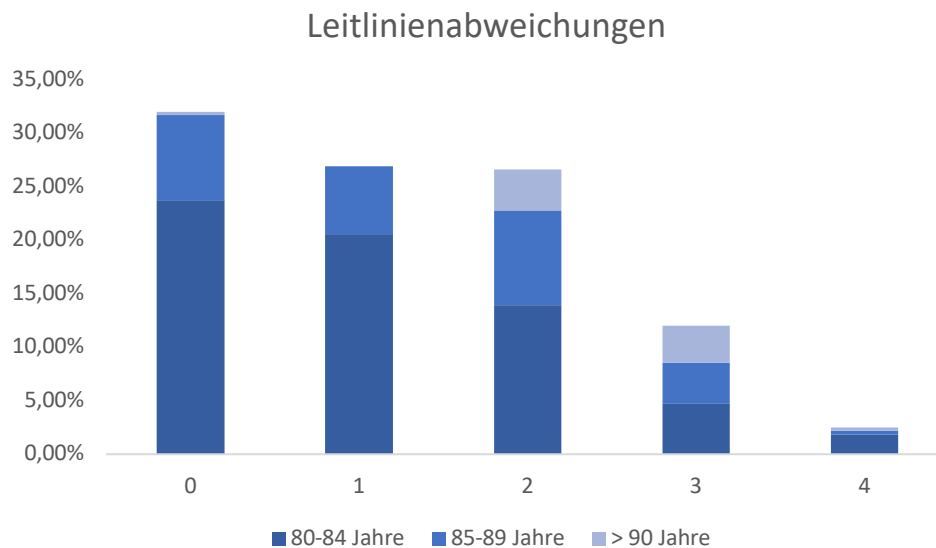


Abbildung 6. Anzahl der Abweichungen und prozentualer Anteil der Altersgruppen

Tabelle 22. Anzahl an Leitlinienabweichungen nach Lebensalter, Rezeptorstatus, Anzahl eingenommener Medikamente und ECOG-Status

Anzahl Abweichungen		Gesamt	0	1	2	3	4	p-Wert
Alter in Jahren	80-84	205	75	65	44	15	6	0,0001
			36,6%	31,7%	21,5%	7,3%	2,9%	
	85-89	86	25	20	28	12	1	
			29,1%	23,3%	32,6%	14,0%	1,2%	
	≥ 90	25	1	0	12	11	1	
			4,0%	0,0%	48,0%	44,0%	1,2%	
Rezeptorstatus	HR+HER2-	232	88	64	59	3	1	0,0001
			37,9%	27,6%	25,4%	8,6%	0,4%	
	HER2+	47	6	9	14	11	7	
			12,8%	19,1%	29,8%	23,4%	14,9%	
	TNBC	30	2	10	11	7	0	
			6,7%	33,3%	36,7%	23,3%	0,0%	
Anzahl Medikamente	0	10	3	2	1	4	0	0,322
			30,0%	20,0%	10,0%	40,0%	0,0%	
	1-5	114	36	31	30	15	2	
			31,6%	27,2%	26,3%	32,2%	1,8%	
	≥ 6	102	33	31	24	10	4	
			32,4%	30,4%	23,5%	9,8%	3,9%	
ECOG-Status	0-1	147	45	51	32	17	2	0,001
			30,6%	34,7%	21,8%	11,65	1,4%	
	≥ 2	44	11	5	16	7	5	
			25,0%	11,4%	36,4%	15,9%	11,4%	

3.6. Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde als die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Todeszeitpunkt oder dem letzten Patientenkontakt definiert. Die Überlebenszeit des Patientenkollektivs ist in Abb. 7. als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Nachbeobachtung wurde am 30.09.2022 abgeschlossen. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 157 der 302 (52,0%) Patientinnen verstorben. Die mediane Überlebenszeit bezogen auf das gesamte Kollektiv lag bei 46,98 Monaten. Bei einem Teil der Patientinnen war es nicht möglich verlässliche Follow-Up-Daten zu generieren. Um die Unterschiede zwischen den Studiengruppen festzustellen, wurden mehrere Log-Rank-Tests durchgeführt und als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Überlebenszeiten wurden in Abhängigkeit vom Lebensalter, der Anzahl an Leitlinienabweichungen und der Anzahl an eingenommenen Medikamenten analysiert.

3.6.1. Gesamtüberleben nach Lebensalter bei Diagnosestellung

Von den Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 80 und 84 Jahre alt waren, verstarben 83 von 195 (42,6%). Bei denjenigen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 85 und 89 Jahre alt waren, verstarben 50 von 83 (60,0%) und alle 24 (100,0%) aus der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 55,59 Monate für die 80- bis 84-Jährigen, 46,98 Monate für die 85- bis 89-Jährigen und 25,96 Monate für die ≥ 90 -Jährigen ($p < 0,0001$).

Tabelle 23. Übersicht der Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Alter bei Erstdiagnose	Anzahl Patientinnen	Anzahl Todesfälle	Überlebensrate	Medianes Gesamtüberleben in Monaten
80-84	195	83	57,4%	55,59
85-89	83	50	39,8%	46,98
≥ 90	24	24	0,0%	25,96
Insgesamt	302	157	48,0%	46,98

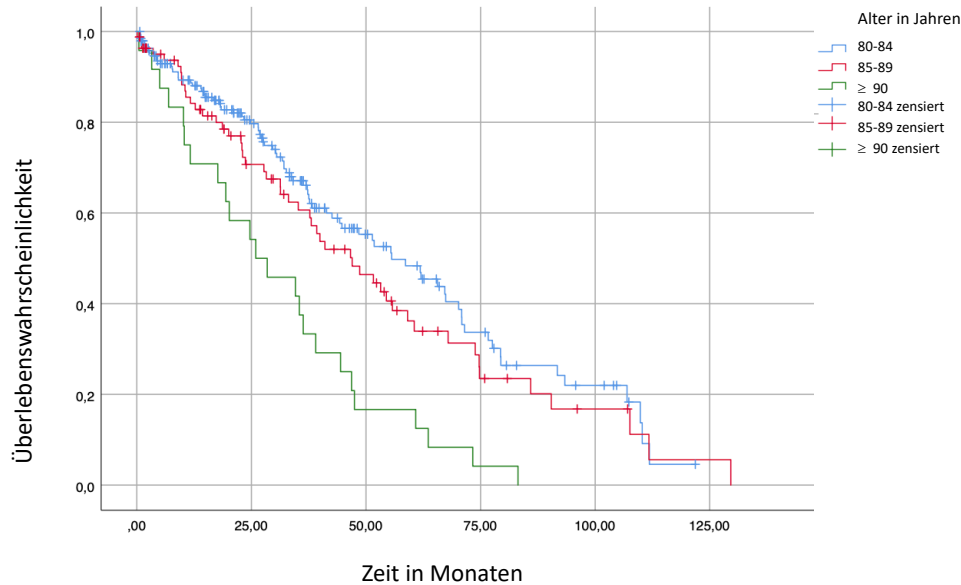


Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens nach Lebensalter

3.6.2. Gesamtüberleben nach Anzahl der Leitlinienabweichungen

Wurde eine leitliniengerechte Therapie durchgeführt, betrug die Überlebensrate 59,4% und das mediane Gesamtüberleben 61,84 Monate. Bei einer Abweichung von der Leitlinie, betrug das mediane Gesamtüberleben 55,59 Monate, bei zwei Abweichungen 41,04 Monate und bei drei Abweichungen nur 36,31 Monate. In der Gruppe mit vier Abweichungen von der Leitlinie konnte die Überlebensrate nur bei acht Patientinnen ausgewertet werden. Diese betrug in diesem sehr kleinen Kollektiv 50,0% mit einem medianen Gesamtüberleben von 58,62 Monaten. Bei Betrachtung der Anzahl an Leitlinienabweichungen, ergaben sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten ($p = 0,016$).

Tabelle 24. Übersicht der Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der Leitlinienabweichungen

Anzahl Leitlinienabweichungen	Anzahl Patientinnen	Anzahl Todesfälle	Überlebensrate	Medianes Gesamtüberleben in Monaten
0	96	39	59,4%	61,83
1	80	34	57,5%	55,59
2	80	52	35,0%	41,04
3	38	28	26,3%	36,31
4	8	4	50,0%	58,61
Insgesamt	302	157	48,0%	46,98

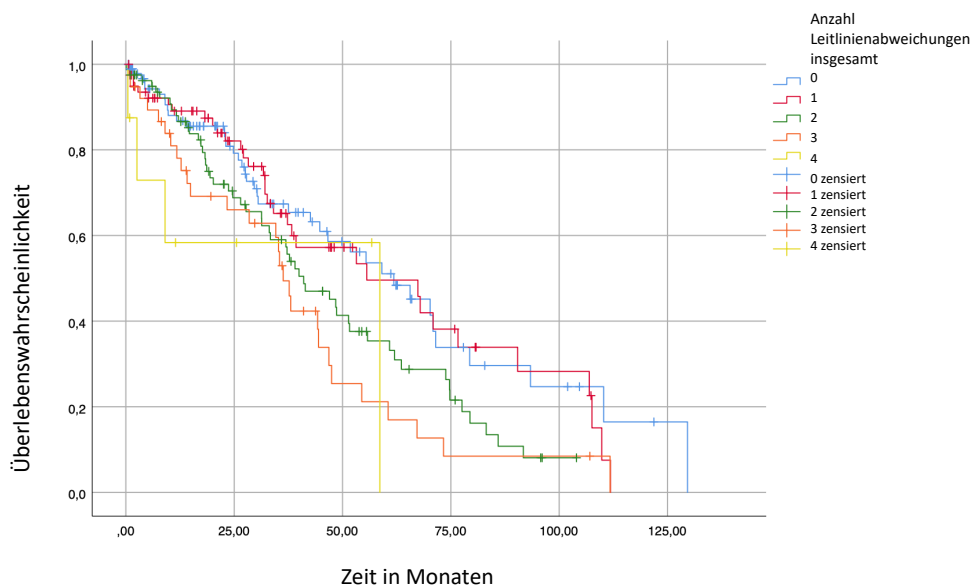


Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens nach Anzahl der Leitlinienabweichungen

Die vorliegenden Daten wurden dahingehend analysiert, ob sich Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patientinnen, die sich einer leitliniengerechten Therapie unterzogen, und solchen, bei denen mindestens eine Leitlinienabweichung festgestellt wurde, zeigen. Zu diesem Zweck wurde ein Long-Rank-Test durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen bestehen. Die Ergebnisse der Analyse zeigen, dass sich die Überlebensverteilungen signifikant voneinander unterscheiden ($p = 0,033$).

Von den 96 Patientinnen mit leitliniengerechter Therapie verstarben 39 Patientinnen, was einer Überlebensrate von 59,4% entspricht. Das mediane Gesamtüberleben betrug 61,84 Monate. Bei 206 Patientinnen wurde mindestens eine Abweichung von den Leitlinien festgestellt. Von diesen verstarben 118 Patientinnen, was einer Überlebensrate von 42,7% und einem medianen Gesamtüberleben von 41,4 Monaten entspricht.

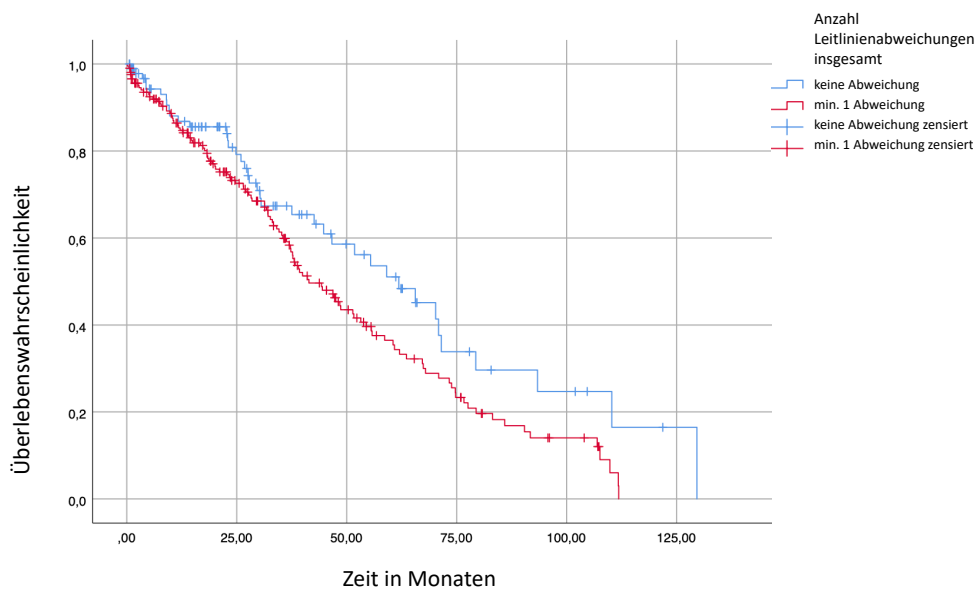


Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens mit leitliniengerechter Therapie im Vergleich zu mindestens einer Leitlinienabweichung

Des Weiteren wurde eine Unterteilung in die folgenden drei Studiengruppen vorgenommen: leitliniengerechte Therapie, 1–2 Abweichungen von der Leitlinie, 3 oder mehr Abweichungen von der Leitlinie. Auch hier wurde ein Long-Rank-Test durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen bestehen. Die Ergebnisse legen nahe, dass sich die Überlebensverteilungen signifikant unterscheiden ($p = 0,011$). Von den 96 Patientinnen, die eine leitliniengerechte Therapie erhielten, verstarben 39 Patientinnen, was einer Überlebensrate von 59,4% entspricht. Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 61,84 Monate. Bei 160 Patientinnen wurden eine bis zwei Abweichungen von den Leitlinien festgestellt. Von diesen verstarben 86 Patientinnen, was einer Überlebensrate von 46,3% und einem medianen Gesamtüberleben von 48,43 Monaten entspricht. Bei 46 Patientinnen wurden drei oder mehr Abweichungen von der Leitlinie festgestellt. Von diesen verstarben 32 Patientinnen, was einer Überlebensrate von 30,4 % und einem medianen Gesamtüberleben von 36,31 Monaten entspricht.

