Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Das Überleben besonders junger Frauen nach nicht fernmetastasierter Mammakarzinomerkrankung

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von
Jonathan Prüßmann aus Lübeck 2021

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Annika Waldmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marc Thill

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2022

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.04.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis 4
Tabellenverzeichnis 5
1. Einleitung 7
2. Theoretischer Hintergrund 9
2.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms in Deutschland 9
2.2 Tumorcharakteristika und Tumorbiologie 10
2.2.1 Histologische Klassifikation 10
2.2.2 TNM-Klassifikation 11
2.2.3 Rezeptorstatus 12
2.2.4 Differenzierungsgrad und Proliferation 13
2.2.5 Lymphangiosis und vaskuläre Invasion 13
2.3 Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 13
2.4 Mammakarzinom bei jungen Frauen 15
2.5 Überleben und progressionsfreies Überleben nach Mammakarzinomerkrankung 16
2.6 Zielsetzung der Arbeit 18
3. Material und Methoden 19
3.1 Das Modelprojekt „Gemeinsam gesund werden“ 19
3.2 Begleitforschung zum Modelprojekt 19
3.3 Follow-up und Kontakt zu den Einwohnermeldeämtern 24
3.4 Statistische Auswertung 24
3.5 Ethik 26
4. Ergebnisteil 27
4.1 Studienpopulation 27
4.1.1 Altersverteilung 28
4.1.2 Teilnahme an der Nachbefragung 2015 28
4.1.3 Erfragung des Vitalstatus über das Einwohnermeldeamt 2012, 2013, 2015 28
4.2 Klinische und tumorbiologische Daten der Studienteilnehmerinnen 30
4.2.1 Rezeptorstatus 30
4.2.2 Tumor-Subtypen 31
4.2.3 Grading 31
4.2.4 TNM-Klassifikation 32

4.2.5 Lymphangiosis und vaskuläre Invasion 33
4.2.5 Risiko- / Lebensstilfaktoren 34
4.3 Behandlungsdaten der Studienteilnehmerinnen 35
4.3.1 Operationsverfahren 35
4.3.2 Radiatio und Chemotherapie 36
4.3.3 Chemotherapie-Schemata und endokrine Therapie 37
4.4 Soziodemographische Daten 38
4.4.1 Partnerschafts- und Beschäftigungsstatus 38
4.4.2 Schulabschluss und monatliches Nettoeinkommen 39
4.5 Verlaufsdaten der Studienteilnehmerinnen 40
4.5.1 Rezidiv oder Metastasierung im Verlauf 40
4.5.2 Versterben im Verlauf 43
4.5.3 Absolutes progressionsfreies Überleben 45
4.5.4 Absolutes Gesamt-Überleben (Overall Survival) 47
4.5.5 Absolutes, relatives 5- und 8-Jahres-Überleben und bedingtes relatives 5-Jahres-Überleben 50
4.6 Prädiktoren auf den Krankheitsverlauf 52
4.6.1 Prädiktoren für eine Progression im Verlauf 52
4.6.2 Prädiktoren für ein Versterben im Verlauf 55
5. Diskussion 60
5.1 Allgemeines 60
5.2 Krankheitsverlauf und Überleben 60
5.3 Klinische und tumorbiologische Parameter und deren Auswirkungen für das Outcome 63
5.3.1 Ausdehnung des Tumors und Lymphknotenbefall 63
5.3.2 Grading 64
5.3.3 Rezeptorstatus 65
5.3.4 Lymphangiosis und vaskuläre Invasion 67
5.3.5 Tumor-Subtypen 68
5.3.6 Familienanamnese 71
5.4 Therapieverfahren und deren Auswirkungen für den Krankheitsverlauf 71
5.4.1 Operationsverfahren 72
5.4.2 Radiatio und Chemotherapie 73
5.5 Soziodemographische Daten und deren Auswirkungen für das Outcome 73

6. Stärken und Schwächen der Arbeit 75
7. Zusammenfassung 76
8. Literaturverzeichnis 78
9. Eidesstattliche Erklärung 85
10. Ethikvotum 86
11. Danksagung 87
12. Lebenslauf 88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) im zeitlichen Verlauf in Deutschland [11] 10
Abbildung 2: Rekrutierungszeiträume, geplante Nachbefragungen/Abfragen des Vitalstatus 21
Abbildung 3: Zusammensetzung der Studienpopulation bezüglich ihres Therapiebeginns und Rekrutierungszeitraumes 27
Abbildung 4: Alter der Kohorte bei Therapiebeginn 28
Abbildung 5: Ergebnis der Erfragung des Vitalstatus über die Einwohnermeldeämter (EMA) 29
Abbildung 6: Operationsverfahren der Brust insgesamt und nach Kohorten 36
Abbildung 7: Operationen der Axilla insgesamt und nach Kohorten 36
Abbildung 8: Radiatio / Chemotherapie insgesamt und nach Kohorten 37
Abbildung 9: Absolutes progressionsfreies Überleben der Studienpopulation 45
Abbildung 10: Absolutes progressionsfreies Überleben nach Altersgruppen 46
Abbildung 11: Absolutes progressionsfreies Überleben nach Tumorbiologie (Daten aus Kohorte II+III aus dem Follow up / ausgefüllte Fragebögen, n=294 47
Abbildung 12: Overall Survival der gesamten Studienpopulation 48
Abbildung 13: Overall Survival nach Altersgruppen 49
Abbildung 14: Overall Survival nach Tumorbiologie 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom nach Wittekind 12
Tabelle 2: Tumor-Subtypen nach Brouckaert et al. 23
Tabelle 3: Tumorrezeptorstatus insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen 30
Tabelle 4: Tumorbiologie insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen 31
Tabelle 5: Grading insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen 32
Tabelle 6: T-/N-Kategorie insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen 33
Tabelle 7: Lymphangiosis und vaskuläre Invasion insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen 34
Tabelle 8: Risiko- und Lebensstilfaktoren insgesamt und nach Kohorten 35
Tabelle 9: Chemotherapieschemata insgesamt und nach Kohorten 38
Tabelle 10: Endokrine Therapie insgesamt und nach Kohorten 38
Tabelle 11: Partnerschafts- und Beschäftigungsstatus bei Studieneintritt insgesamt und nach Kohorten 39
Tabelle 12: Schulabschluss und monatliches Nettoeinkommen für den ganzen Haushalt aus dem Follow-Up-Fragebogen insgesamt und nach Kohorten 40
Tabelle 13: Auftreten von Rezidiv / Metastase im Verlauf insgesamt und in Abhängigkeit von Patientinnen- und Tumormerkmalen 42
Tabelle 14: Versterben im Verlauf insgesamt und in Abhängigkeit von Patientinnen- und Tumormerkmalen 44
Tabelle 15: Absolutes, relatives 5- und 8-Jahres-Überleben sowie bedingtes relatives 5-Jahres-Überleben insgesamt und nach Alter und Tumorbiologie 51
Tabelle 16: Prädiktoren für eine Progression - Ergebnisse der univariaten und der nach Alter stratifizierten Regressionsanalysen 53
Tabelle 17: Prädiktoren für ein Versterben – Ergebnisse der univariaten und der nach Altersgruppen stratifizierten Regressionsanalysen 57

Abkürzungsverzeichnis

SE: Standardabweichung

95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

ER: Östrogenrezeptor

PR: Progesteronrezeptor

TNM-Klassifikation: Einteilung maligner Tumore in Stadien nach Tumor, Lymphknoten, Metastasen

BRCA1/2: Brustkrebsgen 1/2

HR: Hazard Ratio

1. Einleitung

"Breast cancer is an old disease.
It transcends race, class, time, and space, a horror known to every culture in every age."
James S. Olson, 2005

Mit diesen Worten beschreibt der US-Historiker James Stuart Olson auf der ersten Seite seines Buches „Bathsheba's breast - Women, cancer & history" im Angesicht von Rembrandts Gemälde „Bathseba at Her Bath" die Brustkrebserkrankung der Frau. Damit verdeutlicht Olson die allgegenwärtige Bedeutung der Krankheit vom Alten Testament bis hinein in die Gegenwart.

Brustkrebs galt im öffentlichen Diskurs lange als Erkrankung der älteren Frau. Erst in den letzten Jahren rückt die Brustkrebserkrankung der jungen Frau zunehmend in den Fokus der Öffentlichkeit und der Wissenschaft [1].
Das Mammakarzinom ist mit etwa 70.000 Neuerkrankungen aktuell die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland und mit fast 18.000 Sterbefällen pro Jahr auch das Tumorleiden mit der häufigsten krebsbedingten Todesursache [2, 3]. Besonders häufig erkranken junge Frauen an einem aggressiveren Tumor und haben ein entsprechend schlechteres Überleben als ältere Frauen, gleichwohl der Anteil an Frauen unter 40 Jahren, bei denen Brustkrebs diagnostiziert wird, mit etwa 7 % von allen Brustkrebsfällen deutlich geringer ist [4, 5]. Eine Brustkrebsdiagnose im jungen Alter wird vor allem mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines lokalen oder systemischen Rezidivs und einer größeren Mortalität assoziiert [6]. Die genauen Ursachen hierfür bleiben nach wie vor unklar. Diskutiert werden unter anderem der Einfluss einer aggressiven Tumorbiologie bei jüngeren Frauen [7] und eines fortgeschritten Tumorstatus bei Diagnosestellung [4]. Vor allem in Deutschland ist aufgrund der geringeren Inzidenz von Brustkrebs bei jungen Frauen eine wissenschaftliche Erfassung und Beobachtung dieses Patientenkollektivs immer noch unzureichend umgesetzt. Bei der Suche nach Ursachen, die ein schlechteres Überleben für jüngere Frauen begünstigen, bleiben auch heute noch viele Fragen offen.
Die Datengrundlage dieser Doktorarbeit sind Informationen zu jungen Frauen, die während ihres Aufenthaltes in der Rehabilitationsmaßnahme „Gemeinsam gesund werden" in der Klinik

Ostseedeich in Grömitz konsekutiv rekrutiert wurden. Diese Maßnahme richtet sich speziell an Frauen, die Kinder im Alter von ≤12 Jahren haben. Die Reha-Maßnahme wird seit 2009 durch die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, und das Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck wissenschaftlich begleitet. Die Frauen werden während ihres Aufenthaltes und im weiteren Verlauf anhand eines Fragebogens befragt. Die der Arbeit zugrundeliegende Kohorte bietet mit etwa 1.800 Studienteilnehmerinnen und einem mittleren Alter von ca. 39 Jahren ein umfangreiches Patientenkollektiv, anhand dessen das Überleben junger Frauen in Deutschland im Kontext ähnlicher Studien in Europa und im internationalen Vergleich analysiert werden kann. Da in den begleitenden Forschungsprojekten dieser Studie klinische, tumorbiologische und therapeutische Parameter sowie zusätzliche soziodemographische Parameter erhoben wurden, bietet dieses Kollektiv die Möglichkeit prognostische Faktoren, die das Überleben beeinflussen, zu identifizieren.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Charakteristika und das Überleben junger Frauen mit nicht fernmetastasiertem Brustkrebs. Darüber hinaus werden insbesondere die Überlebenswahrscheinlichkeit insgesamt, das progressionsfreie Überleben und das bedingte Überleben analysiert sowie überprüft, ob und welche klinischen, biologischen und soziodemographischen Faktoren das Überleben beeinflussen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms in Deutschland

Nach wie vor ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Dabei liegt das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken bei etwa 8 % [8]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland stieg seit den 70er Jahren bis 2002 nahezu auf das Doppelte an, stagnierte jedoch in den letzten Jahren (Abb. 1). Zuletzt sank die Inzidenz neu erkrankter Frauen in Deutschland leicht auf 68.950 Neuerkrankungen im Jahr 2016 [9]. Im Jahr 2011 waren es noch 70.190 und 2012 69.550 Neuerkrankte [10]. Für 2020 prognostiziert das Robert Koch-Institut knapp 70.000 Neuerkrankungen [9]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei in Deutschland bei 64 Jahren. Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen, dass die Zahl fortgeschrittener Tumorstadien bei Diagnosestellung zwischen 2005 und 2009 reduziert werden konnte. Dieser Rückgang wurde möglicherweise durch die Einführung des Mammographiescreenings begünstigt, welches für die Gruppe der 50- bis 69-jährigen Frauen empfohlen wird. Ebenso eine erhöhte Aufmerksamkeit von Frauen und Ärzten sowie verbesserte bildgebende Verfahren könnten eine frühzeitige Entdeckung und Diagnosestellung hervorgerufen haben. Die Anzahl der Sterbefälle ist seit Mitte der 90er Jahre leicht rückläufig und hielt sich in den letzten Jahren in etwa konstant (Abb. 1). Im Jahr 2012 starben 17.748 Frauen an Brustkrebs, 2013 waren es 17.853 und 2014 erlagen 17.670 Frauen dieser Krankheit [1-3]. Krebserkrankungen der Brustdrüse sind damit noch immer das Tumorleiden mit der höchsten Mortalität bei Frauen, dicht gefolgt von Tumorerkrankungen der Lunge mit 15.140 Sterbefällen [2].

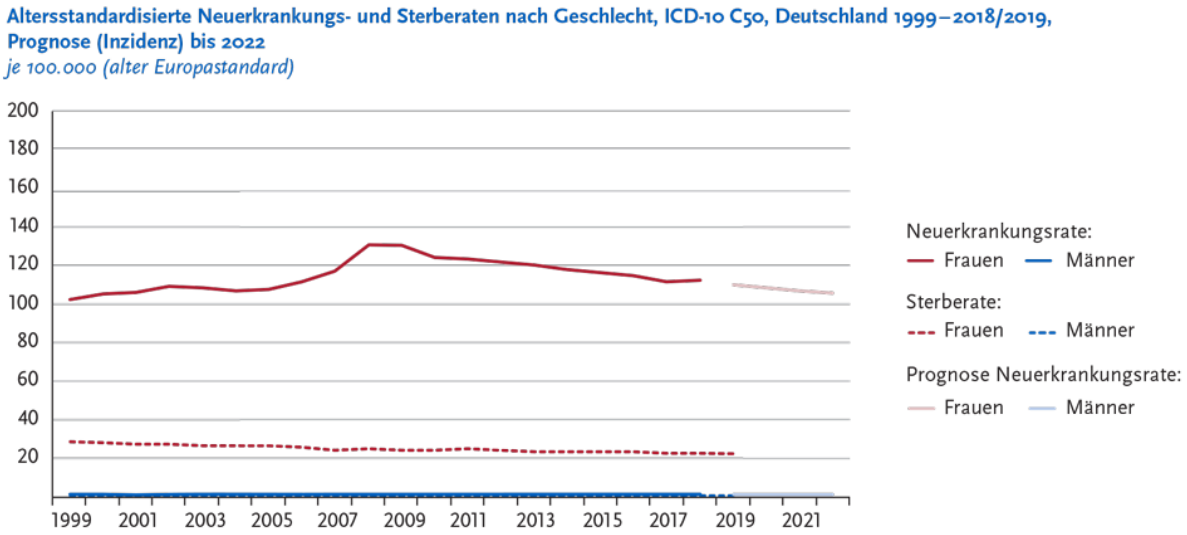

Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) im zeitlichen Verlauf in Deutschland [11]

2.2 Tumorcharakteristika und Tumorbiologie

Die Charakteristika und die Tumorbiologie des Mammakarzinoms haben sowohl für die Therapie als auch für die Prognose und das Überleben eine wichtige Bedeutung. Ihre Ausprägungen unterscheiden sich beim Mammakarzinom der jungen Frau im Vergleich zur älteren Frau [4, 7] und werden daher im folgenden Text in einer Auswahl näher erläutert.

2.2.1 Histologische Klassifikation

In der Pathologie können histologische Befunde des Brustdrüsengewebes in benigne und maligne Tumoren eingeteilt werden. Zu den nicht-invasiven gutartigen Veränderungen werden die Intraduktale atypische Hyperplasie (ADH), die Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) und die Flache epitheliale Atypie (FEA) gezählt. Das Duktale Carcinoma in situ (DCIS) gehört zu einer nicht-invasiven Brustkrebs-Vorstufe, welche einer Behandlung bedarf.

Invasive Karzinome der Brust gehören zu den malignen Tumoren und werden hauptsächlich in lobuläre (die Milchdrüsen betreffend) und duktale (die Milchgänge betreffend) Karzinome eingeteilt, wobei das duktale Karzinom mit 80-90 % der Fälle wesentlich häufiger diagnostiziert wird als das lobuläre Karzinom [12].

2.2.2 TNM-Klassifikation

Bei der Einteilung anhand der TNM-Klassifikation wird neben der lokalen Tumorgröße auch die Tumorausdehnung beschrieben. Die T-Kategorie gibt hierbei die lokale Tumorgröße an. Eine Tumorausbreitung über das lymphatische Gewebe wird über den Lymphknotenstatus anhand der N-Kategorie und eine Fernmetastasierung anderer Organe über die M-Kategorie angegeben. In Deutschland ergibt eine Auswertung von Daten aus verschiedenen Krebsregistern für eine Gruppe von Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im Jahr 2011 eine Verteilung des T-Stadiums von Tis=14,4 %, T1=57,9 %, T2=23,5 %, T3=2,8 % und T4=1,4 % sowie 1,8 % unbekannten oder fehlenden Angaben zur Tumorgröße (Tx) [13]. Im Jahr 2002 wurden die Tumoren häufiger als heute erst in einem späteren Tumorstadium erkannt und diagnostiziert. So waren zu diesem Zeitpunkt nur 51,4 % im Stadium T1 und bereits 4,2 % im Stadium T4 [13]. Für das N-Stadium zeigt das Krebsregister Dresden im Jahr 2013 folgende Verteilung: N0≈65 %, N1≈25 %, N2≈5 %, N3≈3 % und Nx≈2 % [14]. Der Anteil der zum Diagnosezeitpunkt bereits metastasierten Tumoren liegt dabei in Deutschland im Jahr 2013 zwischen 5 und 10 % [14]. Folgende Tabelle (Tab. 1) zeigt die TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom [15]:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom nach Wittekind

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar	Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar	Mx	Metastasen nicht beurteilbar
T0	Kein Tumor nachweisbar	N0	Keine regionären Lymphknoten-metastasen	M0	Keine Fernmetastasen
Tis (DCIS/LCIS)	Duktuales/ Lobuläres Carcinoma in situ	N1	1-3 befallene axilläre LK	M1	Fernmetastasen vorhanden
T1	≤2 cm	N2	4-9 befallene axilläre LK		
T2	>2 cm und <5 cm	N3	≥ 10 befallene axilläre LK		
T3	≥5 cm				
T4	Jede Größe mit Beteiligung der Brustwand				

2.2.3 Rezeptorstatus

Der Rezeptorstatus des Tumors wird immunhistochemisch bestimmt und beschreibt zum einen die Expression der beiden Hormonrezeptoren Östrogen- und Progesteronrezeptor und zum anderen die des Her2/neu-Rezeptors. Die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren hat sowohl prognostische als auch therapeutische Konsequenzen. So reduziert sich die Anzahl der Todesfälle und Rezidive bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor durch die Behandlung mit einem selektiven Östrogenrezeptormodulator wie Tamoxifen deutlich [16, 17].

Die Ausprägung des Her2/neu-Rezeptors hat ebenfalls therapeutische Konsequenzen und zieht die Behandlung einer Chemotherapie in Kombination eines Her2/neu-Antikörpers (z. B. Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab) nach sich [18].

In Deutschland sind 68,3 bis 72,3 % der Mammakarzinome sowohl Östrogenrezeptor (ER)- als auch Progesteronrezeptor (PR)-positiv, 14,6 bis 17 % der Tumore exprimieren keinen der beiden Rezeptoren und 12,1 bis 14,7 % haben einen gemischten Rezeptorstatus (ER+/-, PR+/-). Der Her2/neu-Rezeptor ist in Studienkollektiven in etwa 67 bis 75 % der Fälle negativ [19].

2.2.4 Differenzierungsgrad und Proliferation

Der Differenzierungsgrad eines Tumors kann über das Grading beschrieben werden. Histologisch werden die Zellen auf Tubulusbildung, Kernmorphologie und Mitoserate untersucht und anschließend in G1 = gut differenziert, G2 = mäßig differenziert und G3 = schlecht differenziert klassifiziert. Je schlechter das Karzinom histologisch zu differenzieren ist, desto ungünstiger fällt auch die Prognose für die erkrankte Frau aus [20]. Studiendaten aus dem Saarland der Jahre 2000 bis 2009 ergeben, dass etwa 7 % gut differenziert, 58,9 bis 68,4 % mäßig differenziert und 24,4 bis 33,9 % der Tumore schlecht differenziert sind [19].

Zur Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit des Mammakarzinoms hat der Proliferationsmarker Ki67 in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und wird neben der Verwendung zur Bestimmung von Tumorsubtypen auch als prognostischer Marker verwendet [21].

2.2.5 Lymphangiosis und vaskuläre Invasion

Die Lymphangiosis und vaskuläre Invasion beschreiben die lokale Gefäßinfiltration des Tumors in das umliegende Gewebe. Karzinome mit lokaler Infiltration zeigen häufig ein verschlechtertes Überleben und neigen vermehrt zu Rezidiven und Metastasierungen [22]. Ergebnisse einer Studie bei jungen Frauen mit Brustkrebs zeigen, dass etwa 35 % der erkrankten Frauen von einer lymphovaskulären Invasion betroffen sind [23].

2.3 Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland

Sowohl die Diagnose als auch die Therapie von Brustkrebspatientinnen in Deutschland erfolgen gemäß den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [24], sowie den interdisziplinären S3-Leitlinien aus dem Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH und AWMF[25] und den Empfehlungen der Internationalen St.-Gallen-Konsensus-Konferenz zur Behandlung des Mammakarzinoms [26]. Zur Früherkennung wird für Frauen ab 50 bis zum Alter von 69 Jahren alle zwei Jahre eine Mammographie im Rahmen des organisierten Screenings empfohlen. Ein weiterer Bestandteil der Früherkennung bereits vor dem 50. Lebensalter ist das regelmäßige Abtasten durch den/die Gynäkologen/in sowie die sonographische Darstellung der Brust und der Lymphabflussbahnen in der Axilla. Für Frauen mit in der Familienanamnese

vorbekannten BRCA1/2-Mutationen und für Hochrisikopersonen aufgrund einer anderen familiären Disposition oder mit genetischen Syndromen werden ein intensiviertes Früherkennungsprogramm zum Nachweis früher Tumorstadien sowie eine humangenetische Vorstellung zur Durchführung einer genetischen Analyse empfohlen. Für die Diagnosestellung stehen neben der klinischen Untersuchung die Mammographie, die Sonographie, die MRT-Untersuchung und wenn notwendig die minimalinvasive Biopsie zur Verfügung.

Bei der Behandlung des Mammakarzinoms gibt es vier Haupt-Therapiesäulen. Diese bestehen aus der operativen Therapie, der Chemotherapie, der endokrinen Therapie und der Bestrahlung. Neuerdings kommen Antikörpertherapien und zielgerichtete Substanzen hinzu. Die Auswahl des Therapieverfahrens richtet sich dabei im Wesentlichen nach dem Risikoprofil der Patientinnen. Hierfür spielen Faktoren wie das Tumorstadium, Alter und Tumorbiologie sowie andere Risikofaktoren eine entscheidende Rolle.
Grob verallgemeinert lässt sich zusammenfassen, dass für alle Patientinnen mit Hämangiosis, Lymphangiosis, schlechter Differenzierung, negativen Hormonrezeptoren, positivem Her2/neu-Rezeptor, hohem Risikoprofil und sehr jungem Erkrankungsalter (<35) eine Chemotherapie obligat ist. Ein neoadjuvanter Ansatz sollte bei großen Tumoren mit dem Ziel der Brusterhaltung, sowie inflammatorischen und inoperablen Tumoren in Erwägung gezogen werden.
Die Wahl des jeweiligen Operationsverfahrens des Brustdrüsengewebes und der axillären Lymphabflussbahnen unterliegt diversen onkologischen Aspekten und richtet sich beispielsweise nach Tumorstadium, Brust-Tumor-Verhältnis, Multizentrizität, axillärem Lymphknotenstatus sowie den Wünschen der Patientin.
Für die Therapie endokrin-sensitiver Tumore (ER+ und oder PR+) wird bei prämenopausalen Frauen eine adjuvante Behandlung mit einem selektiven Östrogenrezeptormodulator (z.B. Tamoxifen) von mindestens fünf Jahren empfohlen. Bei Patientinnen <35 Jahren kann zusätzlich eine Therapie mit einem GnRH-Analogon erfolgen. Die Empfehlung zur endokrinen Behandlung postmenopausaler Frauen sieht eine sequenzielle adjuvante Therapie mit Tamoxifen in Kombination eines Aromataseinhibitors vor. Bei hohem Rezidivrisiko kann eine erweiterte endokrine Therapie erwogen werden. Bei positivem Her2/neu-Rezeptor wird seit 2006 außerdem eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab, gegebenenfalls in Kombination mit Pertuzumab als duale Blockade empfohlen.

Eine Radiotherapie nach brusterhaltender Operation ist der Empfehlung zufolge obligat. Eine Thoraxwandbestrahlung wird ab einer Tumorgröße von T3 empfohlen. Die zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege hängt von der Streuung des Tumors in (loko-) regionäre Lymphknoten ab.

