

*AdThera1 - Adhärenz von Therapieempfehlungen aus  
multidisziplinären Tumorkonferenzen in der Onkologie –  
Eine Untersuchung von Mammakarzinom-Patientinnen in  
unterschiedlichen Versorgungsorganisationen*

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
– Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften –  
zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Medizin (Dr.med.)  
genehmigte Dissertation

von

Frau Rebekka Adam

geboren am 25.03.1991 in 26826 Weener

Erstbetreuer: Prof. Dr. Frank Griesinger

Zweitbetreuerin: Dr. Julia Roeper

Tag der Disputation: 24.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>III.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>0.</b>	<b>GENDER</b> .....	<b>8</b>
<b>1.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>12</b>
3.1.	MAMMAKARZINOM .....	12
3.2.	RISIKOFAKTOREN .....	12
3.3.	EPIDEMIOLOGIE .....	13
3.4.	PATHOLOGIE, HORMONREZEPTORSTATUS UND KI-67-PROLIFERATIONSINDEX.....	14
3.5.	KLINIK UND METASTASIERUNG.....	15
3.6.	DIAGNOSTIK.....	16
3.7.	TNM-/UICC-KLASSIFIKATION UND STAGING .....	17
3.8.	MOLEKULARE EINTEILUNG DER MAMMAKARZINOME .....	20
3.9.	THERAPIE .....	21
3.9.1.	<i>Operative Therapie</i> .....	21
3.9.2.	<i>Adjuvante Therapie</i> .....	21
3.9.3.	<i>Neoadjuvante Therapie</i> .....	24
<b>4.</b>	<b>AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND UND FORSCHUNGSFRAGEN</b> .....	<b>25</b>
<b>5.</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN</b> .....	<b>27</b>
5.1.	PATIENTENKOLLEKTIV .....	27
5.2.	DEFINITION ADHÄRENZ UND ÜBERLEBEN .....	28
5.3.	INSTRUMENTE UND MESSMETHODEN .....	29
5.4.	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	30
5.4.1.	<i>Einschlusskriterien</i> .....	30
5.4.2.	<i>Ausschlusskriterien</i> .....	30
5.4.3.	<i>Auswirkungen der Ein- und Ausschlusskriterien auf das Patientenkollektiv</i> .....	31
<b>6.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>
6.1.	DESKRIPTIVE PATIENTENMERKMALE .....	32
6.2.	EMPFEHLUNGEN DER TUMORKONFERENZ.....	34
6.3.	WEITERE VERSORGUNG .....	35
6.4.	THERAPIEADHÄRENZ .....	36
6.4.1.	<i>Deskriptive Datenauswertung zur Adhärenz</i> .....	37
6.5.	KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN UND UNIVARIATE REGRESSION .....	48
6.6.	REGRESSION .....	80
6.6.1.	<i>Binär logistische Regression</i> .....	80

6.6.2.	<i>Cox Regression</i> .....	83
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>87</b>
7.1.	KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION .....	87
7.2.	ADHÄRENZ .....	89
7.3.	TUMORZENTRUM VS. EXTERN .....	92
7.4.	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DIESER ARBEIT .....	94
<b>8.</b>	<b>FAZIT</b> .....	<b>96</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>98</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>109</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>110</b>

## I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (Quelle: Robert Koch Institut (RKI), 2018, <a href="http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile">www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile</a> ; Copyrightfreigabe erteilt am 04.08.2023) [6].....	13
Abbildung 2: Flussdiagramm zu ein- und ausgeschlossenen Patient*innen ....	31
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Therapieempfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz.....	34
Abbildung 4: Verteilung der weiteren Versorgung auf die Versorgungsorganisationen .....	35
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Adhärenz.....	36
Abbildung 6: Gesamtüberleben der Patientinnen, gegenübergestellt nach Adhärenz.....	48
Abbildung 7: Hazard-Funktion, gegenübergestellt nach Adhärenz.....	49
Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Versorgungsorganisation .....	50
Abbildung 9: Hazard-Funktion nach Versorgungsorganisation.....	51
Abbildung 10: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Familienstand .....	52
Abbildung 11: Hazard-Funktion nach Familienstand .....	53
Abbildung 12: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Versicherungsstatus. ....	54
Abbildung 13: : Hazard-Funktion nach Versicherungsstatus .....	55
Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patientinnen nach betroffener Seite.....	56
Abbildung 15: Hazard-Funktion nach betroffener Seite .....	57
Abbildung 16: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Hormonrezeptorstatus .....	58
Abbildung 17: : Hazard-Funktion nach Hormonrezeptorstatus .....	59
Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Menopausenstatus ...	60
Abbildung 19: Hazard-Funktion nach Menopausenstatus .....	61
Abbildung 20: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Rezidivstatus .....	62
Abbildung 21: Hazard-Funktion nach Rezidivstatus .....	63
Abbildung 22: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Fernmetastasenstatus .....	64
Abbildung 23: Hazard-Funktion nach Fernmetastasenstatus .....	65
Abbildung 24: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex .....	66
Abbildung 25: Hazard-Funktion nach Charlson-Komorbiditätsindex .....	67
Abbildung 26: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Alter bei Erstdiagnose .....	68
Abbildung 27: Hazard-Funktion nach Alter bei Erstdiagnose .....	69
Abbildung 28: Gesamtüberleben der Patientinnen nach UICC-Stadium .....	70

Abbildung 29: Hazard-Funktion nach UICC-Stadium .....	71
Abbildung 30: Gesamtüberleben der extern behandelten Patientinnen nach Adhärenz.....	72
Abbildung 31: Hazard-Funktion der extern behandelten Patientinnen nach Adhärenz.....	73
Abbildung 32: Gesamtüberleben der am Pius Hospital Oldenburger behandelten Patientinnen nach Adhärenz.....	74
Abbildung 33: Hazard-Funktion der am Pius Hospital Oldenburg behandelten Patientinnen nach Adhärenz.....	75
Abbildung 34: Gesamtüberleben der am Pius Hospital Oldenburg behandelten Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex.....	76
Abbildung 35: Hazard-Funktion der am Pius Hospital Oldenburg behandelten Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex.....	77
Abbildung 36: Gesamtüberleben der extern behandelten Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex.....	78
Abbildung 37: Hazard-Funktion der extern weiterbetreuten Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex.....	79
Abbildung 38: Hazard-Funktion nach Versorgungsorganisation.....	86
Abbildung 39: Hazard-Funktion nach Adhärenz .....	86

## II. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach World Health Organization (WHO), eigene Darstellung [14].....</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 2: UICC-Stadien, eigene Darstellung [14].....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 3: molekulare Einteilung der Mammakarzinome, eigene Darstellung [14].....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 4: Klinische Patientinnencharakteristika (n=1122).....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 5: Kreuztabelle Adhärenz.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 6: Kreuztabelle Adhärenz (2).....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 7: Verteilung der Adhärenz anhand des UICC-Stadiums innerhalb der Versorgungsorganisation Pius Hospital.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 8: Verteilung der Adhärenz anhand des UICC-Stadiums innerhalb der externen Versorgungsorganisation.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 9: Binär logistische Regression mit Adhärenz als abhängige Variable unter Angabe der Referenzvariablen.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle 10: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens der Mammakarzinompatientinnen.....</i>	<i>84</i>

### III. Abkürzungsverzeichnis

A. = Arteria

ADH = atypische duktale Hyperplasie

ALH = atypische lobuläre Hyperplasie

BET = brusterhaltende Therapie

CCI = Charlson-Komorbiditätsindex

DCIS = duktales carcinoma in situ

DKG = Deutsche Krebsgesellschaft

ER = Östrogenrezeptor

Gy = Gray

HCC = hepatozelluläres Karzinom

HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptors-2

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

LCIS = lobuläres carcinoma in situ

LIN = lobuläre intraepitheliale Neoplasie

LK = Lymphknoten

mi = Mikrometastase

MTB = molekulares Tumorboard

OS = Gesamtüberleben

PFS = progressfreies Überleben

PR = Progesteronrezeptor

PID = interne Patientenummer

Ref.= Referenzvariable

RKI = Robert Koch Institut

s. = siehe

SD = Standardabweichung

Tis = tumor in situ

TNM = Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen

UICC = Union for International Cancer Control

WHO = World Health Organization

ZNS = zentrales Nervensystem



## 0. Gender

In dieser Arbeit werden ausschließlich die Daten von Personen des biologisch weiblichen Geschlechts ausgewertet. Daher wird, sofern über Patienten des biologisch männlichen Geschlechts berichtet wird, explizit darauf hingewiesen.

## 1. Zusammenfassung

**Hintergrund.** Brustkrebs ist aktuell unter Frauen weiterhin sowohl in Niedersachsen als auch in ganz Deutschland die häufigste Krebserkrankung. Die Betreuung der Patientinnen und Patienten kann sowohl in zertifizierten Brustzentren als auch in externen onkologischen Einrichtungen erfolgen.

**Ziel.** Im Rahmen des zertifizierten Brustkrebszentrums des Pius Hospitals wurde für die in dieser Studie betrachteten Patientinnen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz ein individueller Therapieplan erstellt, der die aktuellen Empfehlungen der fachspezifischen Leitlinie, welche durch dynamische Entwicklungen und neueste wissenschaftliche Erkenntnisse regelmäßig weiterentwickelt wird, beachtet. Die vorliegende Arbeit untersucht die Adhärenz der Tumorboardempfehlungen sowie dessen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zusätzlich werden mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben ausgewertet, um für zukünftige Therapiekonzepte bestmöglich auf die Lebensumstände der Patientinnen eingehen zu können.

**Material und Methoden.** Die retrospektiv durchgeführte Studie überprüft die Einhaltung der in den interdisziplinären Tumorkonferenzen empfohlenen Therapiekonzepte von Mammakarzinompatientinnen im Pius Hospital Oldenburg im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2018. Eingeschlossen wurden 1122 Patientinnen, die primär im Pius Hospital Oldenburg operiert wurden. Die weitere Therapie fand entweder ebenfalls im Pius Hospital Oldenburg oder in externen Einrichtungen statt. Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv und mittels Überlebensanalysen.

**Ergebnisse.** Die Empfehlungen der Tumorkonferenzen wurden signifikant häufiger von den am Tumorzentrum betreuten Patientinnen eingehalten. Diese Patientinnen weisen ein längeres Überleben auf als extern betreute Frauen. Ebenfalls tragen ein verheirateter/verpartnerter Familienstand und ein Charlson Komorbiditätsindex (CCI)  $\leq 2$  zu einer höheren Einhaltung der Empfehlungen und einem verbesserten Outcome bei. Auch ein jüngeres Alter ( $\leq 55$  Jahre) verbessert signifikant das Überleben im Vergleich zu älteren Patientinnen.