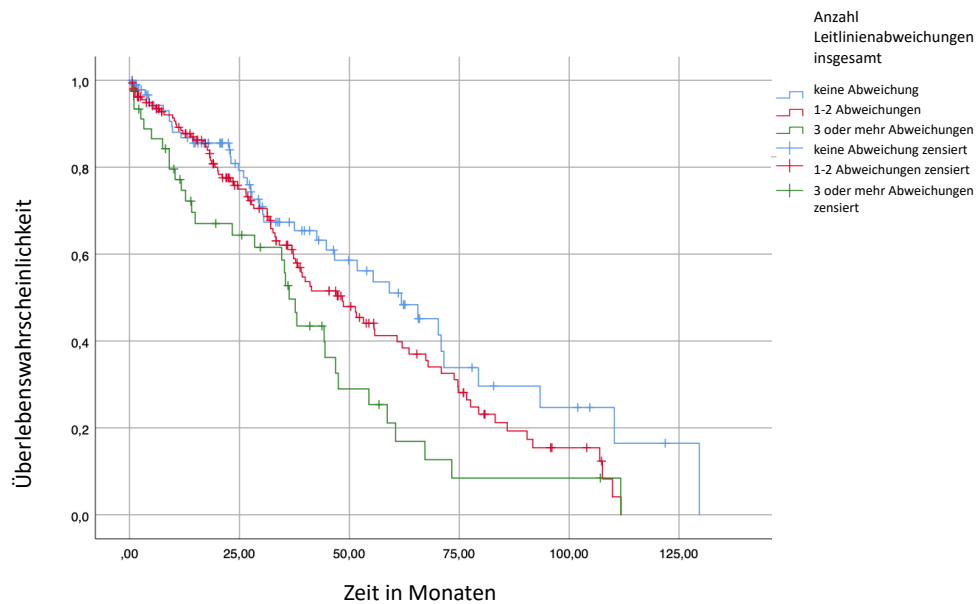


Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens mit leitliniengerechter Therapie im Vergleich zu 1-2 Abweichungen oder mehr als 3 Abweichungen von der Leitlinie

3.6.3. Gesamtüberleben nach Anzahl der eingenommenen Medikamente

Es wurde der Einfluss der Anzahl der eingenommenen Medikamente auf das Gesamtüberleben bei Mammakarzinompatientinnen untersucht. Anhand der Anzahl der eingenommenen Medikamente wurde eine Gruppeneinteilung vorgenommen. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,037$). In der Gruppe, die sechs oder mehr Medikamente einnahm, wurde die niedrigste Überlebensrate mit 41,8% und einem medianen Überleben von 37,19 Monaten verzeichnet. Gefolgt von der Gruppe, in der die Patientinnen 1-5 Medikamente einnahmen, wiesen diese eine Überlebensrate von 62,8% auf, bei einer medianen Überlebenszeit von 48,63 Monaten. Die höchste Überlebensrate (70,0%) und das längste mediane Gesamtüberleben mit 61,84 Monaten hatten Patientinnen, die keine Medikamente einnahmen.

Tabelle 25. Übersicht der Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl eingenommener Medikamente

Anzahl eingenommener Medikamente	Anzahl Patientinnen	Anzahl Todesfälle	Überlebensrate	Medianes Gesamtüberleben in Monaten
0	10	3	70,0%	61,84
1-5	113	42	62,8%	48,63
≥ 6	98	57	41,8%	37,19
Insgesamt	221	102	53,8%	44,45

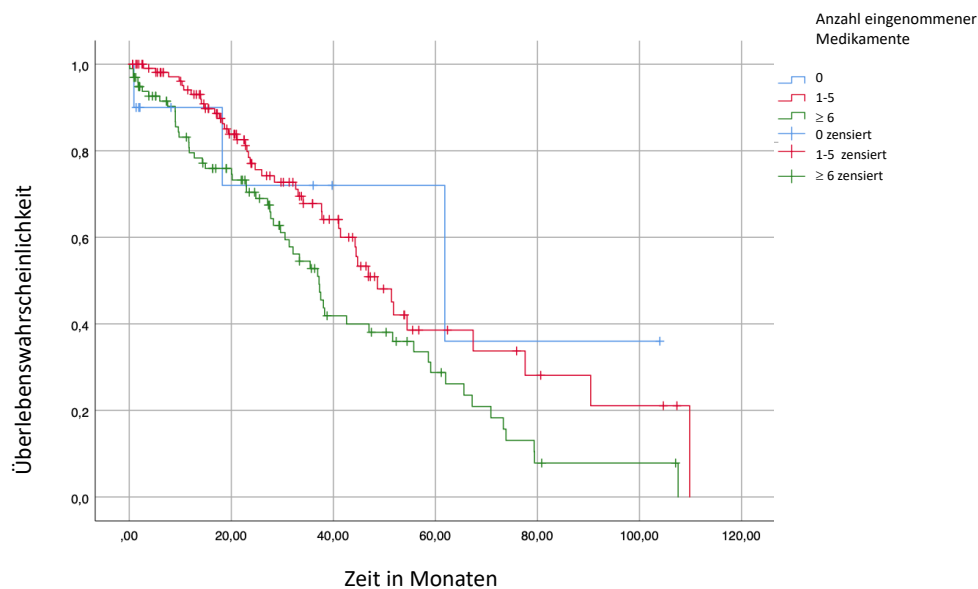


Abbildung 11. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens nach Anzahl der eingenommenen Medikamente

3.6.4. Regressionsanalyse

Um den Einfluss von verschiedenen Variablen (Prädiktoren) auf die Zielvariable zu ermitteln, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Bei der Zielvariablen handelt es sich in diesem Fall um die zensierte Überlebenszeit. Die Analyse basiert auf einem Datensatz von 316 Fällen. Eingeschlossen wurden jene Patientinnen, bei denen alle untersuchten Prädiktoren vollständig dokumentiert waren, wodurch sich ein Kollektiv von 152 Fällen (48,1%) ergab. Innerhalb dieses Kollektivs wurden 60 Ereignisse (39,47%) und 92 zensierte Fälle (60,53%) verzeichnet. Es wurden die folgenden Variablen berücksichtigt: Anzahl der Leitlinienabweichungen, Alter, ECOG-Status, BMI und die Anzahl der eingenommenen Medikamente.

Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten wurde durchgeführt, um die Gesamtbedeutung des Modells zu bewerten. Der Test prüft, ob die Hinzunahme der unabhängigen Variablen zu einer signifikanten Verbesserung der Modellgüte im Vergleich zum Nullmodell führt. Der Vergleich zwischen dem Nullmodell (ohne Prädiktoren) und dem Modell mit eingeführten Prädiktoren zeigte eine Verbesserung der Modellgüte. Der -2 Log-Likelihood-Wert sank von 452,557 im Nullmodell auf 442,789 nach der Aufnahme der Prädiktoren. Die Prädiktoren im Modell haben gemeinsam keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p = 0,087$).

Keiner der untersuchten Prädiktoren erreichte statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Der ECOG-Status zeigt mit einem p-Wert von 0,08 und einer Hazard Ratio (HR) von 1,87 den stärksten Einfluss auf die Überlebenszeit. Auch das Alter mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,45 könnte tendenziell mit einer verkürzten Lebenszeit assoziiert sein. Dafür spricht auch das Konfidenzintervall dieser beider Variablen. Der BMI, die Anzahl an Leitlinienabweichungen und die Anzahl eingenommener Medikamente wiesen keinen nennenswerten Effekt auf.

Tabelle 26. Übersicht der Prädiktoren in der Cox Regression

Variable	Regressionskoeffizient	HR	95% Konfidenzintervall für das HR	p-Wert
Anzahl Leitlinienabweichungen	0,036	1,04	0,81-1,326	0,774
Alter	0,371	1,45	0,92-2,28	0,108
ECOG	0,627	1,87	0,93-3,78	0,080
BMI	0,089	1,09	0,57-2,08	0,787
Anzahl eingenommener Medikamente	0,228	1,26	0,75-2,1	0,385

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methodik

Die Datenerhebung basierte auf den digitalen Patientenakten des Krankenhausinformationssystems ORBIS des zertifizierten Brustzentrums des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, sowie auf den vom Universitären Cancer Center Schleswig-Holstein (UCCSH) im Rahmen der Tumordokumentation erfassten Daten (Data Steward Tumordokumentation, Campus Lübeck). Die Datenbasis umfasste eine Vielzahl von Quellen, darunter Operationsberichte, Pflegeprotokolle, Medikamentenpläne, Tumorboardprotokolle, Schriftwechsel mit niedergelassenen Ärzten, die mit an der Behandlung beteiligt waren, sowie von den Patientinnen ausgefüllte Fragebögen. Die große Anzahl an Akteuren und Formen der Dokumentation spiegelt die Bedingungen der alltäglichen Krankenversorgung in Deutschland wider.

Die für die Auswahl der Patientinnen gewählten Einschluss- und Ausschlusskriterien haben sich als geeignet erwiesen. Bezüglich des Kriteriums des Alters wurde im Laufe der Recherche deutlich, dass vor allem die über 79-Jährigen nur selten in klinischen Studien berücksichtigt werden (40-44). Des Weiteren werden Patientinnen mit Komorbiditäten in Studien häufig aufgrund strenger Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen (45). Dies ist bedauerlich, da gerade die Komorbidität und ihr Einfluss auf die Behandlungsverläufe im klinischen Alltag von großer Bedeutung sind. Diese Arbeit fokussiert sich daher auf die bisher selten betrachtete Altersgruppe der über 79-Jährigen. Die ausschließliche Berücksichtigung von histologisch gesicherten Befunden gewährleistet die Verfügbarkeit der entsprechenden Tumorcharakteristika. Basierend darauf kann eine Bewertung der empfohlenen und durchgeführten Therapie erfolgen. Zudem wurden nur Frauen mit einer Primärerkrankung in die Studie aufgenommen, sodass die Tumorcharakteristika bezogen auf dieser Altersklasse verlässlich analysiert und miteinander verglichen werden können. Lokalrezidive wurden aus der vorliegenden Analyse ausgeschlossen. Zudem erfassten einige Studien nur Patientinnen im hohen Lebensalter, die eine bestimmte Therapie erhalten haben (43). In dieser Arbeit wurden auch jene einbezogen, die teilweise oder vollständig die empfohlene Therapie

ablehnten. Auf diese Weise konnten Präferenzen der Patientinnen und ihre individuellen Entscheidungen berücksichtigt und analysiert werden.

Der gewählte Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 umfasste ein Patientenkollektiv von 327 Patientinnen. Alle Patientinnen wurden im zertifizierten Brustzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, vorstellig. Die Ergebnisse sind deshalb nicht flächendeckend auf die klinische Routineversorgung übertragbar. Es ist zu vermuten, dass nicht alle Frauen mit dem Verdacht auf ein Mammakarzinom in einem darauf spezialisierten und interdisziplinär arbeitenden Zentrum vorstellig werden, insbesondere jene im fortgeschrittenen Lebensalter, obwohl in verschiedenen Studien belegt werden konnte, dass die Behandlung in einem zertifizierten Zentrum einen deutlichen Überlebensvorteil für die Betroffenen bedeutet (46). Ziel der Arbeit ist unter anderem die Abweichungen von den zum Zeitpunkt der Erstdiagnose geltenden Leitlinien zu bewerten. Hierfür eignen sich demnach die Daten eines zertifizierten Brustzentrums, da diese an den Leitlinien orientiert arbeiten.

4.2. Definition der „älteren“ Patientin

Eine allgemein gültige Definition des Begriffs „alt“ existiert nicht (28). Die National Institutes of Health legen das Alter, ab dem ein Mensch als „alt“ klassifiziert wird, auf 65 Jahre fest. Eine alternative Herangehensweise definiert einen Menschen als „alt“, wenn die Hälfte seiner Geburtskohorte verstorben ist. Die Gesellschaft für Geriatrie (DGG), die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie sowie die Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen (BAG) haben gemeinsam Kriterien festgelegt, wann eine Person als geriatrischer Patient eingestuft wird. Dabei wird nicht nur das Lebensalter berücksichtigt, sondern auch verschiedene gesundheitliche und funktionale Faktoren. Als geriatrische Patienten gelten demnach Personen, die an geriatritypischer Multimorbidität leiden und ein Alter von über 70 Jahren aufweisen oder ein Alter von über 80 Jahren und gleichzeitig eine altersspezifische, erhöhte Vulnerabilität aufweisen.

Die vorangehenden Beispiele veranschaulichen, dass der Begriff des „alten Menschen“ in unterschiedlichen Kontexten mit divergierenden Bedeutungen belegt wird und sich einer objektiven Definition entzieht. Zudem ist eine Differenzierung zwischen dem chronologischen und dem biologischen Alter erforderlich. Während das chronologische Alter die Jahre

seit der Geburt angibt, beschreibt das biologische Alter den körperlichen Alterszustand. Letzterer ist individuell und wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, darunter Ernährung, Lebensweise, Genetik und äußere Umstände.

Im Rahmen der Datenerhebung für diese Arbeit wurde ersichtlich, dass das biologische Alter eine wesentliche Rolle in der medizinischen Versorgung spielt. Patientinnen mit gleichem chronologischem Alter präsentierten sich in unterschiedlichen körperlichen und geistigen Zuständen. Dies hatte auch einen unterschiedlichen Patientenwunsch bezüglich einer möglichen Therapie zur Folge. Eine falsche Einschätzung des Zustandes kann im Verlauf zu einer Über- oder Untertherapie führen. Im Folgenden wird diskutiert, ob Patientinnen gemäß der Leitlinie therapiert wurden und wie sich die leitliniengerechte Behandlung in diesem Kollektiv auf den Krankheitsverlauf auswirkte.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Altersverteilung im untersuchten Kollektiv

Im zertifizierten Brustzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, werden derzeit jährlich ca. 550-600 Primärfälle behandelt, wobei im untersuchten Zeitraum ca. 400 Primärfälle pro Jahr therapiert wurden. Für den untersuchten Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 lässt sich demnach eine geschätzte Anzahl von 4.000 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ableiten. Die in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen stellten 8,18% aller im besagten Zeitraum am Brustzentrum behandelten Primärfälle dar.

Im Zeitraum von 2011 bis 2020 blieb die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland stabil (Tab. 27). Die Informationen basieren auf den veröffentlichten Zahlen des Robert Koch-Instituts. Die in dieser Studie erfassten Patientinnen entsprechen folglich einem Anteil von 0,046% an allen in Deutschland registrierten primären Fälle im untersuchten Zeitraum.