2.4 Mammakarzinom bei jungen Frauen

Zwischen 5,4 bis 7 % der Neuerkrankten in Industrieländern sind bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre und das kumulative Risiko für Frauen unter 40 Jahren an Brustkrebs zu erkranken liegt in etwa bei 0,45 % [4, 5, 27]. Außerdem sind bei Frauen unter 40 Jahren bösartige Neubildungen der Brustdrüse nach wie vor die häufigste Todesursache [28].

Junge Frauen werden häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert [5, 29, 30], da die Erkrankung nicht durch das organisierte Screening, sondern oft erst durch einen Tastbefund in der Brust oder in der Axilla auffällig wird. Zudem haben sie in der Regel eine ungünstigere Tumorbiologie [30, 31]. So sind Tumoren bei jüngeren Frauen beispielsweise weniger differenziert und mit einer vermehrten vaskulären sowie lymphogenen Invasion assoziiert. Außerdem präsentiert sich das Mammakarzinom der jungen Frau häufiger Östrogen-/ Progesteronrezeptor-negativ und der Proliferationsmarker Ki67 sowie die Expression des Wachstumsfaktors Her2/neu ist im Vergleich zu älteren Patientinnen stärker ausgeprägt [23, 29, 30, 32].

Bei der Therapie des Mammakarzinoms sieht sich die Behandlung junger Patientinnen anderen Herausforderungen ausgesetzt als die der älteren Patientinnen. Auf der einen Seite ergeben sich veränderte hormonelle Voraussetzungen der prämenopausalen Frau und auf der anderen Seite stehen neben einer langfristigen Erhaltung der Lebensqualität ebenfalls der mögliche Wunsch zur Familienplanung und psychosoziale Belastungen jüngerer Frauen im Vordergrund, die für die Auswahl der Therapie berücksichtigt werden müssen.

Genannte Aspekte rückten erst in den letzten Jahren in den Fokus der Fachwelt und erhielten Einzug in Leitlinien zur Therapie von jungen Brustkrebspatientinnen. Infolgedessen fand 2012 zum ersten Mal die „International Consensus Conference for Breast Cancer in Young Women (BCY1)“ in Dublin statt [1].

2.5 Überleben und progressionsfreies Überleben nach Mammakarzinomerkrankung

Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen jungem Erkrankungsalter und schlechterem Überleben hergestellt werden kann. Allerdings zeichnet die Studienlage zu den Überlebensraten ein heterogenes Bild und die Angaben variieren zum Teil stark. Beispielsweise wird in einer Metaanalyse über mehrere Studien bei Frauen unter 35 Jahren beziehungsweise unter 40 Jahren eine ungünstigere 5-Jahres-Überlebensrate beobachtet als bei älteren Frauen [33]. Dabei liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der unter 40-Jährigen in einer Studie bei etwa 82 % [34]. Ältere Studien zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe <40 Jahren sogar nur bei 69,7 % liegt und dass im Gegensatz dazu die Gruppe der 71- bis 80-Jährigen eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensrate von 84,3 % aufweist. Fredholm et al. beobachten in ihrer Studie in der Gruppe der 20 bis 34-Jährigen eine Überlebensrate von 74,7 %, bei den 35 bis 39-Jährigen eine Überlebensrate von 83,8 % und im Alter von 50 bis 69 Jahren eine Überlebensrate von 87,8 % [6]. Ein narrativer Review mehrerer Studien über Brustkrebs bei jungen Frauen beschreibt anhand einer Hazard Ratio das erhöhte Risiko von jungen Frauen, im Verlauf ein Ereignis zu erleiden (Tod / Progression). Dabei variiert das Risiko für das Auftreten eines solchen Ereignisses bei jungen Frauen im Vergleich zu älteren Frauen in den verschiedenen Studien zwischen 1,34 und 1,97 [35].

Weitere Studien zeigen, dass neben dem Overall-Survival (Gesamtüberleben) auch das Progression-Free-Survival (progressionsfreies Überleben) bei jungen Frauen einen ungünstigeren Verlauf zeigt. Nach fünf Jahren sind in der Gruppe der über 40-Jährigen 72 %, in der Gruppe der 34- bis 40-Jährigen 59 % und in der Gruppe der unter 30-Jährigen sogar nur 44 % progressionsfrei [36]. Shannon et al. beschreiben ein 5-Jahres-DFS (Disease-Free-Survival) bei unter 35-Jährigen von 48 % im Gegensatz zu 74 % bei den über 35-Jährigen [33]. In den genannten Studien wird häufig ein Zusammenhang zwischen der im Vergleich zu älteren Frauen aggressiveren Tumorbiologie bei jungen Frauen und damit verbunden einem schlechteren Überleben vermutet. Analysen zu Subgruppen, die anhand klinischer und biologischer Parameter definiert werden, sind in der Vergangenheit in der Literatur für junge Frauen nur selten beschrieben, wurden jedoch erstmals von Azim et al. zusammengefasst [37]. So zeigen mehrere Studien den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tumor-Subtypen und verschiedenen Altersgruppen [23, 29, 35, 38]. Exemplarisch dafür tritt hier in der jüngeren Population der unter 40-Jährigen der triple-negative Tumor mit 47 % wesentlich häufiger auf als in der älteren Population mit nur 15 %. Im Gegensatz

dazu ist bei den älteren Frauen der Subtyp Luminal A in 42 % der Fälle deutlich zahlreicher repräsentiert als bei den jüngeren Frauen, bei denen er in nur 19 % der Fälle anzutreffen ist.

Analysen altersgemischter oder auch älterer Kollektive zeigen, dass sich das Überleben der verschiedenen Tumor-Subtypen deutlich voneinander unterscheidet. Dabei zeigt der Tumor-Subtyp Luminal A für das Overall-Survival mit einer 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate von 94 % bzw. 82 % einen wesentlich günstigeren Verlauf als beispielsweise der Tumor-Subtyp triple-negativ mit 86 % bzw. 77 %. Die Tumor-Subtypen Luminal B und Her2-like nehmen mit 85 % und 71 %, beziehungsweise 80 % und 73 % ebenfalls einen ungünstigeren Verlauf. Für den Einfluss von Tumor-Subtypen auf das progressionsfreie Überleben lassen sich gleichermaßen Unterschiede erkennen. Hier nimmt ebenso der Subtyp Luminal A im Vergleich zu allen anderen Subtypen mit einem progressionsfreien 5-Jahres-Überleben von 93 % und einem 10-Jahres-Überleben von 87 % den günstigsten Verlauf. Mit einem progressionsfreien Überleben von nur 81 % bzw. 74 % zeigt der Subtyp Her2-like hier den schlechtesten Verlauf [39]. Folglich ergeben die altersangepassten Hazard Ratios der anderen Subtypen im Vergleich zum Luminal A-Tumor ein erhöhtes Risiko im Verlauf zu versterben (Luminal B: HR 1,47; Her2-like: HR 1,34; triple-negativ: HR 1,14). Zugleich erhöht sich das Risiko für eine Progression. Hier weist beispielsweise der Luminal B-Tumor mit einer Hazard Ratio von 1,75 im Vergleich zur Referenzgruppe Luminal A das größte Risiko auf [39].

Infolgedessen ist ein Zusammenhang zwischen einer ungünstigeren Tumorbiologie bei jungen Frauen und einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit nach derzeitiger Studienlage zu vermuten.

2.6 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll das zugrundeliegende Patientinnenkollektiv charakterisieren und neben dem absoluten und relativen Gesamt-Überleben junger Frauen in Deutschland auch das progressionsfreie Überleben und das bedingte relative Überleben analysieren und dabei den Unterschied zwischen zwei Altersgruppen <40 Jahren und ≥40 Jahren untersuchen. Zusätzlich sollen geprüft werden, ob und welche klinischen, biologischen und soziodemographischen Faktoren das Überleben von jungen Frauen beeinflussen.

3. Material und Methoden

3.1 Das Modelprojekt „Gemeinsam gesund werden“

Für die Datenanalyse dieser Doktorarbeit wurden Daten von Frauen verwendet, die sich im Rahmen des Modelprojekts „Gemeinsam gesund werden“ in einer onkologischen Rehabilitationsmaßnahme für an Brustkrebs erkrankte Mütter und ihre Kinder unterstützt von der Rexrodt-von-Fircks-Stiftung in der Klinik Ostseedeich in Grömitz befanden. Besonderheit dieser Rehabilitationsmaßnahme ist neben der medizinisch-therapeutischen Versorgung der Mütter das ganzheitliche Betreuungsangebot für die restlichen Familienmitglieder inklusive der Partner und Kinder. Dementsprechend richtet sich das Projekt an Mütter mit mindestens einem Kind ab dem 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 12. Lebensjahr, die erstmalig an Brustkrebs erkrankt sind und sich innerhalb eines Zeitraumes von mindestens sechs Wochen nach Abschluss der Ersttherapie befinden. Ausschlusskriterien für die Aufnahme in das Projekt sind das Vorliegen von Fernmetastasen (M1; aktuell bzw. zum Zeitpunkt der Diagnose), Suchterkrankungen, schwere psychiatrische Erkrankungen und akute oder dekompensierte Krankheitszustände. In der Regel halten sich die Patientinnen drei Wochen mit ihren Familien in der stationären Rehabilitationsmaßnahme auf, in denen sie interdisziplinär betreut werden. Die gynäkologische Versorgung wird hierbei seit Ende der 2000er Jahre von Ärztinnen und Ärzten der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, gewährleistet.

3.2 Begleitforschung zum Modelprojekt

Zu Beginn der Kooperation zwischen dem Universitätsklinikum und der Klink Ostseedeich in Grömitz durften ausschließlich klinische und tumorbiologische Daten sowie Angaben zu Therapieverfahren der Studienteilnehmerinnen aus den Akten vor Ort verwendet werden [30, 40]. Da ein Patientenkontakt in den ersten Jahren der Zusammenarbeit seitens der Klinik nicht erwünscht war, können für die erste Kohorte nur die genannten Angaben aus den Akten und eine Nachbeobachtung über die Einwohnermeldeämter in die Datenanalyse einfließen.

Ab 2010 wurde die Erlaubnis erteilt, die Frauen anzusprechen und sie für die Teilnahme an der Studie und das Ausfüllen eines Fragebogens zu motivieren. Auf diese Weise werden etwa 500 Patientinnen pro Kohorte in die Studie eingeschlossen. Die Fragebögen enthalten in allen Kohorten gemeinsame Fragen zu Parametern, die für die Gesamtkohorte erfasst werden sollen (Kern-Fragen) sowie zusätzlich kohortenspezifische Fragen.

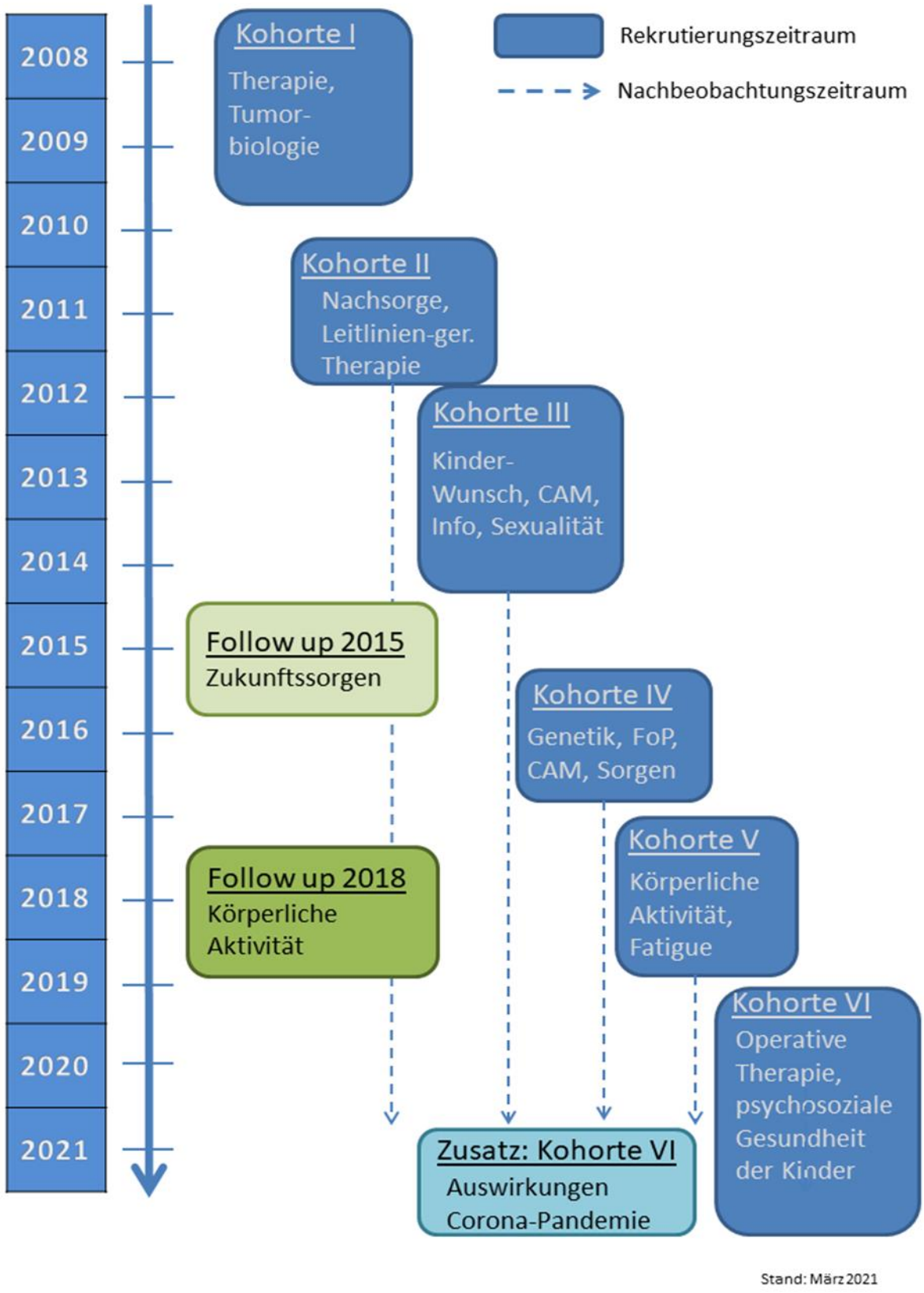

Abbildung 2: Rekrutierungszeiträume, geplante Nachbefragungen/Abfragen des Vitalstatus

Bisherige Schwerpunkte der Fragebogenbefragung waren:

Kohorte II

- Leitliniengerechte Therapie [41-43]
- Lebensqualität [44]

Kohorte III

- Genetik, hormonelle Auswirkungen der Therapie [45, 46]
- Informationsvermittlung [47]
- Komplementäre / Alternativmedizinische Verfahren [48]

Kohorte IV

- Progressionsangst und Lebensqualität (Dissertation Simon Wehmeyer)
- Sorgen (Dissertation Wehmeyer)
- Familiäre Unterstützung (Dissertation Wehmeyer)

Kohorte V

- Körperliche Aktivität (laufende Dissertation Clara Birke)
- Fatigue und Lebensqualität (laufende Dissertation Julian Dittmann)

Nachbefragung 2015

- Krankheitsverlauf (vorliegende Dissertation)
- Progressionsangst (Dissertation Wehmeyer)
- Lebensqualität

Kohorte VI

- Psychosoziale Gesundheit von Kindern an Brustkrebs erkrankter Mütter (laufende Dissertation Alicia Terörde)
- Operative Verfahren und ihre Auswirkungen auf die Zufriedenheit und psychosoziale Gesundheit (laufende Dissertation Johanna Woelki)

Kohorte VI (Zusatzbefragung 2021)

- Auswirkungen der Corona-Pandemie auf die Versorgung junger Brustkrebspatientinnen (laufende Dissertation Angelika Strobel)

Die Patientendaten wurden anhand von vor Ort in Patientenakten vorliegenden Aufnahmebögen, Arztbriefen und Fragebögen erhoben. Hierzu zählten klinische und tumorbiologische Daten. Diese umfassten neben dem Tumorstadium verschiedene Risikofaktoren und den Tumorrezeptorstatus (Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu-Rezeptor).

Für die Analyse der Tumor-Subtypen wurden anstelle der St. Gallen Konsensuskriterien die Phänotypen nach Brouckaert et al. (2011) verwendet [49]. Die Verwendung von Tumor-Subtypen ist in anderen Studien verbreitet und ermöglicht somit den Vergleich der Tumorbiologie dieses Patientenkollektivs mit Patientengruppen anderer Studien [23, 37]. Der Proliferationsmarker Ki67, der Einzug in die Differenzierung der St. Gallen Konsensuskriterien erhalten hat, wurde in früheren Kohorten aufgrund damals nachrangiger Bedeutung nur selten bestimmt. In dieser Analyse wurde bei fehlendem Ki67 stattdessen das Grading verwendet, wie es Brouckaert et al. in ihrem Artikel beschreiben. So ergeben sich bei entsprechender Tumorbiologie folgende Tumor-Subtypen (Tab. 2):

Tabelle 2: Tumor-Subtypen nach Brouckaert et al.

	ER	PR	Her2/neu	Ki67 (wenn vorhanden)	Grading (falls Ki67 fehlt)
Luminal A	+	+/-	-	<14%	<3
Luminal B1	+	+/-	-	>=14%	3
Luminal B2	+	+/-	+	Alle Werte	
Her2 like	-	-	+		
Triple-negativ	-	-	-		

Außerdem wurden Behandlungsdaten der Patientinnen erhoben, die die vier verschiedenen Säulen der Therapie beim Mammakarzinom enthielten (Operationsverfahren, Chemotherapie, Radiatio und endokrine Therapie). Die Operationsverfahren wurden in Brusterhaltung (BET), Ablatio, Mastektomie mit Aufbau und sonstige Verfahren und die Operation der Axilla in Sentinel-Node-Biopsie (SNB), Axilladissektion, SNB gefolgt von Axilla und keine Axilladissektion bei DCIS aufgeteilt. Die verschiedenen Regime der Chemotherapie wurden aufgrund ihrer Heterogenität zusammengefasst und zur Vereinfachung in sechs übergeordnete Schemata eingeteilt. Diese beinhalteten LL-gerecht nur anthrazyklinhaltig, LL-gerecht taxan- und anthrazyklinhaltig, dosisdicht / dosisintensiviert, platinhaltig, andere Schemata und Studienteilnahme.

Zusätzlich wurden soziodemografische Daten wie beispielsweise Einkommen, Erwerbstätigkeit, Schulbildung und Partnerschaftsstatus mithilfe eines Fragebogens bei Studieneintritt erhoben.

3.3 Follow-up und Kontakt zu den Einwohnermeldeämtern

Im Rahmen der Kohortenstudie ist ein regelmäßiges Follow-up vorgesehen (vgl. Abb. 2). Dies wurde zunächst (im Jahr 2012 und 2013) über eine Abfrage des Vitalstatus bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern realisiert.
Im Jahr 2015 fand eine postalische Nachbefragung der Frauen, deren Rekrutierung (Aufenthalt) in Grömitz mindestens ein Jahr zurücklag, statt. Teilnehmerinnen der Kohorten II und III wurden anders als Probandinnen der ersten Kohorte während ihres Aufenthaltes in Grömitz aktiv angesprochen und zur Studienteilnahme eingeladen und bei Teilnahme zusätzlich gefragt, ob sie im Rahmen einer Nachbefragung erneut kontaktiert werden dürfen. Anschließend wurden den Frauen dieser Kohorten Fragebögen zugesendet, in denen sie zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung befragt wurden. Außerdem untersuchten die Fragebögen zusätzliche soziodemographische Entwicklungen im Verlauf, wie beispielsweise das aktuelle Einkommen, den aktuellen Beschäftigungsstatus und den aktuellen Partnerschaftsstatus. Bei Nicht-Antwort wurden maximal zwei Erinnerungsschreiben versendet.
Für Frauen der Kohorte I und für Frauen, die nicht an der Nachbefragung teilnahmen bzw. nicht aktiv die Teilnahme verweigerten, wurden ab Juli 2015 erneut die zuständigen Einwohnermeldeämter kontaktiert. Für die Nicht-Teilnehmerinnen am Follow-up wurden die Einwohnermeldeämter im Februar / März 2016 angeschrieben.

Aus den beiden Arten der Nachbeobachtung ergab sich, dass für nahezu alle Frauen eine Information zum Gesamt-Überleben (Overall-Survival) vorlag, wohingegen Angaben zu Rezidiven und Metastasen, die für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens benötigt wurden, nur für Frauen der Kohorten II und III vorliegen.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Programms „IBM SPSS Statistics 22“ und R (Version 3.4.2). Im Zuge der deskriptiven Datenanalyse wurden für Patienteninnenmerkmale, klinische und tumorbiologische Daten sowie Behandlungsdaten mit nominalen und ordinalen Skalenniveau absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für Merkmale mit quantitativem

Skalenniveau wurden Mittelwerte und Standardabweichung und zum Teil auch Minima und Maxima berechnet. Die graphische Darstellung dieser Analysen umfasst ein Flow Chart sowie Balkendiagramme. Daran schloss sich eine Analyse der Verlaufsdaten (hinsichtlich eines Rezidivs, einer Metastasierung oder des Versterbens) in Abhängigkeit von tumorbiologischen, klinischen und therapeutischen Daten an. Insbesondere das absolute Überleben und das progressionsfreie Überleben in Subgruppen sollten im Rahmen der schließenden Statistik ermittelt werden. Zur Prüfung statistisch signifikanter Unterschiede bezüglich des Auftretens klinisch relevanter Endpunkte (Rezidiv / Metastase bzw. Tod) zwischen Subgruppen wurde zunächst der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Zur Ermittlung möglicher Prädiktoren, die das Auftreten von Ereignissen (Rezidiv / Metastase, Tod) im zeitlichen Verlauf beeinflussen, wurden Cox-Regressionsmodelle erstellt. Diese Modelle wurden zur Ermittlung von Hazard Ratios (HRs) und den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen berechnet und beschreiben die Risikoerhöhung oder -senkung im Vergleich zu einer Referenzgruppe (mit der Hazard Ratio von 1).

Außerdem wurden Kaplan-Meier-Kurven für das absolute Überleben und das progressionsfreie Überleben für die Gesamtgruppe und Subgruppen erstellt, welche ebenfalls anhand Log-Rank-Tests auf ihre statistisch signifikanten Unterschiede getestet wurden.

Neben der Berechnung von absoluten Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte die Berechnung von relativen und bedingten relativen Überlebensraten. Die relative Überlebensrate beschreibt anders als die absolute Überlebensrate das krebsspezifische Überleben, indem anhand von Sterbetafeln des Statistischen Bundesamtes die Überlebenswahrscheinlichkeit der allgemeinen Bevölkerung nach Alter, Geschlecht und Kalenderjahr miteinbezogen werden. Das relative Überleben berücksichtigt also die Tatsache, dass nur ein Teil der Sterbefälle ursächlich auf die Krebserkrankung zurückzuführen ist. Berechnet wird es durch Bildung des Quotienten aus dem absoluten Überleben der Brustkrebspatientinnen und dem Überleben der allgemeinen Bevölkerung des gleichen Alters und gleichen Geschlechts.

Das bedingte 5-Jahres-Überleben beschreibt die Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. 1, 2 oder 5 Jahren nach der Diagnose) die nächsten 5 Jahre zu überleben [50]. In dieser Arbeit wird das bedingte relative 5-Jahres-Überleben zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Diagnose beschrieben. Das relative 5-Jahres-Überleben und das bedingte 5-Jahres-Überleben wurden mit dem R-Paket periodR berechnet und ein Periodenansatz sowie die Ederer II-Methode zu Grunde gelegt.

Patientinnen, die aus verschiedenen Gründen nicht am Follow-up teilnahmen, konnten für die Berechnungen des absoluten Überlebens und des progressionsfreien Überlebens nicht berücksichtigt werden.

3.5 Ethik

Das Studienprotokoll für die wissenschaftliche Begleitforschung wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck beraten und erhielt ein positives Votum (Aktenzeichen: 10-096 am 09.07.2010; Kohorte I). Für jede weitere Kohorte und die Nachbefragung wurde ein Amendment bei der Ethikkommission eingereicht, welche jeweils ebenfalls positiv beschieden wurden (August 2011, Juli 2012, März 2013, Juni 2015; Aktenzeichen je 10-096).
Alle Frauen, die ab Kohorte II eingeschlossen und zur Studienteilnahme eingeladen wurden, wurden umfassend über die wissenschaftliche Begleitforschung informiert und willigten ggf. schriftlich in die Studienteilnahme ein bzw. lehnten diese schriftlich ab.

4. Ergebnisteil

4.1 Studienpopulation

Die für die Datenanalyse zur Verfügung stehende Studienpopulation umfasste insgesamt 1.862 Probandinnen, die sich in drei Kohorten aufteilte.
In Kohorte I wurden Daten von 532 Patientinnen ausgewertet, deren Therapiebeginn sich über den Zeitraum von Februar 2002 bis April 2008 erstreckte. Die Kohorte II bestand aus 512 Frauen mit einem Therapiebeginn von Januar 2006 bis April 2011 und der letzten Kohorte III gehörten 818 Probandinnen an, bei denen von Februar 2010 bis November 2014 eine Therapie begonnen wurde (Abb. 3).