**Schlussfolgerung.** Die am Brustzentrum des Pius Hospital Oldenburg betreuten Patientinnen weisen in größerem Maße eine Einhaltung der

Tumorkonferenzbeschlüsse und ein längeres Überleben im Vergleich zu extern betreuten Patientinnen auf. Zusätzlich haben die Parameter verheiratet/verpartnert, ein CCI  $\leq 2$ , ein positiver Hormonrezeptorstatus, die UICC-Stadien 0-II, das Fehlen von Fernmetastasen, eine Weiterbehandlung am zertifizierten Brustzentrum sowie die vollständige Adhärenz einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

## 2. Abstract

**Background.** Breast cancer still is the most diagnosed cancer entity in Lower Saxony and all over Germany. Patients can be cared for in certified breast cancer centers as well as in external oncological institutions.

**Objectives.** Breast cancer patients of the certified breast cancer center at Pius Hospital have been given individual treatment plans, which have been developed by an interdisciplinary tumor conference. Those plans adhere to actual recommendations of the expert guideline, which is constantly refined due to dynamic progress in science. This paper examines adherence to tumor conference decisions and the impact on overall survival. Furthermore, possible impact factors on survival are evaluated to respond to living circumstances of the patients regarding future treatment plans.

**Material and methods.** This paper is a retrospective study to survey the adherence of breast cancer patients to recommended treatment plans of interdisciplinary tumor conferences in the Pius Hospital Oldenburg from January 2014 to December 2018. 1122 patients, who had primary surgery at Pius Hospital Oldenburg, have been included. Further therapy took place either at Pius Hospital Oldenburg or external facilities. Data have been analyzed descriptively and by means of survival analysis.

**Results.** Adherence to the recommended treatment plans of tumor conferences is significantly higher in patients, who were treated in a tumor center. These patients live longer than those being cared for externally. Furthermore, a married/partnered marital status and a Charlson comorbidity index (CCI)  $\leq 2$  contribute to higher adherence with the recommendations and improved outcome. A younger age ( $\leq 55$  years) also improves overall survival significantly compared to older patients.

**Conclusion.** Patients being treated at breast center Pius Hospital Oldenburg show a higher adherence to tumor conference decisions and a longer survival compared to patients, who were cared for externally. Furthermore, being married/partnered, a CCI  $\leq 2$ , a positive hormone receptor status, UICC stages 0-II, no metastases, further treatment at the certified breast cancer center, and complete adherence have significant impact on survival.

## 3. Einleitung

### 3.1. Mammakarzinom

Bei einem Karzinom handelt es sich um eine bösartige, unkontrollierte Entartung des entsprechenden Organgewebes, welches sich über Lymph- oder Blutbahnen im gesamten Körper ausbreiten kann [1]. Ein Mammakarzinom beschreibt die Entartung von Brustdrüsengewebe und kann sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten.

### 3.2. Risikofaktoren

Als Risikofaktoren zur Entstehung eines Mammakarzinoms gelten beispielsweise eine frühe Menarche und eine späte Menopause, ein höheres Lebensalter sowie eine genetische Disposition [2]. Durch eine familiäre Disposition kann das Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms um das sieben- bis achtfache höher sein als bei einer nicht familiär belasteten Person. Ebenso können Übergewicht und Hormonbehandlungen einen negativen Einfluss haben [3].

### 3.3. Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist weltweit das häufigste Karzinom und die häufigste karzinombedingte Todesursache der Frau (siehe Abbildung 1). Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 64 Jahren. Mit steigendem Lebensalter erhöht sich das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken. Eine von acht Frauen erkrankt zum aktuellen Zeitpunkt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom [4].

Der Beobachtungsraum Nordwestdeutschland gehört zu Niedersachsen. Hier zeigt sich eine über dem Bundesdurchschnitt liegende Inzidenz (2020: 31,7% in Niedersachsen vs. 30,0% in Deutschland). Ebenso zeigt sich in Niedersachsen eine etwas höhere Mortalität aufgrund von Brustkrebs von 18,4% im Vergleich zu 17,7% im gesamten Bundesgebiet [5].

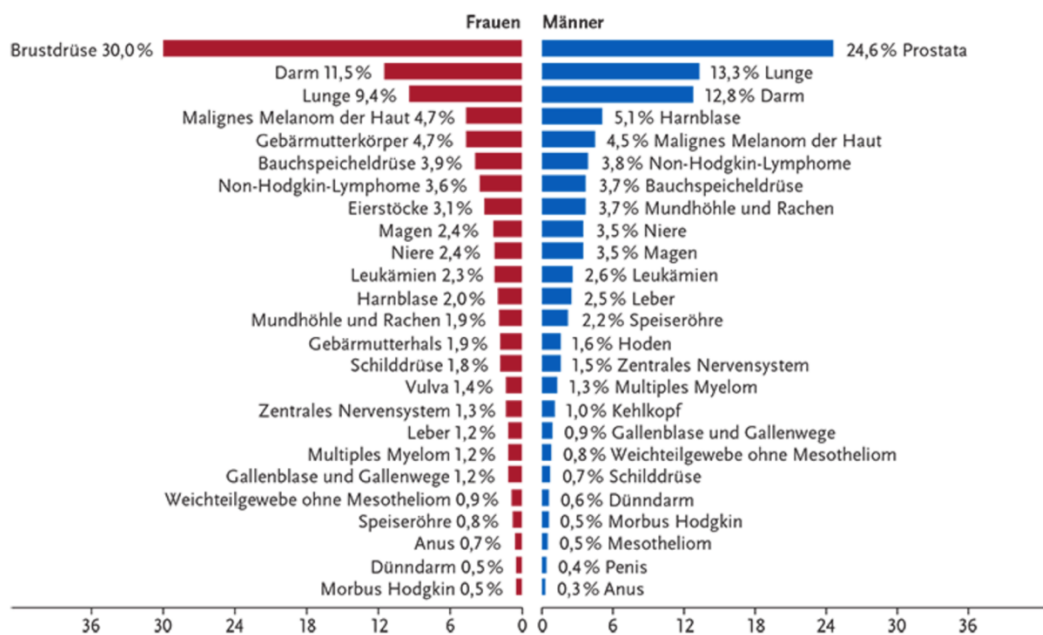


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (Quelle: Robert Koch Institut (RKI), 2018, [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile); Copyrightfreigabe erteilt am 04.08.2023) [6]

### 3.4. Pathologie, Hormonrezeptorstatus und Ki-67-Proliferationsindex

Das häufigste Mammakarzinom wird histologisch als invasives Karzinom ohne speziellen Typ beschrieben (65-80%), welches eine bessere Prognose aufweist als andere Karzinomtypen. Weniger häufig (ca. 10%) treten prognostisch ungünstigere invasiv lobuläre Karzinome auf. Zusätzlich können etwa 20 weitere Subtypen bestimmt werden. Die schlechteste Prognose wird dem inflammatorischen Mammakarzinom zugeschrieben [7].

Wie bei anderen malignen Erkrankungen gibt es auch beim Mammakarzinom Vorstufen, die je nach Form unterschiedliche Tendenzen zur Entartung haben. Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) zählt zu den Präkanzerosen, wohingegen die atypische duktales Hyperplasie (ADH) zunächst als Risikoläsion eingestuft wird. Diese kann im Verlauf in ein DCIS übergehen. Lobuläre intraepitheliale Neoplasien (LIN) werden ebenfalls je nach Risikotyp in Risikoläsion (lobuläres Carcinoma in situ: LCIS) oder Präkanzerosen (atypische lobuläre Hyperplasie: ALH) eingruppiert [8]. Ebenso wird beim Morbus Paget der Mamille verfahren, welcher je nach Befund als DCIS oder invasives Karzinom zu werten ist [9].

Bei Nachweis eines invasiven Mammakarzinoms soll leitliniengerecht in der Primärdiagnostik die Bestimmung des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) sowie des Human Epidermal Growth Factor Receptors-2 (HER2) erfolgen, um mögliche Bindungsstellen des Tumors identifizieren zu können. Weiterführend kann die Proliferationsrate durch immunhistochemischen Nachweis von Ki-67-Protein untersucht werden [10, 11]. Zur Erfüllung des positiven Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus soll mindestens 1% der untersuchten Tumorzellen eine Immunreaktion zeigen [10, 12, 13]. Eine HER-2-Testung sollte, wie die des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, bereits am Stanzpräparat erfolgen, um frühmöglich eine Therapie planen zu können [14].

Um eine Prognose über den Krankheitsverlauf sowie die Erfolgchancen verschiedener Therapien abschätzen zu können, kann der oben genannte Ki-67-Proliferationsindex hinzugezogen werden. Aufgrund der Inhomogenität der Auszählungsempfehlung in diversen Studien wird laut aktueller Leitlinie eine

Analyse von mehr als drei Gesichtsfeldern, die zufällig ausgewählt werden, empfohlen, um eine möglichst sichere Angabe zur Prognose machen zu können, da die Ergebnisse der Auszählungen stark vom jeweiligen Untersucher abhängig sind. In Zweifelsfällen sollte die Untersuchung durch einen weiteren Pathologen wiederholt werden [14-18].

### 3.5. Klinik und Metastasierung

Meistens manifestiert sich das Mammakarzinom erst in einem späteren Stadium klinisch. Typischerweise zeigen sich eine nicht verschiebliche Verhärtung, Hauteinziehungen, ggf. Rötungen sowie Sekretion aus der Mamille. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Ulzerationen kommen. Am häufigsten finden sich karzinomatöse Herde im oberen äußeren Quadranten [19].

Invasiv lobuläre Mammakarzinome metastasieren meist in Knochen, Ovarien und den Gastrointestinaltrakt, während invasive Karzinome ohne speziellen Typ eher pulmonal oder lymphogen Absiedelungen bilden [20].



### 3.6. Diagnostik

Im Rahmen der gynäkologischen Vorsorge sollten die Brüste der Patientinnen in der frauenärztlichen Praxis ab dem 30. Lebensjahr regelmäßig zur Früherkennung eines möglichen Mammakarzinoms inspiziert und palpiert werden [7]. In Deutschland gibt es für Frauen ab 50 Jahren die Möglichkeit das Angebot einer Krebsvorsorge im Rahmen der Mammographie wahrzunehmen. 2016-2017 haben 74,2% der 50-69-Jährigen diese Möglichkeit genutzt und das Screening durchführen lassen [21].

Bei Patientinnen und Patienten mit suspekten Befunden in der klinischen Untersuchung sollte gemäß aktueller Leitlinie eine Bildgebung angeschlossen werden. Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren werden mittels Mammographie weitergehend untersucht. Bei jüngerem Alter sollte aufgrund der Strahlenbelastung zunächst eine Ultraschalluntersuchung und bei weiterhin bestehendem Verdacht eine perkutane Biopsie erfolgen, erst bei weiterhin unklaren Befunden sollte mammographisch untersucht werden. Bei Karzinomverdacht sollte ebenfalls eine Mammographie der kontralateralen Mamma erfolgen. Proben der karzinomsuspekten Befunde sollten vornehmlich durch Stanz- bzw. Vakuumbiopsien zur weiteren histologischen Untersuchung entnommen werden [14].