Tabelle 27. Übersicht über die Brustkrebs-Inzidenzen in Deutschland 2011 bis 2020 (3, 47-50)

Jahr	Neuerkrankungen insgesamt	Frauen	Männer
2011	70.790	70.190	600
2012	70.170	69.550	620
2013	71.490	70.820	670
2014	69.890	69.220	650
2015	70.230	69.630	600
2016	69.660	68.950	710
2017	70.080	69.390	690
2018	70.620	69.900	720
2019	74.960	74.240	720
2020	71.290	70.550	740
Gesamt	709.180		

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 327 Primärfälle erfasst, wobei 320 Fälle bei Frauen und sieben Fälle bei Männern auftraten. Der Männeranteil liegt somit bei 2,14%. Dies bedeutet, dass der Anteil an männlichen Patienten in diesem Kollektiv über der allgemeinen prozentualen Verteilung liegt. Im Durchschnitt machen Männer in Deutschland nur 1% aller Neuerkrankungen aus (3). Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms ist das Alter. Bei Männern ist der Zusammenhang mit dem Alter jedoch noch deutlich stärker ausgeprägt. Gemäß den Analysen des Robert Koch-Instituts liegt das Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre an einem Mammakarzinom zu erkranken bei Frauen im Alter von 35 Jahren bei 1:100, während es bei Männern im selben Alter bei 1:24.400 liegt. Im Alter von 75 Jahren liegt das Risiko für Frauen bei 1:30, während es bei Männern bei 1:1.700 liegt. Die zuvor dargelegten Informationen lassen sich dahingehend interpretieren, dass der Anteil an männlichen Mammakarzinomen in der vorliegenden Analyse über der allgemeinen Verteilung liegt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass lediglich Personen im Alter von mindestens 80 Jahren in die Analyse eingeschlossen wurden, wodurch sich auch der Anteil der männlichen Patienten verhältnismäßig erhöht.

4.3.2. Mammakarzinom der älteren Patientin

Tumorcharakteristika

In dem systematischen Review „*Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review*“ von Lodi et al. wurden 63 Originalartikel

ausgewertet, die sich mit Brustkrebs bei Frauen über 70 Jahre befassen (35). Im Rahmen dieses Reviews wurden die Ergebnisse der Altersgruppe 70-79 Jahre und über 80 Jahre miteinander verglichen. Hinsichtlich der TumorgroÙe, Lymphknoten- und Fernmetastasen, des Grading sowie des Hormonrezeptorstatus konnten signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen festgestellt werden.

Die Analyse der **TumorgroÙenverteilung** in besagtem Review zeigte, dass die Mehrheit der Frauen im Stadium T1 (TumorgroÙe ≤ 20 mm) diagnostiziert wurden (35). Beim Vergleich der beiden Altersgruppen wurde jedoch Unterschiede festgestellt. Bei Frauen im Alter von 70-79 Jahren waren kleinere Tumore (T1) vorherrschend, wdhrend bei Frauen über 80 Jahren größere Tumore (T2, TumorgroÙe 21-50 mm) dominierten. Hinsichtlich der fortgeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 konnten zwischen den Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Analyse der Daten des universitären Brustzentrums Lübeck konnte zwar keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der TumorgroÙe nachweisen, numerisch wurden jedoch Unterschiede festgestellt ($p = 0,055$). 47,1% aller Tumore wiesen eine GröÙe von 21-50 mm (T2) auf und 15,9% eine GröÙe von mind. 51 mm (T3). An dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass die TumorgroÙe nur bei Patientinnen ab einem Alter von 80 Jahren analysiert, und nicht jüngerer Patientinnen gegenübergestellt wurde. D.h. es kann lediglich ein Vergleich der Verteilung in den untersuchten Altersklassen (80-84, 85-89 und ≥ 90 Jahre) vorgenommen werden. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass in der Gruppe der ≥ 90 -Jährigen 91,3% mit einem Tumor von 21-50 mm (T2) oder ≥ 51 mm (T3) vorstellig wurden und wiederum nur 8,7% mit einem Tumor ≤ 20 mm (T1). Verhältnismäßig lagen bei der ältesten analysierten Altersgruppe größere Tumore bei Erstdiagnose vor, auch wenn keine signifikante Korrelation zwischen den drei Gruppen nachzuvollziehen war.

Ein Grund für die gehäuft diagnostizierten größeren Tumore bei Frauen im höheren Lebensalter ist die bisher fehlende Früherkennung in dieser Altersklasse. In Deutschland wurde das Mammographie-Screeningprogramm bis zum Jahr 2024 nur im Alter zwischen 50 und 69 Jahren angeboten. Frauen, die dieses Alter überschritten haben, werden häufig erst bei einem Frauenarzt vorstellig, wenn durch das ausdehnende Tumorwachstum oder

Metastasierung Symptome auftreten. Dies traf auch auf Frauen aus dem analysierten Kollektiv zu. Zudem wurden manche Frauen auch erst aufgrund von pflegerischen Problemen bei einem exulzerierten Mammakarzinom vorstellig. Zum gleichen Ergebnis kam eine vergleichbare Studie von Cyr et al. (43). Auch Lodi et al. bestätigten, dass Brustkrebs in der Gruppe der über 80-Jährigen überwiegend klinisch diagnostiziert wird (35). Gleichzeitig ist bekannt, dass eine frühe Diagnose sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken kann.

An dieser Stelle ist zu diskutieren, ob es gerechtfertigt ist, Frauen ab einem gewissen chronologischen Alter von besagten Screeningprogrammen auszuschließen. Statistisch gesehen könnte bei Einbeziehung der über 70-Jährigen ein bis zwei Todesfälle pro 1.000 Frauen pro Jahr verhindert werden. Gleichzeitig bringt eine Ausdehnung der Altersgruppe potentielle Nachteile, darunter eine mögliche Überdiagnostik und falsch-positive Ergebnisse. Diese müssen stets in Abwägung der verbleibenden Lebenserwartung und des möglichen Gewinns *quoad vitam* berücksichtigt werden. Basierend darauf empfehlen Walter et al., älteren Frauen mit einer Lebenserwartung von mehr als fünf bis zehn Jahren, die Teilnahme an einem Screeningprogramm anzubieten (51). Bei Frauen mit einer kürzeren Lebenserwartung hingegen könnten die potenziellen Schäden die Vorteile überwiegen, sodass in diesen Fällen von einer Notwendigkeit des Screenings abgesehen werden kann.

Die Europäische Kommission reagierte im September 2022 auf diese Fragestellung mit der Empfehlung, das Screeningprogramm auf das Alter von 45 bis 74 Jahre auszuweiten (52). In Konsequenz dessen gab der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im September 2023 bekannt, dass auch in Deutschland das Mammographie-Screening ab dem 1. Juli 2024 für Frauen im Alter von 70 bis 75 Jahren zugänglich gemacht wird. Sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) befürworteten das Anheben der Altersgrenze (53). Das strahlenbedingte Krebsrisiko nimmt mit zunehmendem Alter ab und hat in diesem Zusammenhang keine negativen Auswirkungen auf Frauen ab einem Alter von 70 Jahren. Die Befürchtung, dass es zu falsch-positiven Befunden und Überdiagnosen sowie Übertherapien käme, sei bei dem deutlich relevanteren Nutzen dieser Untersuchung zu vernachlässigen (54, 55).

Im untersuchten Kollektiv am Brustzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wiesen 29,6% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen **No-****dalbefall** und 16,6% **Fernmetastasen** auf. Eine signifikante Korrelation zu den Altersgruppen konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,733$, $p = 0,097$). Mit zunehmendem Alter wurde häufiger auf eine Lymphknotenexzision verzichtet, was die Aussagekraft der Ergebnisse in diesem Zusammenhang eingeschränkt. Dies könnte auf eine Zurückhaltung gegenüber invasiven diagnostischen Verfahren in dieser Altersgruppe zurückzuführen sein, möglicherweise bedingt durch Begleiterkrankungen oder einen geringeren erwarteten therapeutischen Nutzen. Dabei ist zu beachten, dass aktuelle Studienergebnisse einen Verzicht auf die SLNE im Niedrigrisikokollektiv erlauben. So konnte in der SOUND- (Sentinel Node vs. Observation After Axillary Ultra-Sound) Studie nachgewiesen werden, dass bei Frauen mit kleinen Tumoren und unauffälligen Lymphknoten in der sonographischen Untersuchung auf ein axilläres chirurgisches Vorgehen vollständig verzichtet werden kann, ohne dass dies einen negativen Einfluss auf das rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben hat (56). Zu gleichen Ergebnissen ist die in Deutschland initiierte INSEMA- (Intergroup Sentinel Mamma) Studie gekommen, die zudem zeigen konnte, dass Patientinnen durch einen Verzicht auf die Sentinel-Lymphknotenbiopsie hinsichtlich postoperativer Komplikationen wie Schmerzen und Armschwellungen profitieren konnten (57). Die AGO Kommission Mamma empfiehlt seit März 2025, dass bei postmenopausalen Patientinnen im Alter von ≥ 50 Jahre mit T1 cN0 G1-2 HR+ HER2- Tumoren, die brusterhaltend operiert und bestrahlt werden, auf die SLNE verzichtet werden kann (58). Die Empfehlungen der Choosing Wisely-Kampagne der Society of Surgical Oncology stimmen mit den Daten der angeführten Studien überein (59). Sie empfehlen eine routinemäßige Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Frauen mit Low-Risk-Tumoren im höheren Lebensalter zu vermeiden.

Ein weiterer Erklärungsansatz für den vergleichsweise selten beobachteten Lymphknotenbefall könnte in der oft günstigeren Tumorbiologie bei älteren Patientinnen liegen. Im angeführten Review von Lodi et al. wurde bei 36,1% aller Frauen ein positiver Lymphknotenstatus festgestellt (35). Auffällig war, dass der Lymphknotenstatus bei Frauen über 80 Jahren häufiger nicht ermittelt wurde und damit signifikant häufiger unbekannt war. Bei bekanntem Lymphknotenstatus nach einer axillären Operation wurde in der Gruppe der über 80-

Jährigen signifikant häufiger ein Lymphknotenbefall beobachtet, als in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen.

Im untersuchten Kollektiv wurde nicht bei allen Frauen ein Staging durchgeführt, sodass der Anteil an klinisch okkulten Fernmetastasierungen möglicherweise höher ist. Zwischen der Durchführung der Staginguntersuchungen und der Altersgruppe konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($p = 0,106$). Es konnte jedoch festgestellt werden, dass 65,0% der 80- bis 84-jährigen Patientinnen eine Staginguntersuchung erhielten, während dies bei den ≥ 90 -jährigen Patientinnen nur bei 52,0% der Fälle war. Auch bei der Durchführung einer Bildgebung zeigten sich ähnliche Verhältnisse. Möglicherweise präferierten die Frauen im fortgeschrittenen Alter eine symptomorientierte Therapie und lehnten aus diesem Grund die Suche nach potenziellen asymptomatischen Metastasen ab. Dies könnte erklären, weshalb bei nur 8,0% der ≥ 90 -Jährigen eine *de novo* Metastasierung nachgewiesen werden konnte, obwohl sie verhältnismäßig größere und schlechter differenzierte Tumore aufwiesen. In der Literatur wird beschrieben, dass Frauen im Alter von über 80 Jahren vergleichsweise häufiger Fernmetastasen bei Erstdiagnose aufweisen (35).

Auch das **Tumorgrading** wurde in der vorliegenden Studie analysiert. Dabei konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Tumorgrading und dem Alter der Patientinnen festgestellt werden ($p = 0,106$). Der Großteil der Patientinnen wies gut und mäßig differenzierte Tumoren (G1-2) auf, was mit bestehenden Literaturdaten übereinstimmt (35, 43, 60). Diese beschreiben ebenfalls einen höheren Differenzierungsgrad bei Brusttumoren im fortgeschrittenen Lebensalter. Bei 28,8% der Frauen wurde ein schlecht differenzierter Tumor (G3) diagnostiziert. Besonders auffällig war der vergleichsweise hohe Anteil an G3-Tumoren in der Altersgruppe der ≥ 90 -jährigen Patientinnen, der bei 47,8% lag. Dieser vermeintlich hohe Anteil ist möglicherweise durch die geringe Größe des untersuchten Kollektivs in dieser Altersgruppe zu erklären. Die Gruppe umfasste lediglich 25 Patientinnen, von denen elf einen Tumor Grad 3 aufwiesen.

Der wohl prägnanteste altersabhängige Biomarker, der auch von großer therapeutischer Bedeutung ist, ist der **Rezeptorstatus**. In der vorliegenden Arbeit wies ein Großteil (74,8%) der untersuchten Mammakarzinome einen Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen

Rezeptorstatus auf. Auch in der Literatur wird von einer Häufung von Hormonrezeptor-positiven Tumoren bei älteren Frauen berichtet (35, 43, 61-63). Innerhalb der drei untersuchten Altersgruppen konnte keine signifikante Korrelation zwischen Hormonrezeptorstatus und dem Lebensalter nachgewiesen werden. Allerdings nahm die Anzahl der HER2-positiven Karzinome mit steigendem Alter ab. Die erhöhte Prävalenz von Hormonrezeptor-positiven Tumoren bei älteren Frauen ist möglicherweise das Resultat einer Kombination von hormonellen, biologischen und metabolischen Faktoren, die mit dem Alter einhergehen. Diese Tatsache ist auch aus therapeutischer Perspektive von großem Interesse. Die Tumore sprechen nämlich in der Regel sehr gut auf endokrine Therapien wie Tamoxifen oder Aromatasehemmer an, was eine effektive Behandlung ermöglicht und mit einer günstigen Prognose einhergeht. Daraus lässt sich auch ein Selektionsvorteil für die Entwicklung solcher Tumore im höheren Lebensalter ableiten.

Die Ergebnisse der angeführten Studie legen nahe, dass Brustkrebs bei Frauen im höheren Lebensalter in der Regel eine günstigere Tumorbiologie aufweist. Andererseits wird die Erkrankung im fortgeschrittenen Alter aber später diagnostiziert.

Komorbiditäten

Es ist bekannt, dass sowohl die Inzidenz als auch die **Mortalität** des Mammakarzinoms mit dem Alter ansteigt (35). In diesem Kontext stellt sich die Frage, welche Faktoren für die erhöhte Mortalität verantwortlich sind. Es ist zu eruieren, ob die Patientinnen möglicherweise an altersbedingten Komorbiditäten versterben oder ob im fortgeschrittenen Lebensalter die Therapiemöglichkeiten nicht in ganzer Breite ausgeschöpft werden.

Die Studie von De Boer et al. demonstrierte einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und der nicht durch ein Mammakarzinom bedingten Mortalität bei Patientinnen im Alter über 70 Jahren (64, 65). In den drei untersuchten Altersklassen (70-74 Jahre, 75-79 Jahre und über 80 Jahre) war die 5-Jahres-Sterblichkeit bei Vorliegen von drei oder mehr Komorbiditäten deutlich erhöht. Bestimmte Krankheiten wie Demenz und psychiatrische Erkrankungen (z.B. Depressionen) waren besonders stark mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Mit jeder zusätzlichen Komorbidität stieg das Risiko für andere Todesursachen. Allerdings nahm der relative Einfluss der Komorbiditäten mit steigendem Alter

ab, somit bleibt das Alter der stärkste Prädiktor für Sterblichkeit (Abb. 7). Anhand dieser Studienergebnisse lässt sich ableiten, dass die Anzahl der Komorbiditäten als Vorhersagewert für die Sterblichkeit herangezogen werden kann.