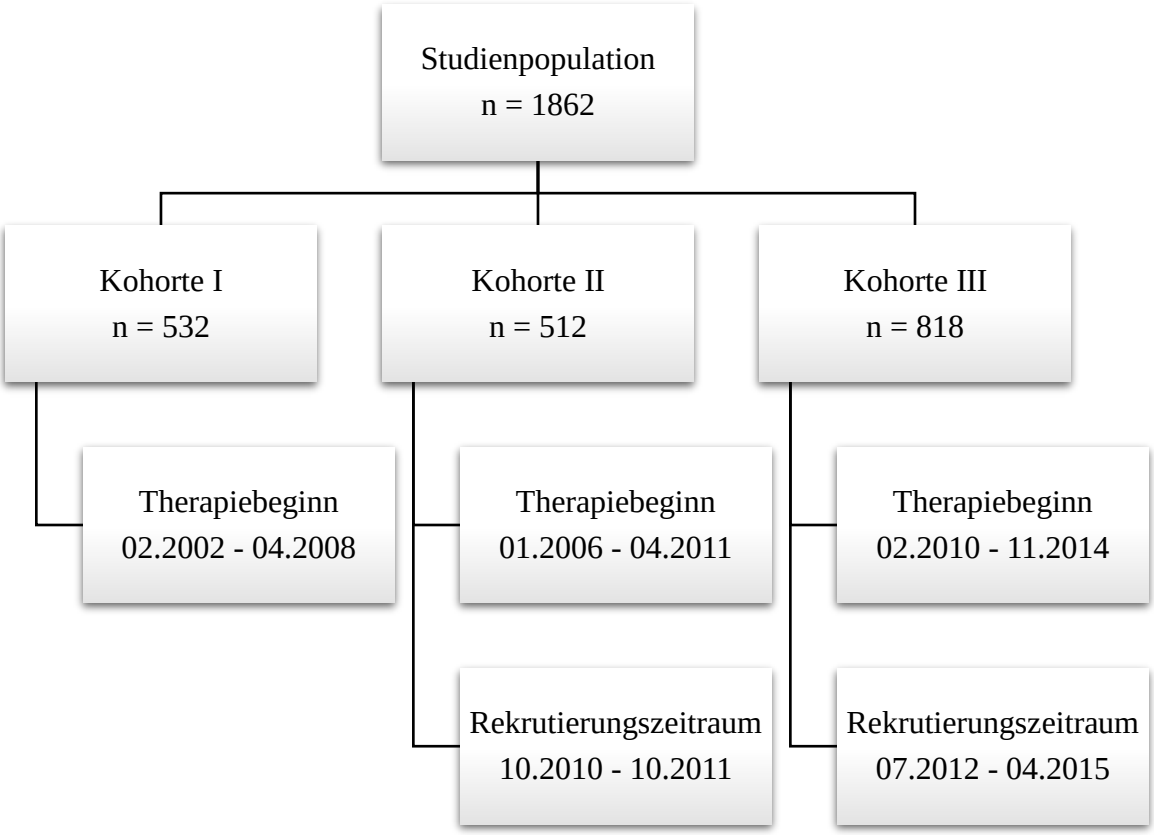

Abbildung 3: Zusammensetzung der Studienpopulation bezüglich ihres Therapiebeginns und Rekrutierungszeitraumes

4.1.1 Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt der Frauen betrug bei Therapiebeginn 39,4 Jahre, wobei die jüngste Frau zu Beginn ihrer Behandlung 21 Jahre und die älteste Frau 54 Jahre alt war. 901 (49 %) Teilnehmerinnen waren über 40 Jahre alt und 936 (51 %) waren höchstens 40 Jahre alt oder jünger (Abb. 4).

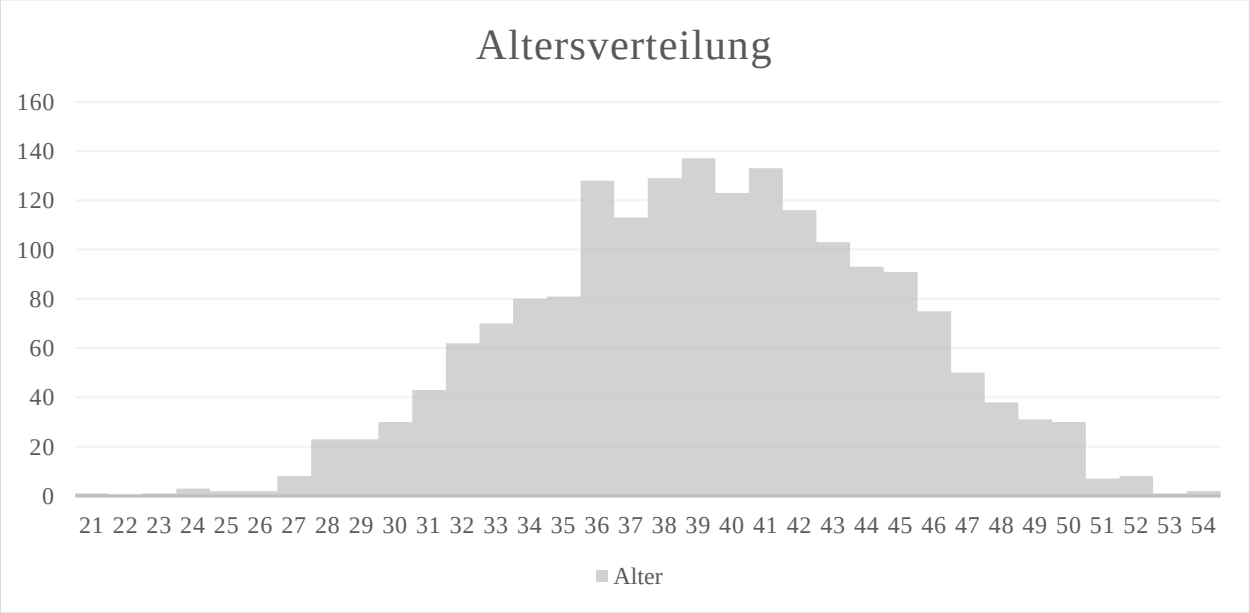

Abbildung 4: Alter der Kohorte bei Therapiebeginn

4.1.2 Teilnahme an der Nachbefragung 2015

Die Rücklaufquote für das Follow-up betrug für die Kohorte II 63,3 % (324 ausgefüllte Fragebogen von 512 angeschriebenen Frauen) und in Kohorte III 54,6 % (447 ausgefüllte Fragebogen von 818). Ein kleiner Teil der angeschriebenen Frauen lehnte die Studienteilnahme aktiv ab (Kohorte II: n=10 / 512 (2,0 %); Kohorte III: n=14 / 818 (1,7 %) oder war zum Zeitpunkt der Nachbefragung bereits verstorben (Kohorte II: n=7 / 512 (1,4 %), Kohorte III: n=11 / 818 (1,3 %)). Insgesamt 207 Frauen (Kohorte II: 118 (23,0 %); Kohorte III: 89 (10,9 %) reagierten nicht auf das Erst- bzw. die zwei Erinnerungsanschreiben.

4.1.3 Erfragung des Vitalstatus über das Einwohnermeldeamt 2012, 2013, 2015

Da Frauen aus der Kohorte I nicht persönlich kontaktiert werden durften, wurde für diese Frauen und die Frauen aus Kohorte II in den Jahren 2012 und 2013 und dann im Jahr 2015 auch für die

Frauen, die nicht an der Nachbefragung teilgenommen hatten, der Vitalstaus beim Einwohnermeldeamt erfragt (Abb. 5).

	Kohorte I	*Kohorte II*	*Kohorte III*
2012	*524 Angaben aus dem EMA:* *482 lebt* *34 verstorben* *8 verzogen, keine neue Adresse*	*393 Angaben aus dem EMA:* *390 lebt* *1 verstorben* *2 verzogen, keine neue Adresse*	*Trifft nicht zu*
2013	*471 Angaben aus dem EMA:* *445 lebt* *10 verstorben* *15 verzogen* *1 keine Auskunft*	*392 Angaben aus dem EMA:* *371 lebt* *4 verstorben* *1 verzogen* *16 keine Auskunft*	*Trifft nicht zu*
2015	*451 Angaben aus dem EMA:* *388 lebt* *17 verstorben* *39 verzogen* *7 keine Auskunft*	*Sofern die Probandin eligibel für das FU war, aber kein FB zurück geschickt worden war* *117 Angaben aus dem EMA:* *98 lebt* *13 verstorben* *0 verzogen* *6 keine Auskunft* *327 Fragebögen-Rückläufer*	*Sofern die Probandin eligibel für das FU war, aber kein FB zurück geschickt worden war* *87 Angaben aus dem EMA:* *75 lebt* *6 verstorben* *2 verzogen* *4 keine Auskunft* *456 Fragebogen-Rückläufer*

Abbildung 5: Ergebnis der Erfragung des Vitalstatus über die Einwohnermeldeämter (EMA)

4.2 Klinische und tumorbiologische Daten der Studienteilnehmerinnen

Im Folgenden werden die Daten zum Rezeptorstatus, zum TNM-Stadium, zur vaskulären und lymphatischen Invasion und zu den vorliegenden Risikofaktoren präsentiert.

4.2.1 Rezeptorstatus

Die Expressionshäufigkeit der drei relevanten Tumorrezeptoren (Östrogen-, Progesteron- und Her/2neu-Rezeptor) beim Mammakarzinom variierte zwischen den einzelnen Kohorten erwartungsgemäß nur sehr wenig. In der Altersgruppe unter 40 Jahren zeigte sich jedoch eine deutlich geringere Ausprägung aller drei Rezeptoren gegenüber der Gruppe von 40 Jahren oder älter (Tab. 3).

Tabelle 3: Tumorrezeptorstatus insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen

Östrogenrezeptor	**Gesamt**	**Kohorte I**	**Kohorte II**	**Kohorte III**	**<40**	**≥40 Jahre**
ER+	1262 (67,8 %)	343 (64,5 %)	346 (67,6 %)	573 (70,0 %)	556 (59,4 %)	691 (76,7 %)
ER-	580 (31,1 %)	182 (34,2 %)	166 (32,4 %)	232 (28,4 %)	371 (39,6 %)	200 (22,2 %)
Fehlend	20 (1,1 %)	7 (1,3 %)	0	13 (1,6 %)	9 (1,0 %)	10 (1,1 %)
Progesteronrezeptor						
PR+	1155 (62,0 %)	332 (62,4 %)	309 (60,4 %)	514 (62,8 %)	506 (54,1 %)	636 (70,6 %)
PR-	686 (36,8 %)	193 (36,3 %)	202 (39,5 %)	191 (35,6 %)	422 (45,1 %)	253 (28,1 %)
Fehlend	21 (1,1 %)	7 (1,3 %)	1 (0,2 %)	13 (1,6 %)	8 (0,8 %)	12 (1,3 %)
Her2/neu-Rezeptor						
Her2/neu+	453 (24,3 %)	140 (26,3 %)	112 (21,9 %)	201 (24,6 %)	262 (28,0 %)	187 (20,8 %)
Her2/neu-	1363 (73,2 %)	386 (72,6 %)	400 (78,1 %)	577 (70,5 %)	655 (70,0 %)	689 (76,5 %)
Fehlend	46 (2,5 %)	6 (1,1 %)	0	40 (4,9 %)	19 (2,0 %)	25 (2,8 %)

4.2.2 Tumor-Subtypen

Die Häufigkeitsanalysen der Tumor-Subtypen nach Brouckaert et al. zeigten ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den Kohorten. Deutliche Häufigkeitsunterschiede waren allerdings bei den Altersgruppen zu erkennen. Erkrankten unter 40 Jahren nur 26,0 % an einem Luminal-A-Tumor, so waren es in der Gruppe über 40 Jahren 44,1 %. Andersherum waren in der Altersgruppe über 40 Jahren nur 14,9 % Teilnehmerinnen triple-negativ, demgegenüber standen 26,4 % in der Gruppe der unter 40-Jährigen (Tab. 4).

Tabelle 4: Tumorbiologie insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen

Tumorbiologie (Brouckaert et al.)	Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III	<40	≥40 Jahre
Luminal A	649 (34,9 %)	184 (34,6 %)	197 (38,5 %)	268 (32,8 %)	243 (26,0 %)	397 (44,1 %)
Luminal B1	262 (14,1 %)	69 (13,0 %)	70 (13,7 %)	123 (15,0 %)	129 (13,8 %)	131 (14,5 %)
Luminal B2	298 (16,0 %)	82 (15,4 %)	76 (14,8 %)	140 (17,1 %)	158 (16,9 %)	137 (15,2 %)
Her-2 like	137 (7,4 %)	53 (10,0 %)	31 (6,1 %)	53 (6,5 %)	90 (9,6 %)	46 (5,1 %)
Triple-negativ	389 (20,9 %)	112 (21,1 %)	126 (24,6 %)	151 (18,5 %)	247 (26,4 %)	134 (14,9 %)
Fehlende	127 (6,8 %)	32 (6,0 %)	12 (2,3 %)	83 (10,1 %)	69 (7,4 %)	56 (6,2 %)

4.2.3 Grading

Beim Grading der Karzinome ließen sich erneut nur kleine Abweichungen bezüglich der Häufigkeit unter den Kohorten feststellen. Die jüngere Altersgruppe hingegen erkrankte häufiger an einem Tumor mit ungünstigerem Grading G3 (53,3 %) als die ältere Gruppe (36,8 %) (Tab. 5).

Tabelle 5: Grading insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen

Grading	Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III	<40	≥40 Jahre
G1	103 (5,5 %)	26 (4,9 %)	29 (5,7 %)	48 (5,9 %)	35 (3,7 %)	66 (7,3 %)
G2	826 (44,4 %)	244 (45,9 %)	244 (47,7 %)	338 (41,3 %)	357 (38,1 %)	460 (51,1 %)
G3	843 (45,3 %)	231 (43,4 %)	233 (45,5 %)	379 (46,3 %)	499 (53,3 %)	332 (36,8 %)
Gx	90 (4,8 %)	31 (5,8 %)	6 (1,2 %)	53 (6,5 %)	45 (4,8 %)	43 (4,8 %)

4.2.4 TNM-Klassifikation

Anders als bei der Tumorbiologie ließen sich bei den klinischen TNM-Kategorien vor allem Entwicklungen zwischen den Kohorten und weniger zwischen den Altersgruppen ableiten. Trat die weniger günstige N3-Kategorie in Kohorte I noch in 5,8 % der Fälle auf, so verringerte sich die Häufigkeit in Kohorte III auf 3,8 %. Ebenso erhöhte sich der prozentuale Anteil der prognostisch günstigeren N0-Kategorie von Kohorte I mit 49,4 % auf 57,8 % in Kohorte III. Eine ähnliche Tendenz war für die T-Kategorie auszumachen. Weniger deutlich waren die Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Einzig das Auftreten von großen Tumoren der Kategorien T3 und T4 war bei Frauen unter 40 Jahren mit 6,0 % und 1,3 % etwas häufiger als bei Frauen über 40 Jahren (5,2 % und 0,9 %) (Tab. 6).

Tabelle 6: T- / N-Kategorie insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen

T-Kategorie	Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III	<40	≥40 Jahre
T0	99 (5,3 %)	9 (1,7 %)	14 (2,7 %)	76 (9,3 %)	65 (6,9 %)	30 (3,3 %)
T1	886 (47,6 %)	246 (46,2 %)	264 (51,6 %)	376 (46,0 %)	431 (46,0 %)	444 (49,3 %)
T2	668 (35,9 %)	198 (37,2 %)	188 (36,7 %)	282 (34,5 %)	326 (34,8 %)	333 (37,0 %)
T3	103 (5,5 %)	39 (7,3 %)	23 (4,5 %)	41 (5,0 %)	56 (6,0 %)	47 (5,2 %)
T4	20 (1,1 %)	10 (1,9 %)	6 (1,2 %)	4 (0,5 %)	12 (1,3 %)	8 (0,9 %)
Tis	71 (3,8 %)	26 (4,9 %)	17 (3,3 %)	28 (3,4 %)	35 (3,7 %)	35 (3,9 %)
Tx	15 (0,8 %)	4 (0,8 %)	0	11 (1,3 %)	11 (1,2 %)	4 (0,4 %)
N-Kategorie						
N0	1036 (55,6 %)	263 (49,4 %)	300 (48,6 %)	473 (57,8 %)	520 (55,6 %)	498 (55,3 %)
N1	531 (28,5 %)	168 (31,6 %)	143 (27,9 %)	220 (26,9 %)	262 (28,0 %)	266 (29,5 %)
N2	178 (9,6 %)	61 (11,5 %)	45 (8,8 %)	72 (8,8 %)	89 (9,5 %)	86 (9,5 %)
N3	86 (4,6 %)	31 (5,8 %)	24 (4,7 %)	31 (3,8 %)	48 (5,1 %)	38 (4,2 %)
Nx	31 (1,7 %)	9 (1,7 %)	0	22 (2,7 %)	16 (1,7 %)	13 (1,4 %)

Das M-Stadium war entsprechend der Einschlusskriterien der Rehabilitationsmaßnahme bei allen Probandinnen M0.

4.2.5 Lymphangiosis und vaskuläre Invasion

In nachfolgender Tabelle (Tab. 7) sind die Lymphangiosis (Infiltration der Lymphbahngefäße) und die vaskuläre Invasion des Tumors aufgelistet, welche ebenfalls eine prognostische und therapeutische Bedeutung haben. Fehlende Angaben in Kohorte III sind vermutlich fehlender Lymphangiosis und vaskulärer Invasion zuzurechnen, so dass zwischen den Kohorten keine nennenswerten Unterschiede aufgetreten sind. Bei den Altersgruppen trat eine vaskuläre und lymphatische Invasion der Tumoren in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen etwas häufiger auf als in der älteren Gruppe.

Tabelle 7: Lymphangiosis und vaskuläre Invasion insgesamt und nach Kohorten und Altersgruppen

		Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III	<40	≥40 Jahre
Lymph-angiosis	Ja	448 (24,1 %)	126 (23,7 %)	108 (21,1 %)	214 (26,2 %)	239 (25,5 %)	204 (22,6 %)
	Nein	1249 (67,1 %)	406 (76,3 %)	404 (78,9 %)	439 (53,7 %)	614 (65,6 %)	622 (69,0 %)
	Keine Angabe	165 (8,9 %)	0	0	165 (20,2 %)	83 (8,9 %)	75 (8,4 %)
Vaskuläre Invasion	Ja	56 (3,0 %)	22 (4,1 %)	11 (2,1 %)	23 (2,8 %)	30 (3,2 %)	23 (2,6 %)
	Nein	1609 (86,4 %)	510 (95,9 %)	501 (97,9 %)	598 (73,1 %)	802 (85,7 %)	793 (88,0 %)
	Keine Angabe	197 (10,6 %)	0	0	197 (24,1 %)	104 (11,1 %)	85 (9,4 %)

4.2.5 Risiko- / Lebensstilfaktoren

Nachfolgend sind mögliche Risiko- und Lebensstilfaktoren, die das Überleben beeinträchtigen könnten, und deren Vorkommen in der Studienpopulation aufgelistet (Tab. 8). Es zeigten sich mit Ausnahme des Alkoholkonsums unter den Kohorten keine großen Unterschiede bei der Häufigkeit. Der stark angestiegene Anteil an Alkoholkonsumentinnen in Kohorte III lag möglicherweise in einer Fehlinterpretation des Fragebogens in Kohorte III.

Tabelle 8: Risiko- und Lebensstilfaktoren insgesamt und nach Kohorten

Risikofaktoren / Lebensstil-faktoren		Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III
Familienanamnese	Positiv	504 (27,1 %)	143 (26,9 %)	154 (30,1 %)	207 (25,3 %)
	Negativ	747 (40,1 %)	304 (57,1 %)	255 (49,8 %)	188 (23,0 %)
	Keine Angabe	611 (32,8 %)	85 (16,0 %)	103 (20,1 %)	423 (51,7 %)
Bluthochdruck	Ja	111 (6,0 %)	30 (5,6 %)	30 (5,9 %)	51 (6,2 %)
	Nein	1587 (85,2 %)	501 (94,2 %)	482 (94,1 %)	604 (73,8 %)
	Keine Angabe	164 (8,8 %)	1 (0,2 %)	0	163 (19,9 %)
Nikotinkonsum	Ja	253 (13,6 %)	75 (14,1 %)	66 (12,9 %)	112 (13,7 %)
	Nein	1597 (85,8 %)	456 (85,7 %)	446 (87,1 %)	695 (85,0 %)
	Keine Angabe	12 (0,6 %)	1 (0,2 %)	0	11 (1,3 %)
Alkoholkonsum	Ja	365 (19,6 %)	13 (2,4 %)	8 (1,6 %)	344 (42,1 %)
	Nein	1478 (79,4 %)	518 (97,4 %)	504 (98,4 %)	456 (55,7 %)
	Keine Angabe	19 (1,0 %)	1 (0,2 %)	0	18 (2,2 %)

4.3 Behandlungsdaten der Studienteilnehmerinnen

Im folgenden Abschnitt sind die verschiedenen Therapiemöglichkeiten im Hinblick auf das Operationsverfahren, die Bestrahlung, die endokrine Therapie und die Chemotherapie aufgeführt.

4.3.1 Operationsverfahren

Bei den Operationsverfahren treten sowohl bei der Operation der Brust (Abb. 6) als auch bei der Operation der Axilla (Abb. 7) deutliche Tendenzen zu weniger invasiven und schonenderen Therapiemöglichkeiten im Laufe der Zeit auf. Exemplarisch ist diese Entwicklung an der Anzahl der Ablationes der Brust festzustellen. Erhielten in der ersten Kohorte noch 31 % der Frauen eine komplette Entfernung des Brustdrüsengewebes, so halbierte sich diese Zahl fast auf 16 % in der

dritten Kohorte. Äquivalent dazu stiegen die Verfahren mit einer Brustrekonstruktion von 14,8 % in Kohorte I auf 23,1 % in Kohorte III.

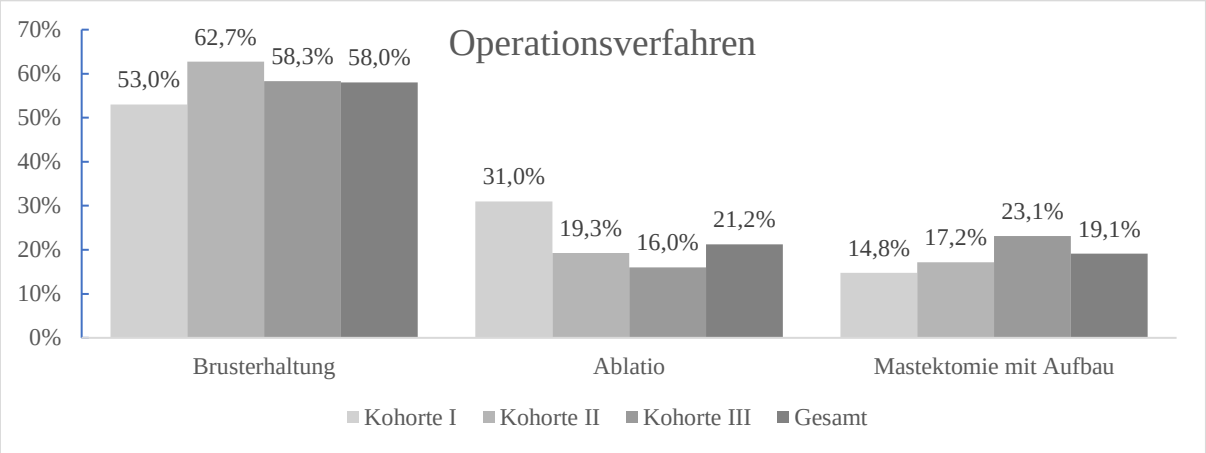

Abbildung 6: Operationsverfahren der Brust insgesamt und nach Kohorten

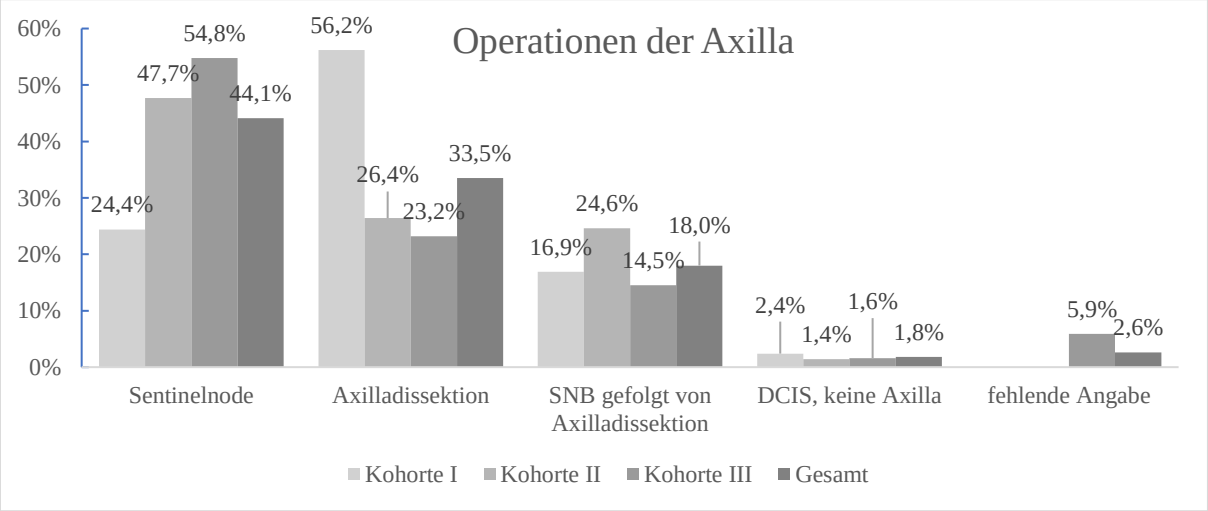

Abbildung 7: Operationen der Axilla insgesamt und nach Kohorten

4.3.2 Radiatio und Chemotherapie

Eine Bestrahlung wurde in allen Kohorten gleich häufig durchgeführt. Die Häufigkeit einer Chemotherapie verzeichnete im zeitlichen Verlauf von 90,4 % in Kohorte I einen leichten Rückgang auf 84,6 % in Kohorte III (Abb. 8).