Bei Frauen ab 50 Jahren wird eine Vorsorgemammographie empfohlen, um durch regelmäßiges Screening mögliche Befunde bereits im Frühstadium zu erkennen und aufgrund der steigenden Inzidenz im Alter die betroffenen Frauen herauszufiltern [22].

### 3.7. TNM-/UICC-Klassifikation und Staging

Bei neu aufgetretenem Mammakarzinom ab Stadium II nach Klassifikation der *Union for international cancer control (UICC)* sollte laut aktueller Leitlinie ein Staging zum Ausschluss thorakaler, abdomineller oder ossärer Metastasen erfolgen [14, 23].

Zur Klassifizierung der Tumorausbreitung wird die TNM-Klassifikation genutzt. Der Primärtumor wird anhand der Größe beurteilt, ferner wird das Vorhandensein von Lymphknotenbefall sowie Fernmetastasen dokumentiert (siehe Tabelle 1) [24, 25].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach World Health Organization (WHO), eigene Darstellung [14]

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
Paget	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor max. 2cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1cm bis max. 0,5cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5cm bis max. 1cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1cm bis max. 2cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer 2cm bis max. 5cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer 5cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut, soweit unter T4a-T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d'orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	T4a + T4b

T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
Nx	Regionäre LK können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären LK der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären LK der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären LK, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären LK des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer LK-Metastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären LK mit oder ohne Beteiligung der axillären LK oder der LK entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer LK-Metastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären LK
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation bildet die UICC eine weitere Klassifizierung der klinischen Stadien, um für die unterschiedlichen Tumorausbreitungen Therapieempfehlungen aussprechen zu können [14]. Die UICC-Stadien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

*Tabelle 2: UICC-Stadien, eigene Darstellung [14]*

UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0-T1	pN1mi	M0
IIA	T0-T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
IIIB	T4	N0-N2	M0
IIIC	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

### 3.8. Molekulare Einteilung der Mammakarzinome

Je nach Rezeptorstatus werden die Mammakarzinome weiter klassifiziert. Dies sollte idealerweise bereits am Stanzbiopsiepräparat geschehen [10, 11]. Diese Einteilung zeigt nachfolgend Tabelle 3.

Tabelle 3: molekulare Einteilung der Mammakarzinome, eigene Darstellung [14]

Luminal A	ER- und/oder PR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 niedrig
Luminal B	<ul style="list-style-type: none"><li>• HER2-negativ: ER- und/oder PR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 hoch</li><li>• HER2-positiv: ER- und/oder PR-positiv und HER2-positiv und Ki-67 hoch oder niedrig</li></ul>
HER2-positiv	ER- und PR-negativ und HER2-positiv
triple-negativ	ER-, PR- und HER2-negativ

## 3.9. Therapie

Das Ziel der Therapie wird je nach Tumorstadium individuell festgelegt. Handelt es sich um einen lokal begrenzten Tumor oder lokal fortgeschrittene Befunde ohne Metastasierung, so ist ein kurativer Ansatz zu verfolgen. Bei dem Vorliegen von Fernmetastasen ist ein palliativer Ansatz vorgesehen [14, 26].

### 3.9.1. Operative Therapie

Standardtherapie bei gesichertem Mammakarzinom ist die brusterhaltende Therapie (BET) oder Mastektomie mit Axillastaging. Im Vergleich der beiden Methoden zeigt sich ein ähnliches Ergebnis, sodass nach ausführlicher Aufklärung das für die Frauen körperlich und psychisch schonendere Verfahren favorisiert werden kann. Lediglich bei Kontraindikationen wie einem ungünstigen Größenverhältnis des Tumors, kutaner Manifestation oder Patientenwunsch sollte eine radikale Operation erfolgen [14]. Ziel der Operation lokal begrenzter Befunde ist die R0-Resektion [27].

### 3.9.2. Adjuvante Therapie

Zur Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Therapie der Patienten müssen mehrere Faktoren beleuchtet und in die Diskussion einbezogen werden.

#### 3.9.2.1. Radiotherapie

Nach operativer Therapie eines invasiven Mammakarzinoms – auch bei einer BET - sollte nach Aufklärung und Abwägung eventueller Kontraindikationen eine radiative Therapie erfolgen [14]. Die Bestrahlung der ausgewählten Gebiete sollte hypofraktioniert (ca. 40 Gy über 3-4 Wochen) oder in konventioneller Weise (ca. 50 Gy über 5 Wochen) erfolgen [28, 29].

Nach Mastektomie sollte im Falle des Vorliegens eines T4-Stadiums oder in früheren Stadien bei Vorliegen von Risikofaktoren eine Brustwandbestrahlung vorgenommen werden [30, 31].

Weiterhin kann die adjuvante Bestrahlung von regionären Lymphabflussgebieten unter Umständen vor allem bei Lymphknotenbefall im frühen Stadium die Gesamtprognose verbessern [32, 33].

#### 3.9.2.2. Chemotherapie

Bei der Entscheidung für oder gegen eine chemotherapeutische Behandlung sollte der Ki-67-Index berücksichtigt werden. Ferner wird leitliniengemäß die Erhebung des Hormonrezeptor-, HER2- sowie Menopausenstatus gefordert. Ebenfalls wichtig für die Entscheidungsfindung sind das Alter der Patientinnen, die TNM-Klassifikation, histologischer Typ und Grading sowie klinische Charakteristika [34, 35]. Patienten mit HER2-positiven Befunden, bei negativem Östrogen- und Progesteronrezeptor, bei Lymphknotenbefall, bei G3-Tumoren und jungen Patienten unter 35 Jahren wird mindestens eine adjuvante Chemotherapie über 18-24 Wochen empfohlen. Bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Befunden oder einem inflammatorischen Mammakarzinom wird eine neoadjuvante Chemotherapie bevorzugt [14].

#### 3.9.2.3. Hormontherapie

Bei Patientinnen, deren Befunde als Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor positiv eingestuft wurden, wird eine adjuvante Hormontherapie empfohlen, welche parallel zur Radiatio, jedoch erst nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen sollte. Je nach Menopausenstatus stehen für betroffene Frauen unterschiedliche Präparate zur Verfügung [14].

Prämenopausale Frauen mit positivem Östrogenrezeptor sollten Tamoxifen erhalten. Postmenopausale Frauen mit positivem Östrogenrezeptor und hohem Rezidivrisiko sollten mit einem Aromatasehemmer behandelt werden. Liegt ein eher niedriges Rezidivrisiko oder eine Kontraindikation des Aromatasehemmers vor, so kann diesen Frauen ebenfalls Tamoxifen empfohlen werden [36].

#### 3.9.2.4. Antikörpertherapie

Bei Patienten mit HER2-positivem Rezeptorstatus sollte die Indikation zur neoadjuvanten bzw. adjuvanten Gabe von HER2-gerichteter Therapie erfolgen [36-38].

#### 3.9.2.5. Knochenabbauhemmende Therapie

Durch die Therapie von Karzinomkrankungen kann das Risiko einer Knochendichteminderung erhöht sein [39]. Aufgrund der veränderten Hormonsituation unter der onkologischen Therapie nimmt für die Patientinnen die Gefahr einer Osteopenie weiter zu [40]. 10-20% der Frauen erleben innerhalb der ersten fünf Jahre ihrer Therapie eine Fraktur, weshalb bei einem T-Score  $> -2,0$  ohne weitere Risikofaktoren eine engmaschige Kontrolle und ab einem T-Score von  $< -2,0$  und mehr als zwei zusätzlichen Risikofaktoren, wie z.B. der postmenopausale Zustand oder eine lange Kortisoneinnahme, die Gabe von Bisphosphonaten empfohlen werden sollte [41]. Zudem zeigte die österreichische ABCSG-18-Studie die Reduktion der Frakturgefahr und sogar des Rezidivrisikos durch Gabe von monoklonalen Antikörpern als neuen Therapieansatz [42, 43].

Hierbei sind insbesondere prämenopausale Mammakarzinompatientinnen, deren Ovarialfunktion adjuvant supprimiert wird, im Hinblick auf die Knochendichteminderung sowie das Frakturrisiko gefährdet [44, 45].



### 3.9.3. Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante systemische Behandlung wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung den Patientinnen und Patienten mit inflammatorischem Mammakarzinom sowie bei einem lokal fortgeschrittenen Befund, der sich ggf. zunächst inoperabel zeigt, empfohlen [14]. Mittlerweile hat die neoadjuvante Therapie einen höheren Stellenwert und die Therapieentscheidungen werden individualisierter getroffen [46].

Da eine neoadjuvante Therapie zum Ausschluss aus der vorliegenden Studie führt wird diese Therapieform nicht ausführlicher behandelt.

## 4. Aktueller Forschungsstand und Forschungsfragen

Der Fortschritt medizinischer Forschung und stetige Überarbeitung der Leitlinien in der Onkologie bedingen eine kontinuierliche Evaluation der gegenwärtigen Therapieempfehlungen [47-49].

In interdisziplinärer Zusammenarbeit werden gezielt Patientenfälle besprochen und diskutiert, um eine bestmögliche individuelle Therapie anbieten zu können [50, 51]. Der Nationale Krebsplan der Bundesregierung und die Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften sehen eine solche Therapieplanung durch interdisziplinäre Konferenzen in zertifizierten Krebszentren vor [52, 53].

Der aktuelle Forschungsstand zeigt, dass die Expertise einer solchen Konferenz den weiteren Behandlungserfolg maßgeblich beeinflusst und auch das Gesamtüberleben der Patienten verbessern kann [47, 50, 54-56].

Eine Betrachtung der Umsetzung der Therapieempfehlungen im weiteren ambulanten Sektor wurde in der Wissenschaft bisher wenig beleuchtet [56]. Die bisher veröffentlichten Studien beschränken sich auf die Adhärenz der Therapieempfehlungen im klinischen Setting [55, 57-61]. Hier zeigt sich ein Überlebensvorteil für Patienten, die die vorgeschlagenen Therapiepläne befolgt haben [55, 57, 58]. Bisherige Erhebungen zeigen zudem, dass es einen Unterschied zwischen den einzelnen Versorgungsorganisationen, wie Krankenhäusern und ambulanten Praxen, und dem Grad der Adhärenz (vollständig, partiell, fehlend) von Tumorkonferenzempfehlungen gibt [62, 63].

In dieser Arbeit soll nun die Adhärenz (vollständig adhärent, nicht adhärent) der individuell auf den jeweiligen Patienten zugeschnittenen Therapieempfehlungen für das Versorgungsgebiet Weser-Ems in den folgenden unterschiedlichen Versorgungsorganisationen auf das Gesamtüberleben hin untersucht werden. Zum Einen unterteilt in das nach der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierte Cancer Center des Pius Hospitals und zum Anderen in den ambulanten Kooperationspartner Onkologische Praxis Oldenburg, externe ambulante onkologische Praxen im Umland von Oldenburg und niedergelassene Nicht-Onkologen.

Aktuelle Erhebungen zeigen bereits, dass die Versorgung in einem onkologischen Schwerpunktzentrum zu einem besseren Überleben beiträgt [64].