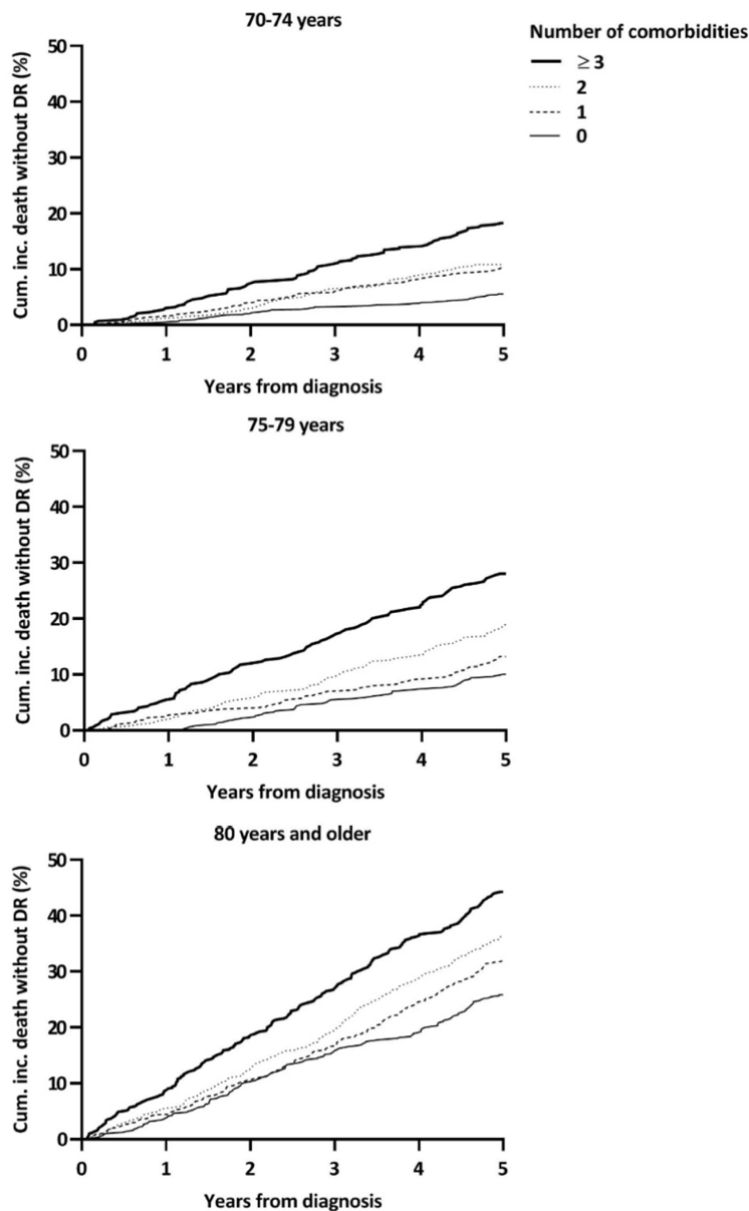


Abbildung 12. Mortalität auf Grund anderer Todesursachen (nicht Brustkrebs) in Zusammenhang mit der Anzahl der Komorbiditäten in unterschiedlichen Altersgruppen bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom, DR = Distant Recurrence (Fernmetastasen) (64)

Diese Erkenntnisse werden durch weitere Studien untermauert. So konnten Kiderlen et al. zeigen, dass die Anzahl an Komorbiditäten unabhängig vom Alter signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist (60). Van de Water et al. untersuchten die Mortalität bei postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven

Mammakarzinom und stellten fest, dass die krankheitsspezifische Mortalität mit zunehmendem Alter signifikant ansteigt (66). Gleichzeitig nimmt der Anteil der krankheitsspezifischen Mortalität an der Gesamtmortalität ab. Bei Patientinnen ab 75 Jahren dominieren zunehmend Todesursachen, die nicht auf Brustkrebs zurückzuführen sind.

Auch die vorliegende Arbeit konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem Gesamtüberleben nachweisen. Bei isolierter Betrachtung des Lebensalters, d.h. ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren (z.B. Komorbiditäten oder Tumorcharakteristika), wurde festgestellt, dass sowohl die Überlebensrate als auch das mediane Gesamtüberleben mit steigendem Lebensalter abnehmen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen aus der Literatur überein, die zeigen, dass neben tumorbedingten Faktoren auch altersassoziierte Komorbiditäten und funktionelle Einschränkungen eine entscheidende Rolle für das Gesamtüberleben spielen. Eine Limitation der Aussagekraft besteht jedoch darin, dass die genaue Todesursache nicht immer ermittelt werden konnte. Insbesondere im Rahmen der Nachbeobachtung fehlten häufig detaillierte Informationen zu den Todesursachen, was eine differenzierte Analyse zwischen tumorbedingten und nicht tumorbedingten Todesfällen erschwert.

Die Auswertung der Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Adipositas, Hypertonus, Herzinsuffizienz, Osteoporose) ergab keine Assoziation zwischen dem steigenden Lebensalter und dem Auftreten der entsprechenden Erkrankungen. In Zusammenschau mit der Literatur stellt sich die Frage, in welchem Maße die Therapieoptionen bei diesen Patientinnen ausgeschöpft wurden oder ob sie, wie häufig beobachtet, möglicherweise untertherapiert blieben. Eine signifikante Korrelation konnte zwischen dem ECOG-Status der Patientinnen und der Anzahl der Leitlinienabweichungen nachgewiesen werden: Patientinnen mit einem ECOG-Status ≥ 2 wurden seltener leitliniengerecht behandelt. Ein erhöhter ECOG-Status ist wiederum häufig mit schweren Komorbiditäten assoziiert. Dies lässt den Schluss zu, dass Patientinnen mit mehreren Komorbiditäten weniger oft leitliniengerecht therapiert wurden. Da altersassoziierte Begleiterkrankungen häufig mit einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit einher gehen, könnten sie die Wahl und Durchführung therapeutischer Maßnahmen erheblich eingeschränkt haben. Darüber hinaus können Komorbiditäten auch die Entscheidung zur Ablehnung bestimmter Therapien beeinflussen. Durch Krankheit

geschwächte Patientinnen bewerten möglicherweise die Belastung und den Nutzen einer Therapie anders. Dies unterstreicht die Priorisierung der Lebensqualität in diesem Patientenkollektiv.

In früheren Studien wurde ein besonderes Augenmerk auf Adipositas gelegt, da diese als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms gilt. Nach der Menopause wird Östrogen vor allem im Fettgewebe durch die Aromatisierung von Androgenen produziert. Adipöse Frauen haben mehr Fettgewebe, was zu höheren Östrogenspiegeln führt, die das Wachstum von Hormonrezeptor-positiven Tumoren fördern können. Dieser Zusammenhang wurde in der Studie von Neuhouser et al. nachgewiesen (67). Sie zeigte, dass Übergewicht und Adipositas das Risiko für invasiven postmenopausalen Brustkrebs erhöht. Vor allem Frauen mit einem BMI von über 35 hatten ein 86% höheres Risiko, an Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zu erkranken, im Vergleich zu Frauen mit einem BMI unter 25. Zudem zeigte die Studie eine Assoziation mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium, größeren Tumoren und positivem Lymphknotenbefall bei Diagnosestellung. Eine weitere Studie der Women's Health Initiative untersuchte die Zusammenhänge zwischen Adipositas und postmenopausalem Brustkrebs (68). Auch hier konnte gezeigt werden, dass Adipositas signifikant mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren sowie einer höheren Brustkrebsinzidenz assoziiert ist. Im untersuchten Kollektiv lag bei einem Viertel der Patientinnen (25,6%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein BMI von über 30 vor. Eine Korrelation zwischen einem adipösen Ernährungszustand und dem Lebensalter ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,761$).

Die vorangehend dargelegten Erkenntnisse verdeutlichen die Relevanz der Abschätzung der brustkrebspezifischen Mortalität im Vergleich zu konkurrierenden Todesursachen. Im Kollektiv älterer Patientinnen muss bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, welche Lebenserwartung die Patientinnen unabhängig von ihrer Tumorerkrankung haben. Gemäß den Daten des Statistischen Bundesamtes betrug die durchschnittliche Lebenserwartung für Frauen, die im Jahr 1931 geboren wurden, 72,5 Jahre. Für Frauen des Geburtsjahrgangs 1940 lag die durchschnittliche Lebenserwartung bei 76,5 Jahren (69). Ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen erreichte ein Alter, das die durchschnittliche Lebenserwartung ihres jeweiligen Geburtsjahrgangs überschritt. Gleichzeitig haben laut der Sterbetafel

2020/2022 des Statistischen Bundesamts Frauen, die das 80. Lebensjahr erreicht haben, eine durchschnittliche weitere Lebenserwartung von 9,49 Jahren und Frauen, die das 90. Lebensjahr erreicht haben, von 4,16 Jahren (70).

Medikamenteneinnahme

Die hohe Prävalenz von Polypharmazie im untersuchten Kollektiv spiegelt eine bekannte Herausforderung in der geriatrischen Onkologie wider. Polypharmazie ist häufig das Ergebnis von Multimorbidität, die mit zunehmendem Alter der Patientinnen häufiger auftritt. Die Auswertung der Daten dieser Arbeit ergab, dass nahezu alle Patientinnen (95,6%) mindestens ein Medikament (Spannweite 1-20) einnahmen. Im Median wurden 5 unterschiedliche Medikamente eingenommen. In der Literatur finden sich bereits mehrere Studien, die sich mit der Prävalenz der Polypharmazie bei älteren Tumorpatienten befassen haben. Dabei wurde die Definition von Polypharmazie unterschiedlich gehandhabt. Die regelmäßige Einnahme von mindestens fünf (71, 72) oder sechs (73) Medikamenten wird in der Literatur häufig als Definition für Polypharmazie verwendet. Die Einnahme multipler Pharmaka ist mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und potenzielle Interaktionen verbunden. Zudem wurde festgestellt, dass bei hoher täglicher Medikamentenanzahl die Einnahme der Medikamente häufig nicht korrekt erfolgt (74), möglicherweise auch aufgrund komplexer Einnahmeschemata. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Patienten-Compliance mit einer steigenden täglichen Medikamentenanzahl negativ assoziiert ist (75).

Auch wiesen Untersuchungen darauf hin, dass Polypharmazie bei älteren Tumorpatienten mit einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten, potenziell unangemessenem Medikamentengebrauch, einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-Status) sowie einer verringerten Funktionalität assoziiert ist (76). Diese Faktoren können möglicherweise das Risiko für Stürze, kognitive Beeinträchtigungen und Delirien erhöhen, was letztendlich die Tumorthherapie beeinträchtigen kann. Behandlungsverzögerungen oder Therapieabbrüche sind mögliche Konsequenzen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen jedoch im Widerspruch zu dieser Vermutung. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingenommenen Medikamente und der Anzahl der Leitlinienabweichungen nachgewiesen werden ($p = 0,322$). Dies deutet darauf hin, dass Polypharmazie allein nicht zwangsläufig die Leitlinientreue in der Therapie beeinflusst. Gleichzeitig kann von der Anzahl der

Leitlinienabweichungen keine umfassende Auswirkung der Polypharmazie auf die Tumorthherapie abgeleitet werden. Hierfür wären andere Parameter, wie Therapieerfolge, Lebensqualität und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, zu berücksichtigen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingenommenen Medikamente und dem Gesamtüberleben konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden ($p = 0,037$). Dieses Ergebnis muss jedoch in Kontext der Begleiterkrankungen und des Alters der Patientinnen interpretiert werden. Eine vermehrte Einnahme von Medikamenten ist in der Regel auch mit dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen assoziiert, die maßgeblich das Gesamtüberleben beeinflussen. Zudem war die Gruppe der Frauen, die keine Medikamente einnahmen, ausschließlich im Alter von 80 bis 89 Jahren. Bei den Patientinnen mit sechs oder mehr Medikamenten wurde eine größere Altersstreuung verzeichnet, jedoch war der Anteil älterer Frauen in dieser Gruppe vergleichsweise höher. Da ein höheres Alter mit einem reduzierten Gesamtüberleben und einem steigenden allgemeinen Sterberisiko assoziiert ist, kann dies die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen. Frühere Studien haben gezeigt, dass auch nach Adjustierung für verschiedene demografische Faktoren und Komorbiditäten die Polypharmazie mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert bleibt (73).


Bei onkologischen Patientinnen sollte die Optimierung der Polypharmazie angestrebt werden, um die Sicherheit der Behandlung zu erhöhen. Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Geriatern und Allgemeinmedizinern unerlässlich. Die regelmäßige Überprüfung der Sinnhaftigkeit, Dosierung und potenzieller Wechselwirkungen der verordneten Medikamente kann entscheidend dazu beitragen, unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren und die Therapieadhärenz der Patientinnen zu verbessern.

Den Patientenakten war nicht zu entnehmen, ob die Patientinnen zu einem früheren Zeitpunkt eine postmenopausale Hormonersatztherapie eingenommen hatten. Somit ist es nicht möglich, im untersuchten Kollektiv einen Zusammenhang zwischen einer Hormoneinnahme und der Entstehung eines Mammakarzinoms zu analysieren. In früheren Studien konnte eine Assoziation nachgewiesen werden (77).

4.3.3. Therapieempfehlungen im älteren Kollektiv

Ältere Patientinnen sind in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert, da die strikten Ein- und Ausschlusskriterien, die für die Teilnahme an solchen Studien definiert werden, oft nicht auf die komplexen Gesundheitsprofile dieser Patientengruppe zugeschnitten sind. Dabei spielen gerade die bei älteren Patientinnen häufig anzutreffenden Komorbiditäten im klinischen Alltag eine entscheidende Rolle und stellen behandelnde Ärztinnen und Ärzte vor besondere Herausforderungen. Insbesondere im Kontext onkologischer Therapien zeigt sich eine große Variation der Verträglichkeit der Behandlung. Das chronologische Alter alleine ist in der Regel nicht geeignet, um eine Aussage über die Verfassung eines Menschen zu treffen, daher ist die Berücksichtigung weiterer Merkmale und Faktoren erforderlich.