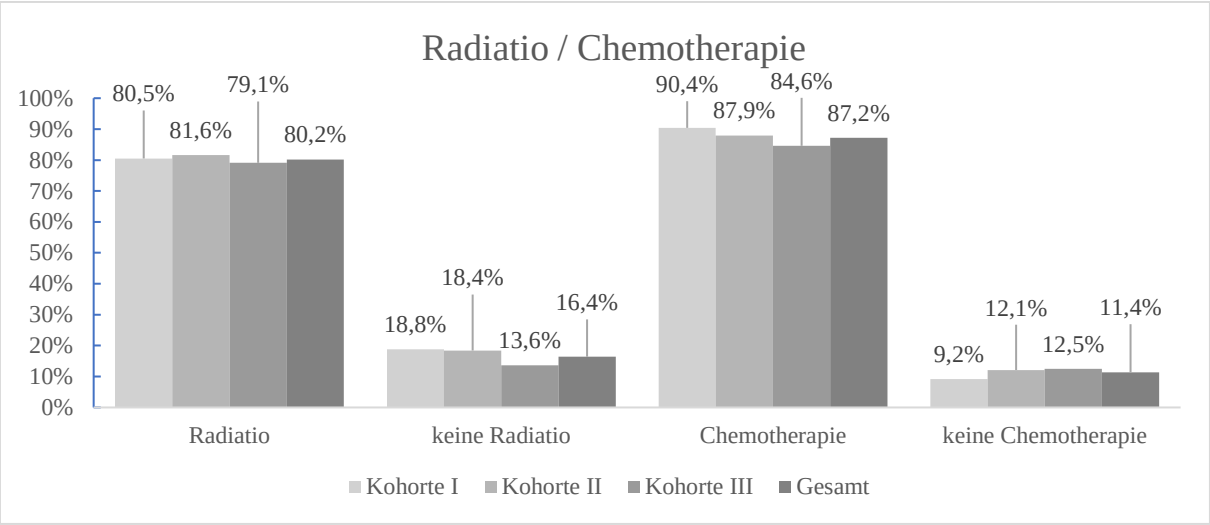

Abbildung 8: Radiatio / Chemotherapie insgesamt und nach Kohorten

4.3.3 Chemotherapie-Schemata und endokrine Therapie

Folgend ist eine tabellarische Übersicht der vereinfachten Regime der Chemotherapien gelistet (Tab. 9). Sie demonstriert eine zunehmende Bedeutung der Kombination aus taxan- und anthrazyklinhaltigen Substanzen auf Kosten einer reduzierten Verwendung von rein anthrazyklinhaltiger Therapie im Verlauf der Zeit. Die Übersicht zeigt außerdem eine verringerte Teilnahme an Studien in Kohorte III (8,2 %) im Vergleich zu den Kohorten I und II (beide 21,1 %). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die Studienteilnahme in Kohorte III teilweise fälschlicherweise unter „Keine Angabe“ geführt wird (Anstieg auf 9,6 % in Kohorte III von 1,5 % in Kohorte I).

Tabelle 9: Chemotherapieschemata insgesamt und nach Kohorten

	Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III
LL-gerecht, anthrazyklinhaltig	242 (13,0 %)	124 (23,3 %)	71 (13,9 %)	47 (5,7 %)
LL-gerecht, taxanhaltig	10 (0,5 %)	0	1 (0,2 %)	9 (1,1 %)
LL-gerecht, taxan- und anthrazyklinhaltig	890 (47,8 %)	214 (40,2 %)	254 (49,6 %)	422 (51,6 %)
Studienteilnahme	287 (15,4 %)	112 (21,1 %)	108 (21,1 %)	67 (8,2 %)
Platinhaltig	21 (1,1 %)	3 (0,6 %)	5 (1,0 %)	13 (1,6 %)
Dosisdicht/ dosisintensiviert	44 (2,4 %)	1 (0,2 %)	0	43 (5,3 %)
Andere	65 (3,5 %)	21 (3,9 %)	8 (1,6 %)	36 (4,4 %)
Keine CTx	213 (11,4 %)	49 (9,2 %)	62 (12,1 %)	102 (12,5 %)
Keine Angabe	90 (4,8 %)	8 (1,5 %)	3 (0,6 %)	79 (9,6 %)

Die Häufigkeitsanalyse der Angaben zur endokrinen Therapie (Tab. 10) zeigte deutlich, dass der Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen in der endokrinen Therapie in allen Kohorten den höchsten Stellenwert hatte und andere Vertreter eine untergeordnete Rolle spielten.

Tabelle 10: Endokrine Therapie insgesamt und nach Kohorten

	Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III
Tamoxifen	1191 (64,0 %)	321 (60,3 %)	325 (63,5 %)	545 (66,6 %)
Femara	22 (1,2 %)	13 (2,4 %)	4 (0,8 %)	5 (0,6 %)
Aromasin	9 (0,5 %)	5 (0,9 %)	4 (0,8 %)	0
Arimidex	20 (1,1 %)	12 (12,3 %)	7 (1,4 %)	1 (0,1 %)
Andere	8 (0,4 %)	1 (0,2 %)	0	7 (0,9 %)
Keine Angabe	41 (2,2 %)	0	0	41 (5,5 %)
Keine endokrine Therapie	571 (30,7 %)	180 (33,8 %)	172 (33,6 %)	219 (26,8 %)

4.4 Soziodemographische Daten

4.4.1 Partnerschafts- und Beschäftigungsstatus

Im Verlauf der Kohorten verringerte sich der Anteil der verheirateten Frauen von 73,1 % in Kohorte I auf 63,9 % in Kohorte III. Im Gegenzug lebten in Kohorte III jedoch mehr Frauen (14,2

%) in einer Partnerschaft als noch in Kohorte I (7,7 %). Die Anzahl der geschiedenen Rehabilitandinnen sank ebenfalls von 8,5 % auf 2,1 % (Tab. 11).

Beim Beschäftigungsstatus verzeichnete sich ein scheinbarer Rückgang der nicht berufstätigen Frauen von 46,4 % in Kohorte I auf 9,7 % in Kohorte III. Andererseits gaben in Kohorte III 32,8 % der Frauen keine Angabe zu ihrem aktuellen Beschäftigungsstatus an, so dass dieser Anteil möglicherweise den beschäftigungslosen Frauen zuzurechnen ist (Tab. 11).

Tabelle 11: Partnerschafts- und Beschäftigungsstatus bei Studieneintritt insgesamt und nach Kohorten

Partnerschaftsstatus	Gesamt	Kohorte I	Kohorte II	Kohorte III
Verheiratet	1284 (69,0 %)	389 (73,1 %)	372 (72,7 %)	523 (63,9 %)
Geschieden	79 (4,2 %)	45 (8,5 %)	17 (3,3 %)	17 (2,1 %)
Single	198 (10,6 %)	53 (10,0 %)	77 (15,0 %)	68 (8,3 %)
Partnerschaft	175 (9,4 %)	41 (7,7 %)	40 (7,8 %)	94 (11,5 %)
Keine Angabe	126 (6,8 %)	4 (0,8 %)	6 (1,2 %)	116 (14,2 %)
Beschäftigungsstatus				
Vollzeit	351 (18,9 %)	100 (18,8 %)	124 (24,2 %)	127 (15,5 %)
Teilzeit	734 (39,4 %)	183 (34,4 %)	207 (40,4 %)	344 (42,1 %)
Nicht berufstätig	506 (27,2 %)	247 (46,4 %)	180 (35,2 %)	79 (9,7 %)
Keine Angabe	271 (14,6 %)	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)	268 (32,8 %)

4.4.2 Schulabschluss und monatliches Nettoeinkommen

Daten zur Schulbildung und zum monatlichen Einkommen wurden über den Follow Up-Fragebogen erhoben, sodass für Kohorte I keine Angaben vorliegen. Im zeitlichen Verlauf lag der Trend bei der Schulausbildung zu einem höheren Abschluss. So stieg die Anzahl der Abiturientinnen von 116 (35,8 %) auf 183 (40,9 %) in Kohorte III. Bei den monatlichen Einkünften sank sowohl der Anteil der kleinen Einkommen unter 1.500 € von 14,8 % auf 9,2 % als auch der Anteil der größeren Einkommen über 3.000 € von 43,2 % auf 40,9 % (Tab. 12).

Tabelle 12: Schulabschluss und monatliches Nettoeinkommen für den ganzen Haushalt aus dem Follow-Up-Fragebogen insgesamt und nach Kohorten

Schulabschluss	Gesamt	Kohorte II	Kohorte III
Haupt-/Volksschule	46 (6,0 %)	22 (6,8 %)	24 (5,4 %)
Mittlere Reife	289 (37,5 %)	124 (38,3 %)	165 (36,9 %)
Fachhochschule	111 (14,4 %)	52 (16,0 %)	59 (13,2 %)
Abitur	299 (38,8 %)	116 (35,8 %)	183 (40,9 %)
Anderer Abschluss	6 (0,8 %)	1 (0,3 %)	5 (1,1 %)
Keine Angabe	20 (2,6 %)	9 (2,8 %)	11 (2,4 %)
Monatliches Nettoeinkommen für den ganzen Haushalt			
Unter 1.500 €	89 (11,5 %)	48 (14,8 %)	41 (9,2 %)
1.500 € - 3.000 €	289 (37,5 %)	121 (37,3 %)	168 (37,6 %)
Über 3.000 €	323 (41,9 %)	140 (43,2 %)	183 (40,9 %)
Keine Angabe	69 (8,9 %)	14 (4,6 %)	55 (12,3 %)

4.5 Verlaufsdaten der Studienteilnehmerinnen

4.5.1 Rezidiv oder Metastasierung im Verlauf

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 13) zeigt die Verlaufsdaten der Studienteilnehmerinnen bezüglich eines Rezidivs oder einer Metastasierung in Subgruppen. Insgesamt zeigte sich bei 87 (10,0 %) der Patientinnen im Beobachtungszeitraum[1] ein Rezidiv oder eine Metastase. In der Analyse auf Zusammenhänge konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen oder tatsächlich fehlender Korrelation / Assoziation keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Dennoch kann man Tendenzen beobachten, welche Parameter eine prognostische Relevanz für das Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung haben könnten. So traten bei 46 (11,6 %) der unter 40-Jährigen im Verlauf ein Rezidiv oder eine Metastase auf, bei den über 40-Jährigen waren es nur 40 (8,7 %) Betroffene. Auch klinische Parameter hatten einen Einfluss auf den Verlauf. Frauen mit einer T2-Kategorie erkrankten in 12,5 % der Fälle an einem Rezidiv oder einer Metastase, während bei Frauen mit einer kleineren T-Kategorie (Tis / T0 / T1) nur in 9 % der Fälle ein solches Ereignis auftrat. Ein deutlicher Unterschied lässt sich bei der Tumorbiologie erkennen. Hier hatten Frauen

[1] Bedingt durch die konsekutive Rekrutierung, die beiden Modi der Nachbeobachtung (aktiv durch Befragung, passiv durch Abfrage des Vitalstatus beim Einwohnermeldeamt) und bedingt durch das Auftreten von Todesfällen ergibt sich für jede Patientin eine individuelle Nachbeobachtungszeit ab Diagnosedatum. Der Mittelwert liegt bei 54 Monaten (SD: 33 Monate), die maximale Nachbeobachtungszeit bei 152 Monaten.

mit einem Luminal B1-Tumor in 13,2 % und Frauen mit einem triple-negativem Tumor in 12,3 % ein schlechteres Überleben.

Bei den Behandlungsdaten zeigte sich, dass radikalere Verfahren in der Analyse mit dem Auftreten eines Rezidivs oder eine Metastasierung (Mastektomie 12,1 % im Vergleich zu BET nur 8,5 %) assoziiert waren. Klinisch ursächlich dürften allerdings die schlechtere Tumorbiologie und eine größere Ausdehnung des Tumors gewesen sein, die eine radikalere Therapie nach sich gezogen hatten.

Tabelle 13: Auftreten von Rezidiv / Metastase im Verlauf insgesamt und in Abhängigkeit von Patientinnen- und Tumormerkmalen

	n =	**Rezidiv / Metastase**		Chi^2 p =
		ja	nein	
Insgesamt	872	87 (10,0 %)	785 (90,0 %)	
Gesamt (nach Altersgruppen)	853	86 (10,1 %)	767 (89,9 %)	
<40 Jahre	395	46 (11,6 %)	349 (88,4 %)	0,159
≥40 Jahre	458	40 (8,7 %)	418 (91,3 %)	
Klinische Daten				
Gesamt (T-Kategorie)	868	87 (10,0 %)	781 (90,0 %)	
Tis / T0 / T1	498	45 (9,0 %)	453 (91,0 %)	0,102
T2	321	40 (12,5 %)	281 (87,5 %)	
T3 / T4	49	2* (4,1 %)	47 (95,9 %)	
Gesamt (N-Kategorie)	860	87 (10,1 %)	773 (89,9 %)	
N0	507	51 (10,1 %)	456 (89,9 %)	0,997
N1	234	24 (10,3 %)	210 (89,7 %)	
N2 / N3	119	12 (10,1 %)	107 (89,9 %)	
Gesamt (Tumorbiologie)	812	81 (10,0 %)	731 (90,0 %)	
Luminal A	321	29 (9,0 %)	292 (91,0 %)	0,306
Luminal B1	121	16 (13,2 %)	105 (86,8 %)	
Luminal B2	131	11 (8,4 %)	120 (91,6 %)	
Her-2 like	60	3* (5,0 %)	57 (95,0 %)	
Triple-negativ	179	22 (12,3 %)	157 (87,7 %)	
Gesamt (ER / PR)	865	87 (10,1 %)	778 (89,9 %)	
ER+	601	61 (10,1 %)	540 (89,9 %)	0,892
ER-	264	26 (9,8 %)	238 (90,2 %)	
PR+	532	49 (9,2 %)	483 (90,8 %)	0,295
PR-	333	38 (11,4 %)	295 (88,6 %)	
Gesamt (Her2/neu)	849	85 (10,0 %)	764 (90,0 %)	
Her2/neu+	199	15 (7,5 %)	184 (92,5 %)	0,184
Her2/neu-	650	70 (10,8 %)	580 (89,2 %)	
Gesamt (Grading)	832	81 (9,7 %)	751 (90,3 %)	
G1	52	5 (9,6 %)	47 (90,4 %)	0,179
G2	397	31 (7,8 %)	366 (92,2 %)	
G3	383	45 (11,7 %)	338 (88,3 %)	
Lymphangiosis	779	75 (9,6 %)	704 (90,4 %)	
Ja	201	18 (9,0 %)	183 (91,0 %)	0,707
Nein	578	57 (9,9 %)	521 (90,1 %)	
Vaskuläre Invasion	763	75 (9,8 %)	688 (90,2 %)	
Ja	19	1* (5,3 %)	18 (94,7 %)	0,498
Nein	744	74 (9,9 %)	670 (90,1 %)	
Gesamt (Fam. Risiko)	489	49 (10,0 %)	440 (90,0 %)	
Positiv	212	23 (10,8 %)	189 (89,2 %)	0,593
Negativ	277	26 (9,4 %)	251 (90,6 %)	

Behandlungsdaten				
Gesamt (OP-Verfahren)	857	84 (9,8 %)	773 (90,2 %)	
Brusterhaltung (BET)	532	45 (8,5 %)	487 (91,5 %)	0,238
Ablatio	152	18 (11,8 %)	134 (88,2 %)	
Mastektomie mit Aufbau	173	21 (12,1 %)	152 (87,9 %)	
Gesamt (Radiatio)	829	84 (10,1 %)	745 (89,9 %)	
Ja	703	73 (10,4 %)	630 (89,6 %)	0,571
Nein	126	11 (8,7 %)	115 (91,3 %)	
Gesamt (Chemotherapie)	853	87 (10,2 %)	766 (89,8 %)	
Ja	744	77 (10,3 %)	667 (89,7 %)	0,705
Nein	109	10 (9,2 %)	99 (90,8 %)	

*Für eine valide Aussage des Chi-Quadrat-Tests wird eine Mindestanzahl von fünf Fällen benötigt

[ausschließlich Daten aus Kohorte II+III aus dem Follow up/ausgefüllte Fragebögen, n=872]

4.5.2 Versterben im Verlauf

In der folgenden Tabelle (Tab. 14) sind die Verlaufsdaten der Studienteilnehmerinnen für das Überleben nach Subgruppen aufgelistet. 101 (5,4 %) Probandinnen der gesamten Studienpopulation sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Hier konnten für fast alle Subgruppen Unterschiede mit statistisch signifikanten p-Werten ermittelt werden. In der Altersgruppe der jüngeren Frauen unter 40 Jahren verstarben 64 (6,8 %) Teilnehmerinnen, in der Gruppe über 40 Jahren waren es hingegen nur 37 (4,1 %) Frauen. Bei der Tumorbiologie zeigte sich beispielsweise, dass die fehlende Ausprägung von Tumorrezeptoren ein Versterben begünstigte (ER- 8,8 % und PR- 8,5 %). Dies spiegelte sich auch bei den entsprechenden Tumor-Subtypen wider. So zeichneten sich Frauen mit einem triple-negativem Tumor (ER- / PR- / Her2/neu-) mit einem Anteil von 9,0 % Todesfällen durch ein schlechteres Überleben aus als solche mit einem Luminal A-Tumor (ER+ / PR+- / Her2/neu+), die nur in 3,7 % der Fälle verstarben. Patientinnen mit Lymphangiosis oder vaskulärer Invasion fielen ebenfalls mit einem schlechteren Überleben auf. Bei Lymphangiosis des Mammakarzinoms starben 8,9 % (p=0,001) der Frauen im Verlauf und bei vaskulärer Invasion waren es sogar 16,1 % (p<0,001).

Das nach Behandlungsdaten aufgeschlüsselte Überleben zeigte, dass Frauen, die aufgrund einer ungünstigeren Tumorbiologie und somit schlechterer Prognose invasiver behandelt werden mussten, ebenfalls einen ungünstigeren Verlauf nahmen (Tab. 14). Exemplarisch hierfür verstarben im Beobachtungszeitraum Patientinnen nach einer Ablatio häufiger (10,6 %) als Patientinnen nach einer brusterhaltenden Therapie (4,1 %).

Tabelle 14: Versterben im Verlauf insgesamt und in Abhängigkeit von Patientinnen- und Tumormerkmalen

	n =	Versterben		Chi^2 p =
		ja	nein	
Insgesamt	1862	101 (5,4 %)	1761 (94,6 %)	
Gesamt (nach Altersgruppen)	1837	101 (5,5 %)	1736 (94,5 %)	
<40 Jahre	936	64 (6,8 %)	872 (93,2 %)	0,010
≥40 Jahre	901	37 (4,1 %)	864 (95,9 %)	
Klinische Daten				
Gesamt (T-Kategorie)	1847	99 (5,4 %)	1748 (94,6 %)	
Tis / T0 / T1	1056	36 (3,4 %)	1020 (96,6 %)	<0,001
T2	668	41 (6,1 %)	627 (93,9 %)	
T3 / T4	123	22 (17,9 %)	101 (82,1 %)	
Gesamt (N-Kategorie)	1831	97 (5,3 %)	1734 (94,7 %)	
N0	1036	32 (3,1 %)	1004 (96,9 %)	<0,001
N1	531	31 (5,8 %)	500 (94,2 %)	
N2 / N3	264	34 (12,9 %)	230 (87,1 %)	
Gesamt (Tumorbiologie)	1735	98 (5,6 %)	1637 (94,4 %)	
Luminal A	649	24 (3,7 %)	625 (96,3 %)	<0,001
Luminal B1	262	17 (6,5 %)	245 (93,5 %)	
Luminal B2	298	9 (3,0 %)	289 (97,0 %)	
Her-2 like	137	13 (9,5 %)	124 (90,5 %)	
Triple-negativ	389	35 (9,0 %)	354 (91,0 %)	
Gesamt (ER / PR)	1842	101 (5,5 %)	1741 (94,5 %)	
ER+	1262	50 (4,0 %)	1212 (96,0 %)	<0,001
ER-	580	51 (8,8 %)	529 (91,2 %)	
PR+	1155	43 (3,7 %)	1112 (96,3 %)	<0,001
PR-	686	58 (8,5 %)	628 (91,5 %)	
Gesamt (Her2/neu)	1816	101 (5,6 %)	1715 (94,4 %)	
Her2/neu+	453	24 (5,3 %)	429 (94,7 %)	0,777
Her2/neu-	1363	77 (5,6 %)	1286 (94,4 %)	
Gesamt (Grading)	1772	98 (5,5 %)	1674 (94,5 %)	
G1	103	4 (3,9 %)	99 (96,1 %)	0,021
G2	826	34 (4,1 %)	792 (95,9 %)	
G3	843	60 (7,1 %)	783 (92,9 %)	
Lymphangiosis	1697	97 (5,7 %)	1600 (94,3 %)	
Ja	448	40 (8,9 %)	408 (91,1 %)	0,001
Nein	1249	57 (4,6 %)	1192 (95,4 %)	
Vaskuläre Invasion	1665	92 (5,5 %)	1573 (94,5 %)	
Ja	56	9 (16,1 %)	47 (83,9 %)	<0,001
Nein	1609	83 (5,2 %)	1526 (94,8 %)	
Gesamt (Fam. Risiko)	1251	72 (5,8 %)	1179 (94,2 %)	
Positiv	504	22 (4,4 %)	482 (95,6 %)	0,083
Negativ	747	50 (6,7 %)	697 (93,3 %)	

Behandlungsdaten				
Gesamt (OP-Verfahren)	1843	99 (5,4 %)	1744 (94,6 %)	
Brusterhaltung (BET)	1080	44 (4,1 %)	1036 (95,9 %)	<0,001
Ablatio	395	42 (10,6 %)	353 (89,4 %)	
Mastektomie mit Aufbau	368	13 (3,5 %)	355 (96,5 %)	
Gesamt (Radiatio)	1798	101 (5,6 %)	1697 (94,4 %)	
Ja	1493	92 (6,2 %)	1401 (93,8 %)	0,026
Nein	305	9 (3,0 %)	296 (97,0 %)	
Gesamt (Chemotherapie)	1836	101 (5,5 %)	1735 (94,5 %)	
Ja	1626	101 (6,2 %)	1522 (94,5 %)	<0,001
Nein	213	0	213 (100 %)	

4.5.3 Absolutes progressionsfreies Überleben

Die folgende Abbildung (Abb. 9) zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das absolute progressionsfreie Überleben der Studienpopulation aus Kohorte II und III (für 853 Frauen lagen Informationen zur Progression vor und für 794 Frauen konnte der Tumor-Subtyp bestimmt werden) über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren. Aus der Kurve lässt sich ablesen, dass ein Rezidiv oder eine Metastasierung erstmalig nach etwa 24 Monaten auftrat und dass nach etwa fünf Jahren nur noch knapp 80 % der Studienpopulation progressionsfrei waren.