Besonders in Hinblick auf an einem Mammakarzinom erkrankte Patientinnen und Patienten ergibt sich in bereits durchgeführten Studien ein verbessertes Outcome in Form eines längeren Überlebens bei Behandlung an zertifizierten Zentren [65]. In onkologischen Schwerpunktzentren betreute Mammakarzinompatienten und -patientinnen zeigten einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu Mammakarzinompatienten und -patientinnen, die nicht in einer onkologischen Schwerpunkteinheit betreut wurden [66-68].

Studien über amerikanische Brustkrebspatientinnen bestätigen das hier gezeichnete Bild. Hershman et al. fanden heraus, dass nur knapp die Hälfte der Patientinnen die empfohlene Therapie über die gesamte Dauer einnahm. Hier zeigte sich, dass besonders die jüngeren Frauen weniger therapieadhärent waren [69]. Im Gegensatz dazu scheinen die jüngeren Frauen in Deutschland eine größere Therapietreue aufzuweisen als in den USA. Diesbezüglich ließ sich in der Vergangenheit feststellen, dass vor allem jüngere Mammakarzinom-Patienten und -Patientinnen eine bessere Therapietreue aufwiesen, auch wenn in dieser Subgruppe eine unbewusste Non-Adhärenz möglich ist. Zudem tragen ein stabiles soziales Umfeld, eine höhere Schulbildung sowie die Abwesenheit psychischer Erkrankungen zur Einhaltung der empfohlenen medizinischen Versorgung bei [70].

Die vulnerable Gruppe hinsichtlich Therapieabbruch bestand vornehmlich aus älteren, multimorbiden Patientinnen. Vor allem unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie zogen eine Unterbrechung bzw. einen Abbruch nach sich [71].

In dieser Studie soll die Adhärenz der Mammakarzinompatientinnen am Pius Hospital Oldenburg und an externen Versorgungsorganisationen untersucht werden. Beleuchtet werden mögliche Einflussfaktoren auf die Therapietreue und das Gesamtüberleben.

Folgende Forschungsfragen werden gestellt:

- Werden die Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz umgesetzt?
- Wirkt sich die Adhärenz auf das Gesamtüberleben aus?
- Welche Faktoren beeinflussen zusätzlich das Gesamtüberleben?
- Hat die Versorgungsorganisation einen Einfluss auf die Adhärenz und damit das Gesamtüberleben?

## 5. Patientenkollektiv und Methoden

### 5.1. Patientenkollektiv

Diese Studie wurde als retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie konzipiert. Ein Ethikantrag der medizinischen Ethikkommission der Universität Oldenburg (2018-100 vom 05.11.2018) liegt vor.

Es wurden Patienten des Pius Hospitals Oldenburg aufgenommen, die im Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2018 aufgrund eines erstdiagnostizierten Mammakarzinoms – also als Primärfälle des Brustkrebszentrums - behandelt wurden.

Zur Datenerhebung wurden die Patientenakten von allen Patientinnen gesichtet und neben klinikinterner Patientenummer (PID) in ORBIS und ODSeasy-Nummer, Vor- und Zunamen, Geburtsdatum, Geschlecht, Familienstand, Versicherungsstatus sowie Adresse die Daten zum Mammakarzinom gesammelt. Diese umfassen das Datum der Erstdiagnose, das Alter bei Erstdiagnose, die betroffene Seite, das Datum und die Art der Operation. Die TNM-Klassifikation wurde anhand der histologischen Beurteilung übernommen, ebenso der Hormonrezeptorstatus, der Proliferationsindex des Ki-67-Antigens und der HER2-Wachstumsrezeptor.

Die erhobenen Daten bezüglich des Familienstands wurden in verheiratet/verpartnert und nicht verheiratet/nicht verpartnert unterteilt. Der Versicherungsstatus gibt an, ob eine gesetzliche oder private Krankenversicherung abgeschlossen wurde.

Das Ki-67-Antigen wurde – sofern angegeben - in niedrig- (<10%), mittel- (10-25%) und hochgradig (>25%) unterteilt. Das Grading erfolgte in G1 (hoch differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 (niedrig differenziert).

Des Weiteren wurde das Ergebnis der interdisziplinären Tumorkonferenz übernommen und notiert, ob eine neoadjuvante Therapie empfohlen wurde. Zusätzlich wurde die weiterbehandelnde Institution notiert sowie die Entfernung vom Wohnort der Patientin zum behandelnden Arzt bzw. zur behandelnden Ärztin berechnet. Zudem wurden spezifische Komorbiditäten herausgeschrieben, um daraus den CCI berechnen zu können. Der CCI stellt ein Instrument zur

Abfrage von Begleit- und Vorerkrankungen dar, um die hypothetische Ein-Jahres-Mortalität der jeweiligen Person zu berechnen [74]. Die Einteilung erfolgte in Werte  $\leq 2$  und  $> 2$  [75]. Des Weiteren wurde der Menopausenstatus, der letzte Kontakt zur jeweiligen Patientin und – falls verstorben – das Todesdatum erfasst. Bezüglich der empfohlenen Therapie wurde im Behandlungsprotokoll abgeglichen, ob bzw. welche Therapie erfolgt ist. Im Zuge dessen wurden Rezidive und Fernmetastasen – falls aufgetreten – inklusive Datum der Feststellung aufgenommen.

Als Therapiebeginn wurde die erste Therapiemaßnahme festgehalten.

Die Nachverfolgung wurde durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Pius Hospitals übernommen und in ORBIS und ODSeasy vermerkt. Im Rahmen der onkologischen Nachsorge werden Arztbriefe der niedergelassenen Kollegen an das Pius Hospital gesandt zur strukturierten Nachsorge, andernfalls erfolgt die Kontaktaufnahme krankenseits. Dies ist Teil der strukturierten Zertifizierung, welche eine hohe Follow Up Quote garantiert.

## 5.2. Definition Adhärenz und Überleben

Als adhärenz wurden die Patientinnen klassifiziert, die die empfohlene Therapie gemäß Tumorkonferenzbeschluss vollständig umgesetzt haben. Partiiell adhärenz sind die Frauen, die nur einen Teil der Therapieempfehlungen umgesetzt haben. Ausschlaggebend ist immer der Beginn der jeweiligen Therapie unabhängig von der Dauer. Nicht adhärenz sind die Studienteilnehmerinnen, die die Therapieempfehlung nicht umgesetzt haben. Zur Auswertung wurden die vorhandenen Daten aus ODSeasy und ORBIS genutzt. Die partiiell adhärenz und nicht adhärenz Patientinnen wurden als nicht adhärenz zusammengefasst.

Das Überleben der Studienteilnehmerinnen wird angenommen, wenn bis zum 08.06.2023 kein Sterbedatum vorgelegen hat.

### 5.3. Instrumente und Messmethoden

Die computerbasierten Patientendaten wurden aus ORBIS und ODSeasy extrahiert, welche kennwortgeschützt gesichert sind. Die Aufbereitung der Daten erfolgte mittels einer Tabelle in Microsoft Excel (Version 16.76). Zur weiteren Verarbeitung wurden die Daten anonymisiert. Die statistische Auswertung der 1122 Datensätze erfolgte mittels des Statistikprogrammes IBM SPSS 29. Die patientenbezogenen Daten zu Alter bei Erstdiagnose, Familienstand, Versicherungsstatus, Charlson-Komobiditätsindex, Überlebenszeit und Menopausenstatus wurden deskriptiv ausgewertet. Der Familienstand wurde in verheiratet/ verpartnert bzw. nicht verheiratet/ nicht verpartnert unterteilt, bezüglich des CCI wurden die Kategorien  $CCI \leq 2$  und  $CCI > 2$  gewählt. Der Menopausenstatus wurde aus den Tumorkonferenzprotokollen entnommen. Diese Daten zur Prä-, Peri- und Postmenopause wurden in zwei Kategorien eingeteilt, sodass die peri- und postmenopausalen Frauen zusammengefasst werden konnten, um mit den prämenopausalen Patientinnen verglichen zu werden, Ebenso wurden die Daten zur betroffenen Seite, dem Grading des Tumors, dem Hormonrezeptorstatus, dem Neuauftreten von Fernmetastasen und/oder Rezidiven deskriptiv aufbereitet. Die UICC-Stadien wurden in die Kategorien UICC 0-2 und UICC 3-4 unterteilt. Zur Veranschaulichung der Verteilung wurden Kreis- und Balkendiagramme erstellt.

Die deskriptive Beschreibung der Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz, der weiteren Versorgungsorganisation sowie der Adhärenz schloss sich an. Diese deskriptiven Daten wurden ebenfalls in Balken- und Kreisdiagrammen graphisch dargestellt. Zudem wurden für die Darstellung der Therapieadhärenz Kreuztabellen erstellt, um die Zusammenhänge der Variablen zu verdeutlichen. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% zugrunde gelegt, als signifikant gelten Berechnungen dieser Arbeit mit  $p < 0,05$ . Korrigierte Residuen wurden berechnet, um eine etwaige Signifikanz zu untermauern. Bei Werten kleiner als -1,96 bzw. größer als 1,96 wird von einem signifikanten Unterschied ausgegangen. Die positiven Werte geben an, wie weit der beobachtete Wert den erwarteten Wert übertrifft. Die negativen Werte geben entsprechend die Abweichung in den unteren Bereich an.

Um die Auswirkungen der unterschiedlichen Variablen auf das Gesamtüberleben auswerten zu können wurden explorative nicht-parametrische Überlebensanalysen mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt. Gespeichert wurden die Überlebenskurven und die zugehörigen Hazard Funktionen der univariaten Cox-Regression. Zur p-Wert-Berechnung wurde der Log-Rank-Test genutzt.

Des Weiteren wurden nicht-binäre logistische Regressionen und multivariate Cox-Regressionen erstellt. Die gewählte Methode ist in diesem Fall Rückwärts Wald. Die Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall wird gemeinsam mit den p-Werten angegeben. Die zugehörigen Hazard-Funktionen wurden für die Variablen Versorgungsorganisation und Adhärenz abgebildet.

## 5.4. Ein- und Ausschlusskriterien

### 5.4.1. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für Aufnahme in diese retrospektive Studie ist das weibliche Geschlecht, sowie ein neu diagnostiziertes Mammakarzinom und die im Rahmen der Erstdiagnostik und -therapie im Pius Hospital Oldenburg durchgeführte Operation.

### 5.4.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die Aufnahme in diese retrospektive Studie ist das männliche Geschlecht, eine neoadjuvante Therapie bzw. der Verzicht auf eine operative Therapie sowie das Vorliegen eines beidseitigen Mammakarzinoms. Ebenso werden Patientinnen ausgeschlossen, die innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung und vor Beginn der Therapie verstorben sind oder nicht nachverfolgt werden konnten. Des Weiteren wurden Patientinnen ausgeschlossen, bei denen ein eindeutiges Mammakarzinom histologisch nicht nachweisbar war.