Bereits im Jahr 2005 gab die International Society of Geriatric Oncology (SIOG) die Empfehlung zur Durchführung eines geriatrischen Assessments heraus. Dieses Verfahren bietet die Möglichkeit, Beeinträchtigungen zu identifizieren, die in der routinemäßigen Anamnese oder körperlichen Untersuchung, übersehen werden (40, 78). Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) gab im Jahr 2023 eine aktualisierte Empfehlung heraus (79). Ein geriatrisches Assessment soll demnach bei allen onkologischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren erfolgen, die eine systemische Therapie mit potenziellem Risiko für Nebenwirkungen erhalten. Dieses Assessment sollte eine umfassende Bewertung der körperlichen und kognitiven Funktionen, der emotionalen Gesundheit, der Komorbiditäten, der Polypharmazie, der Ernährung sowie der sozialen Unterstützung umfassen. In Deutschland verweist die Leitlinie der AGO Kommission Mamma ebenfalls auf die Bedeutung eines multidisziplinären Ansatzes zur Erfassung prädiktiver Faktoren für Morbidität und Mortalität (4, 58). Hierbei sollen die physische, mentale und psychosoziale Gesundheit, Basisaktivitäten des täglichen Lebens, Lebensumstände, das soziale Netz sowie die Verfügbarkeit von Hilfsdienstleistern berücksichtigt werden. Zu den empfohlenen Instrumenten zählen der Charlson Comorbidity Index, die 12 Prognosefaktoren zur Abschätzung des 4-Jahre-Sterberisikos, sowie kurze Screeningtests zur qualitativen Beurteilung wie z.B. die I-ADL (The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale) und das G-8-Screening tool (Abb. 13).



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.


Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Geriatric Assessment

Links to current frailty indices:



- **Ability to tolerate treatment varies greatly („functional reserve“)**
- **Comprehensive geriatric assessment describes a multidisciplinary evaluation of independent predictors of morbidity & mortality for older individuals (CGA)**
 - Physical, mental, and psycho-social health
 - Basic activities of daily living (dressing, bathing, meal preparation, medication management, etc.)
 - Living arrangements, social network, access to support services
- **General assessment tools:**
 - Charlson Comorbidity Index (CCI, widely used; good predictor over a 10-year period)
 - 12 prognostic indicators to estimate 4-year mortality risk
 - Short screening tests (more qualitative evaluation)
 - IADL (IADL = The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale with 8 domains of function, that are measured)
 - G8 (Age plus Malnutrition Assessment, MNA)
 - Geriatric Prognostic Index (GPI), 3 parameters in oncological patients (food intake in the last 3 months, > 3 prescribed drugs, mobility and autonomy)
 - Timed-up-and-go-test
 - Frailty Index (FI), Carolina Frailty Index (CFI)

Abbildung 13. Aktuelle Empfehlungen der AGO Kommission Mamma zum geriatrischen Assessment (58)

Ein derart ausführliches geriatrisches Assessment ist in der klinischen Routine oft schwer umsetzbar. Vielmehr wird durch Ärztinnen und Ärzte eine Einschätzung vorgenommen, die gegebenenfalls durch subjektive Auffassungen geprägt ist. Ebenso fließen Angaben von Patientinnen und Angehörigen mit in die Beurteilung ein, die eine Objektivierung erschweren. Darüber hinaus kann bei der Behandlung älterer Patientinnen und Patienten eine gewisse Voreingenommenheit bestehen. Neal et al. untersuchten, ob Patientinnen aufgrund ihres Lebensalters Vorurteile und Diskriminierungen durch medizinisches Personal erfahren (80). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass älteren Patientinnen seltener die Durchführung einer Operation empfohlen wird, obwohl diese als Therapie der Wahl gilt und Befunde sowie der Gesundheitszustand der Patientinnen mit denen jüngerer Frauen vergleichbar waren. Bei medizinischem Fachpersonal herrscht dabei häufig die Annahme, dass ältere Frauen ein unzureichendes Verständnis für ihre Erkrankung hätten. Darüber hinaus wird älteren Patientinnen oft zugeschrieben, sie seien ängstlicher, weniger bereit und weniger in der Lage, sich an Entscheidungsprozessen zu beteiligen oder mit einer ungünstigen Behandlungsprognose umzugehen. Andererseits zeigt die Praxis, dass auch ältere Patientinnen bereit sind, die mit einer Krebsbehandlung verbundenen Nebenwirkungen zu akzeptieren, wenn dies ihre Überlebenschancen erhöht.

Anstelle eines geriatrischen Assessments wird häufig der Eastern Cooperative Oncology Group (**ECOG**)-Performance-Status genutzt, um den Allgemeinzustand von Patientinnen zu bewerten. Dieser Score stellt einen wichtigen Faktor für die Prognose einer bösartigen Erkrankung dar und beschreibt den Zustand des Patienten bezüglich funktioneller Einschränkungen im täglichen Leben sowie der Pflegebedürftigkeit. Der Vorteil dieses Instruments liegt in der einfachen Erfassbarkeit in der klinischen Versorgung. Allerdings ist die Aussagekraft im Vergleich zu einem geriatrischen Assessment weniger detailliert. Die Ergebnisse dieser Studie konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem steigenden Lebensalter und einem höheren ECOG-Status zeigen. Diese Auswertung verdeutlicht, dass vor allem Patientinnen im Alter von ≥ 90 Jahren tendenziell stärkere Einschränkungen aufweisen, was wiederum mit einer Abnahme der Lebensqualität einher gehen kann. Gleichzeitig war innerhalb jeder Altersgruppe jeder ECOG-Status vertreten. Dieses Resultat bekräftigt die These, dass das chronologische Alter alleine kein verlässlicher Prädiktor ist.

Die Mehrheit der Patientinnen (77,1%) wies einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf, was auf einen insgesamt guten Allgemeinzustand hinweist. Dieses Ergebnis wird durch die im Rahmen der chirurgischen Therapie erhobenen ASA-Status-Daten unterstützt: 45,5% der operierten Patientinnen wurden in die Kategorie 1 oder 2 eingeordnet, während 54,5% den Kategorien 3 oder 4 zugeordnet wurden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei nahezu der Hälfte der Patientinnen, die einer operativen Therapie unterzogen wurden, ein guter Allgemeinzustand bestand. Diese verwendeten Scores erlauben eine grobe Einordnung und Aussage über den Allgemeinzustand der Patientinnen, können jedoch kein ausführliches geriatrisches Assessment ersetzen. Dieses ermöglicht eine objektive Einschätzung und kann somit die Erstellung eines optimalen Therapieplans unterstützen. Diese Schlussfolgerung wird auch durch das Review von Hamaker et al. gestützt: Bei onkologischen Patienten, die vorab ein geriatrisches Assessment durchlaufen haben, konnte eine verringerte Komplikations- und Toxizitätsrate beobachtet werden (81). Auch konnte ein planmäßiger Abschluss der Behandlung häufiger beobachtet werden, zudem wurde ein positiver Einfluss auf die körperliche Funktion und Lebensqualität verzeichnet. Auch Mohile et al. konnten nachweisen, dass durch ein geriatrisches Assessment schwerwiegende toxische Effekte in der Tumorbehandlung reduziert werden können (82).

Die aufgezeigten Zusammenhänge unterstreichen die Bedeutung einer detaillierten Analyse des individuellen Patientenzustands. Dabei sollten nicht nur körperliche Fähigkeiten, sondern auch mögliche kognitive Einschränkungen berücksichtigt werden. Insbesondere bei älteren Patientinnen könnten altersbedingte Beeinträchtigungen auftreten, die das Verstehen von Informationen zur Behandlung und die Entscheidungsfindung hinsichtlich ihrer Versorgung erschweren. Daher ist es essenziell, solche Hürden frühzeitig zu erkennen und bei Bedarf gezielte Unterstützung anzubieten. Eine umfassende Information der Patientin sowie ein partizipatives Vorgehen im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung sind hierbei von zentraler Bedeutung.

4.2.6. Durchgeführte Therapie

Die **operative Tumorentfernung** in Form einer brusterhaltenden Operation oder einer Mastektomie ist ein zentraler Bestandteil der Brustkrebstherapie. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Therapieempfehlung sowie der Durchführung. Mit steigendem Alter wurde eine operative Therapie seltener angeboten ($p < 0,001$) und auch seltener von Patientenseite angenommen ($p = 0,005$). Diese Beobachtungen werfen wichtige Fragen zur Umsetzung leitliniengerechter Therapien bei älteren Patientinnen auf. Eine mögliche Erklärung für die Zurückhaltung gegenüber operativen Eingriffen sowohl auf ärztlicher Seite als auch auf Seiten der Patientinnen könnte das Vorliegen eines erhöhten perioperativen Risikos sowie Komorbiditäten und eine reduzierte Lebenserwartung sein. Allerdings belegte eine aktuelle Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) den deutlichen Nutzen einer operativen Therapie gefolgt von einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie bei Frauen über 70 Jahren (83). Die Studie zeigte, dass die Rate an Progressionen und Rezidiven bei alleiniger endokriner Therapie signifikant höher war (50%) als bei der operativen Therapie mit anschließender endokriner Therapie (10%). Auch das Risiko einer Fernmetastasierung war im operativen Arm niedriger, wobei sich dieser Effekt erst nach 2-3 Jahren bemerkbar machte. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass auch ältere Patientinnen von einer operativen Therapie profitieren können, die Lebenserwartung allerdings bei der Therapieplanung berücksichtigt werden sollte. Zudem sollten die Patientinnen und ihre Angehörigen bei der Entscheidungsfindung über die Unterschiede in der Progressions- und Rezidivrate aufgeklärt werden.

Von den Patientinnen, die operiert wurden, erhielten 53,1% eine Mastektomie und 46,9% eine brusterhaltende Operation. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und Wahl der Operationsmethode konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch bestand ein numerischer Unterschied ($p = 0,544$). Im Vergleich zu den Daten des Jahresberichts der zertifizierten Brustzentren von 2018, in dem für den Zeitraum von 2012 bis 2016 in Deutschland bei 27-29% aller Brustkrebspatientinnen eine Mastektomie durchgeführt wurde (84), zeigt sich im untersuchten Kollektiv ein deutlich höherer Anteil an Mastektomien. Die Indikationen für eine Mastektomie umfassen tumorbedingte Faktoren wie ein ungünstiges Größenverhältnis von Tumor zu Brust, Multizentrität, persistierende befallene Resektionsränder und inflammatorisches Mammakarzinom. Weitere Gründe können eine nachgewiesene genetische Mutation sowie bestehende Kontraindikation für eine adjuvante Strahlentherapie sein. Diese Faktoren waren jedoch im untersuchten Kollektiv nur in einem kleinen Anteil der Fälle ausschlaggebend. Ein wesentliches Kriterium für die Wahl der Mastektomie war der Wunsch der Patientinnen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass der Erhalt der weiblichen Brust in einem höheren Lebensalter für viele Patientinnen weniger Bedeutung hat. Darüber hinaus wurde in keinem Fall eine Rekonstruktion der Brust durchgeführt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass eine Rekonstruktion ein erhöhtes Operations- und Narkoserisiko mit sich bringt, welches in dieser Altersgruppe besonders berücksichtigt werden muss. Die Patientinnen dieser Altersgruppe wuchsen in einer Zeit auf, in der die medizinischen und chirurgischen Möglichkeiten noch nicht so weit fortgeschritten waren wie heute und die Mastektomie als Standardverfahren galt. Diese Erfahrungen könnten die Wahrnehmung und Präferenz der Frauen für eine Mastektomie beeinflusst haben. Zusätzlich assoziieren viele Patientinnen eine radikale Operation mit einer besseren Kontrolle der Erkrankung und einem geringeren Risiko für Rezidive. Diese Überlegungen unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung über die Gleichwertigkeit der Überlebensraten zwischen der brusterhaltenden Operation mit adjuvanter Bestrahlung und der Mastektomie sowie über die aktuellen Standards der Nachsorge und Therapie. Auch der Anteil an männlichen Patienten im untersuchten Kollektiv hatte Einfluss auf die Anzahl der durchgeführten Mastektomien. Aufgrund der häufig ungünstigen Brust-/Tumor-Relation wird bei männlichen Patienten in aller Regel zu einer Mastektomie geraten. Auch bei Frauen spielt das Tumolvolumen im Verhältnis zum Brustvolumen eine entscheidende Rolle bei der Indikationsstellung. Wissenschaftliche Literatur deutet darauf hin, dass Frauen im höheren

Lebensalter häufiger mit größeren Tumoren diagnostiziert werden (35, 60, 61). In Übereinstimmung mit diesen Aussagen konnte Derks et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl durchgeführter Mastektomien und dem zunehmenden Lebensalter nachweisen (45). Die Ergebnisse zeigen, dass die Wahl der Therapie nicht allein durch medizinische Indikationen, sondern auch durch individuelle Präferenzen und demografische Faktoren beeinflusst wird.

Gemäß der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegenden Leitlinie war bei 51,5% der Patientinnen des untersuchten Kollektivs eine **Chemotherapie** indiziert. Das Tumorboard sprach jedoch nur 35,3% dieser Patientinnen eine entsprechende Empfehlung aus. Dabei zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zum Alter der Patientinnen. Besonders auffällig sind die Ergebnisse in der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen: Obwohl bei 76% dieser Patientinnen laut Leitlinie eine Indikation zur Chemotherapie bestand, erhielten lediglich 10,5% eine Empfehlung durch das Tumorboard – eine tatsächliche Initiierung der Therapie erfolgte bei keiner Patientin. Es ist anzunehmen, dass bei einer deutlich höheren Anzahl an Patientinnen eine leitliniengerechte Chemotherapie indiziert gewesen wäre, wenn beispielsweise der Nodalstatus konsequent erhoben worden wären. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Empfehlungen für eine Chemotherapie sowohl seitens des Tumorboards zurückhaltend ausgesprochen werden als auch seitens der Patientinnen diese Therapieoption häufig nicht wahrgenommen wird. Gründe dafür können die Sorge vor einer schlechten Verträglichkeit und den damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität sein.

In der Tat konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen im höheren Lebensalter häufiger unter Beeinträchtigungen einer Chemotherapie leiden (85). Dies ist vor allem auf die altersbedingte Abnahme der Organfunktion zurückzuführen. Die Verträglichkeit einer Chemotherapie bei älteren Menschen ist jedoch individuell und hängt von vielen Faktoren ab. Verschiedene Studien identifizierten Prädiktoren für Toxizität bei älteren Mammakarzinompatientinnen (86). Zu den wichtigsten Faktoren zählten Komorbiditäten, das chronologische Alter und geriatrische Parameter. Eine bessere Integration solcher Parameter in die Entscheidungsprozesse sowie die Durchführung eines geriatrischen Assessments könnten die Therapietoleranz und -adhärenz verbessern.