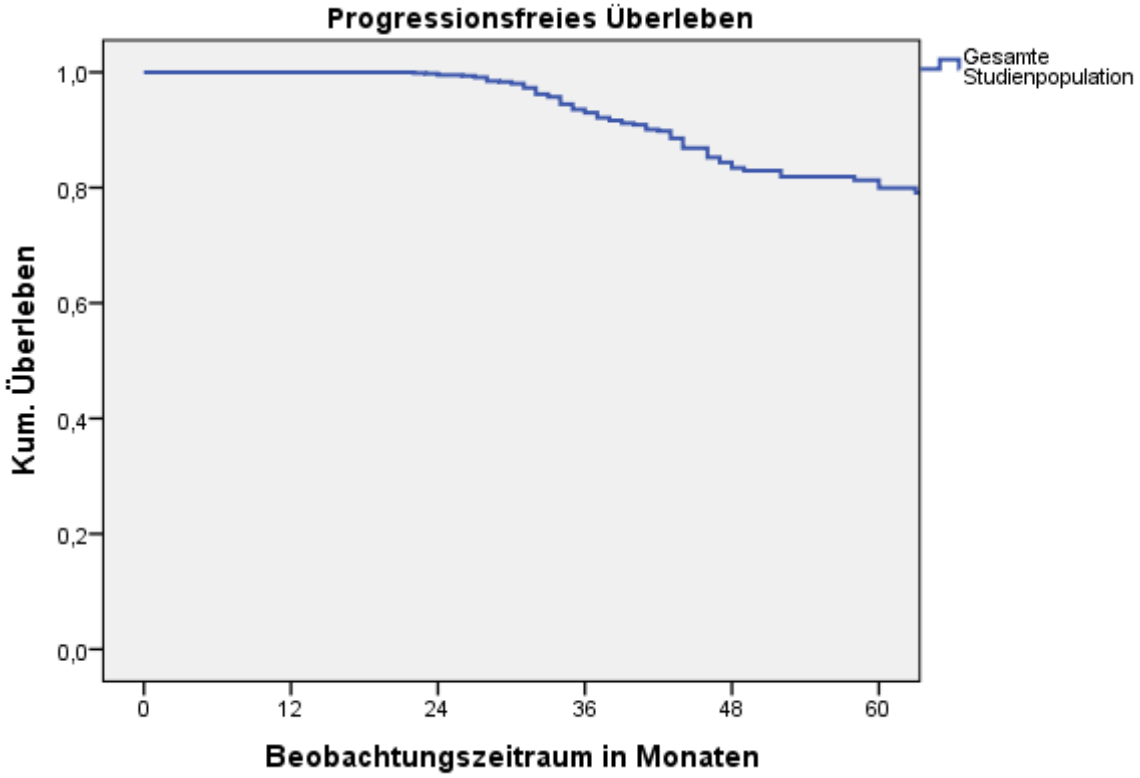

Abbildung 9: Absolutes progressionsfreies Überleben der Studienpopulation

Das progressionsfreie Überleben differenziert nach Altersgruppen zeigte für die ersten dreieinhalb Jahre einen ähnlichen Verlauf (Abb. 10). Anschließend zeichnete sich die Gruppe ≥40 Jahre durch ein überlegenes progressionsfreies Überleben aus. Hierbei zeigte der Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,497 jedoch keine statistische Signifikanz an.

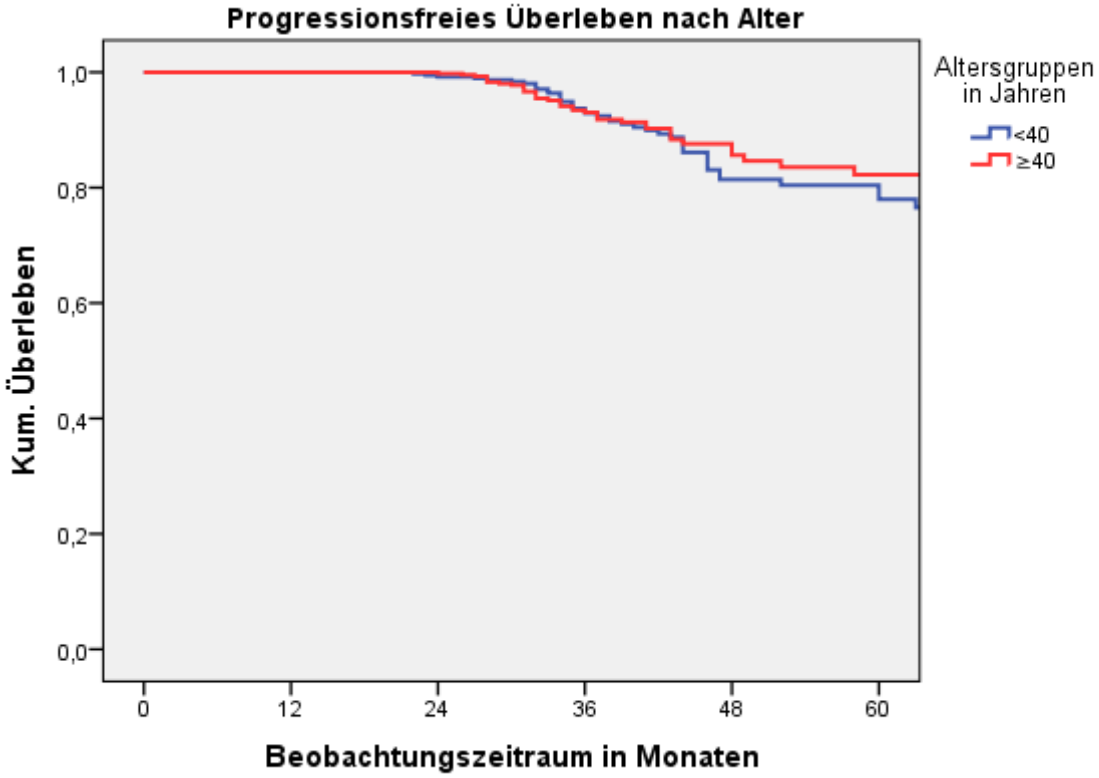

Abbildung 10: Absolutes progressionsfreies Überleben nach Altersgruppen

Aus den Kaplan-Meier-Kurven der folgenden Abbildung (Abb. 11) ist das absolute progressionsfreie 5-Jahres-Überleben nach Tumor-Subtypen abzulesen. Nach 60 Monaten hatten Patientinnen mit einem Luminal B1 / B2 und triple-negativem Tumor eine progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 75 %. Ein besseres Überleben bezüglich der Progression zeigten Frauen mit einem Luminal A oder einem Her-2 like-Tumor. Auch hier zeigte der p-Wert aus dem Log-Rank-Test mit 0,299 keinen statistisch signifikanten Unterschied an.

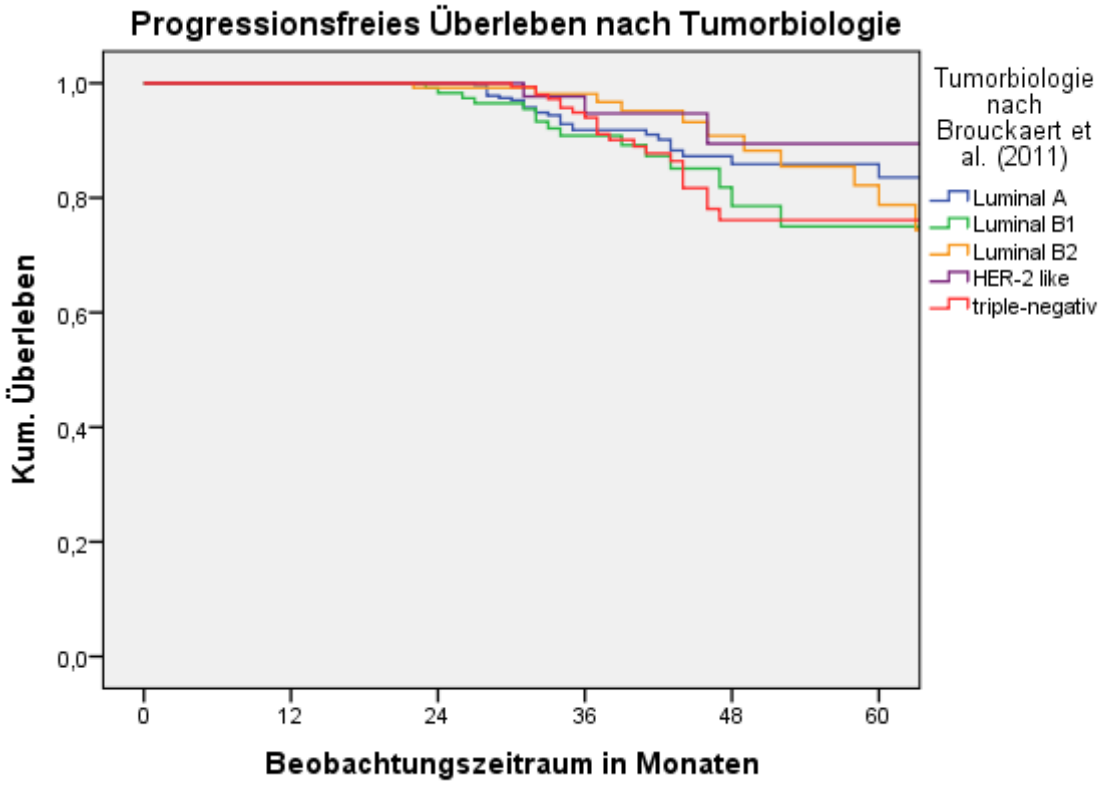

Abbildung 11: Absolutes progressionsfreies Überleben nach Tumorbiologie (Daten aus Kohorte II+III aus dem Follow up / ausgefüllte Fragebögen, n=294

4.5.4 Absolutes Gesamt-Überleben (Overall Survival)

Folgende Abbildung (Abb. 12) zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das absolute Gesamt- (Overall Survival) der gesamten Studienpopulation. Das kumulative Überleben erreichte nach etwa 5 Jahren einen Wert von 94,5 %.

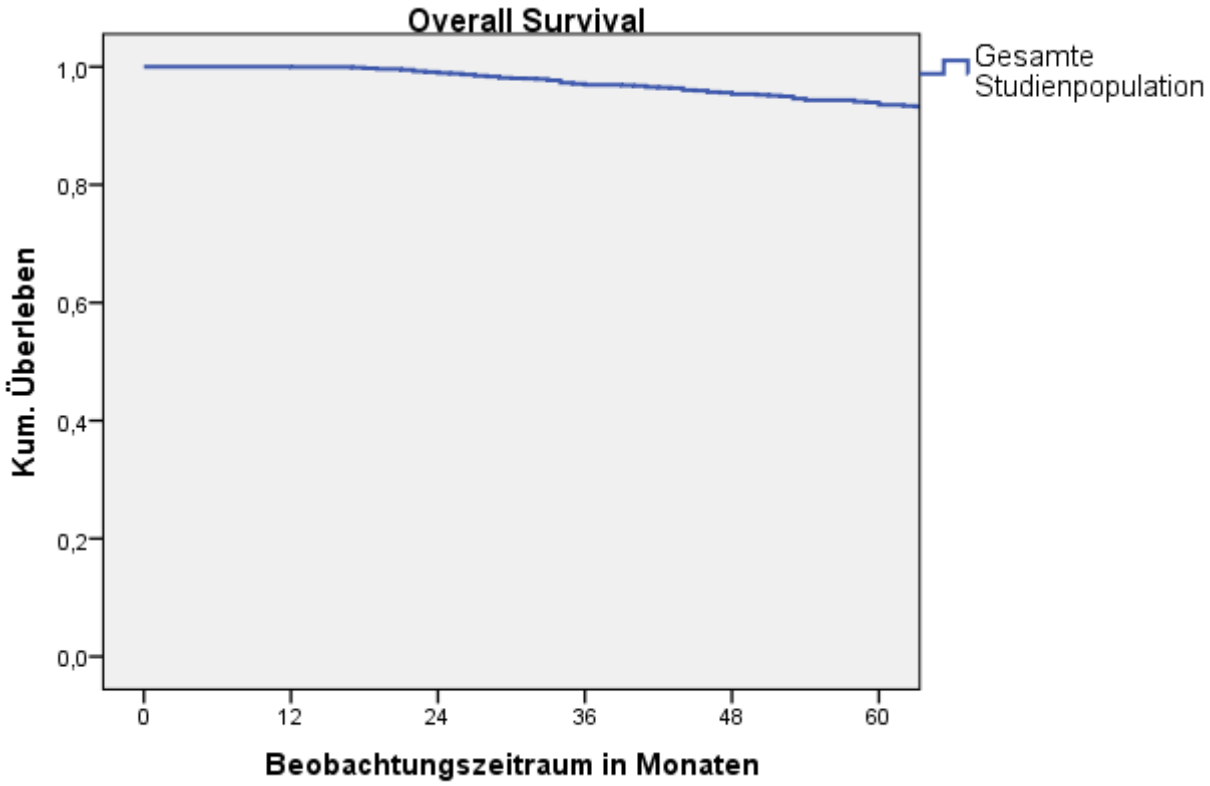

Abbildung 12: Overall Survival der gesamten Studienpopulation

Die Kaplan-Meier-Kurven getrennt nach Altersgruppen zeigten einen sichtbaren Unterschied (Abb. 13). So lag die 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe ≥40 Jahre mit 95,9 % über derjenigen der unter 40-Jährigen mit 93,2 % und dokumentierte ein besseres Überleben dieser Altersgruppe. Der p-Wert aus dem Log-Rank-Test zeigte mit 0,057 keinen statistisch signifikanten Unterschied an, sehr wohl aber einen Trend zur Signifikanz.

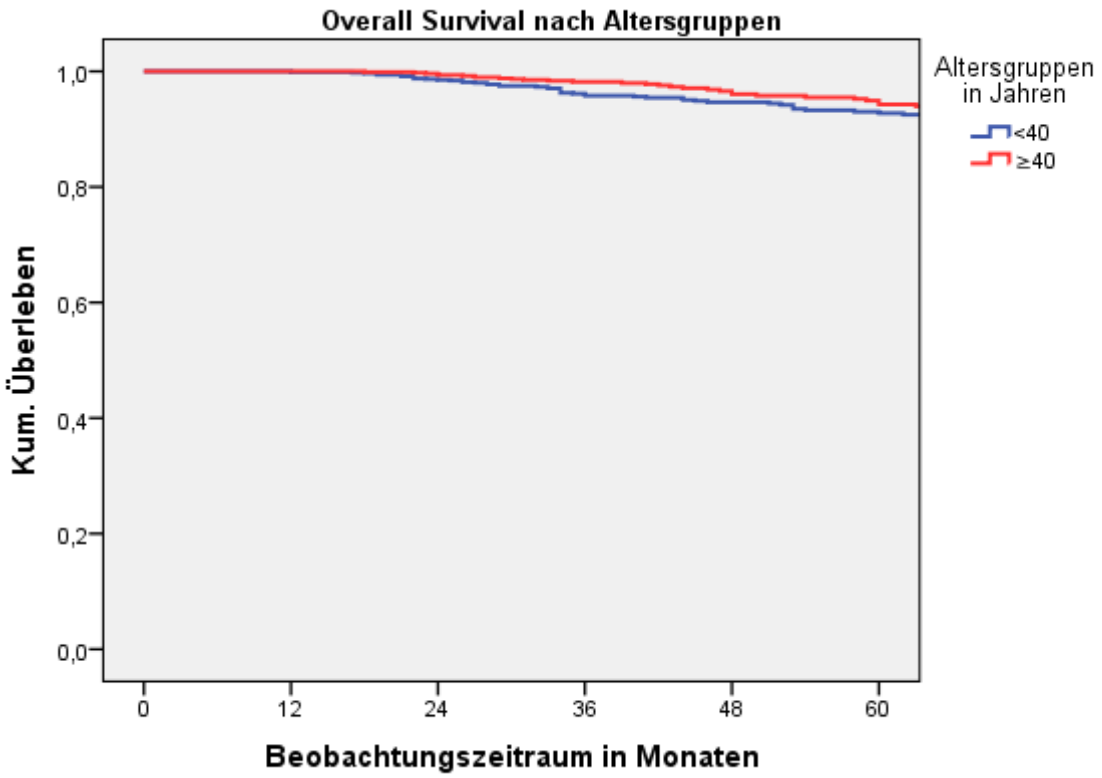

Abbildung 13: Overall Survival nach Altersgruppen

Die Überlebenskurven der nach Tumor-Subtyp gebildeten Gruppen zeigten mit einem p-Wert von 0,001 im Log-Rank-Test signifikante Unterschiede (Abb. 14). Deutlich abzugrenzen sind hierbei die Überlebensraten der Patientinnen mit Luminal-A-Tumoren (96,3 %) und der mit Luminal B2-Tumoren (96,9 %), die je ein besseres Überleben aufwiesen, als die Patientinnen mit Tumoren der anderen drei Subtypen. Den ungünstigsten Verlauf nahmen die Patientinnen mit Her-2 like-Tumoren (90,4 %) und mit Triple-negativ-Tumoren (90,8 %), deren Überlebenskurven am Ende des Beobachtungszeitraums ein ähnliches Niveau erreichten.

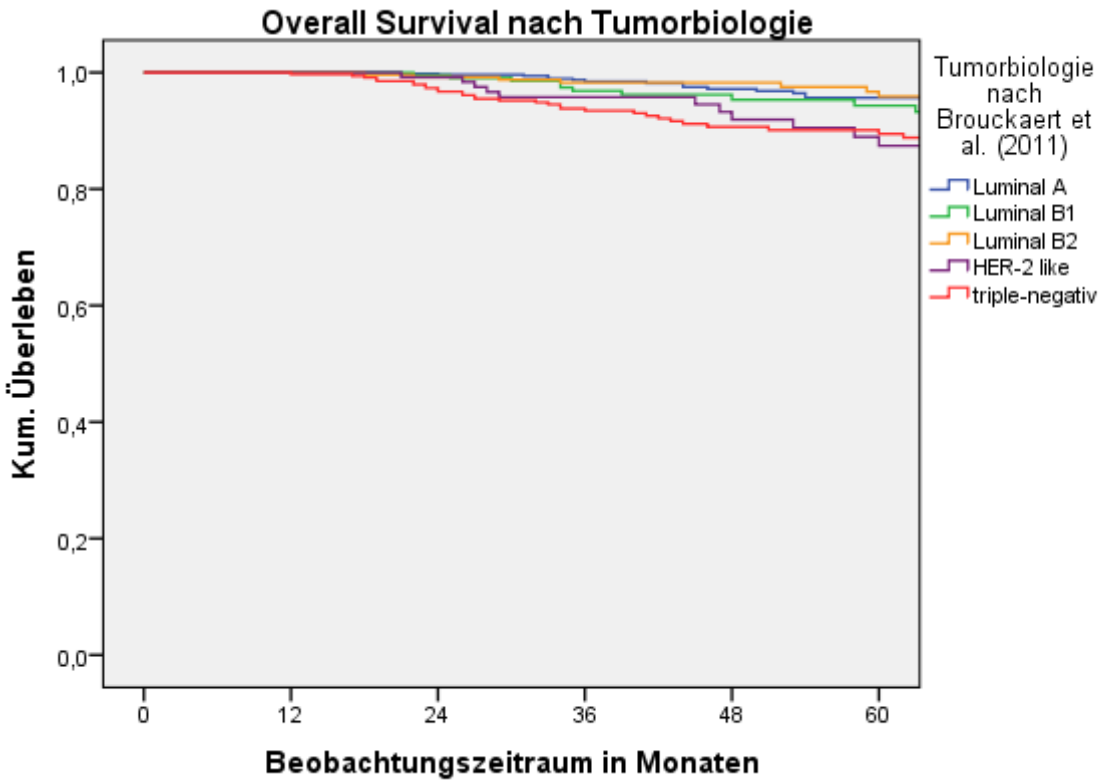

Abbildung 14: Overall Survival nach Tumorbiologie

4.5.5 Absolutes, relatives 5- und 8-Jahres-Überleben und bedingtes relatives 5-Jahres-Überleben

Die nachfolgende Tabelle enthält Wahrscheinlichkeitsaussagen über das absolute, das relative und das bedingte relative Überleben der Probandinnen nach fünf, beziehungsweise acht Jahren und ist dargestellt für Subgruppen nach Alter und Tumorbiologie. Hiernach zeigten jüngere Frauen nach acht Jahren ein schlechteres relatives Überleben (88,8 %) als ältere Frauen (93,0 %). Bei den Gruppen nach Tumor-Subtypen wiesen nach acht Jahren Frauen mit einem Her-2 like-Tumor (83,5 %) oder einem Luminal B2-Tumor (82,9 %) das ungünstigste relative Überleben auf. Zwischen absolutem und relativem Überleben ergaben sich lediglich marginale Unterschiede, was auf die geringe Sterblichkeit von Frauen dieser Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung zurückzuführen ist.

Der Schätzwert für das bedingte relative 5-Jahres-Überleben nahm in allen Subgruppen hohe Werte an, woraus ersichtlich wird, dass sich die (weitere) 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit kaum

noch von der der Allgemeinbevölkerung unterscheidet, nachdem die Patientinnen die ersten 5 Jahre nach Diagnose überlebt haben.

Tabelle 15: Absolutes, relatives 5- und 8-Jahres-Überleben sowie bedingtes relatives 5-Jahres-Überleben insgesamt und nach Alter und Tumorbiologie

	Absolutes Überleben nach 5 bzw. 8 Jahren nach Diagnose (%)				Relatives Überleben nach 5 bzw. 8 Jahren nach Diagnose (%)				Bedingtes relatives 5-Jahres-Überleben (%)	
	5 Jahre	SE	8 Jahre	SE	5 Jahre	SE	8 Jahre	SE	5 Jahre	SE
Gesamt	94,2	0,7	89,9	1,1	94,7	0,7	90,8	1,1	98,4	0,5
< 40 Jahre	93,4	1,0	88,3	1,7	93,7	1,0	88,8	1,7	98,4	0,6
≥ 40 Jahre	95,0	1,0	91,8	1,5	95,7	1,0	93,0	1,5	98,4	0,7
Luminal A	96,0	1,1	92,6	1,7	96,5	1,1	93,6	1,8	98,6	0,8
Luminal B1	94,1	2,0	82,2	4,4	94,6	2,0	82,9	4,4	98,1	1,4
Luminal B2	96,8	1,3	94,8	1,9	97,3	1,3	95,6	2,0	98,6	1,1
Her-2 like	89,1	3,4	83,0	4,6	89,5	3,4	83,7	4,7	95,6	2,6
Triple-negativ	90,7	1,8	88,6	2,1	91,1	1,8	89,3	2,2	99,5	0,7
Tis / T0 / T1	96,0	0,8	93,2	1,3	96,4	0,8	94,0	1,3	98,7	0,6
T2	93,9	1,2	88,2	2,0	94,4	1,2	89,1	2,0	98,3	0,8
T3 / T4	84,4	3,9	76,4	5,2	84,9	4,0	77,2	5,3	96,5	2,5
N0	96,4	0,8	94,6	1,1	96,9	0,8	95,5	1,1	99,1	0,5
N1	94,7	1,3	89,7	2,0	95,2	1,3	90,5	2,1	98,4	0,8
N2 / N3	86,6	2,7	77,6	3,8	87,0	2,7	78,3	3,9	96,5	1,8
G1	94,2	3,5	94,2	3,5	94,8	3,5	95,3	3,5	97,2	2,9
G2	95,2	1,0	91,4	1,6	95,7	1,1	92,3	1,6	97,8	0,8
G3	93,1	1,1	87,3	1,8	93,5	1,1	88,0	1,7	99,2	0,5

4.6 Prädiktoren auf den Krankheitsverlauf

4.6.1 Prädiktoren für eine Progression im Verlauf

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 16) zeigt die Hazard Ratios (HRs) von möglichen Prädiktoren für eine Progression (Rezidiv / Metastase) der Krankheit im Verlauf. Insgesamt konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. Zusammenhänge ermittelt werden, was sicherlich z. T. auf die geringe Häufigkeit von insgesamt 87 Ereignissen im Studienkollektiv zurückgeführt werden kann. Dennoch lassen sich anhand der HRs Tendenzen für Parameter erkennen, die eine Progression des Krankheitsverlaufs begünstigen. Beispielsweise schienen jüngere Frauen unter 40 Jahren eher zu einer Progression zu neigen als ältere Frauen (HR 1,15 [0,75 bis 1,76]), die Ausprägung des Her2/neu-Rezeptors hatte ebenso eher negative Auswirkungen für den Krankheitsverlauf (HR 1,62 [0,92 bis 2,85]). Stratifiziert nach Altersgruppen zeigte sich besonders bei Patientinnen mit triple-negativen Tumoren die Tendenz, dass die Gruppe <40 Jahre ein höheres Risiko aufwies (HR 1,86 [0,83-4,17]) als die Gruppe der Frauen ≥40 Jahre (HR 0,41 [0,12-1,64]). Ein negativer Hormonrezeptorstatus (ER / PR negativ) schien bei älteren Frauen gegenüber jüngeren Frauen eher einen protektiven Effekt zu haben (Tab. 16).