### 5.4.3. Auswirkungen der Ein- und Ausschlusskriterien auf das Patientenkollektiv

Von den ursprünglich 1437 Datensätzen erfüllen 1122 Frauen die geforderten Kriterien. Acht Personen wurden aufgrund des männlichen Geschlechts ausgeschlossen, 54 Personen waren aufgrund des beidseitigen Befalls doppelt gezählt und anschließend ausgeschlossen. 230 Frauen wurden neoadjuvant vorbehandelt, primär nicht operiert oder wiesen einen atypischen Befund mit unklarer Histologie auf und wurden damit nicht in die Studie aufgenommen. Elf Studienteilnehmerinnen waren vor Therapiebeginn verstorben, zwölf waren „lost to follow up“, sodass die Adhärenz nicht bewertet werden konnte. Abbildung 2 kann die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen entnommen werden.

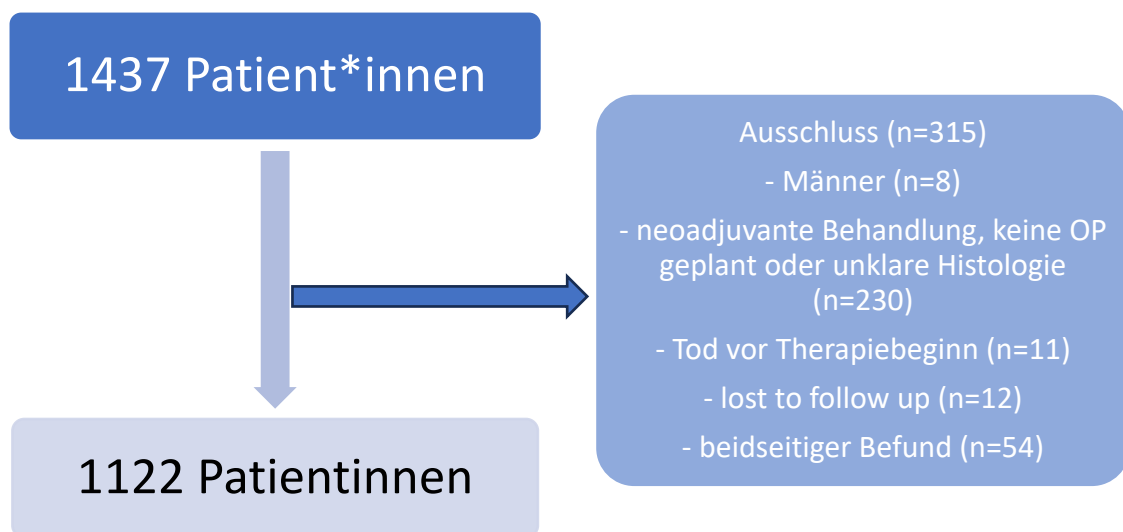


Abbildung 2: Flussdiagramm zu ein- und ausgeschlossenen Patient\*innen



## 6. Ergebnisse

### 6.1. Deskriptive Patientenmerkmale

Das gesamte Studienkollektiv umfasste 1122 Patientinnen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Die Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Klinische Patientinnencharakteristika (n=1122)

Alter (n=1122)	Altersspanne	Mittelwert	Median	Altersgruppe[76, 77]	
	28-96 Jahre	62,7 Jahre	63 Jahre	≤55 Jahre	>55 Jahre
				29,5% (n=331)	70,5% (n=791)
Familienstand (n=1122)	Verheiratet/verpartnert		nicht verheiratet/nicht verpartnert		
	61,6% (n=691)		38,4% (n=431)		
Versicherungsstatus (n=1122)	gesetzlich versichert		privat versichert		
	81% (n=909)		19% (n=213)		
Betroffene Seite (n=1122)	links		rechts		
	50,5% (n=567)		49,5 (n=555)		
Menopausenstatus (n=1122)	prämenopausal		peri-/postmenopausal		
	20% (n=224)		80% (n=898)		
CCI (n=1122)	≤ 2		>2		
	60,8% (n=682)		39,2% (n=440)		

UICC Stadium (n=1122)	0-I	II	III-IV
	55,2% (n=619)	31,6% (n=354)	13,2% (n=149)
Grading (n=1120)	G1	G2	G3
	6% (n=67)	55,3% (n=621)	38,5% (n=432)
Hormonrezeptor- status (n=1122)	positiv		negativ
	85,7% (n=962)		14,3% (n=160)
Rezidiv (n=1122)	ja		nein
	5,2% (n=58)		94,8% (n=1064)
Fernmetastasen im Verlauf (n=1122)	ja		nein
	8,5% (n=95)		91,5% (n=1027)

## 6.2. Empfehlungen der Tumorkonferenz

In der interdisziplinären Tumorkonferenz wurden am häufigsten eine endokrine Therapie (n=892/1122, 79,5%) sowie eine Strahlentherapie (n=894/1122, 79,7%) angeraten. Ferner wurde für 417/1122 Patientinnen (37,2%) eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Eine Antikörpertherapie war für 79/1122 Patientinnen (7%) angedacht, die Bisphosphonatgabe wurde 22/1122 Frauen (2%) empfohlen. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

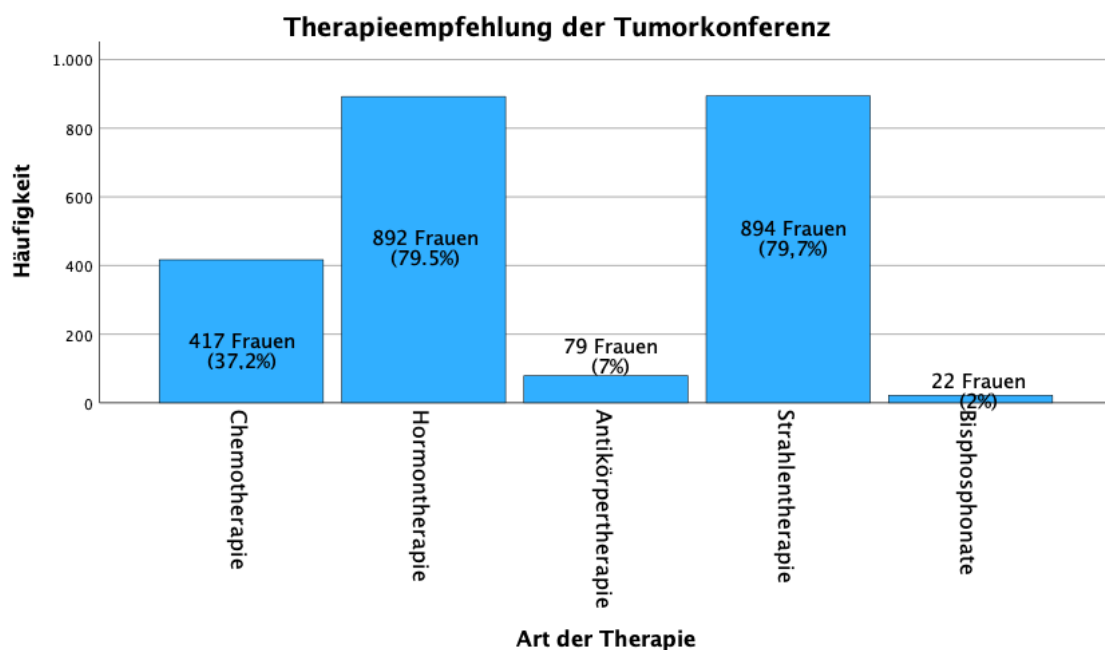


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Therapieempfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz

### 6.3. Weitere Versorgung

Die postoperative Behandlung fand bei 603/1122 Patientinnen (53,7%) extern statt, 519/1122 Frauen (46,3%) wurden am Pius Hospital Oldenburg weiterbetreut (s. Abbildung 4).

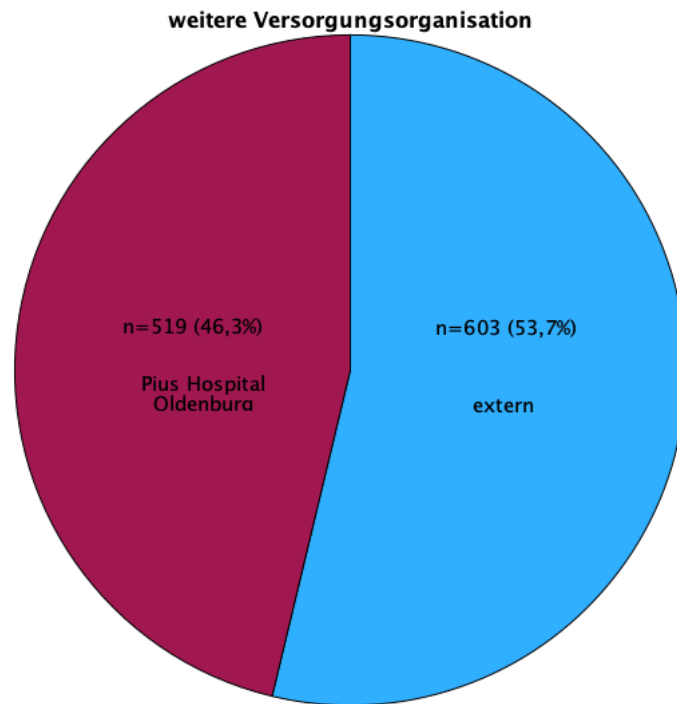


Abbildung 4: Verteilung der weiteren Versorgung auf die Versorgungsorganisationen

## 6.4. Therapieadhärenz

Bezüglich der empfohlenen Therapie zeigte sich bei 966/1122 Patientinnen (86,1%) eine vollständige Adhärenz. Bei 156/1122 Frauen (13,9%) wurden die Tumorkonferenzempfehlungen nicht oder nur teilweise umgesetzt (Non-Adhärenz). In den meisten Fällen der Non-Adhärenz handelte es sich um Patientinnenentscheidungen (n=110/1122, 70,5%), seltener wurde die Tumorkonferenzempfehlung durch den weiterbehandelnden Arzt revidiert (n=18/1122, 11,6%). In 23/1122 Fällen (14,7%) wurde aufgrund von Studienergebnissen oder Patientenmerkmalen eine andere Therapie empfohlen. Bei 3,2% (n=5/1122) sind die Gründe für die Non-Adhärenz unbekannt. Die Verteilung der Adhärenz wird in Abbildung 5 gezeigt.