Auch im untersuchten Kollektiv berichtete mehr als die Hälfte der Patientinnen von Komplikationen im Verlauf der Therapie. Dies führte dazu, dass ein vergleichbar hoher Anteil die Chemotherapie vorzeitig abbrach. Diese Beobachtungen unterstreichen die besondere Problematik in dieser Patientengruppe. Gleichzeitig konnten mehrere Studien zeigen, dass auch Frauen im fortgeschrittenen Alter, vor allem mit einem triple-negativen oder HER2-positiven Mammakarzinom, von einer leitliniengerechten Chemotherapie und HER2-zielgerichteter Therapie profitieren können. Dabei wurden signifikante Unterschiede sowohl im rezidivfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben beobachtet (38, 87). Vor dem Hintergrund, dass die Mehrheit der älteren Patientinnen mit frühem Mammakarzinom an Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren leidet, die primär mit einer endokrinen Therapie behandelt werden, empfehlen Schmidt et al. eine zusätzliche Chemotherapie sorgfältig abzuwägen (88). Ein genereller Verzicht auf eine Chemotherapie wird jedoch nicht empfohlen, sondern sollte individuell unter Berücksichtigung der klinischen Indikation und der Patientinnenpräferenzen geprüft werden.

Im Vergleich dazu zeigte sich bei der **endokrinen Therapie**, dass deutlich häufiger die Empfehlung zur Therapie ausgesprochen wurde, die von den Patientinnen auch angenommen wurde. Besonders in der Gruppe der ≥ 90 -Jährigen begannen alle Patientinnen, denen eine endokrine Therapie empfohlen wurde, diese auch tatsächlich. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass nicht das Alter per se der Grund für eine Ablehnung der Therapie durch die Patientinnen ist, sondern vielmehr die erwarteten Toxizitäten und Nebenwirkungen. Obwohl auch die endokrine Therapie mit unerwünschten Nebenwirkungen einher gehen kann, werden diese von den Patientinnen in der Regel als besser tolerierbar empfunden als durch Chemotherapie verursachte Toxizität. Darüber hinaus stellt die Einnahme der endokrinen Therapie für ältere Patientinnen eine praktikable Behandlungsoption dar, da sie im Gegensatz zur regelmäßigen Chemotherapie in einer Klinik oder Praxis eigenständig zu Hause durchgeführt werden kann. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass die Überprüfung der tatsächlichen Einnahme der endokrinen Therapie sowie die Dokumentation von Therapieabbrüchen oder Anpassungen aufgrund von Nebenwirkungen erschwert ist. Da die Therapie üblicherweise ambulant durchgeführt wird, erfolgen Rückmeldungen zu Problemen seltener. Es ist anzunehmen, dass die Dunkelziffer der Therapieabbrüche möglicherweise höher ist als in den Studien berichtet. Studien ergaben, dass die Adhärenzrate, definiert als

die Einnahme der korrekten Dosierung in der vorgeschriebenen Häufigkeit, zwischen 41% und 72% lag, während die Non-Persistenz, also der vorzeitige Abbruch der Therapie, Werte zwischen 31% und 73% erreichte (89). Dabei wurde unter anderem ein sehr hohes Lebensalter als negativ assoziierter Faktor identifiziert, der mit einer geringeren Therapietreue einherging.

Älteren Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren bei denen eine Operation oder Chemotherapie nicht gewünscht oder möglich ist, wird eine primäre endokrine Therapie angeboten, dabei ist es wichtig, Patientinnen darüber aufzuklären, dass die Studienlage zeigt, dass eine alleinige endokrine Therapie mit einer geringeren krankheitsspezifischen Überlebensrate assoziiert ist, verglichen mit der Durchführung einer multimodalen Therapie (44, 83). Die Dauer der endokrinen adjuvanten Therapie in der Postmenopause beträgt in der Regel 5 bis 8 Jahre, und kann somit über der verbleibenden Lebenserwartung liegen. Dabei spielt wie bereits erwähnt der Faktor Polypharmazie in dieser Patientengruppe eine zentrale Rolle, da diese sowohl die Patienten-Compliance als auch die Therapieadhärenz negativ beeinträchtigen kann, genauso wie mögliche unerwünschte Nebenwirkungen.

Die Radiotherapie stellt eine weitere Säule in der multimodalen Therapie des Mammakarzinoms dar. Im dem untersuchten Patientinnenkollektiv wäre gemäß der geltenden Leitlinie bei 71,9% der Patientinnen eine lokoregionäre Radiotherapie indiziert gewesen. Von diesen Patientinnen erhielten 78,2% eine entsprechende Empfehlung durch das Tumorboard, und 62,2% der empfohlenen Fälle begannen schließlich die Bestrahlung. Eine signifikante Korrelation zwischen den Tumorboardempfehlungen sowie der tatsächlich begonnenen Therapie und dem Alter der Patientinnen konnte festgestellt werden.

Da ein großer Anteil der Patientinnen eine Mastektomie erhielt, war der Anteil der Frauen, die leitliniengerecht postoperativ eine Radiatio benötigten, entsprechend reduziert, da diese Eingriffe oft als definitive Therapie ausreichen. Nach brusterhaltender Operation erhielten nur 64,4% eine adjuvante Bestrahlung. Matuschek et al. konnten zeigen, dass die Rezidivrate nach einer brusterhaltenden Operation ohne adjuvante Strahlentherapie zwar signifikant erhöht ist, dies jedoch in der Regel keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat

(90). Ebenso wiesen Whelan et al. nach, dass bei Patientinnen ab einem Alter von 55 Jahren mit T1, N0, G1 oder G2 Tumoren die alleinige endokrine Therapie nach einer brusterhaltenden Operation zu einer niedrigeren Inzidenz lokaler Rezidive führt, selbst ohne zusätzliche Strahlentherapie (91). Entsprechend dieser Studien sieht die Leitlinie der AGO Kommission Mamma in ausgewählten Fällen die Möglichkeit eines Verzichts auf eine adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation vor (92). Dies gilt für Patientinnen mit einem pT1, pN0, R0 ER/PR positiven, HER2-negativen Mammakarzinom, die eine endokrine adjuvante Therapie erhalten und deren Lebenserwartung weniger als zehn Jahre beträgt. Angesichts dieser Empfehlungen erscheint der Verzicht auf eine adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation bei einem Großteil der eingeschlossenen Patientinnen als gerechtfertigt.

Die möglichen Gründe für die Ablehnung einer Radiotherapie decken sich mit den Gründen für die Ablehnung anderer Therapieformen wie der systemischen oder operativen Therapie. Ein besonderer Faktor, der speziell bei der Radiotherapie von Bedeutung war, betraf Patientinnen, die aufgrund altersbedingter Rückenbeschwerden nicht in der Lage waren, während der Behandlung längere Zeit zu liegen.

4.3.4. Leitlinienadhärenz und deren Auswirkung

Im Rahmen der Therapie des Mammakarzinoms wird häufig von Übertherapie gesprochen und die Möglichkeit der Deeskalation thematisiert. Allerdings zeigt sich bei den betagten Patientinnen eine andere Problematik. In diesem Kontext wird häufig eine mögliche Untertherapie und eine nicht leitlinienkonforme Behandlung diskutiert. Eine Studie aus dem Jahr 2003 belegte diese Annahme (93). In dieser Untersuchung wurden 53% der Brustkrebspatientinnen inadäquat therapiert, was eine reduzierte Überlebenszeit zur Folge hatte, während in der Vergleichsgruppe mit jüngeren Frauen 91% leitliniengerecht therapiert wurden. Bouchary et al. empfahlen, die Behandlung an den Gesundheitszustand der Patientin anzupassen und gleichzeitig die Therapie mit den besten Heilungschancen zu wählen. Auch die Studie von Van Leeuwen et al. konnte ähnliche Ergebnisse verzeichnen (44). 57% der Frauen über 80 Jahre wurden nicht leitliniengerecht behandelt, was mit schlechteren Ergebnissen hinsichtlich der Überlebensrate und mit einer höheren Rezidivrate assoziiert war. Auch eine Korrelation zum Lebensalter wurde verzeichnet, so wurden Frauen mit

steigendem Lebensalter seltener leitliniengerecht behandelt und erhielten häufiger eine unimodale Therapie, anstelle einer multimodalen Behandlung.

Seit der Publikation dieser Studien wurden bedeutende Fortschritte in der Therapie der älteren Patientin gemacht. Sowohl die S3-Leitlinie als auch die AGO Kommission Mamma haben explizite Therapieempfehlungen entwickelt, die gezielt auf die Bedürfnisse dieser Altersgruppe ausgerichtet sind.

Die vorliegende Arbeit liefert wichtige Erkenntnisse zur Bedeutung einer leitliniengerechten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom auch im fortgeschrittenen Lebensalter. Bei konsequenter leitliniengerechter Behandlung lag das mediane Gesamtüberleben bei 61,84 Monaten, während dieses bei drei Leitlinienabweichungen auf 36,31 Monate reduziert war. Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen keiner und einer Leitlinienabweichung belief sich lediglich auf 6,15 Monate. Sobald jedoch zwei Abweichungen vorlagen, wurde ein Unterschied von 20,83 Monaten verzeichnet. Die Ergebnisse bei vier Leitlinienabweichungen, bei denen die mediane Überlebenszeit nahezu an jener der leitliniengerechten Therapie lag, müssen kritisch betrachtet werden. Diese Gruppe umfasste lediglich acht von insgesamt 316 Patientinnen, was die Aussagekraft erheblich einschränkt. Die geringe Fallzahl erhöht das Risiko für Verzerrungen.

Wie beschrieben, zeigte eine leitliniengerechte Behandlung der Patientinnen in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem medianen Gesamtüberleben ($p = 0,033$). Dieses Ergebnis deutet zunächst auf den potenziellen Nutzen einer leitliniengerechten Therapie hin. In der multivariaten Analyse, die zusätzlich Alter, ECOG-Status, BMI und die Anzahl eingenommener Medikamente berücksichtigte, wurde eine Signifikanz jedoch verfehlt. Dies deutet darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen einer leitliniengerechten Therapie und dem Überleben möglicherweise nicht allein auf die leitliniengerechte Therapie selbst zurückzuführen ist, sondern ein multifaktorieller Prozess ist. Stattdessen könnten andere Faktoren, wie der Allgemeinzustand oder Komorbiditäten der Patientinnen, eine entscheidende Rolle spielen.

In der multivariaten Analyse erwies sich der ECOG-Status als der stärkste Prädiktor. Ein höherer ECOG-Status ist mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert. Der ECOG-Status ist als Ausdruck der Leistungsfähigkeit der Patientinnen ein entscheidender Einflussfaktor, der sowohl die Wahrscheinlichkeit einer leitliniengerechten Behandlung als auch die Überlebenszeit direkt beeinflussen kann. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse gestützt, da Frauen mit einem ECOG-Status 0-1 signifikant häufiger leitliniengerecht behandelt wurden, als Frauen mit einem ECOG-Status ≥ 2 ($p = 0,001$).

Auch das Alter erwies sich in der multivariaten Analyse als nicht signifikant. Gleichzeitig korreliert es signifikant mit dem medianen Gesamtüberleben ($p < 0,0001$) und der Anzahl an Leitlinienabweichungen ($p = 0,0001$). Demnach hatten jüngere Frauen insgesamt eine günstigere Prognose, was in der univariaten Analyse möglicherweise fälschlicherweise der leitliniengerechten Therapie zugeschrieben wurde. Darüber hinaus könnten auch der BMI und die Anzahl der eingenommenen Medikamente einen indirekten Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Beide Faktoren stehen potenziell in Verbindung mit Komorbiditäten, die die Umsetzung und Wirksamkeit einer leitliniengerechten Therapie einschränken könnten.

Die Ergebnisse unterstreichen, dass die Wahl einer leitliniengerechten Therapie nicht entscheidend für das Gesamtüberleben ist. Vielmehr sollten sie im Kontext anderer Einflussfaktoren wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten betrachtet werden.

Die Beobachtung, dass der ECOG-Status signifikant mit der Anzahl der Leitlinienabweichungen korreliert, verdeutlicht den starken Einfluss des Allgemeinzustands der Patientinnen auf die Wahl der Therapie. Die mit einem höheren ECOG-Status einhergehenden körperlichen Einschränkungen und Komorbiditäten können dazu führen, dass Behandler von der Leitlinie abweichen, da bestimmte Therapien als zu belastend oder mit einem höheren Risiko für Nebenwirkungen verbunden eingeschätzt werden. An dieser Stelle ist auch zu diskutieren welchen Einfluss dabei die subjektive Einschätzung des behandelnden Arztes hat. Diese könnte ebenfalls zu den beobachteten Abweichungen beitragen. Außerdem könnte ein höherer ECOG-Status, der oft mit einer eingeschränkten Lebenserwartung assoziiert ist, dazu beitragen, dass leitliniengerechte Therapien als nicht mehr sinnvoll erachtet werden. In diesen Fällen wird ein Vorgehen gewählt, bei dem die Lebensqualität verbessert wird und

unnötige Belastungen vermieden. Die Abweichungen von der Leitlinie sind in einem differenzierten Kontext zu bewerten. Sie bedeuten nicht automatisch, dass Patientinnen mit einem höheren ECOG-Status eine suboptimale Behandlung erhalten. Vielmehr wird die Therapie an die Bedürfnisse und Prognose der Patientin angepasst.

Die Tatsache, dass nahezu die Hälfte (49,8%) der eingeschlossenen Patientinnen mindestens eine onkologische Behandlung ablehnte, in der Altersgruppe der ≥ 90 -Jährigen sogar 62,5%, unterstreicht die Besonderheit des vorliegenden Patientenkollektivs. Dieses Verhalten zeigt deutliche Unterschiede im Vergleich zu jüngeren Frauen, die in der Regel einen ausgeprägten Therapiewunsch äußern. Jüngere Patientinnen sind häufig bereit, auch belastende Therapien mit erheblichen Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, um ihre Tumorerkrankung zu bekämpfen. Auch im palliativen Setting zeigen jüngere Frauen häufiger den Wunsch nach Maßnahmen, die lediglich eine moderate Lebensverlängerung versprechen.

Ein weiterer relevanter Faktor, der die Inanspruchnahme onkologischer Therapien beeinflusst, ist das häusliche Umfeld der Patientinnen. So lebten 12,9% der Frauen in Pflegeheimen oder betreutem Wohnen, was den Zugang zu leitliniengerechten Therapien erheblich erschweren kann. Diese Patientinnen sind oftmals auf Unterstützung angewiesen, die aufgrund von Pflegekräftemangels oder struktureller Versorgungsprobleme nicht ausreichend gewährleistet werden kann. Hamakert et al. zeigten, dass ein erheblicher Anteil (33%) an Pflegeheimbewohnerinnen mit Verdacht auf (rezidivierenden) Brustkrebs nicht zur weiteren Diagnostik überwiesen wird, was die adäquate Versorgung dieser vulnerablen Patientengruppe zusätzlich beeinträchtigt (94). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass neben medizinischen und onkologischen Faktoren auch soziale, organisatorische und strukturelle Aspekte eine Rolle in der Therapieentscheidung älterer Patientinnen spielen und sich auf die Umsetzung leitliniengerechter Behandlungsstrategien auswirken. Um die Versorgung zu optimieren, sollten Maßnahmen ergriffen werden. Zum Beispiel kann eine mobile onkologische Versorgung initiiert und das Pflegepersonal entsprechend geschult werden.