Tabelle 16: Prädiktoren für eine Progression - Ergebnisse der univariaten und der nach Alter stratifizierten Regressionsanalysen

	Univariate Regressionsanalyse				Stratifiziert nach Altersgruppen <40 Jahre			Stratifiziert nach Altersgruppen ≥40 Jahre		
	n=	Hazard Ratio	95 %-Konfidenz-intervall	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-Konfidenz-intervall	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-Konfidenz-intervall	p-Wert
Kohorten										
Kohorte II	435	1			1			1		
Kohorte III	418	1,20	0,76-1,89	0,438	1,41	0,75-2,64	0,290	1,01	0,53-1,96	0,966
Alter in Jahren	833	0,98	0,94-1,02	0,224	0,92	0,85-0,99	0,039	1,04	0,94-1,15	0,487
≥40 Jahre	458	1								
<40 Jahre	395	1,15	0,75-1,76	0,510						
Klinische Daten										
Tumorbiologie										
Luminal A	314	1			1			1		
Luminal B1	119	1,41	0,77-2,60	0,270	1,60	0,59-4,34	0,351	1,37	0,62-3,02	0,436
Luminal B2	129	0,76	0,38-1,53	0,447	1,04	0,39-2,80	0,938	0,62	0,21-1,81	0,380
Her-2 like	59	0,45	0,14-1,47	0,185	0,55	0,12-2,58	0,452	0,41	0,05-3,09	0,387
Triple-negativ	173	1,12	0,64-1,96	0,702	1,86	0,83-4,17	0,135	0,41	0,12-1,64	0,145
Rezeptorstatus										
ER+	589	1			1			1		
ER-	257	0,84	0,53-1,34	0,462	1,21	0,67-2,18	0,526	0,35	0,12-0,99	0,047
PR+	522	1			1			1		
PR-	324	0,98	0,64-1,50	0,908	1,28	0,70-2,32	0,423	0,65	0,32-1,33	0,235
Her2/neu+	196	1			1			1		
Her2/neu-	635	1,62	0,92-2,85	0,092	1,56	0,77-3,16	0,560	1,76	0,69-4,49	0,240
T-Kategorie										
Tis / T0 / T1	487	1			1			1		
T2	313	1,33	0,87-2,04	0,194	1,47	0,81-2,66	0,201	1,18	0,63-2,22	0,611
T3 / T4	49	0,39	0,09-1,60	0,191	0,32	0,04-2,37	0,264	0,49	0,07-3,64	0,485
N-Kategorie										
N0	493	1			1			1		
N1	232	0,97	0,59-1,58	0,893	0,60	0,29-1,22	0,158	1,62	0,81-3,24	0,176

N2 / N3	116	1,03	0,55-1,94	0,924	0,74	0,28-1,92	0,532	1,44	0,61-3,43	0,441
Grading										
G1	51	1			1			1		
G2	389	0,53	0,21-1,37	0,188	0,39	0,09-1,77	0,222	0,64	0,19-2,17	0,471
G3	374	0,80	0,32-2,01	0,630	0,72	0,17-3,03	0,658	0,77	0,22-2,67	0,683
Lymphangiosis										
Ja	197	1			1			1		
Nein	569	1,07	0,63-1,82	0,809	1,59	0,73-3,45	0,234	0,69	0,32-1,46	0,327
Vaskuläre Invasion										
Ja	16	1			1			1		
Nein	735	1,44	0,20-10,40	0,716	*			0,45	0,06-3,35	0,435
Familiäres Risiko										
Nein	277	1			1			1		
Ja	207	1,29	0,74-2,27	0,375	1,53	0,70-3,31	0,286	1,07	0,46-2,49	0,879
<u>Behandlungsdaten</u>										
OP-Verfahren										
Brusterhaltung	517	1			1			1		
Ablatio	152	1,43	0,82-2,47	0,206	1,00	0,43-2,34	0,994	1,79	0,86-3,73	0,122
Mastektomie mit Aufbau	166	1,71	1,01-2,91	0,046	1,88	0,96-3,66	0,065	1,29	0,52-3,22	0,579
OP der Axilla										
Sentinelnode	431	1			1			1		
Axilladissektion	204	4,65	1,00-2,72	0,049	1,67	0,86-3,25	0,129	1,62	0,75-3,51	0,223
Sentinel gefolgt von Axilladissektion	175	1,11	0,61-2,02	0,728	0,91	0,38-2,19	0,826	1,28	0,57-2,90	0,555
Bestrahlung										
Nein	123	1			1			1		
Ja	689	0,91	0,48-1,72	0,775	0,76	0,34-1,72	0,515	1,24	0,44-3,50	0,686
Chemotherapie										
Nein	108	1			1			1		
Ja	727	0,80	0,41-1,54	0,500	0,47	0,15-1,54	0,213	0,87	0,38-1,96	0,730

*zu geringe Fallzahl

4.6.2 Prädiktoren für ein Versterben im Verlauf

In der folgenden Tabelle (Tab. 17) sind die für das Gesamtkollektiv und stratifiziert nach Altersgruppen univariat ermittelten Hazard Ratios (HRs) von Prädiktoren für ein Versterben aufgelistet. Insgesamt traten 101 Todesfälle in der Studienpopulation auf.

Besonders bei den tumorbiologischen und klinischen Parametern zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen der HRs im Bezug zur Referenzgruppe. Die Tumor-Subtypen Luminal B1, Her-2 like und triple-negativ wiesen mit HRs von 1,76 (Luminal B1, 95 %-KI: [0,94 bis 3,28]), 2,24 (Her-2 like, [1,14 bis 4,40) und 2,34 (triple-negativ, [1,39 bis 3,94]) alle ein deutlich erhöhtes Risiko auf im Verlauf zu versterben als die Referenzgruppe mit dem Subtyp Luminal A. Ein ähnlich erhöhtes Risiko im Verlauf zu versterben ergaben Berechnungen für Östrogen- und Progesteronnegativität: ER- und PR- stellten mit einer HR von 2,10 und 2,23 bei einem p-Wert von jeweils unter 0,01 ein höheres Risiko im Vergleich zu den Referenzgruppen mit je positivem Rezeptorstatus dar. Für klinische Parameter wie beispielsweise die TNM-Klassifikation konnten ebenfalls Gruppen ermittelt werden, die ein erhöhtes Sterberisiko ausmachten. Hier traten das T3-Stadium mit einer HR von 4,60 [2,70 bis 7,84] und das zusammengefasste N2 / N3-Stadium mit einer HR von 4,11 [2,51 bis 6,71] als besonders ungünstige Prädiktoren in Erscheinung. Fehlende lymphatische und vaskuläre Invasion hingegen erwiesen sich mit HRs von 0,43 [0,28 bis 0,64] und 0,32 [0,16 bis 0,64] als günstige Prädiktoren. Patientinnen, die sich aufgrund einer aggressiveren Tumorbiologie invasiveren Therapieverfahren unterziehen mussten, hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko zu versterben. So lag die HR nach Ablatio bei 2,21 [1,45 bis 3,37], nach notwendiger Axilladissektion bei 3,16 [1,85 bis 5,42] und nach erfolgter Bestrahlung bei 2,27 [1,15 bis 4,51] im Vergleich zu den weniger invasiven Therapieverfahren der Referenzgruppen.

Stratifiziert nach Altersgruppen zeigten sich für die ohnehin mit erhöhtem Risiko assoziierten Prädiktoren bei der gesamten Studienpopulation wie beispielsweise Patientinnen mit Luminal B1-, Her-2 like- oder triple-negativen Tumoren sowie negativem Hormonrezeptor bei der Gruppe ≥40 Jahre eine im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe zusätzlich erhöhte Hazard Ratio mit zum Teil statistisch signifikanten Unterschieden (Tab. 17). Jüngere Frauen mit fehlender Lymphangiosis und fehlender vaskulären Invasion wiesen im Gegensatz zur älteren Gruppe ein reduziertes Risiko auf im Verlauf zu versterben. Andererseits ergab sich für Frauen über 40 Jahren mit familiärem Risiko eine deutlich erhöhte Hazard Ratio (2,14 [0,98-4,71], wohingegen Frauen der jüngeren Gruppe bei familiärem Risiko sogar ein geringeres Risiko (HR 0,35 [0,17-0,76]) aufwiesen.

Bei den soziodemographischen Daten konnten für mögliche Prädiktoren lediglich Tendenzen, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. Hazard Ratios beobachtet werden. Bei Berechnungen zu multivariaten Regressionsmodellen wurden keine (synergistischen) Effekte, keine Veränderungen der Hazard Ratios beobachtet, so dass diese Ergebnisse hier nicht mit aufgeführt sind.

Tabelle 17: Prädiktoren für ein Versterben – Ergebnisse der univariaten und der nach Altersgruppen stratifizierten Regressionsanalysen

		Univariate Regressionsanalyse			Stratifiziert nach Altersgruppen <40 Jahre			Stratifiziert nach Altersgruppen ≥40 Jahre		
	n=	Hazard Ratio	95 %-Konfidenz-intervall	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-Konfidenz-intervall	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-Konfidenz-intervall	p-Wert
Kohorten										
Kohorte I	532	1			1			1		
Kohorte II	512	0,67	0,38-1,17	0,160	0,79	0,39-1,61	0,520	0,53	0,21-1,36	0,187
Kohorte III	793	1,06	0,60-1,89	0,836	1,29	0,64-2,61	0,476	0,81	0,30-2,19	0,670
Alter in Jahren	1692	0,96	0,93-1,00	0,060	0,95	0,89-1,02	0,162	1,06	0,96-1,18	0,268
≥40 Jahre	901	1								
<40 Jahre	936	1,48	0,98-2,22	0,060						
Klinische Daten										
Tumorbiologie										
Luminal A	640	1			1			1		
Luminal B1	260	1,76	0,94-3,28	0,077	1,31	0,56-3,08	0,536	2,41	0,97-5,98	0,059
Luminal B2	295	0,75	0,35-1,61	0,456	0,81	0,32-2,05	0,660	0,47	0,10-2,12	0,324
Her2 like	136	2,24	1,14-4,40	0,019	1,62	0,67-3,90	0,285	3,21	1,12-9,25	0,031
Triple-negativ	381	2,34	1,39-3,94	0,001	1,89	0,96-3,73	0,065	2,69	1,17-6,20	0,020
Rezeptorstatus										
ER+	1247	1			1			1		
ER-	571	2,10	1,42-3,10	<0,001	1,84	1,13-3,02	0,015	2,31	1,20-4,42	0,012
PR+	1142	1			1			1		
PR-	675	2,23	1,50-3,31	<0,001	1,96	1,19-3,25	0,009	2,45	1,28-4,66	0,007
Her2/neu+	449	1			1			1		
Her2/neu-	1344	1,16	0,73-1,83	0,533	1,13	0,65-1,97	0,663	1,33	0,58-3,03	0,499
T-Kategorie										
Tis / T0 / T1	1040	1			1			1		
T2	659	1,72	1,10-2,69	0,018	1,92	1,10-3,36	0,022	1,42	0,67-3,02	0,364
T3	123	4,60	2,70-7,84	<0,001	4,12	2,10-8,09	<0,001	5,21	2,18-12,42	<0,001
N-Kategorie										

N0	1018	1			1			1		
N1	528	1,81	1,10-2,98	0,020	1,41	0,73-2,71	0,303	2,61	1,17-5,81	0,019
N2 / N3	261	4,11	2,51-6,71	<0,001	4,65	2,60-8,83	<0,001	2,91	1,15-7,38	0,024
Grading										
G1	101	1			1			1		
G2	817	0,83	0,32-2,52	0,830	0,78	0,18-3,34	0,738	0,91	0,21-4,00	0,899
G3	831	1,60	0,58-4,41	0,362	1,21	0,29-5,00	0,795	1,83	0,43-7,87	0,415
Lymphangiosis										
Ja	443	1			1			1		
Nein	1236	0,43	0,28-0,64	<0,001	0,39	0,24-0,65	<0,001	0,50	0,25-1,00	0,050
Vaskuläre Invasion										
Ja	53	1			1			1		
Nein	1595	0,32	0,16-0,64	0,001	0,29	0,13-0,65	0,002	0,46	0,11-1,93	0,288
Familiäres Risiko										
Nein	747	1			1			1		
Ja	499	0,75	0,45-1,25	0,264	0,35	0,17-0,76	0,008	2,14	0,98-4,71	0,06
Behandlungsdaten										
OP-Verfahren										
Brusterhaltung	1061	1			1			1		
Ablatio	394	2,21	1,45-3,37	<0,001	1,93	1,14-3,26	0,015	2,80	1,37-5,75	0,005
Mastektomie mit Aufbau	353	1,06	0,57-1,96	0,864	0,88	0,40-1,92	0,750	1,38	0,50-3,83	0,538
OP der Axilla										
Sentinelnode	811	1			1			1		
Axilladissektion	616	3,16	1,85-5,42	<0,001	3,57	1,67-7,62	0,001	2,54	1,16-5,56	0,020
Sentinel gefolgt von Axilladissektion	333	1,73	0,86-3,46	0,124	2,39	0,94-6,06	0,066	1,10	0,37-3,28	0,865
Bestrahlung										

Nein	302	1			1			1		
Ja	1474	2,27	1,15-4,51	0,019	6,83	1,67-27,94	0,008	0,96	0,42-2,18	0,912
Chemotherapie										
Nein	211	1			1			1		
Ja	1603	23,62	1,31-425,78	0,032	21,88	0,16-2946,53	0,217	25,91	0,53-1277,64	0,102

5. Diskussion

5.1 Allgemeines

Brustkrebs ist mit rund 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland nach wie vor die häufigste Krebserkrankung der Frau [2]. Besonders junge Frauen sind von einer aggressiveren Tumorvariante betroffen und haben eine erhöhte Mortalität [7, 30, 31]. Dabei sind in etwa 7 % der erkrankten Frauen bei Diagnosestellung unter 40 Jahre alt [4]. In Deutschland ist die Studienlage über Brustkrebs bei jungen Frauen im Allgemeinen und speziell zum Krankheitsverlauf von jungen Brustkrebspatientinnen im internationalen Vergleich sehr überschaubar. Die vorliegende Arbeit beschreibt zum einen das Überleben einer besonders jungen Kohorte und nennt tumorbiologische und klinische Parameter, die als Prädiktoren für einen besseren oder schlechteren Krankheitsverlauf identifiziert werden konnten.
Die Grömitz-Kohorte ist mit einem mittleren Alter bei Therapiebeginn von 39,4 im Gegensatz zum mittleren Erkrankungsalter von Brustkrebspatientinnen in Deutschland von 64,3 Jahren in 2014 [2] ein sehr junges Kollektiv und kann als solches gut mit anderen altersgemischten Kohorten verglichen werden. Außerdem ermöglicht es die große Fallzahl, das Kollektiv in zwei Altersgruppen von 40 Jahren oder älter und unter 40 Jahren einzuteilen. Dies bietet zusätzlich die Möglichkeit, innerhalb der Studie diese beiden Gruppen miteinander zu vergleichen.
Die weitere Unterteilung der Gesamtpopulation in drei Kohorten ermöglicht die Analyse von zeitlichen Trends und Entwicklungen über einen Zeitraum von 2002 bis 2014 besonders im Bereich von Therapieverfahren sowie Behandlungsstrategien und somit möglichen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf.

5.2 Krankheitsverlauf und Überleben

In dieser Studie wird der Krankheitsverlauf der Studienteilnehmerinnen zum einen hinsichtlich einer weiteren Progression der Krankheit („progression free survival“) und zum anderen hinsichtlich des Überlebens insgesamt („overall survival“) und in Subgruppen analysiert. Hierbei

zeigen die Ergebnisse aus der Grömitz-Studie für unterschiedliche Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede - insbesondere bei den Verlaufsdaten und bei den Cox-Regressionen für das Versterben als Endpunkt. Insgesamt 64 (6,8 %) Probandinnen unter 40 Jahren sind im Verlauf verstorben. Bei den Frauen über 40 Jahren sind es hingegen nur 37 (4,1 %). Somit haben jüngere Frauen unter 40 ein höheres Risiko (HR von 1,48 [95 % CI: 0,98 bis 2,22]) im Verlauf zu versterben als ältere Frauen über 40 (vgl. Tab. 14, 17). Diese Unterschiede werden ebenfalls im absoluten und relativen Überleben der beiden Altersgruppen deutlich (Tab. 15). Dementsprechend zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für jüngere Frauen einen ungünstigeren Verlauf als für die Altersgruppe über 40 Jahren (Abb. 13).

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit Analysen anderer Studien [4-6, 37] und stellen generell eine erhöhte Mortalität und erhöhte Neigung zur Progression der Erkrankung bei jüngeren Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu älteren fest. Dabei ist die absolute Überlebensrate der Grömitz-Patientinnen häufig besser als in anderen vergleichbaren Studien. Beispielsweise liegt das absolute 5-Jahres-Überleben der gesamten Grömitz-Kohorte bei 94,2 %, bei Frauen über 40 Jahren bei 95,0 % und unter 40 Jahren bei 93,4 % (Tab. 15). Fredholm et al. zeigen eine deutlich schlechtere absolute 5-Jahres-Überlebensrate einer größeren Kohorte [6]. Mögliche Gründe für diesen klinisch relevanten Unterschied sind zum einen Fortschritte in der Behandlung des Mammakarzinoms in der jüngsten Zeit (z. B. durch zielgerichtete Substanzen) und die fehlende Fernmetastasierung der Patientinnen als Einschlusskriterium in der Grömitz-Kohorte. Eine vergleichbare aktuelle Studie aus China mit Probandinnen ohne eine Fernmetastasierung (AJCC-Stadium I-III) beschreibt ebenfalls ein ungünstigeres 5-Jahres-BCSS (breast cancer specific-survival) von 84,9 % bei Frauen unter 40 Jahren im Vergleich zu älteren Gruppen zwischen 41 bis 50 Jahren (89,5 %) und 51 bis 60 Jahren (86,3 %) [51]. Das relative 5-Jahres-Überleben der Grömitz-Kohorten liegt mit 93,7 % in der Gruppe der unter 40-Jährigen und mit 95,7 % in der Gruppe der über 40-Jährigen dennoch wesentlich höher. Zu möglichen Ursachen für ein schlechteres Outcome von Frauen in der chinesischen Studie zählen zum einen ungünstigere Einschlusskriterien und zum anderen eine flächendeckend bessere medizinische Versorgung und Infrastruktur in westlichen Ländern wie Deutschland besonders im Vergleich zu ländlichen Regionen Chinas, in denen speziell Screening und Früherkennung erschwert sind [52]. Das erhöhte Risiko (HR von 1,48 [95 %-KI: 0,98 bis 2,22]) bei Frauen unter 40 Jahren im Vergleich zur Referenzgruppe über 40 Jahren im Verlauf zu versterben deckt sich mit den Ergebnissen der chinesischen Studie (36-40 Jahre HR 1,50 [95 %-KI: 1,04 bis 22] vs. Referenzgruppe 41-50 Jahre).

Im Gegensatz dazu gibt es ebenso Studien mit vergleichbarem Studiendesign, die keinen Unterschied für das Überleben zwischen jungen und älteren Frauen mit Brustkrebst feststellen können [53, 54]. Auch eine deutsche Studie aus dem Saarland kommt zu dem Ergebnis, dass ältere Frauen zwischen 50 und 69 Jahren sogar ein leicht ungünstigeres relatives 5-Jahres-Überleben aufweisen als die Referenzgruppe zwischen 15 und 49 Jahren [19]. Die bereits zitierte chinesische Studie zeigt neben dem unterlegenen Überleben der unter 40-Jährigen gegenüber der Altersgruppe zwischen 41 und 60 Jahren gleichwohl ein ähnlich ungünstiges 5-Jahres-BCSS der Altersgruppe über 60 Jahren im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe [51]. Eine weitere Studie mit dem Fokus zum Überleben vor allem älterer Brustkrebspatientinnen mahnt indes, nicht allein das Alter als Prädiktor für ein schlechteres Überleben zu wählen, sondern auch die Tumorbiologie als prognostischen Faktor verstärkt zu berücksichtigen, da diese maßgeblich für den weiteren Krankheitsverlauf sei [55].

Zusammenfassend wird grundsätzlich eine höhere Sterblichkeit / Mortalität für sehr junge Patientinnen unter 40 Jahren im Vergleich zu einer Altersgruppe etwa zwischen 40 und 65 Jahren deutlich. Frauen mit weit fortgeschrittenem Alter weisen wiederum ein ungünstigeres brustkrebsspezifisches Überleben auf als Frauen der mittleren Altersgruppe.

Des Weiteren ergeben sich neben dem Alter auch für andere Subgruppen, wie beispielsweise nach Tumorbiologie oder klinischen Daten differenzierten Gruppen, Unterschiede bei der Häufigkeit von Ereignissen im zeitlichen Verlauf, den Hazard Ratios und dem absoluten und relativen Überleben und erfordern weiterer Beobachtung (Tab. 14, 15, 17). Für Berechnungen zur Progression der Erkrankung können aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums und der geringen Ereignisrate (in der kleineren Gruppe von Frauen mit schriftlicher Nachbefragung; vgl. auch Kapitel 6 Stärken und Schwächen der Arbeit) lediglich Tendenzen und bisher keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dennoch werden für verschiedene Faktoren zum Teil Einflüsse auf den Krankheitsverlauf festgestellt (Tab. 13, 16).

Die folgende Diskussion befasst sich dementsprechend primär mit den altersabhängigen Ereignisraten und diskutiert mögliche Zusammenhänge zwischen jungem Erkrankungsalter und anderen ungünstigen Prädiktoren.

5.3 Klinische und tumorbiologische Parameter und deren Auswirkungen für das Outcome

5.3.1 Ausdehnung des Tumors und Lymphknotenbefall

Das anhand der TNM-Klassifikation ermittelte Erkrankungsstadium ist bei einer Mammakarzinomerkrankung ähnlich wie bei anderen Krebserkrankungen ein entscheidendes Kriterium bezüglich Therapieentscheidung und Prognose. In dem jungen Kollektiv der vorliegenden Arbeit können weder für die Tumorausdehnung noch für die Lymphknotenbeteiligung an sich noch für die Ausbreitung des Lymphknotenbefalls (N-Stadium) Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Altersgruppen festgestellt werden (Tab. 6). Damit wird der verbreiteten These anderer Studien in dieser Dissertation scheinbar widersprochen, nach der Mammakarzinomerkrankungen jüngerer Patientinnen erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden [5, 55]. Allerdings ist zu bedenken, dass Frauen mit fernmetastasiertem Brustkrebs, die häufiger auch einen ausgedehnten Lymphknotenbefall aufwiesen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren. Die hier beschriebenen Ergebnisse unterstreichen die Ergebnisse einer irischen Studie, die ebenfalls keine Unterschiede zwischen zwei Altersgruppen über und unter 40 Jahren bezüglich der Häufigkeit der verschiedenen Tumorstadien feststellt [53]. Vergleichend zu einer deutschen Studie an postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 75 Jahren kommt die Grömitz-Studie zu ähnlichen Häufigkeitsverteilungen und im Vergleich zu Frauen zwischen 75 und 100 Jahren präsentiert sich die Verteilung der T-Kategorie der gesamten Studienpopulation sogar günstiger [56]. Lediglich hinsichtlich des Nodalstatus zeigen sich Probandinnen der Grömitz-Studie häufiger nodalpositiv (<40 Jahre 42,6 % und ≥40 Jahre 43,2 %) als in der Heidelberger Studie (<75 Jahre 34,5 % und >75 Jahre 36,5 %) [56]. Obwohl Patientinnen mit einer Fernmetastasierung in der vorliegenden Arbeit nicht eingeschlossen werden und somit in allen Kohorten ein weniger fortgeschrittenes Stadium der Krebserkrankung zu erwarten wäre, sollte die derzeit verbreitete Annahme, eine Diagnosestellung jüngerer Brustkrebspatientinnen erfolge erst im bereits fortgeschrittenen Tumorstadium, kritisch hinterfragt werden.

Andererseits zeigt sich die Tendenz, dass Frauen der Kohorte I ein ungünstigeres Erkrankungsstadium aufweisen als Frauen der Kohorte III. Diese Entwicklung ist möglicherweise auf eine gesteigerte Awareness und Sensibilisierung von Frauen in Bezug auf Brustkrebserkrankungen durch den öffentlichen Diskurs in jüngerer Zeit zurückzuführen.

Sehr wohl bestätigt die Grömitz-Studie, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium im Verlauf deutlich häufiger eine Progression erleiden oder versterben (Tab. 13-17). Ebenso haben Patientinnen mit größeren Tumoren ein signifikant erhöhtes Risiko im Krankheitsverlauf zu versterben (Referenzgruppe Tis / T0 / T1 vs. T2 HR 1,72 [95 %-KI: 1,10 bis 2,69] vs. T3 HR 4,60 [95 %-KI: 2,70 bis 7,84]). Ähnlich signifikante Unterschiede ergeben sich für das ungünstigere N-Stadium (Tab. 17).

Fredholm et al. beschreiben das hohe Risiko vor allem für sehr junge erkrankte Frauen im Alter zwischen 20 und 34 bei großem Tumorwachstum im weiteren Verlauf zu versterben [6]. Dennoch kann in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen fortgeschrittener Erkrankung sehr junger Frauen (<40 Jahre) und vermehrter Progression beziehungsweise erhöhter Mortalität festgestellt werden. Auch an dieser Stelle sei noch mal an den Ausschluss von fernmetastasierten Frauen hingewiesen.

5.3.2 Grading

Neben der TNM-Klassifikation hat der Differenzierungsgrad des Tumors ebenfalls eine wichtige prognostische und therapeutische Bedeutung [20]. Tumoren junger Frauen präsentieren sich dabei häufig anders als Tumoren älterer Frauen. So sind bei den jungen Probandinnen unter 40 Jahren in dieser Studie Neoplasien mit 53,3 % häufiger schlecht differenziert als bei den Probandinnen über 40 Jahren mit nur 36,8 % (Tab. 5). In der Heidelberger Studie haben ältere Frauen (50-74 Jahre) nur in 41,1 % beziehungsweise in 42,7 % (75-100 Jahre) der Fälle einen schlecht differenzierten Tumor [56]. Andere Studien zeigen ebenfalls einen ungünstigeren Differenzierungsgrad bei jüngeren Frauen im Vergleich zu älteren Frauen. Andererseits liegen in diesen Studien grundsätzlich deutlich günstigere Differenzierungsgrade bei vergleichbaren altersgemischten Kollektiven im Gegensatz zu den Grömitz-Patientinnen vor (<40 Jahre G3 = 36,7 % bzw 27,0 %; ≥40 Jahre G3 = 29,3 % bzw. 22,5 %; vgl. Tab. 5) [51, 53].