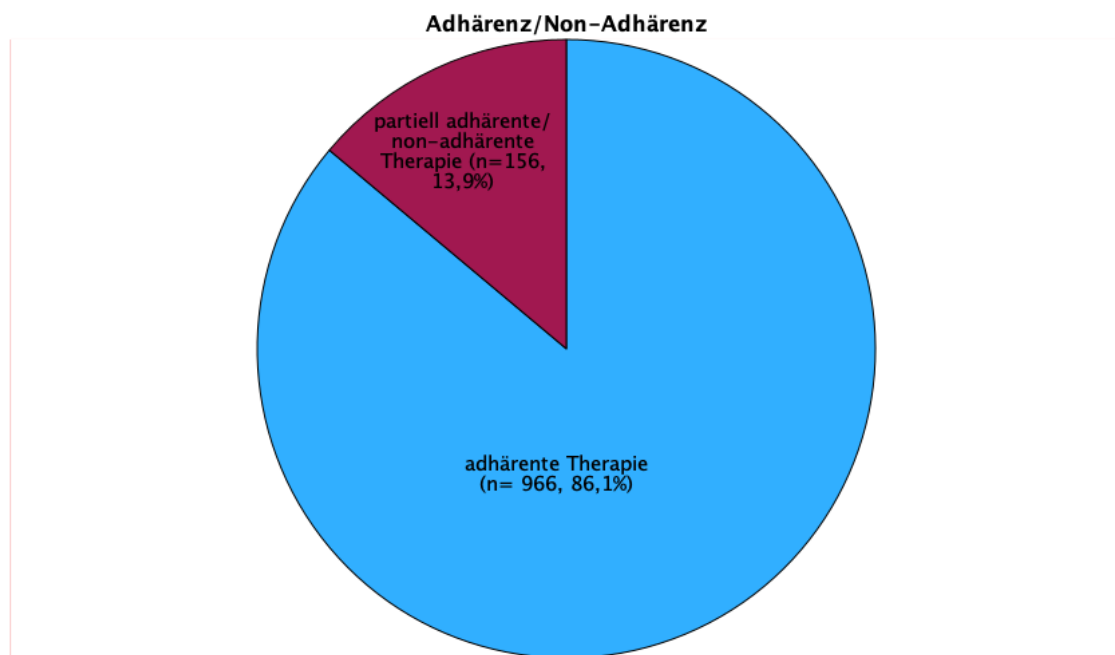


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Adhärenz

#### 6.4.1. Deskriptive Datenauswertung zur Adhärenz

Zur Analyse und Darstellung der Zusammenhänge zwischen Patientinnenmerkmalen und der Adhärenz wurden Kreuztabellen erstellt. Tabelle 5 zeigt als Kreuztabelle die Adhärenz in Korrelation mit Patienten- und Tumormerkmalen. Bei der Betrachtung fällt auf, dass die jüngeren Frauen ( $\leq 55$  Jahre) eine signifikant größere Adhärenz zeigen als ältere Patientinnen (92,1%,  $n=305/331$  vs. 83,6%,  $n=661/791$ ,  $p<0,001$ ). Die korrigierten Residuen von 3,8 bzw. -3,8 weisen auf diese Signifikanz zugunsten der jüngeren Studienteilnehmerinnen hin.

Bei der Differenzierung verheirateter/verpartnerter bzw. nicht verheirateter/nicht verpartnerter Studienteilnehmerinnen zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p=0,007$ ) bezüglich der vollständigen Therapietreue bei 88,3% ( $n=610/691$ ) der verheirateten/verpartnernten Frauen im Gegensatz zu 82,6% ( $n=356/431$ ) bei den nicht verheirateten/nicht verpartnernten Frauen. Die korrigierten Residuen betragen 2,7 bzw. -2,7.

Die Versicherungsart zeigt, dass 86% der gesetzlich versicherten ( $n=782/909$ ) sowie 86,4% der privat versicherten Patientinnen ( $n=184/213$ ) vollständig adhären waren, hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,892$ ). Die betroffene Seite ist ebenfalls nicht signifikant für die Therapietreue ( $p=0,709$ ). 85,7% ( $n=486/567$ ) derjenigen Frauen, deren linke Mamma betroffen war, haben die Therapieempfehlung vollständig umgesetzt, bei der rechten Mamma waren es 86,5% ( $n=480/555$ ).

90,6% ( $n=203/224$ ) der prämenopausalen Frauen haben die Empfehlungen vollständig umgesetzt. Bei den peri- und postmenopausalen Patientinnen waren es 85,0% ( $n=763/898$ ). Bei  $p=0,029$  ist dieser Unterschied zugunsten der prämenopausalen Patientinnen signifikant.

Bezüglich des Hormonrezeptorstatus lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen ( $p=0,195$ ). 89,4% ( $n=143/160$ ) der Frauen mit negativem Hormonrezeptorstatus befolgten die Therapieempfehlungen, bei den Frauen mit positivem Hormonrezeptorstatus waren es 85,6% ( $n=823/962$ ).

Ebenso führt der HER2-Status zu keinen signifikanten Unterschieden in der Tumorkonferenzempfehlungsadhärenz ( $p=0,142$ ). 86,5% ( $n=919/1063$ ) der Patientinnen mit einem HER2-Status zwischen 0 und 2, also negativem bzw.

nicht eindeutigen Ergebnis zeigen eine Therapieadhärenz, unter den Studienteilnehmerinnen mit einem HER2-Status von 3, was für die Applikation von anti-HER2-Antikörpern Voraussetzung ist, waren es 79,7% (n=47/59).

Bei Frauen, die ein Lokalrezidiv erlitten, im Vergleich zu den Frauen, die rezidivfrei blieben, zeigte sich ein numerischer Unterschied ( $p=0,054$ ) bezüglich der Tumorboardadhärenz: 77,6% (n=45/58) der Frauen mit Rezidiv wiesen eine vollständige Adhärenz auf vs. 86,6% (n=921/1064) ohne Lokalrezidiv.

Für das Auftreten von Fernmetastasen ergab sich kein Unterschied in der Adhärenz ( $p=0,708$ ). 87,4% (n=83/95) der Frauen, bei denen bei Diagnosestellung oder im Verlauf Fernmetastasen diagnostiziert wurden, wiesen eine vollständige Adhärenz auf. Unter den Frauen ohne Metastasierung waren es 86% (n=883/1027).

Unter den Frauen, die primär nicht metastasiert waren und im Verlauf Fernmetastasen entwickelt haben zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Adhärenz zu den Patientinnen, die metastasenfrem blieben ( $p=0,791$ ).

Eine Signifikanz zeigt sich schließlich bei der Auswertung der Therapietreue in Bezug auf den CCI ( $p<0,001$ ). 89% (n=607/682) der Patientinnen mit einem  $CCI \leq 2$  befolgten die Empfehlungen der Tumorkonferenz, wohingegen nur 81,6% (n=359/440) der Patientinnen mit  $CCI > 2$  den Empfehlungen Folge leistete. Die korrigierten Residuen betragen 3,5 bzw. -3,5 und weisen somit auf die Überlegenheit der Patientinnen mit einem  $CCI \leq 2$  hinsichtlich der Adhärenz hin.

Tabelle 5: Kreuztabelle Adhärenz

			adhärent	nicht adhärent	gesamt
Alter	≤ 55 Jahre	Anzahl	305 (92,1%)	26 (7,9%)	331 (100%)
	> 55 Jahre	Anzahl	661 (83,6%)	130 (16,4%)	791 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p<0,001					
Familienstand	verheiratet/ verpartnert	Anzahl	610 (88,3%)	81 (11,7%)	691 (100%)
	nicht verheiratet/ nicht verpartnert	Anzahl	356 (82,6%)	75 (17,4%)	431 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,007					
Versicherungsstatus	gesetzlich versichert	Anzahl	782 (86,0%)	127 (14,0%)	909 (100%)
	privat versichert	Anzahl	184 (86,4%)	29 (13,6%)	213 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122
p=0,892					
Seite	links	Anzahl	486 (85,7%)	81 (14,3%)	567 (100%)
	rechts	Anzahl	480 (86,5%)	75 (13,5%)	555 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,709					



Menopausenstatus	prämeno- pausal	Anzahl	203 (90,6%)	21 (9,4%)	224 (100%)
	peri- /postmeno- pausal	Anzahl	763 (85,0%)	135 (15,0%)	898 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,029					
Hormonrezeptor- status	negativ	Anzahl	143 (89,4%)	17 (10,6%)	160 (100%)
	positiv	Anzahl	823 (85,6%)	139 (14,4%)	962 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,195					
HER2- Status	0-2	Anzahl	919 (86,5%)	144 (13,5%)	1063 (100%)
	3	Anzahl	47 (79,7%)	12 (20,3%)	59 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,142					
Rezidiv	nein	Anzahl	921 (86,6%)	143 (13,4%)	1064 (100%)
	ja	Anzahl	45 (77,6%)	13 (22,4%)	58 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,054					

Fernmetastasen	nein	Anzahl	883 (86%)	114 (14%)	1027 (100%)
	ja	Anzahl	83 (87,4%)	12 (12,6%)	95 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,708					
Fernmetastasen	primär nicht metastasiert, im Verlauf Fernmetastasen	Anzahl	50 (84,7%)	9 (15,3%)	59 (100%)
	keine Fernmetastasen	Anzahl	877 (86%)	143 (14%)	1020 (100%)
Gesamt		Anzahl	927 (85,9%)	152 (14,1%)	1079 (100%)
p=0,791					
CCI	≤ 2	Anzahl	607 (89,0%)	75 (11,0%)	682 (100%)
	> 2	Anzahl	359 (81,6%)	81 (18,4%)	440 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p <0,001					

In Tabelle 6 zeigt sich nachfolgend kein signifikanter Unterschied bezüglich der UICC-Stadien ( $p=0,490$ ). 85,8% ( $n=835/973$ ) der Patientinnen mit UICC-Stadium 0-II befolgten die Empfehlungen. In UICC-Stadium III-IV leisteten 87,9% ( $n=131/149$ ) den Empfehlungen Folge.

Die Empfehlung einer chemotherapeutischen Behandlung zeigt dahingegen einen signifikanten Unterschied ( $p<0,001$ ). Nur 79,4% ( $n=331/417$ ) der Patientinnen, denen eine solche Therapie in der Tumorkonferenz empfohlen wurde, setzten diese auch um. 90,1% ( $n=635/705$ ) der Frauen, die keine Chemotherapie, sondern eine andere Therapieempfehlung bekamen, waren therapieadhärent. Die korrigierten Residuen weisen mit 5,0 bzw. -5,0 auf diese Signifikanz hin.

Die Befolgung der Empfehlung einer hormonellen Therapie zeigt hingegen keinen signifikanten Effekt ( $p=0,088$ ). 85,2% ( $n=760/892$ ) der Patientinnen, für die eine solche Empfehlung zur Hormontherapie ausgesprochen wurde, führten diese auch durch, wohingegen 89,6% ( $n=206/230$ ) der Frauen, denen eine andere Therapie empfohlen wurde, sich an die Empfehlungen hielten.

Die Tumorboardempfehlungsadhärenz für eine Antikörpertherapie weist ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf ( $p=0,176$ ). 81% ( $n=64/79$ ) der Patientinnen, denen eine solche Therapie empfohlen wurde, setzten diese vollständig um, wohingegen 86,5% ( $n=902/1043$ ) der Frauen, denen eine andere Therapie empfohlen wurde, eine vollständige Therapietreue aufwiesen.