Des Weiteren konnte eine deutliche Korrelation zwischen dem Rezeptorstatus und der Anzahl der Leitlinienabweichungen festgestellt werden ($p < 0,0001$). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der molekulare Subtyp des Mammakarzinoms eine zentrale Rolle bei der

Therapieplanung und -durchführung spielt und maßgeblich beeinflusst, wie häufig von der Leitlinie abgewichen wird. Hormonrezeptor-positive und HER2-negative Tumoren gelten als gemeinhin gut behandelbar. In vielen Fällen reicht ein primär operatives Vorgehen aus, ergänzt durch eine postoperative Bestrahlung und antihormonelle Therapie. Diese Therapieoptionen sind in der Regel gut verträglich und stellen für die Patientinnen eine vergleichsweise geringe Belastung dar. Dies spiegelt sich auch in der Leitlinienadhärenz wider: In 37,9% der Fälle wurde eine leitliniengerechte Therapie durchgeführt. Dieser Anteil ist deutlich höher als bei den verglichenen Subtypen.

Bei HER2-positiven und triple-negativen Tumoren stellt sich die Situation anders dar. Diese Subtypen erfordern eine systemische Therapie, wobei Antikörpertherapien und Chemotherapien zum Einsatz kommen. Diese Behandlungen sind jedoch häufig mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten verbunden. Zudem werden sie in der Regel intravenös verabreicht, was regelmäßige Vorstellungen in einer Klinik oder onkologischen Praxis erforderlich macht. Dies stellt für ältere Patientinnen eine Belastung dar, die oft zur Ablehnung solcher Therapien führt. Die Auswertungen zeigen, dass lediglich 12,8% der HER2-positiven und 6,7% der triple-negativen Tumoren gemäß der Leitlinie behandelt wurden. Es ist anzunehmen, dass sowohl die individuelle Risikoabschätzung der Ärzte als auch der Wunsch der Patientinnen einen Einfluss hat.

4.3. Ausblick

Die Therapie älterer Patientinnen stellt eine besondere Herausforderung dar, da altersbedingte Faktoren wie Komorbiditäten, reduzierte Organfunktionen und individuelle Präferenzen eine maßgebliche Rolle in der Therapieplanung spielen. Aufgrund des demografischen Wandels und der damit einhergehenden steigenden Fallzahlen älterer Patientinnen wird die Behandlung dieses Patientenkollektivs zunehmend zu einem relevanten Thema. Zukünftig sollten mehr prospektive Studien durchgeführt werden, die gezielt ältere Patientinnen einschließen und spezifische Fragestellungen zu dieser Altersgruppe thematisieren. Zudem wäre es sinnvoll, primäre Endpunkte in klinischen Studien, wie das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben, um Faktoren wie Lebensqualität und Selbstständigkeit zu erweitern. Diese könnten besser aufzeigen, welche Therapien betagten Patientinnen tatsächlich zugutekommen.

Wichtige Stellschrauben der Therapie sind die Reduktion der Anzahl an Medikamenten, die Verringerung der Intensität der Chemotherapie oder Strahlentherapie, Dosisanpassungen und in bestimmten Fällen auch der Verzicht auf eine oder mehrere Therapieoptionen. Darüber hinaus sollte die Durchführung geriatrischer Assessments in die Behandlungsplanung integriert werden, um die individuellen Ressourcen der Patientinnen besser zu berücksichtigen. Auch eine gute Kommunikation zwischen Ärzten, Patientinnen und Angehörigen kann die gemeinsame Entscheidungsfindung unterstützen.

Letztlich sollte die Therapieentscheidung auf einer ausgewogenen Abwägung zwischen Leitlinienempfehlung, der individuellen Patientensituation und dem Patientenwunsch basieren.

5. Zusammenfassung

Einleitung

Brustkrebs stellt weltweit die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen dar. In Deutschland liegt das mediane Alter bei Diagnose bei 63 Jahren. In klinischen Studien sind ältere Patientinnen deutlich unterrepräsentiert. Das Ziel der Studie war eine Analyse der Therapieverläufe in einem großen Kollektiv von Patientinnen im höheren Lebensalter mit primärem Mammakarzinom.

Material/Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine retrospektive Erfassung aller Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 aufgrund eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mindestens 80 Jahre alt waren. Als Datenquelle dienten die Patientenakten des Brustzentrums des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, sowie die zur Tumordokumentation erfassten Daten (Data Steward Tumordokumentation, Campus Lübeck). Die in der klinischen Routine erhobenen Parameter wurden mithilfe des Microsoft-Programms Excel erfasst und die statistische Analyse mit der Statistiksoftware SPSS durchgeführt.

Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 327 Patienten eingeschlossen, wobei sich eine Verteilung von 97,9% Frauen zu 2,1% Männern ergab. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 83 Jahre. 64,7% der Patientinnen waren 80–84 Jahre alt, 27,5% waren 85–89 Jahre alt und 7,6% waren 90 Jahre oder älter.

Die am häufigsten registrierten Komorbiditäten waren Bluthochdruck (69,1%), Adipositas (25,7%), Diabetes mellitus (19,9%), Herzinsuffizienz (8,3%) und Osteoporose (8,3%). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Komorbiditäten und dem Alter der Patientinnen festgestellt werden. Demgegenüber konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status und dem Alter der Patientinnen festgestellt werden. Ein höheres Alter war mit einem höheren ECOG-Status assoziiert ($p = 0,004$).

Nahezu alle Patientinnen (95,6%) nahmen mindestens ein Medikament ein. Im Durchschnitt wurden fünf Medikamente (Spanne 0–20) eingenommen. Bei 104 (45,6%) Patientinnen wurde die Einnahme von sechs oder mehr verschiedenen Medikamenten verzeichnet, was als Polypharmazie definiert wird.

Für die Analyse der Leitlinienadhärenz wurde die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gültige Leitlinie herangezogen. Hierbei wurden fünf Kategorien überprüft: operative Therapie, Strahlentherapie, Chemotherapie, endokrine und HER2-gerichtete Therapie. Lediglich in 32,0% der Fälle konnte eine leitliniengerechte Therapie festgestellt werden. In 26,9% der Fälle wurde eine Leitlinienabweichung verzeichnet, gefolgt von 26,9% mit zwei Abweichungen, 12,0% mit drei Abweichungen und 2,5% mit vier oder mehr Abweichungen. Ein höheres Lebensalter ($p < 0,001$), ein triple-negative oder HER2-positiver Subtyp ($p < 0,001$) sowie ein höherer ECOG-Performance-Status ($p = 0,001$) waren signifikant mit einer höheren Anzahl an Leitlinienabweichungen assoziiert. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Tumoren (39,0%) erhielten am ehesten eine leitliniengerechte Therapie, gefolgt von Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren (13,0%). Lediglich 7,0% der Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom wurden entsprechend der geltenden Leitlinie therapiert. 30,6% der erfassten Patientinnen mit einem ECOG-Status von 0 bis 1 wurden leitliniengerecht behandelt. Bei Patientinnen mit einem ECOG-Status > 2 betrug dieser Anteil 25,0%. Bei der Chemotherapie und der Anti-HER2-Therapie wurde signifikant häufiger von den Leitlinien abgewichen als bei anderen Behandlungsmodalitäten ($p < 0,001$).

Das Lebensalter, die Anzahl an Leitlinienabweichungen sowie Polypharmazie waren mit einem geringeren Überleben assoziiert. Patientinnen, die entsprechend der Leitlinien behandelt wurden, wiesen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 61,8 Monaten auf. Im Vergleich dazu belief sich die durchschnittliche Überlebenszeit bei einer oder mehr Leitlinienabweichungen auf 41,4 Monate. Die kürzeste mediane Überlebenszeit (36,3 Monate) wurde bei Patientinnen mit drei Abweichungen beobachtet.

Diskussion

Ältere Patientinnen mit Brustkrebs haben ein höheres Risiko, nicht gemäß den evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen behandelt zu werden, insbesondere in Bezug auf Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie. Komorbiditäten, Lebenserwartung und individuelle Patientenwünsche sollten die klinische Entscheidungsfindung im multidisziplinären Tumorboard leiten. Ob und wie sich Leitlinienabweichungen auf die klinischen Ergebnisse auswirken, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. (Destatis) SB. Krebs war 2019 für ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich, Pressemitteilung Nr. N 010 vom 3. Februar 2021. 2021.
3. e.V. GPdZfKudGdeKiD. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
4. Ditsch N, Wocke A, Untch M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm TN, Friedrich M, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kuhn T, Kummel S, Kolberg-Liedtke C, Loibl S, Luftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon TW, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schutz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Witzel I, Muller V, Janni W, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel).* 2022;17(4):403-20.
5. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) dDKeVDudDK. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.4). 2021.
7. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2023 [Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf].
8. Beckmann MW, Brucker C, Hanf V, Rauh C, Bani MR, Knob S, Petsch S, Schick S, Fasching PA, Hartmann A, Lux MP, Haberle L. Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients. *Onkologie.* 2011;34(7):362-7.
9. Tao L, Schwab RB, San Miguel Y, Gomez SL, Canchola AJ, Gago-Dominguez M, Komenaka IK, Murphy JD, Molinolo AA, Martinez ME. Breast Cancer Mortality in Older and Younger Patients in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(2):303-10.
10. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-26.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-44.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393(10179):1440-52.
13. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J,

- Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J, Investigators K-. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative g. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139-50.
 15. Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(4):52-7.
 16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) dDKeVDudDK. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.2). 2019.
 17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) dDKeVDudDK. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.1). 2018.
 18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) dDKeVDudDK. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.0). 2017.
 19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) dDKeVDudDK. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 3.0). 2012.
 20. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2019 [
 21. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2018 [
 22. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2017 [
 23. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2016 [Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
 24. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2015 [Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
 25. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2014 [Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
 26. Morley JE. The New Geriatric Giants. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):xi-xii.
 27. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
 28. Sieber CC. [The elderly patient--who is that?]. *Internist (Berl).* 2007;48(11):1190, 2-4.
 29. Fuchs J, Scheidt-Nave C, Gaertner B, Dapp U, von Renteln-Kruse W, Saum KU, Thorand B, Strobl R, Grill E. [Frailty in Germany: status and perspectives : Results from a workshop of the German Society for Epidemiology]. *Z Gerontol Geriatr.* 2016;49(8):734-42.
 30. Dr. Judith Fuchs DCSN, Robert Koch-Institut. Prävalenz von körperlicher Gebrechlichkeit (Frailty). Faktenblatt zu DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008 – 2011). 2016.
 31. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.

32. (Destatis) SB. Weltkrebstag: Zahl der stationären Krebsbehandlungen 2021 auf neuem Tiefstand, Pressemitteilung Nr. N 007 vom 2. Februar 2023. 2023.
33. (Destatis) SB. Zahl der wegen Brustkrebs im Krankenhaus behandelten Frauen von 2007 bis 2017 um 11,9 % zurückgegangen, Pressemitteilung Nr. 040 vom 4. Februar 2019. 2019.
34. Bagegni NA, Peterson LL. Age-related disparities in older women with breast cancer. *Adv Cancer Res.* 2020;146:23-56.
35. Lodi M, Scheer L, Reix N, Heitz D, Carin AJ, Thiebaut N, Neuberger K, Tomasetto C, Mathelin C. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):657-68.
36. Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Rivard M, Abdelaziz N, Martin G. Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3685-93.
37. Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS, Hurria A, Smith GL, Giordano SH, Buchholz TA. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4647-53.
38. Muss HB, Polley MC, Berry DA, Liu H, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, Partridge AH, Dressler LG, Cohen HJ, Kartcheske PA, Perez EA, Wolff AC, Gralow JR, Burstein HJ, Mahmood AA, Sutton LM, Magrinat G, Parker BA, Hart RD, Grenier D, Hurria A, Jatoi A, Norton L, Hudis CA, Winer EP, Carey L. Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2338-48.
39. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, Cardoso MJ, Cheung KL, de Glas NA, Trimboli RM, Korc-Grodzicki B, Soto-Perez-de-Celis E, Ponti A, Tsang J, Marotti L, Benn K, Aapro MS, Brain EGC. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* 2021;22(7):e327-e40.
40. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, Falandry C, Artz A, Brain E, Colloca G, Flamaing J, Karnakis T, Kenis C, Audisio RA, Mohile S, Repetto L, Van Leeuwen B, Milisen K, Hurria A. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2595-603.
41. de Azambuja E, Ponde N, Gelber RD. Are We RESPECTing Older Patients With Breast Cancer? *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3727-30.
42. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, Vuylsteke P, Curigliano G, Waters S, Brouwers B, Altintas S, Touati N, Cardoso F, Brain E. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):323-36.
43. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Breast cancer in elderly women (>= 80 years): variation in standard of care? *J Surg Oncol.* 2011;103(3):201-6.
44. Van Leeuwen BL, Rosenkranz KM, Feng LL, Bedrosian I, Hartmann K, Hunt KK, Kuerer HM, Ross M, Singletary SE, Babiera GV, Department of Surgical Oncology MDACC. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(3):315-20.