Die Grömitz-Studie zeigt ein verringertes Überleben und eine vermehrte Progression bei schlechterem Differenzierungsgrad. Frauen mit einem G2- oder G3-Tumor neigen vermehrt zu Rezidiven oder Metastasen (Tab. 13), versterben häufiger im Verlauf (Tab. 14) und zeigen ein ungünstigeres Überleben (Tab. 15) als Frauen mit einem G1-Tumor. Ein erhöhtes Risiko bei schlechterer Differenzierung kann vermutlich aufgrund zu geringer Fallzahlen weder für eine Progression noch für ein Versterben ermittelt werden (Tab. 16, 17). Viele andere Studien deuten

ebenfalls auf einen negativen Einfluss eines bei jungen Frauen häufiger auftretenden schlechten Differenzierungsgrads für das Überleben hin und vermuten hierbei einen Zusammenhang zur erhöhten Progression und Mortalität bei jüngeren Frauen [4, 34, 57].
Somit ist der bereits in vielen internationalen Studien beschriebene Zusammenhang zwischen ungünstigem Krankheitsverlauf und nachteiliger Tumordifferenzierung bei jungen Frauen auch in dieser Arbeit wahrscheinlich. Gleichwohl kann durch die ähnlichen Ergebnisse in der altersstratifizierten Analyse (Tab. 17) ein junges Erkrankungsalter (<40 Jahre) jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor bei Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren angesehen werden.

5.3.3 Rezeptorstatus

Der Rezeptorstatus aus der histopathologischen Analyse bei Brustkrebserkrankungen spielt für die Therapieentscheidung und die Prognose eine entscheidende Rolle und hat wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [58]. Dabei weist die Tumorbiologie der jungen Frau Besonderheiten auf und unterscheidet sich zum Teil deutlich im Vergleich zu älteren Frauen, wie vorangegangene Forschungsprojekte an diesem Kollektiv bereits zeigten [30, 43]. Auch weitere internationale Studien kommen zu dem Ergebnis, dass sich die Tumorbiologie bei jüngeren Brustkrebspatientinnen wesentlich von der älterer Patientinnen unterscheidet [32, 37, 59].
Die hier vorgelegte Analyse kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich die Tumorbiologie der Altersgruppe unter 40 Jahren anders präsentiert als die der Altersgruppe über 40 Jahren. So sind die Tumoren der jüngeren Altersgruppe wesentlich häufiger östrogen- und progesteronrezeptor-negativ als die der über 40-Jährigen (Tab. 3). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine aktuelle iranische Studie bei einer Gruppe von unter 40-Jährigen. Dort sind 33,5 % der Tumoren östrogenrezeptor-negativ und 43,8 % progesteronrezeptor-negativ [60]. Viele Studien zeigen, dass hormonrezeptorpositive Tumore mit einer adäquaten endokrinen Therapie sehr gut therapierbar sind und ein besseres Überleben gegenüber hormonrezeptornegativen Tumoren aufweisen [58, 61, 62]. Die Analyse der Grömitz-Daten zeigt eine höhere absolute und relative Häufigkeit von Sterbefällen und konsequenterweise in der univariaten Analyse auch ein erhöhtes für ein letales Ereignis bei Hormonrezeptornegativität des Tumors (Tab. 14-17). In der altersstratifizierten Analyse zeigt sich bei Hormonrezeptornegativität für beide Altersgruppen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, wobei hier betroffene Frauen der älteren Gruppe einem zusätzlich erhöhten Risiko ausgesetzt sind (Tab. 17). Somit ist ein Zusammenhang zwischen fehlender

Expression von Hormonrezeptoren bei jungen Patientinnen mit Brustkrebs und erhöhter Mortalität im Krankheitsverlauf aufgrund der bestehenden Evidenzlage wahrscheinlich und wird durch die Ergebnisse der Grömitz-Studie ebenfalls dokumentiert. Jedoch kann ein sehr junges Erkrankungsalter (<40 Jahre) im Vergleich zur Gruppe ≥40 Jahre nicht als unabhängiger Risikofaktor bei Rezeptornegativität identifiziert werden.
Der Wachstumsfaktorrezeptor Her2/neu weist in seiner Ausprägung zwischen den zwei Altersgruppen ebenfalls Unterschiede auf und wird in der jüngeren Altersgruppe mit 28,0 % häufiger exprimiert als in der älteren Altersgruppe mit 20,8 % (Tab. 3). Seitdem eine gegen diesen Wachstumsfaktorrezeptor gerichtete Antikörpertherapie mit beispielsweise Trastuzumab in den Leitlinien etabliert wurde, konnte das Überleben von Patientinnen mit Her2/neu-positiven Tumoren erheblich verbessert werden [63], so dass bei leitliniengerechter Therapie ein negativer Effekt von Her2/neu-positiven Tumoren für den Krankheitsverlauf reduziert werden konnte. Die Grömitz-Studie zeigt dementsprechend kein gehäuftes Versterben im Verlauf und lediglich ein leicht erhöhtes Risiko ohne statistisch signifikanten Unterschied für Frauen mit positivem Her2/neu-Rezeptor zu versterben (Tab. 14, 17). Ein Zusammenhang zwischen Überexpression des Her2/neu-Rezeptors und schlechterem Krankheitsverlauf bei jüngeren Frauen in dieser Studie, die überwiegend leitliniengerecht behandelt worden sind [40], ist somit unwahrscheinlich. Die meisten Studien zeigen dennoch weiter negative Auswirkungen für das Überleben bei vermehrter Expression des Her2/neu-Rezeptors [62, 64]. Somit bleibt die Interpretation dieses Wachstumsrezeptors für eine Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs kontrovers.

Bei allen drei Rezeptoren, besonders für die Hormonrezeptoren und weniger für den Her/2-neu-Rezeptor, zeigt sich bei negativem Rezeptorstatus ein erhöhtes Risiko im Krankheitsverlauf zu versterben (Tab. 17). In den altersstratifizierten Analysen ergibt sich für die Altersgruppe ≥40 Jahren bei Rezeptornegativität ein im Vergleich zur jüngeren Gruppe unter 40 Jahren sogar erhöhtes Risiko, so dass ein junges Erkrankungsalter in dieser Arbeit nicht als zusätzlicher Prognosefaktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf gezählt werden kann (Tab. 17), gleichwohl die jüngere Altersgruppe häufiger von Rezeptornegativität betroffen ist.

5.3.4 Lymphangiosis und vaskuläre Invasion

Eine vaskuläre und lymphatische Invasion des umgebenden Tumorgewebes ist oftmals mit einer negativen Prognose assoziiert [22]. Betroffene Patientinnen sind neben einer verkürzten Überlebenszeit auch von einer verstärkten Neigung zu Rezidiven und Fernmetastasierung betroffen [65]. Einige Studien beschreiben außerdem, dass bei jungen Frauen eine lymphovaskuläre Invasion des Tumors häufiger beobachtet wird [31, 66].

Diese Arbeit kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sehr junge Frauen häufiger von einer lymphovaskulären Invasion des umliegenden Tumorgewebes betroffen sind als die ältere Gruppe (Tab. 7). Der Unterschied fällt jedoch eher gering aus und im Vergleich zu Kohorten anderer Studien ähnlichen Alters wird eine Infiltration des tumorumgebenden Gewebes seltener beobachtet. So beschreiben Colleoni et al. in einer Altersgruppe zwischen 35 und 50 Jahren eine vaskuläre oder lymphatische Invasion bei 35,4 % der erkrankten Frauen, in der Altersgruppe unter 35 Jahren sogar bei 44,8 % [31]. Collins et al. beobachten für ein Alterskollektiv unter 40 Jahren bei 34 % der Patientinnen eine lymphovaskuläre Invasion [23]. In der Gruppe unter 40 Jahren der Grömitz-Kohorte sind hingegen nur 28,7 % der Probandinnen von einer Infiltration des umliegenden Gewebes betroffen (Lymphangiosis 25,2 % und vaskuläre Invasion 3,5 %). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Studie eines altersgemischten Kollektivs (lymphovaskuläre Invasion bei 29,9 % der Probandinnen [65]).

Analysen zur Grömitz-Kohorte zeigen vor allem für das Versterben im Verlauf und damit das Überleben negative Auswirkungen bei Frauen mit vaskulärer oder lymphatischer Invasion (Tab. 14, 17). Die Regressionsanalysen ergeben bei fehlender Lymphangiosis eine HR von 0,43 [95 % CI: 0,28 bis 0,64] oder fehlender vaskulärer Invasion eine HR von 0,32 [95 % CI: 0,16 bis 0,64] und zeigen somit ein deutlich geringeres Risiko im Verlauf zu versterben (Tab. 17).

Diese Ergebnisse bestätigen die These negativer Einflüsse von lymphovaskulärer Invasion des Tumorgewebes für das Outcome [22, 65]. Somit zeigt die Grömitz-Studie für Tumoren junger Frauen zum einen eine leichte Tendenz zur vermehrt lymphovaskulären Beteiligung des umliegenden Gewebes und zum anderen negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf solcher Tumore. Ein Zusammenhang zwischen jungem Erkrankungsalter und schlechterem Überleben ist daher nach derzeitiger Evidenzlage wahrscheinlich und wird auch durch diese Arbeit bestätigt.

5.3.5 Tumor-Subtypen

Die Einteilung der Tumorbiologie von Mammakarzinomerkrankungen in Tumor-Subtypen unterliegt in den letzten Jahren einer wachsenden Bedeutung. Dabei haben molekulare Subtypen die herausragende Rolle im Verständnis der Tumorbiologie bei Brustkrebserkrankungen übernommen und spielen in der klinischen und prognostischen Anwendung eine sehr wichtige Rolle [67].

In der Grömitz-Kohorte bestehen zum Teil wesentliche Unterschiede zwischen der Tumorbiologie jüngerer Frauen unter 40 Jahren und derer über 40 Jahren (Tab. 4) und die Ergebnisse decken sich dementsprechend mit den Ergebnissen der Analysen von Azim et al. zu diesem Thema [37]. Azim et al. vergleichen die Ergebnisse mehrerer Studien zur Verteilung von Tumor-Subtypen junger Frauen im Vergleich zu älteren Frauen. Als limitierend ist anzumerken, dass aktuell kein einheitliches Klassifikationssystem, nach dem die Tumorbiologie zweifelsfrei einem Tumor-Subtyp zugeordnet werden kann, existiert, so dass eine Vergleichbarkeit der Studien nur bedingt gewährleistet ist. In dieser Arbeit wird das Klassifikationssystem nach Brouckaert et al. verwendet (Tab. 2) [49].

Ältere Frauen der Grömitz-Kohorte über 40 Jahre haben deutlich häufiger einen Luminal A-Tumor als jüngere Frauen unter 40 Jahre (44,1 % vs. 26,0 %). Anders et al. beschreiben einen ähnlich deutlichen Unterschied zwischen einer Altersgruppe über 65 Jahren und unter 65 Jahren (42 % vs. 19 %) [29]. Weniger deutlich wird der Unterschied bei Lian et al. beschrieben. Hier haben in der Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren 24,1 % einen Luminal A-Tumor und in der Altersgruppe unter 40 Jahren 20,7 % [51].

Für Luminal B1- und Luminal B2-Tumore ergeben sich in der Grömitz-Kohorte keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen (Tab. 4). Besonders Luminal B-Tumore werden sehr unterschiedlich klassifiziert und definiert [37], so dass ein Vergleich dieser Arbeit mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich ist. Lediglich Lian et al. verwenden in ihrer Arbeit ein ähnliches Klassifikationssystem, beschreiben jedoch eine andere Häufigkeitsverteilung der Luminal B-Tumore. Luminal B Her-2 (+) aus der Lian-Arbeit entspricht dabei Luminal B2 und Luminal B Her-2 (-) entspricht Luminal B1 dieser Arbeit. Auch die von Azim et al. verglichenen Studien kommen bei Luminal B-Tumoren zu sehr verschiedenen Häufigkeitsverteilungen, was die Notwendigkeit eines international einheitlichen Klassifikationssystems verdeutlicht.

In der Grömitz-Kohorte sind jüngere Frauen häufiger von Her2-like Tumoren betroffen als ältere Frauen (9,6 % vs. 5,1 %). Auch Azim et al. und Anders et al. beschreiben das vermehrte Auftreten

von Her2 like-Tumoren bei jüngeren Frauen, nennen dabei aber insgesamt höhere Fallzahlen, da anstatt östrogennegativen Tumoren in den Vergleichsstudien östrogenpositive Tumore in der Klassifikation (Her2 like) Einzug erhalten (vgl. [37] und Tab. 2).
Die Definition triple-negative Tumore unterliegt einer international einheitlichen Klassifikation und erlaubt somit einen guten, verbindlichen Vergleich. In der Grömitz-Kohorte sind deutlich mehr Frauen unter 40 triple-negativ als Frauen ≥40 Jahren (Tab. 4: 26,4 % vs. 14,9 %). Bei anderen internationalen Studien ist die Diskrepanz zum Teil noch größer. Cancello et al. beschreiben bei Frauen unter 35 Jahren 19 % [35], Azim et al. bei Frauen unter 40 Jahren 34 % und Morrison et al. Sogar einen Anteil von 38 % triple-negativer Tumoren [38]. Im Gegensatz dazu sind es bei Azim et al. in der Altersgruppe über 65 Jahren 18 % und bei Cancello et al. in der Altersgruppe über 35 Jahren nur noch 7 % der Frauen, die einen triple-negativen Tumor aufweisen.

Berechnungen dieser Arbeit zeigen, dass der Tumor-Subtyp einen wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Probandinnen nimmt. Luminal B1-Tumore und triple-negative Tumore weisen dabei eine Tendenz auf, im Krankheitsverlauf ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung zu begünstigen (Tab. 13, 16, Abb. 11). Patientinnen mit einem Her2 like-Tumor oder einem triple-negativen Tumor versterben im Verlauf am häufigsten und früher als Patientinnen mit Tumoren anderer Subtypen (Tab. 14, Abb. 14) und haben mit 83,0 % bzw. 83,7 % und 88,6 % bzw. 89,3 % das geringste absolute Überleben (Tab. 15). Außerdem weisen Patientinnen mit einem triple-negativen Tumor mit einer HR von 2,34 [95 %-KI: 1,39-3,94] gefolgt von Her2 like-Tumoren mit einer HR von 2,24 [95 %-KI: 1,14-4,40] das höchste Risiko auf, im Verlauf zu versterben (Tab. 17). Probandinnen mit Luminal A-Tumoren nehmen beim Überleben den günstigsten Verlauf.
Ein Vergleich des relativen 5-Jahres-Überlebens dieser Arbeit mit Berechnungen an einer altersgemischten Kohorte von Brouckaert et al. unter der Verwendung des identischen Klassifikationssystems zum 5-Jahres-BCSS kommt zu ähnlichen Ergebnissen (Luminal A 95,5 % vs. 99,0 %, Luminal B1 94,6 % vs. 93,3 %, Luminal B2 97,3 % vs. 93,2 %, Her2 like 89,5 % vs. 92,5 % und Triple-negativ 91,1 % vs. 87,2 % bei insgesamt leicht höherem Überleben der Gesamtpopulation der Vergleichsstudie 94,7 % vs. 96,0 %). Auch hier verläuft das Überleben von Frauen mit Her2 like-Tumoren und triple-negativen Tumoren am ungünstigsten.
Eine weitere Studie zum Überleben junger Frauen unter 40 Jahren mit einer Brustkrebserkrankung beschreibt das Risiko im Verlauf zu versterben im Vergleich zu einer Referenzgruppe von Frauen mit triple-negativen Tumoren. Hier zeigen Frauen mit Luminal B-Tumoren mit einer HR von 0,92

ein ähnliches Risiko wie Frauen mit triple-negativen Tumore im Vergleich zu denen mit Luminal A und Her2-like Tumoren (HR 0,50 und 0,42) [68]. Da diese Studie lediglich in vier statt fünf Tumor-Subtypen unterteilt, ist ein Vergleich nur bedingt zulässig, zeigt aber sehr wohl eine ähnliche Tendenz auf.

Die Tabelle 17 stellt neben den Hazard Ratios der verschiedenen Tumor-Subtypen im Gesamtkollektiv zusätzlich die Effektschätzer für die nach Alter differenzierten Gruppen (unter 40 und ≥40 Jahren) für den jeweiligen Tumor-Subtyp dar. Somit ergibt sich die Möglichkeit für jeden Tumor-Subtyp additiv zu beschreiben, ob das Alter bei gleicher Tumorbiologie einen zusätzlichen Risikofaktor für das Versterben darstellt. Erstaunlicherweise zeigen Frauen unter 40 Jahren bei Tumoren mit einem grundsätzlich günstigeren Outcome (bspw. Luminal B2) eine Tendenz zu erhöhtem Risiko im Verlauf zu versterben im Gegensatz zu Frauen über 40 Jahren (HR 0,81 vs. 0,47). Für Frauen mit Tumor-Subtypen, die bereits im Gesamtkollektiv mit einem schlechteren Überleben assoziiert sind (triple-negativ, Her2-like), können sogar zusätzlich nachteilige Effekte für die ältere Gruppe festgestellt werden. Folglich ist in dieser Arbeit davon auszugehen, dass primär die Tumorbiologie und nicht das Alter als prognostischer Faktor ausschlaggebend ist, gleichwohl jüngere Frauen häufiger von einer aggressiveren Tumorbiologie betroffen sind. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt eine chinesische Studie, die ebenfalls die Tumor-Subtypen nach Altersgruppen stratifiziert. Hier zeigt sich ebenfalls das Risiko für Probandinnen unter 40 Jahren mit einem Luminal A-Tumor und einem Luminal B (Her2-) -Tumor (=Luminal B2) im Vergleich zu älteren Altersgruppen erhöht [51]. Für die anderen drei nach derzeitiger Evidenzlage aggressiveren Tumor-Subtypen dagegen ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Lian et al. ziehen dementsprechend ebenfalls die Schlussfolgerung, dass das junge Alter allein nicht als unabhängiger Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome gezählt werden kann.

Nach derzeitiger Studienlage und zusätzlichen Analysen dieser Arbeit treten bei jungen Frauen unter 40 Jahren deutlich häufiger Tumor-Subtypen auf, die mit einem nachteiligen Überleben assoziiert sind. Danach ist vor allem eine aggressivere Tumorbiologie und nicht allein das Alter als unabhängiger Faktor für das Überleben und einen progressionsfreien Krankheitsverlauf entscheidend. Analog zu den Tumor-Subtypen spiegelt sich diese Erkenntnisse auch bei den anderen tumorbiologischen Parametern (Rezeptorstatus, Grading, Tumorinfiltration) wider, für die in den altersstratifizierten Regressionsanalysen gezeigt werden konnte, dass bei gleicher Tumorbiologie ein sehr junges Erkrankungsalter im Vergleich zu einem jungen Erkrankungsalter

(40-54 Jahre) keinen zusätzlichen und unabhängigen Risikofaktor darstellt, im Vergleich dazu die ältere Gruppe der 40- bis 54-Jährigen bei aggressiverer Tumorbiologie häufig sogar einem erhöhten Risiko ausgesetzt ist, obgleich die jüngere Gruppe vermehrt von einer mit ungünstigem Krankheitsverlauf assoziierten Tumorbiologie betroffen ist

5.3.6 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese für Mamma- und Ovarialkarzinome und insbesondere eine BRCA-Mutation sind anerkannte Risikofaktoren für Frauen, ebenfalls an Brustkrebs zu erkranken [69]. Obwohl junge Frauen mit positiver Familienanamnese beispielsweise von einem ungünstigeren Tumorgrading betroffen sind, zeigt eine große britische Studie keine negativen Auswirkungen für eine Progression im Krankheitsverlauf [70].

Die britische Studie beschreibt an einem ähnlichen Alterskollektiv junger Frauen in 34,1 % der Fälle eine positive Familienanamnese. Demgegenüber berichten nur 27,1 % der Studienteilnehmerinnen aus Grömitz von einer positiven Familienanamnese, 32,8 % geben allerdings gar keine Angaben dazu an (Tab. 8). In der Grömitz-Kohorte zeigen sich bei positiver im Vergleich zu negativer Familienanamnese weder signifikante Unterschiede in den Verlaufsdaten noch in den Regressionsanalysen (Tab. 13, 14, 16, 17).

Somit gilt eine positive Familienanamnese grundsätzlich als Risikofaktor für eine Brustkrebserkrankung. Auswirkungen für eine erhöhte Morbidität oder Mortalität bei bereits erkrankten Frauen sind nach bestehender Evidenzlage und Interpretation der Grömitz-Daten unwahrscheinlich.

5.4 Therapieverfahren und deren Auswirkungen für den Krankheitsverlauf

Zurückliegende Forschungsprojekte an der Grömitz-Kohorte zeigen aufgrund geringerer Komorbidität die Möglichkeit einer größtenteils leitliniengerechten Behandlung für junge Brustkrebspatientinnen in Deutschland [40]. Das Kapitel zum Krankheitsverlauf (S. 60 ff.) beschreibt bereits das bessere Überleben von Probandinnen dieser Studie im Vergleich zu vielen anderen Studien mit Teilnehmerinnen vergleichbarer Altersgruppen und teilweise sogar die Überlegenheit im Vergleich zu älteren Kollektiven. Mögliche Gründe sind zum einen die Leitlinienkonformität der Behandlung in Deutschland und zum anderen die Option zur Ausschöpfung sämtlicher Therapieverfahren aufgrund geringerer Komorbiditäten von Patientinnen

der Grömitz-Kohorte im Vergleich zu älteren Kollektiven, sowie allen voran das Fehlen einer Fernmetastasierung bei Studieneintritt in unserer Kohorte. So beobachten andere Studien bei älteren Brustkrebspatientinnen eine weniger aggressive Behandlung aufgrund erhöhter Komorbidität im Vergleich zu jüngeren Patientinnen mit teilweise negativen Auswirkungen für das Überleben [71, 72].

In dieser Arbeit werden lediglich Zusammenhänge zwischen der Art der Therapie und dem Outcome, nicht aber den Unterschieden zwischen den Altersgruppen analysiert, da aufgrund der geringen Komorbidität (Tab. 8) und des grundsätzlich jungen Alters der Kohorte (Abb. 4) von einer leitliniengerechten Behandlung aller Studienteilnehmerinnen ausgegangen werden kann [40].

Die Ergebnisse der univariaten Analysen sind dabei nur bedingt aussagekräftig, da beispielsweise ein invasiveres und aggressiveres Therapieverfahren erst durch eine ungünstigere Tumorbiologie oder ein besonders infiltrierendes Tumorwachstum notwendig wird und somit *per se* ein schlechteres Überleben für die betroffenen Patientinnen zu erwarten ist. Darüber hinaus sind die Fallzahlen betroffener Frauen bezogen auf die Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten (Tab. 9) zu gering, der Beobachtungszeitraum insbesondere für das Follow-up und die Krankheitsprogression noch zu kurz und das Kollektiv (Follow-up nur für Kohorte II und III möglich; siehe „Follow-up und Kontakt zu den Einwohnermeldeämtern“ S. 21 ff.) zu klein, um bereits definitive Aussagen treffen zu können. Hier empfiehlt sich eine anschließende Analyse der Daten im weiteren Verlauf.

5.4.1 Operationsverfahren

Eine Studie beschreibt das bessere Überleben initial mit einer brusterhaltenden Operation therapierter Frauen mit anschließender Radiatio mit Lokalrezidiv gegenüber initial mastektomierten Patientinnen mit Lokalrezidiv [73]. Auch die Grömitz-Studie beobachtet für brusterhaltend therapierte Frauen eine geringere Neigung zum Rezidiv, zur Fernmetastasierung oder zum Versterben im Verlauf im Vergleich zu abladierten Patientinnen (Tab. 13, 14). Auffällig ist hierbei die Tendenz zu weniger invasiven Operationsverfahren, im zeitlichen Verlauf der Kohorten (Abb. 6) und somit zur Anpassung an die aktuellen Leitlinien [24] mit vermutlich positiven Auswirkungen für den weiteren Krankheitsverlauf [74]. Hierbei wird jedoch der Aspekt außer Acht gelassen, dass mastektomierte Frauen meist von einem größeren und aggressiveren Tumor betroffen sind und somit an sich ein ungünstigeres Überleben haben. Dementsprechend kommt eine Metaanalyse unter Einbeziehung multipler Faktoren bei jungen Frauen zu keinem

wesentlichen Unterschied für das Überleben zwischen brusterhaltender Therapie und Mastektomie [75].