Ebenso nicht signifikant war der Unterschied bezüglich der Empfehlung einer Strahlentherapie ( $p=0,479$ ). 86,5% ( $n=773/894$ ) der Frauen, denen durch die Tumorkonferenz eine Strahlentherapie empfohlen wurde, führten diese auch durch. Hingegen zeigte sich eine Therapieadhärenz bei 84,6% ( $n=193/228$ ) der Frauen, die eine Empfehlung für eine andere Therapieform erhielten.

Auch bezüglich des Tumorkonferenzbeschlusses zur Bisphosphonatgabe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,971$ ). 86,4% ( $n=19/22$ ) der Studienteilnehmerinnen, denen eine Bisphosphonatgabe empfohlen wurde, setzten diese auch um, wohingegen 86,1% ( $n=947/1100$ ) der Patientinnen, denen eine andere Therapieform empfohlen wurde, eine Therapieadhärenz zeigten.

Signifikant zeigt sich hingegen der Unterschied bezüglich der Therapieadhärenz im Vergleich der weiterversorgenden Organisation ( $p=0,014$ ). Die korrigierten

Residuen sind mit 2,5 und -2,5 hinweisend auf einen signifikanten Unterschied. 83,7% (n=505/603) der Patientinnen, die extern weiterbehandelt wurden, zeigten eine vollständige Therapieadhärenz, wohingegen 88,8% (n=461/519) der Patientinnen, die am Brustzentrum Pius Hospital Oldenburg weiterbehandelt wurden, die Empfehlungen umsetzte.

Bei einer Entfernungsgrenze von weniger als 50km zum nächstgelegenen Onkologen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der MTB-Adhärenz im Vergleich zu den Patientinnen, die 50 km und weiter entfernt leben (p=0,261) Unter den Patientinnen mit einer Entfernung von < 50km zeigten 82,3% (n=311/378) eine vollständige Adhärenz. 75,9% (n=41/54) der Frauen, die ≥ 50km von ihrem Onkologen entfernt wohnen, führten die Empfehlungen der Tumorkonferenz entsprechend fort. Bei einer Entfernung < 25km zum nächstgelegenen Onkologen zeigen 82,1% der Patientinnen (n=220/268) eine vollständige MTB-Adhärenz. Sind es ≥ 25km zum nächstgelegenen Onkologen, so liegt die vollständige Umsetzung der Therapieempfehlung bei 80,5% (n=132/164). Dieses Ergebnis ist jedoch ebenfalls nicht signifikant (p=0,677).

Die MTB-Adhärenz war hingegen signifikant mit dem Überleben korreliert (p=0,011). Die korrigierten Residuen betragen hier 2,6 bzw. -2,6.

87% (n=871/1001) der Patientinnen, die beim Datenschnitt am Leben sind, haben die Therapieempfehlungen umgesetzt, wohingegen nur 78,5% (n=95/121) der Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind, eine vollständige Adhärenz zeigen.

Tabelle 6: Kreuztabelle Adhärenz (2)

			adhärent	nicht adhärent	Gesamt
UICC-Stadium	0-II	Anzahl	835 (85,8%)	138 (14,2%)	973 (100%)
	III-IV	Anzahl	131 (87,9%)	18 (12,1%)	149 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
					p=0,490

Chemotherapie	nein	Anzahl	635 (90,1%)	70 (9,9%)	705 (100%)
	ja	Anzahl	331 (79,4%)	86 (20,6%)	417 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p < 0,001					
endokrine Therapie	nein	Anzahl	206 (89,6%)	24 (10,4%)	230 (100%)
	ja	Anzahl	760 (85,2%)	132 (14,8%)	892 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,088					
Immuntherapie	nein	Anzahl	902 (86,5%)	141 (13,5%)	1043 (100%)
	ja	Anzahl	64 (81%)	15 (19%)	79 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,176					
Strahlentherapie	nein	Anzahl	193 (84,6%)	35 (15,4%)	228 (100%)
	ja	Anzahl	773 (86,5%)	121 (13,5%)	894 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,479					

Bisphosphonat- gabe	nein	Anzahl	947 (86,1%)	153 (13,9%)	1100 (100%)
	ja	Anzahl	19 (86,4%)	3 (13,6%)	22 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,971					
Versorgungs- organisation	Pius Hospital Oldenburg	Anzahl	461 (88,8%)	58 (11,2%)	519 (100%)
	extern	Anzahl	505 (83,7%)	98 (16,3%)	603 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
p=0,014					
Entfernung Onkologie	< 25km	Anzahl	220 (82,1%)	48 (17,9%)	268 (100%)
	≥ 25km	Anzahl	132 (80,5%)	32 (19,5%)	164 (100%)
Gesamt		Anzahl	352 (81,5%)	80 (18,5%)	432 (100%)
p=0,677					
Entfernung Onkologie	< 50km	Anzahl	311 (82,3%)	67 (17,70%)	378 (100%)
	≥ 50km	Anzahl	41 (75,9%)	13 (24,1%)	54 (100%)
Gesamt		Anzahl	352 (81,5%)	80 (18,5%)	432 (100%)
p=0,261					

Überlebensstatus	lebend	Anzahl	871 (87,0%)	130 (13,0%)	1001 (100%)
	verstorben	Anzahl	95 (78,5%)	26 (21,5%)	121 (100%)
Gesamt		Anzahl	966 (86,1%)	156 (13,9%)	1122 (100%)
					p=0,677

Tabelle 7: Verteilung der Adhärenz anhand des UICC-Stadiums innerhalb der Versorgungsorganisation Pius Hospital

			adhärent	nicht adhärent	Gesamt
UICC- Stadium	0-II	Anzahl	426 (88,8%)	54 (11,3%)	480 (100%)
	III-IV	Anzahl	35 (89,7%)	4 (10,3%)	39 (100%)
Gesamt		Anzahl	461 (88,8%)	58 (11,2%)	519(100%)
					p=0,850

Tabelle 8: Verteilung der Adhärenz anhand des UICC-Stadiums innerhalb der externen Versorgungsorganisation

			adhärent	nicht adhärent	Gesamt
UICC- Stadium	0-II	Anzahl	409 (83,0%)	84 (17,0%)	493 (100%)
	III-IV	Anzahl	96 (87,3%)	14 (12,7%)	110 (100%)
Gesamt		Anzahl	505 (83,7%)	98 (16,3%)	603 (100%)
					p=0,268

Insgesamt zeigt sich, dass extern 110/603 Frauen mit UICC-Stadium III oder IV behandelt wurden, am Pius Hospital Oldenburg waren es in diesen Stadien 39/519 Frauen.

Anhand obiger Tabelle 7 lässt sich die Verteilung der MTB-Adhärenz bezogen auf die UICC-Stadien der Frauen ablesen, die im Pius Hospital Oldenburg weiterversorgt wurden. Frauen mit dem Befund innerhalb der UICC-Stadien 0-II waren zu 88,8% (n=426/480) vollständig adhären, 11,3% (n=54/480) waren nicht adhären. Innerhalb der Stadien III-IV waren 89,7% (n=35/39) adhären, 10,3% (n=4/39) der betroffenen Frauen waren nicht adhären. Diese Vergleiche sind statistisch nicht signifikant (p=0,850).

Im Gegensatz dazu zeigt Tabelle 8 die Adhärenz anhand des UICC-Stadiums der Frauen, die in einer externen Versorgungsorganisation weiterbehandelt wurden. Es ist prozentuell eine etwas höhere Non-Adhärenz zu sehen, jedoch zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den UICC-Stadien (p=0,268). Bezüglich der UICC-Stadien 0 bis II lässt sich eine Adhärenz in 409/493 Fällen (83,0%) finden, in den UICC-Stadien III-IV sind es 96/110 Frauen (87,3%).

Vergleicht man nun die MTB-Adhärenz der Frauen der UICC-Stadien 0-II bzw. III-IV bezogen auf die Versorgungsorganisation, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die niedrigeren Tumorstadien (p=0,010). Die Patientinnen des Brustzentrums mit einem UICC-Stadium 0-II befolgen die Empfehlungen zu 88,8% (n=426/480), in den externen Praxen waren es 83% (n=409/493). In den höheren UICC-Stadien III-IV ist kein signifikanter Unterschied feststellbar (p=0,684).



## 6.5. Kaplan-Meier-Überlebenskurven und univariate Regression

Abbildung 6 zeigt das Gesamtüberleben der Patientinnen aufgeteilt nach Adhärenz und Non-Adhärenz, Abbildung 7 stellt die Hazard Funktion der Adhärenz dar. Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patientinnen, die die Therapieempfehlungen umgesetzt haben ( $p=0,003$ ). Bei einer Hazard Ratio (HR) von 0,515 (95%-KI: 0,332-0,799) wird die nicht vollständige Adhärenz als Referenz gewertet und zeigt somit, dass bei vollständiger Adhärenz ein Überlebensvorteil besteht.

In der adhärennten Gruppe wurden 871 Fälle zensiert, in der nicht adhärennten Gruppe waren es 130.