45. Derks MGM, Bastiaannet E, van de Water W, de Glas NA, Seynaeve C, Putter H, Nortier JWR, Rea D, Hasenburg A, Markopoulos C, Dirix LY, Portielje JEA, van de Velde CJH, Liefers GJ. Impact of age on breast cancer mortality and competing causes of death at 10 years follow-up in the adjuvant TEAM trial. *Eur J Cancer*. 2018;99:1-8.
46. Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum V, Gerken M, Bobeth C, Rossler M, Droge P, Ruhnke T, Gunster C, Kleihues-van Tol K, Schoffer O, WiZen Study G. Initial Cancer Treatment in Certified Versus Non-Certified Hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(39):647-54.
47. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. RK-I, Berlin 2019. Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe 2019.
48. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. RK-I, Berlin 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe 2017.
49. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. RK-I, Berlin 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
50. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. RK-I, Berlin 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
51. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA*. 2014;311(13):1336-47.
52. Kommission E. Fragen und Antworten: Ein neuer EU-Ansatz für Krebsscreening 2022 [Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/qanda_22_5584].
53. Bundesausschuss G. Mammographie-Screening künftig auch für Frauen von 70 bis 75 Jahren – G-BA passt Früherkennungsprogramm an [Pressemitteilung]. 2023 [Available from: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1133/>].
54. Ärzteblatt-Redaktion. Mammografie vermutlich demnächst bis zum Alter von 75 Jahren 2023 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/144480/Mammografie-vermutlich-demnaechst-bis-zum-Alter-von-75-Jahren>].
55. Strahlenschutz Bfr. Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie bei Frauen ab 70 Jahren, Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz. 2022.
56. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, Luini A, Viale G, Cassano E, Peradze N, Toesca A, Massari G, Sacchini V, Munzone E, Leonardi MC, Cattadori F, Di Micco R, Esposito E, Sgarella A, Cattaneo S, Busani M, Dessena M, Bianchi A, Cretella E, Ripoll Orts F, Mueller M, Tinterri C, Chahuan Manzur BJ, Benedetto C, Veronesi P, Group ST. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(11):1557-64.
57. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Polata S, Muller T, Kuhn T, Heil J, Ataseven B, Reitsamer R, Hildebrandt G, Knauer M, Golatta M, Stefek A, Zahm DM, Thill M, Nekljudova V, Krug D, Loibl S, Gerber B, investigators I. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer. *EClinicalMedicine*. 2023;55:101756.
58. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2025 [

59. Landercasper J, Bailey L, Berry TS, Buras RR, Degnim AC, Fayanju OM, Froman J, Gass J, Greenberg C, Mautner SK, Krontiras H, Rao R, Sowden M, Tjoe JA, Wexelman B, Wilke L, Chen SL. Measures of Appropriateness and Value for Breast Surgeons and Their Patients: The American Society of Breast Surgeons Choosing Wisely ((R)) Initiative. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3112-8.
60. Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, van de Water W, de Craen AJ, Guicherit OR, Merkus JW, Extermann M, van de Velde CJ, Liefers GJ. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(1):185-92.
61. Desai P, Aggarwal A. Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(4):611-23.
62. Eppenberger-Castori S, Moore DH, Jr., Thor AD, Edgerton SM, Kueng W, Eppenberger U, Benz CC. Age-associated biomarker profiles of human breast cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34(11):1318-30.
63. Swain SM, Nunes R, Yoshizawa C, Rothney M, Sing AP. Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age. *Adv Ther*. 2015;32(12):1222-36.
64. de Boer AZ, Bastiaannet E, Putter H, Marang-van de Mheen PJ, Siesling S, de Munck L, de Ligt KM, Portielje JEA, Liefers GJ, de Glas NA. Prediction of Other-Cause Mortality in Older Patients with Breast Cancer Using Comorbidity. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7).
65. de Boer AZ, van der Hulst HC, de Glas NA, Marang-van de Mheen PJ, Siesling S, de Munck L, de Ligt KM, Portielje JEA, Bastiaannet E, Liefers GJ. Impact of Older Age and Comorbidity on Locoregional and Distant Breast Cancer Recurrence: A Large Population-Based Study. *Oncologist*. 2020;25(1):e24-e30.
66. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, Putter H, Nortier JW, de Craen AJ, Hille ET, Bastiaannet E, Hadji P, Westendorp RG, Liefers GJ, Jones SE. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA*. 2012;307(6):590-7.
67. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, Ochs-Balcom HM, Thomson CA, Caan BJ, Tinker LF, Urrutia RP, Knudtson J, Anderson GL. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):611-21.
68. Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, Simon MS, Neuhaus ML, Haque R, Rohan TE, Wactawski-Wende J, Orchard TS, Mortimer JE, Lane D, Kaunitz AM, Desai P, Wild RA, Barac A, Manson JE. Breast cancer incidence and mortality by metabolic syndrome and obesity: The Women's Health Initiative. *Cancer*. 2024;130(18):3147-56.
69. Bundesamt S. Lebenserwartung einzelner Geburtsjahrgänge (Kohortensterbetafel) 2024 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/kohortensterbetafel.html>].
70. (Destatis) SB. Statistischer Bericht: Sterbetafel 2020/2022. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2023. Report No.: 5126207227005.
71. Mosshammer D, Haumann H, Morike K, Joos S. Polypharmacy-an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(38):627-33.

72. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, Mohile SG, Holmes HM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(5):346-53.
73. Gomez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-Leon J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*. 2015;61(4):301-9.
74. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):173-86.
75. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-310.
76. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1453-9.
77. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-68.
78. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sorbye L, Topinkova E, Task Force on CGAotISoGO. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241-52.
79. Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofeszoc K, Hopkins JO, Jhawer MP, Katheria V, Loh KP, Lowenstein LM, McKoy JM, Noronha V, Phillips T, Rosko AE, Ruegg T, Schiaffino MK, Simmons JF, Jr., Subbiah I, Tew WP, Webb TL, Whitehead M, Somerfield MR, Mohile SG. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4293-312.
80. Neal D, Morgan JL, Kenny R, Ormerod T, Reed MW. Is there evidence of age bias in breast cancer health care professionals' treatment of older patients? *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(12):2401-7.
81. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, Rostoft S. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol*. 2022;13(6):761-77.
82. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, Flannery MA, Obrecht S, Gilmore N, Ramsdale E, Dunne RF, Wildes T, Plumb S, Patil A, Wells M, Lowenstein L, Janelsins M, Mustian K, Hopkins JO, Berenberg J, Anthony N, Dale W. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021;398(10314):1894-904.
83. Robert K Hills RB, Jeremy Braybrooke, Lucy Davies, David Dodwel, Gurdeep Mannu, Paul McGale, Mike Clarke, Hongchao Pan, Richard Berry, Richard Peto, Carolyn Taylor, Jonas Bergh, Sandra Swain, Stewart Anderson, Allan Hackshaw, Tom Bates, Eleftherios Mamounas, Giorgio Mustachi, John Robertson, Richard Gray. Immediate breast surgery versus deferral of any surgery in women aged 70+ years with operable breast cancer: patient-level meta-analysis of the three randomised trials among 1,082 women. 2024.
84. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. DGfSeVZB, Jens-Uwe Blohmer, Sprecher Zertifizierungskommission Anton Scharl, Sprecher Zertifizierungskommission Simone

- Wesselmann, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Christoph Kowalski, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Jumana Mensah, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Julia Ferencz, OnkoZert. Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren, Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016. 2018.
85. Sedrak MS, Sun CL, Bae M, Freedman RA, Magnuson A, O'Connor T, Moy B, Wildes TM, Klepin HD, Chapman AE, Tew WP, Dotan E, Fenton MA, Kim H, Katheria V, Muss HB, Cohen HJ, Gross CP, Ji J. Functional decline in older breast cancer survivors treated with and without chemotherapy and non-cancer controls: results from the Hurria Older PatiEnts (HOPE) prospective study. *J Cancer Surviv.* 2024;18(4):1131-43.
86. van der Plas-Krijgsman WG, de Boer AZ, de Jong P, Bastiaannet E, van den Bos F, Mooijaart SP, Liefers GJ, Portielje JEA, de Glas NA. Predicting disease-related and patient-reported outcomes in older patients with breast cancer - a systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(5):696-704.
87. Sawaki M, Taira N, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, Kawashima H, Tsuneizumi M, Sagawa N, Bando H, Takahashi M, Yamaguchi M, Takashima T, Nakayama T, Kashiwaba M, Mizuno T, Yamamoto Y, Iwata H, Kawahara T, Ohashi Y, Mukai H, group Rs. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3743-52.
88. Schmidt M, Loibl S. Chemotherapy in older patients with early breast cancer. *Breast.* 2024;78:103821.
89. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):459-78.
90. Matuschek C, Bolke E, Hausmann J, Mohrmann S, Nestle-Kramling C, Gerber PA, Corradini S, Orth K, Kammers K, Budach W. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):60.
91. Whelan TJ, Smith S, Parpia S, Fyles AW, Bane A, Liu FF, Rakovitch E, Chang L, Stevens C, Bowen J, Provencher S, Theberge V, Mulligan AM, Kos Z, Akra MA, Voduc KD, Hijal T, Dayes IS, Pond G, Wright JR, Nielsen TO, Levine MN, Investigators LS. Omitting Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Luminal A Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(7):612-9.
92. Mamma AGOAK. Leitlinien-Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2024 [Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>].
93. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3580-7.
94. Hamaker ME, Hamelinck VC, van Munster BC, Bastiaannet E, Smorenburg CH, Achterberg WP, Liefers GJ, de Rooij SE. Nonreferral of nursing home patients with suspected breast cancer. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(5):464-9.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Altersspezifische Neuerkrankungsrate von Brustkrebs in Deutschland 2017-2018 (3)	1
Abbildung 2. Prävalenz der körperlichen Gebrechlichkeit ("Frailty"), der Vorstufe der Gebrechlichkeit ("Pre-frailty") sowie einzelner Kriterien der Gebrechlichkeit bei 65- bis 79-jährigen Erwachsenen nach Geschlecht (30)	8
Abbildung 3. Erkrankungs- und Sterberisiko für Brustkrebs in Deutschland nach Alter und Geschlecht (3) .	9
Abbildung 4. Altersverteilung in dem analysierten Kollektiv.....	18
Abbildung 5. Geschlechterverteilung in dem analysierten Kollektiv	18
Abbildung 6. Anzahl der Abweichungen und prozentualer Anteil der Altersgruppen	45
Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens nach Lebensalter	48
Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens nach Anzahl der Leitlinienabweichungen.....	49
Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens mit leitliniengerechter Therapie im Vergleich zu mindestens einer Leitlinienabweichung.....	50
Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens mit leitliniengerechter Therapie im Vergleich zu 1-2 Abweichungen oder mehr als 3 Abweichungen von der Leitlinie	51
Abbildung 11. Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Gesamtüberlebens nach Anzahl der eingenommenen Medikamente	52
Abbildung 12. Mortalität auf Grund anderer Todesursachen (nicht Brustkrebs) in Zusammenhang mit der Anzahl der Komorbiditäten in unterschiedlichen Altersgruppen bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom, DR = Distant Recurrence (Fernmetastasen) (64)	63
Abbildung 13. Aktuelle Empfehlungen der AGO Kommission Mamma zum geriatrischen Assessment (58)	69

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Tabellarische Aufstellung der S3-Leitlinien von 2010 bis 2019.....	7
Tabelle 2. Tabellarische Aufstellung der Leitlinien der AGO Kommission Mamma von 2010 bis 2019.....	7
Tabelle 3. Tabellarische Aufstellung der Anzahl der Patientinnen und der zu diesem Zeitpunkt geltenden S3-Leitlinien und Leitlinien der AGO Kommission Mamma von 2010 bis 2020	19
Tabelle 4. Tumorcharakteristika in den jeweiligen Altersgruppen	21
Tabelle 5. Patientenbezogene Charakteristika in den jeweiligen Altersgruppen	26
Tabelle 6. ASA-Score und Raucherstatus des untersuchten Kollektivs	28
Tabelle 7. Erfolgte Diagnostik im untersuchten Kollektiv	29
Tabelle 8. Übersicht zur durchgeführten Diagnostik in den jeweiligen Altersgruppen	30
Tabelle 9. Übersicht der operativen Therapie bei Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, unterteilt in Tumorboardempfehlung und erfolgte Therapie	32
Tabelle 10. Nodalstatus und Indikation zur Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose.....	34
Tabelle 11. Indikation zur Chemotherapie in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus	35
Tabelle 12. Indikation zur endokrinen Therapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose.....	36
Tabelle 13. Indikation zur Anti-HER2-Therapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose	37
Tabelle 14. Tumorboard-Empfehlung zur Anti-HER2-Therapie in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus	37
Tabelle 15. Begonnene Anti-HER2-Therapie in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus	38
Tabelle 16. Angebot der adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose	39
Tabelle 17. Angebot der adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus.....	39
Tabelle 18. Indikation zur Radiotherapie in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose	41
Tabelle 19. Begonnene Radiatio nach der Operation	41
Tabelle 20. Radiatio nach BEO in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose	41
Tabelle 21. Empfohlene und abgelehnte onkologische Behandlungen in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose	42
Tabelle 22. Anzahl an Leitlinienabweichungen nach Lebensalter, Rezeptorstatus, Anzahl eingenommener Medikamente und ECOG-Status	46
Tabelle 23. Übersicht der Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter	47
Tabelle 24. Übersicht der Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl der Leitlinienabweichungen ..	49
Tabelle 25. Übersicht der Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl eingenommener Medikamente	52
Tabelle 26. Übersicht der Prädiktoren in der Cox Regression	53
Tabelle 27. Übersicht über die Brustkrebs-Inzidenzen in Deutschland 2011 bis 2020 (3, 47-50)	57

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Patientinnen bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Banys-Paluchowski, für die Möglichkeit meine Dissertation an der Universität zu Lübeck im Fachbereich Gynäkologie und Geburtshilfe durchführen zu dürfen. Ich danke ihr für die Überlassung dieses sehr interessanten und relevanten Themas sowie für die stets wohlwollende und engagierte Betreuung in allen Belangen meiner Arbeit.

Ebenso möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, meinen Dank aussprechen. Durch ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft haben sie wesentlich zum Fortschritt meiner Arbeit beigetragen.

Schließlich danke ich meinen Eltern und meinem Bruder von Herzen für ihre bedingungslose und fürsorgliche Unterstützung während meines gesamten Studiums.

11. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Natascha Jost, geboren am 06.04.1997 in Frankfurt am Main, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Mammakarzinom der älteren Patientin: eine retrospektive Auswertung der Tumorcharakteristika, Leitlinienadhärenz und Therapieverläufe“

selbstständig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Des Weiteren versichere ich, die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht zu haben und dass diesem Promotionsverfahren kein endgültig gescheitertes Promotionsverfahren vorausgegangen ist.

Natascha Jost

Lübeck, April 2025

12. Lebenslauf

Name: Natascha Jost

Beruflicher Werdegang

Seit 02/2025 Assistenzärztin
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum rechts der Isar, München

Universitärer Werdegang

11/2024 Drittes Staatsexamen
11/2023 – 10/2024 Praktisches Jahr
04/2023 Zweites Staatsexamen
04/2020 – 10/2024 Universität zu Lübeck
09/2019 Erstes Staatsexamen
10/2017 – 09/2019 Philipps Universität Marburg

Zeitraum der Dissertation

05/2023 – 03/2025 Verschriftlichung
09/2021 – 10/2022 Datenerhebung und Auswertung
07/2021 Anmeldung Promotionsvorhaben

14. Präsentationen und Auszeichnungen

Posterpräsentationen

- | | |
|---------|--|
| 10/2022 | Mammakarzinom der älteren Patientin: eine retrospektive Analyse der Behandlungsverläufe und der Leitlinienadhärenz (64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.) |
| 06/2024 | BrEast cancer in the Very elderly (BEVERLY-1): Patient characteristics, co-morbidities, drug intake and guideline adherence (43. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.) |

Auszeichnungen

- | | |
|---------|--|
| 10/2022 | Posterpreis für den Beitrag „Mammakarzinom der älteren Patientin: eine retrospektive Analyse der Behandlungsverläufe und der Leitlinienadhärenz“ auf dem 64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. |
|---------|--|