5.4.2 Radiatio und Chemotherapie

In der univariaten Analyse deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sowohl Patientinnen nach Radiatio als auch nach erfolgter Chemotherapie im Verlauf statistisch signifikant häufiger versterben (Tab. 14) und ebenfalls vermehrt zur weiteren Progression im Krankheitsverlauf neigen (Tab. 13). Diese Ergebnisse sind eindeutig einer deutlich ungünstigeren Tumorbiologie und ungünstigen klinischen Parametern geschuldet, die eine Chemotherapie nach sich ziehen. Patientinnen, die keiner Chemotherapie bedürfen, nehmen aufgrund der geringeren Tumorausdehnung und des fehlenden oder geringeren Lymphknotenbefalls von vornherein einen deutlich besseren Krankheitsverlauf. Diverse Studien zeigen erhebliche Vorteile beim leitliniengerechten Einsatz von Chemotherapeutika für das Überleben der Patientinnen [16, 76]. Auch die adäquate Bestrahlung zeigt bei leitliniengerechter Therapie in Studien positive Auswirkungen für das Überleben [77]. Sheridan et al. beschreiben für junge Frauen bei allen Subgruppen unter 40 Jahren deutlich verbesserte Überlebensraten, bei denen teilweise kein Unterschied mehr gegenüber der älteren Altersgruppe über 40 Jahren festzustellen ist, und führen dies auch auf Fortschritte in der Behandlung mit Chemotherapeutika insbesondere bei jungen Frauen zurück [57].

5.5 Soziodemographische Daten und deren Auswirkungen für das Outcome

Die Analyse soziodemographischer Faktoren bei Frauen mit einer Brustkrebserkrankung gewinnt erst in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, Studienergebnisse sind daher bislang nur selten veröffentlicht. Dennoch beschreibt eine englische Studie das Outcome verschiedener sozioökonomischer Subgruppen hinsichtlich des relativen 5-Jahres-Überleben und zeigt eine schlechtere Prognose unterprivilegierter Subgruppen [78]. Hierbei wird ein Zusammenhang zwischen verspäteter Diagnosestellung und sozial benachteiligten und ärmeren Bevölkerungsgruppen vermutet [79]. Diese These wird von weiteren internationalen Studien unterstützt [80, 81] und auch in Deutschland wird eine späte Diagnosestellung mit

soziodemographischen Faktoren, sowie niedrigem Gesundheitsbewusstsein von Bevölkerungsgruppen mit geringem sozioökonomischen Status in Zusammenhang gebracht [82]. Hammersen et al. konnten auf Basis der Grömitz-Studie zeigen, dass zwischen Frauen mit niedrigem bzw. hohem sozioöknomischen Status Unterschiede hinsichtlich der Informationsstrategien, dem subjektivem Gefühl gut informiert zu sein (Artikel 2018) und der Nutzung von komplementären alternativ-medizinischen Verfahren bestehen (Artikel 2019) [48, 83].

Die Teilnehmerinnen der Grömitz-Studie stellen eine soziodemographisch relativ heterogene Gruppe dar, sind aber im bundesdeutschen Vergleich beispielsweise überdurchschnittlich gebildet (Tab. 11, 12 vgl. [84]). Das Nettoeinkommen der Kohorten aus Grömitz liegt ebenfalls etwas über dem Bundesdurchschnitt. Hiernach liegt der Anteil der Haushalte in Deutschland 2013 unter einem Nettoeinkommen von 1.500 € bei 23,2 % und bei den Teilnehmerinnen aus Grömitz nur bei 11,5 % (Tab. 12 vgl. [85]). Somit sind die Ergebnisse der Grömitz-Kohorte für das Überleben am ehesten mit wohlhabenden und gebildeten Kohorten und sozial wenig benachteiligten Gruppen zu vergleichen. Mit einem relativen 5-Jahres-Überleben mit 94,7 % liegt die Grömitz-Kohorte immer noch deutlich über dem 5-Jahres-Überleben der am wenigsten benachteiligten Subgruppe aus der englischen Studie mit 87,9 % in einer vergleichbaren Altersgruppe. Das grundsätzlich bessere Überleben der gesamten Grömitz-Kohorte im Vergleich zu anderen Studien kann zusätzlich zu den bereits genannten Aspekten ebenfalls durch den überdurchschnittlichen sozioökonomischen Status der Kohorte begünstigt sein.

Zunehmend wachsende soziale Disparitäten in Deutschland erfordern zwingend weitere vergleichende Studien zwischen sozial benachteiligten Brustkrebspatientinnen und derer mit hohem sozioökonomischem Status, um die Notwendigkeit einer Verbesserung der Gesundheitsversorgung besonders sozial benachteiligter Bevölkerungsgruppen zu verdeutlichen.

6. Stärken und Schwächen der Arbeit

Zu den Stärken dieser Arbeit zählt die große Studienpopulation mit 1.862 Probandinnen, die besonders für das Overall Survival aufgrund hoher Rücklaufquoten eine sehr fundierte Aussagekraft der Analysen ermöglicht. Außerdem wurden Patientinnen aus ganz Deutschland in die Studie eingeschlossen, so dass ein repräsentativer Überblick klinischer, tumorbiologischer und therapeutischer Daten für ganz Deutschland gegeben werden kann. Besonders für Frauen der frühen Kohorten ergibt sich seit 2008 ein langer Nachbeobachtungszeitraum.

Schwächen dieser Arbeit ergeben sich aus dem kurzen Nachbeobachtungszeitraum der späten Kohorten. So können Analysen zur Progression aufgrund zu geringer Fallzahlen und Beobachtungszeiträume, sowie erfreulich geringer Raten an Rezidiven/Metastasen keine signifikanten Ergebnisse liefern. Allerdings ist von einem Bias bzw. einem Sonderfall des „underreporting“ ausgehen. Für bei Primärdiagnose bereits fernmetastasierte Patientinnen ist anzunehmen, dass sie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine Krankheitsprogression erleiden werden. Und auch für verstorbene Frauen ist anzunehmen, dass sie mit einer großen Wahrscheinlichkeit zuvor Rezidive und / oder Metastasen erlitten haben. Bei Primärdiagnose fernmetasierte Patientinnen waren von der Studie ausgeschlossen und für die vor der schriftlichen Nachbefragung verstorbenen Frauen fehlt in den Daten die Information, dass diese zuvor eine Krankheitsprogession erfahren haben.

Wie erwähnt, wurden aufgrund der Einschlusskriterien der Rehabilitationsmaßnahme keine Frauen mit Metastasen in die Studie eingeschlossen, so dass ein besseres Überleben als in Vergleichsstudien daraus resultiert. Weiterhin erschweren uneinheitliche Klassifikationssysteme zur Tumorbiologie den Vergleich mit anderen Studien.

Ein weiterer Nachteil dieser Studie liegt darin, dass der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Studieneintritt (vgl. Abb. 3) teilweise sehr groß ist und somit Analysen zum Überleben nur bedingt zulässig sind, da eine Selektion von Frauen in die Rehabilitationsmaßnahme vorgenommen wurde und die Frauen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme z. T. schon Langzeitüberlebende waren (weitere Positivselektion). Sensitivitätsanalysen für Frauen mit maximal 12 bzw. 18 Monaten zwischen Diagnosestellung und Studieneintritt zeigten jedoch stabile Ergebnisse, so dass aufgrund größerer Fallzahlen die ursprünglichen Einschlusskriterien belassen werden konnten.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation befasste sich mit dem Überleben junger Frauen nach einer nicht fernmetastasierten Brustkrebserkrankung und legte dabei einen Fokus auf die Auswirkungen unterschiedlicher Tumorcharakteristika bei jüngeren (<40 Jahre) im Gegensatz zu älteren Frauen (≥40 Jahre).

Die Grömitz-Kohorte umfasste mit 1.862 Teilnehmerinnen und einem Durchschnittsalter von 39,4 Jahren ein umfangreiches und vergleichsweise junges Patientenkollektiv, welches sich im Anschluss an eine abgeschlossene adjuvante Therapie in der Rehabilitationsmaßnahme in der Klinik am Ostseedeich in Grömitz aufhielt. Aufgrund der begrenzt vorhandenen Literatur zu jungen Brustkrebspatientinnen wurden die Ergebnisse dieser Arbeit mit Studienergebnissen gleichaltriger -sofern vorhanden- und auch mit älteren Patientenkollektiven verglichen und diskutiert.

Die Grömitz-Kohorte zeichnete sich durch ein generell besseres absolutes und relatives Überleben im Vergleich zu anderen Studien aus, was auf eine nicht vorhandene Fernmetastasierung, einen hohen sozioökonomischen Status der Studienpopulation sowie eine überwiegend leitliniengerechte Therapie junger Frauen in Deutschland zurückzuführen ist. Letzteres konnte für die Grömitz-Kohorte bereits gezeigt werden [40].

Allgemein präsentierte sich das brustkrebsspezifische Überleben der Altersgruppe unter 40 Jahren schlechter als das der Altersgruppe ≥40 Jahren. In (inter-)nationalen Vergleichsstudien zeigten Altersgruppen über 65 Jahre ein vergleichbares, wenn nicht sogar ungünstigeres brustkrebsspezifisches Überleben im Gegensatz zur sehr jungen Altersgruppe (<40 Jahre) dieser Arbeit.

Brustkrebspatientinnen unter 40 Jahren waren in der vorliegenden Arbeit wie in vielen anderen Studien häufiger von einer Tumorbiologie betroffen, die mit einem ungünstigen Überleben assoziiert war. So waren junge Frauen beispielsweise deutlich häufiger von triple-negativen oder Her2-like-Tumoren betroffen, die mit einem nachteiligen Krankheitsverlauf verbunden waren. Bei Vorliegen der gleichen Tumorbiologie zwischen den beiden Altersgruppen stellte sich ein junges Erkrankungsalter im Vergleich zu einem Erkrankungsalter von 40-54 Jahren nicht grundsätzlich als ein zusätzlicher statistisch signifikanter Risikofaktor heraus.

Leitliniengerechte Therapieverfahren junger Patientinnen schienen in dieser Studienpopulation einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf genommen zu haben.

8. Literaturverzeichnis

1. Partridge, A.H., et al., First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). The Breast, 2014. 23(3): p. 209-220.
2. Barnes, B. and K. Kraywinkel Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2017. DOI: original 10.17886/EpiBull-2017-005.
3. Robert-Koch-Institut, Z.f.K., Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
4. Gnerlich, J.L., et al., Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. Journal of the American College of surgeons, 2009. 208(3): p. 341-347.
5. Chung, M., et al., Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. Cancer, 1996. 77(1): p. 97-103.
6. Fredholm, H., et al., Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PloS one, 2009. 4(11): p. e7695.
7. Keegan, T.H., et al., Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. Breast Cancer Research, 2012. 14(2): p. R55.
8. Society, A.C., Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. American Cancer Society, Inc. 2017.

.

9. Kaatsch, P., et al., Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV: Krebs in Deutschland 2015/16, 2019, Robert-Koch-Institut: Berlin, Germany.
10. Robert-Koch-Institut, Z.f.K., Krebs in Deutschland 2017/2018. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2021.
11. Zentrum für Krebsregisterdaten, R.K.-I., Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C50, Deutschland 1999 – 2018/2019, 2021: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.
12. Borst, M.J. and J.A. Ingold, Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. Surgery, 1993. 114(4): p. 637-642.

13. Schubert-Fritschle, G., Versorgungssituation beim Mammakarzinom in Deutschland, 2014, Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK): 31. Deutscher Krebskongress 2014.
14. Krebsregister-Dresden, Bösartige Neubildungen der Mamma Region des Regionalen Klinischen Krebsregisters Dresden 1996-2013, 2014, Regionales Klinisches Krebsregister Dresden.
15. Wittekind, C., TNM: Klassifikation maligner Tumoren2016: John Wiley & Sons.
16. Group, E.B.C.T.C., Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet, 2005. 365(9472): p. 1687-1717.
17. Group, E.B.C.T.C., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. The Lancet, 2011. 378(9793): p. 771-784.
18. Baselga, J., et al., Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin™) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. Cancer research, 1998. 58(13): p. 2825-2831.
19. Holleczek, B., L. Jansen, and H. Brenner, Breast cancer survival in Germany: a population-based high resolution study from Saarland. PloS one, 2013. 8(7): p. e70680.
20. Elston, C.W. and I.O. Ellis, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology, 1991. 19(5): p. 403-410.
21. Yerushalmi, R., et al., Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. The lancet oncology, 2010. 11(2): p. 174-183.
22. Pinder, S., et al., Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology, 1994. 24(1): p. 41-47.
23. Collins, L., et al., Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 2012. 131(3): p. 1061-1066.
24. AGO, A.G.O., Empfehlungen Gynäkologische Onkologie–Kommission Mamma. www. ago-online. org, Leitlinien.

25. Onkologie, L. and D. Krebshilfe, S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL. Online: http://www. leitlinienprogrammonkologie. de/leitlinien/mammakarzinom, 2019.
26. Schneeweiss, A., et al., 15. Internationale St.-Gallen-Konsensus-Konferenz: Behandlung des frühen Mammakarzinoms. Der Onkologe, 2017. 23(8): p. 666-677.
27. DeSantis, C., et al., Breast cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. 64(1): p. 52-62.
28. Bundesamt, S., Todesursachen in Deutschland 2015. Todesursachen ind Deutschland Fachserie 12 Reihe 4 - 2015, 2017.
29. Anders, C.K., et al., Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. Journal of clinical oncology, 2008. 26(20): p. 3324-3330.
30. Banz-Jansen, C., et al., Characteristics and therapy of premenopausal patients with early-onset breast cancer in Germany. Archives of gynecology and obstetrics, 2012. 286(2): p. 489-493.
31. Colleoni, M., et al., Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Annals of Oncology, 2002. 13(2): p. 273-279.
32. Maggard, M.A., et al., Do young breast cancer patients have worse outcomes? Journal of Surgical Research, 2003. 113(1): p. 109-113.
33. Shannon, C. and I. Smith, Breast cancer in adolescents and young women. European Journal of cancer, 2003. 39(18): p. 2632-2642.
34. Copson, E., et al., Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. Journal of the national cancer institute, 2013. 105(13): p. 978-988.
35. Cancello, G., et al., Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is “very young”? The Breast, 2013. 22(6): p. 1046-1051.
36. De La Rochefordiere, A., et al., Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. The Lancet, 1993. 341(8852): p. 1039-1043.
37. Azim, H.A. and A.H. Partridge, Biology of breast cancer in young women. Breast Cancer Research, 2014. 16(4): p. 427.

38. Morrison, D., et al., Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. British journal of cancer, 2012. 107(2): p. 382.
39. Dawood, S., et al., Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. Breast cancer research and treatment, 2011. 126(1): p. 185-192.
40. Hedderich, M., Erfolgt die Therapie junger Mütter mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom in Deutschland leitlinienkonform?, 2014, Lübeck, Univ., Diss., 2014.
41. Banz-Jansen, C., et al., Are there changes in characteristics and therapy of young patients with early-onset breast cancer in Germany over the last decade? Archives of gynecology and obstetrics, 2013. 288(2): p. 379-383.
42. Pursche, T., et al., Guideline conformity treatment in young women with early-onset breast cancer in Germany. Breast Care, 2014. 9(5): p. 349-354.
43. Heinrichs, A., Das Mammakarzinom der jungen Frau in Deutschland - Besonderheiten in Tumorbiologie und Therapie. 2015.
44. Wedel, B., Prädiktoren geringer Lebensqualität junger brustkrebserkrankter Mütter, 2014, Zentrale Hochschulbibliothek Lübeck.
45. Bauer, J., Mammakarzinom: Auswirkung der Diagnose und Therapie auf das Endokrinum, der Sexualität und den Kinderwunsch junger Mütter, 2017, Zentrale Hochschulbibliothek Lübeck.
46. Pursche, T., et al., Early-onset breast cancer: effect of diagnosis and therapy on fertility concerns, endocrine system, and sexuality of young mothers in Germany. Breast Care, 2019. 14(1): p. 23-29.
47. Hammersen, F., et al., Hinweise auf soziale Ungleichheit im Informationsverhalten und in der Informationsbewertung junger Frauen mit Brustkrebs–Ergebnisse der Kohortenstudie „gemeinsam gesund werden “. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2018. 139: p. 10-16.
48. Hammersen, F., et al., Use of complementary and alternative medicine among young patients with breast cancer. Breast Care, 2020. 15(2): p. 163-170.
49. Brouckaert, O., et al., Applying the 2011 St Gallen panel of prognostic markers on a large single hospital cohort of consecutively treated primary operable breast cancers. Annals of Oncology, 2012. 23(10): p. 2578-2584.

50. Henson, D.E., L.A. Ries, and M.T. Carriaga, Conditional survival of 56,268 patients with breast cancer. Cancer, 1995. 76(2): p. 237-242.
51. Lian, W., et al., The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. Scientific reports, 2017. 7(1): p. 11625.
52. Fan, L., et al., Breast cancer in China. The lancet oncology, 2014. 15(7): p. e279-e289.
53. Kheirelseid, E.A., et al., Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. BMC cancer, 2011. 11(1): p. 383.
54. Alieldin, N.H., et al., Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis? Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 2014. 26(1): p. 23-30.
55. Jenkins, E.O., et al., Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. The oncologist, 2014. 19(10): p. 1076-1083.
56. Grumpelt, A.-M., et al., Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. Journal of cancer research and clinical oncology, 2016. 142(5): p. 1109-1116.
57. Sheridan, W., et al., Breast cancer in young women: have the prognostic implications of breast cancer subtypes changed over time? Breast Cancer Research and Treatment, 2014. 147(3): p. 617-629.
58. Dunnwald, L.K., M.A. Rossing, and C.I. Li, Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast cancer research, 2007. 9(1): p. R6.
59. Bonnier, P., et al., Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. International journal of cancer, 1995. 62(2): p. 138-144.
60. Nematolahi, S. and S.M.T. Ayatollahi, A comparison of breast cancer survival among young, middle-aged, and elderly patients in southern Iran using Cox and empirical Bayesian additive hazard models. Epidemiology and health, 2017. 39: p. e2017043.
61. Group, E.B.C.T.C., Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet, 1998. 351(9114): p. 1451-1467.
62. Onitilo, A.A., et al., Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. Clinical medicine & research, 2009. 7(1-2): p. 4-13.
63. Romond, E.H., et al., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. New England Journal of Medicine, 2005. 353(16): p. 1673-1684.

64. Nguyen, P.L., et al., Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. Journal of clinical oncology, 2008. 26(14): p. 2373-2378.
65. Sahoo, P.K., et al., Effect of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion on the survival pattern of breast cancer patients. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2014. 15(15): p. 6287-93.
66. Filleron, T., et al., Prognostic factors of young women (≤ 35 years) with node positive breast cancer: possible influence on post-therapeutic follow-up. Bulletin du cancer, 2013. 100(7-8): p. E22-E29.
67. Prat, A., et al., Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. The Breast, 2015. 24: p. S26-S35.
68. van der Hage, J.A., et al., Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. Breast Cancer Research, 2011. 13(3): p. R68.
69. Stuckey, A., Breast cancer: epidemiology and risk factors. Clinical obstetrics and gynecology, 2011. 54(1): p. 96-102.
70. Eccles, B., et al., Family history and outcome of young patients with breast cancer in the UK (POSH study). British Journal of Surgery, 2015. 102(8): p. 924-935.
71. Schonberg, M.A., et al., Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. Journal of clinical oncology, 2010. 28(12): p. 2038-2045.
72. İnal, A., et al., Pathologic and clinical characteristics of elderly patients with breast cancer: a retrospective analysis of a multicenter study (Anatolian Society of Medical Oncology). International surgery, 2014. 99(1): p. 2-7.
73. Shenouda, M.N., et al., Clinical outcome of isolated locoregional recurrence in patients with breast cancer according to their primary local treatment. Clinical breast cancer, 2014. 14(3): p. 198-204.
74. Chen, K., et al., Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general population: a NCDB analysis. Oncotarget, 2015. 6(37): p. 40127.
75. Vila, J., S. Gandini, and O. Gentilini, Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: a systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. The Breast, 2015. 24(3): p. 175-181.

76. Group, E.B.C.T.C., Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. The Lancet, 2012. 379(9814): p. 432-444.
77. Whelan, T.J., et al., Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. Journal of clinical oncology, 2000. 18(6): p. 1220-1229.
78. Rutherford, M.J., et al., Understanding the impact of socioeconomic differences in breast cancer survival in England and Wales: Avoidable deaths and potential gain in expectation of life. Cancer Epidemiology, 2015. 39(1): p. 118-125.
79. Rutherford, M., et al., How much of the deprivation gap in cancer survival can be explained by variation in stage at diagnosis: an example from breast cancer in the East of England. International journal of cancer, 2013. 133(9): p. 2192-2200.
80. Seneviratne, S., et al., Impact of mammographic screening on ethnic and socioeconomic inequities in breast cancer stage at diagnosis and survival in New Zealand: a cohort study. BMC public health, 2015. 15(1): p. 46.
81. Kish, J.K., et al., Racial and ethnic disparities in cancer survival by neighborhood socioeconomic status in Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registries. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2014. 2014(49): p. 236-243.
82. Arndt, V., et al., Socio-demographic factors, health behavior and late-stage diagnosis of breast cancer in Germany: a population-based study. Journal of clinical epidemiology, 2001. 54(7): p. 719-727.
83. Hammersen, F., et al., Signs of social inequality in information seeking and evaluation of information among young women with breast cancer–results of a cohort study. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2018. 139: p. 10-16.
84. Bundesamt, S., Bevölkerung nach allgemeinem Schulabschluss 2016, 2016, Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2017. p. 84.
85. Sylvia Behrends, W.J., Kristina Kott, Jenny Neuhäuser. Nettoeinkommen privater Haushalte. Datenreport 2016 2016 03.05.2016 [cited 2018 14.03.2018]; Available from: http://www.bpb.de/nachschlagen/datenreport-2016/226220/nettoeinkommen.

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst, andere als die in ihr angegebene Literatur nicht benutzt und dass ich alle ganz oder annähernd übernommenen Textstellen sowie verwendete Grafiken, Tabellen und Auswertungsprogramme kenntlich gemacht habe. Außerdem versichere ich, dass die vorgelegte elektronische mit der schriftlichen Version der Dissertation übereinstimmt und die Abhandlung in dieser oder ähnlicher Form noch nicht anderweitig als Promotionsleistung vorgelegt und bewertet wurde.

10. Ethikvotum

Im Focus das Leben
Universität zu Lübeck
Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission
Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzende:
Frau Prof. Dr. med. M. Schrader
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026
janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
PD Dr. med. Fischer/Frau Dr. Dittmer
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Diedrich
Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Aktenzeichen: 10-096
Datum: 09.07.2010

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

Sehr geehrte Frau Dr. Fischer,
sehr geehrte Frau Dr. Dittmer,

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

Die Ethik-Kommission hat keine Bedenken mehr.

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

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

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

Mit freundlichem Gruß bin ich
Ihr

Raspe

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

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

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

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

11. Danksagung

Ich möchte zunächst allen Menschen danken, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützend zur Seite standen.

In erster Linie gilt der Dank meiner Doktormutter Prof. Annika Waldmann, die stets ein offenes Ohr für alle Belange hatte und zu jeder Zeit für mich erreichbar war. Ihr steter Ansporn und ihre Ausdauer tragen einen wesentlichen Anteil zum Abschluss dieser Arbeit bei.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem Mitdoktoranden und großartigen Studienfreund Simon Wehmeyer, mit dem ich zahllose Stunden in Grömitz Daten erhoben habe und der mich wissenschaftlich, moralisch und vor allem in tiefer Freundschaft durch das gesamte Studium und darüber hinaus begleitet hat.

Ebenso möchte ich Prof. Dorothea Fischer danken, die dieses Projekt ins Leben gerufen hat. An dieser Stelle sei auch der Klinik Ostseedeich in Grömitz und allen Mitarbeiter*innen vor Ort für ihre Unterstützung gedankt.

Weiterhin danke ich dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck für die Fortführung des Projektes und die Unterstützung im Rahmen der Dissertation. Ein weiterer Dank gilt hier insbesondere Dr. Telja Pursche und Friederike Hammersen, die einen entscheidenden Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Umso mehr danke ich meiner gesamten Familie und insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder Simeas für ihre unermüdliche Unterstützung, ihr Vertrauen und ihren großen Beistand.

Zuletzt möchte ich dir danken, liebe Inga, dass du mit deiner Hilfe und Motivation immer an meiner Seite warst.

12. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Jonathan Prüßmann
Geburtsdatum	10.03.1993
Geburtsort	Lübeck
Telefon	+4915738402861
Email	jonathanpruess@web.de

Bildungsweg

2003-2012	Gymnasium Katharineum zu Lübeck, Abschluss: Abitur

Berufstätigkeit

07/12-07/13	Freiwilliges Soziales Jahr in der Elbschule Bildungszentrum Hören und Kommunikation Hamburg
09/15-04/19	Studentische Hilfskraft im Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck
Seit 08/2020	Assistenzarzt in Weiterbildung für Allgemeine Innere Medizin, Schön Klinik Neustadt

Studium

Seit 10/13 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck:

1. Staatsexamen: August 2015
2. Staatsexamen: April 2019
3. Staatsexamen: Juni 2020

Abschluss des Medizinstudiums mit der Gesamtnote **- gut (2,00) –**

Promotion am Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie zum Thema „Das Überleben besonders junger Frauen nach nicht fernmetastasierter Mammakarzinomerkrankung“ seit April 2016

Publikation: „Pruessmann, Jonathan, et al. "Conditional Disease-Free and Overall Survival of 1,858 Young Women with Non-Metastatic Breast Cancer and with Participation in a Post-Therapeutic Rehab Programme according to Clinical Subtypes." Breast Care [Epub ahead of print] doi:10.1159/000507315.