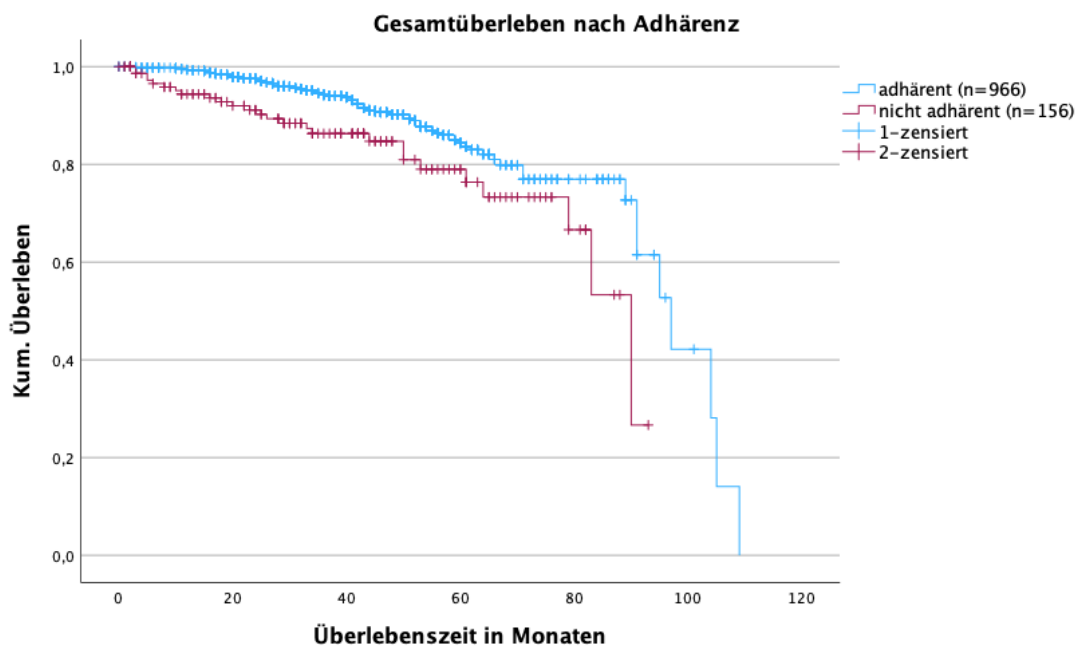


Abbildung 6: Gesamtüberleben der Patientinnen, gegenübergestellt nach Adhärenz

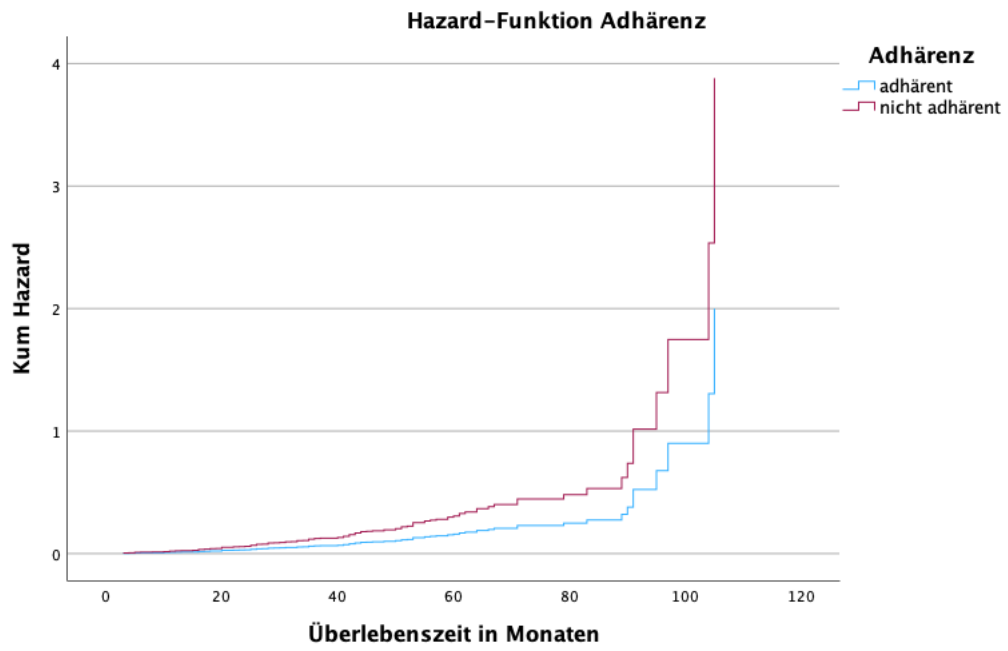


Abbildung 7: Hazard-Funktion, gegenübergestellt nach Adhärenz

Betrachtet man das Überleben bezogen auf die jeweilige Versorgungsorganisation, so zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patientinnen, die am Brustzentrum Pius Hospital weiterbetreut wurden, wie Abbildung 8 zeigt ( $p < 0,001$ ). Bei der univariaten Regression (Abbildung 9) der Versorgungsorganisation zeigt sich eine Hazard Ratio von 0,407 (95%-KI: 0,274-0,604). Somit besteht ein Überlebensvorteil der am Brustzentrum Pius Hospital betreuten Frauen im Vergleich zur weiteren Versorgung in externen Versorgungseinheiten.

In der Gruppe der im Pius Hospital weiterbetreuten Patientinnen wurden 480 Fälle zensiert, in der Gruppe der extern weiterbehandelten Frauen waren es 521.

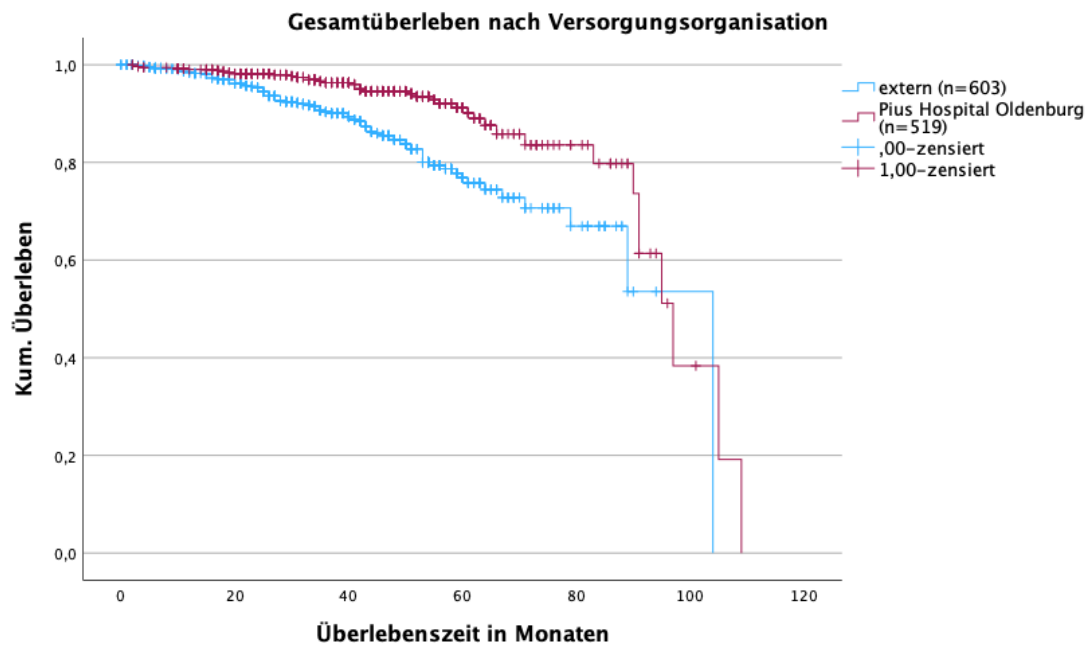


Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Versorgungsorganisation

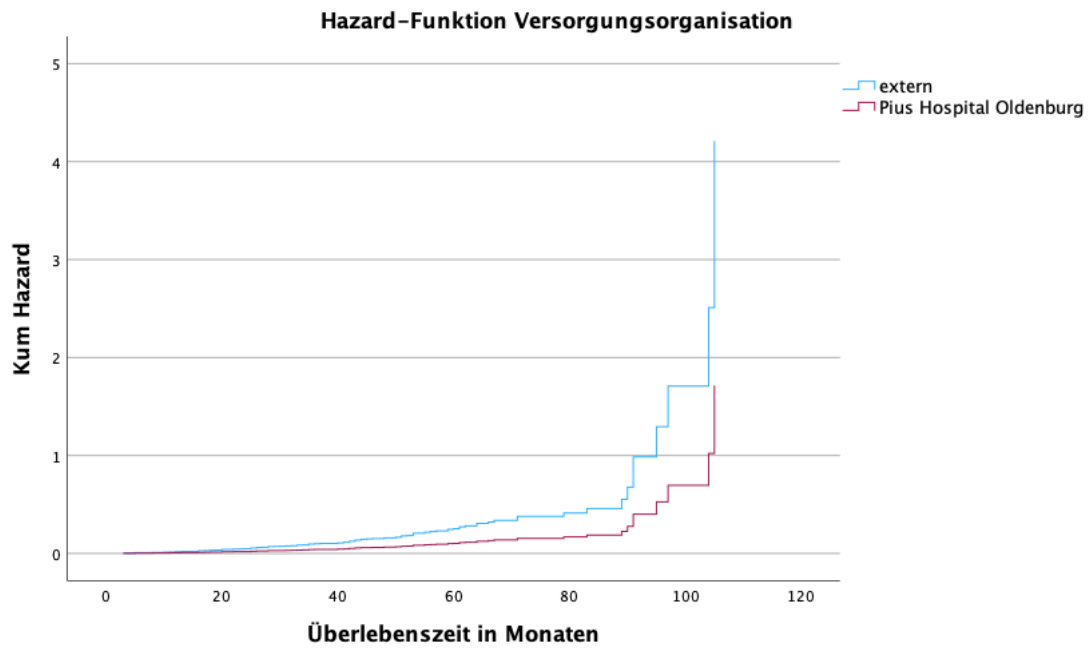


Abbildung 9: Hazard-Funktion nach Versorgungsorganisation

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass verheiratete/verpartnerte Frauen im Überleben den unverheirateten Frauen signifikant überlegen waren ( $p < 0,001$ ). Abbildung 10 zeigt die Kurven auf.

Bezüglich des Familienstands zeigt sich in Abbildung 11 die Hazard-Funktion der univariaten Cox-Regression mit einer Hazard Ratio von 0,471 (95%-KI: 0,329-0,675).

In der Gruppe der verheirateten/ verpartnerten Patientinnen wurden 636 Fälle zensiert, unter den nicht verheirateten/ nicht verpartnerten Frauen waren es 365 Fälle.

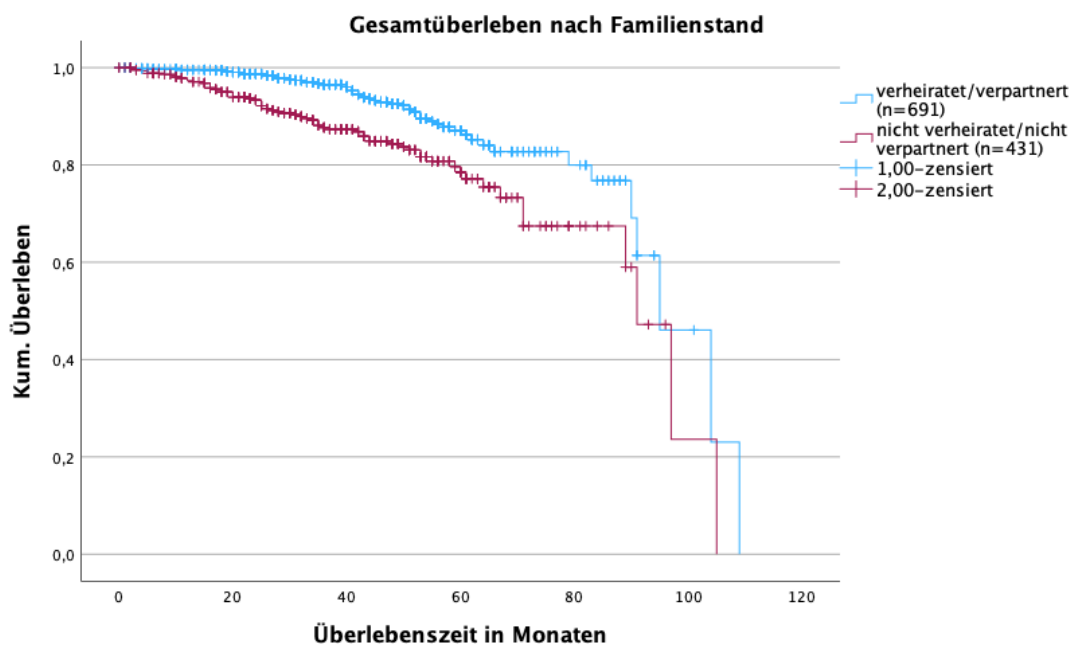


Abbildung 10: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Familienstand

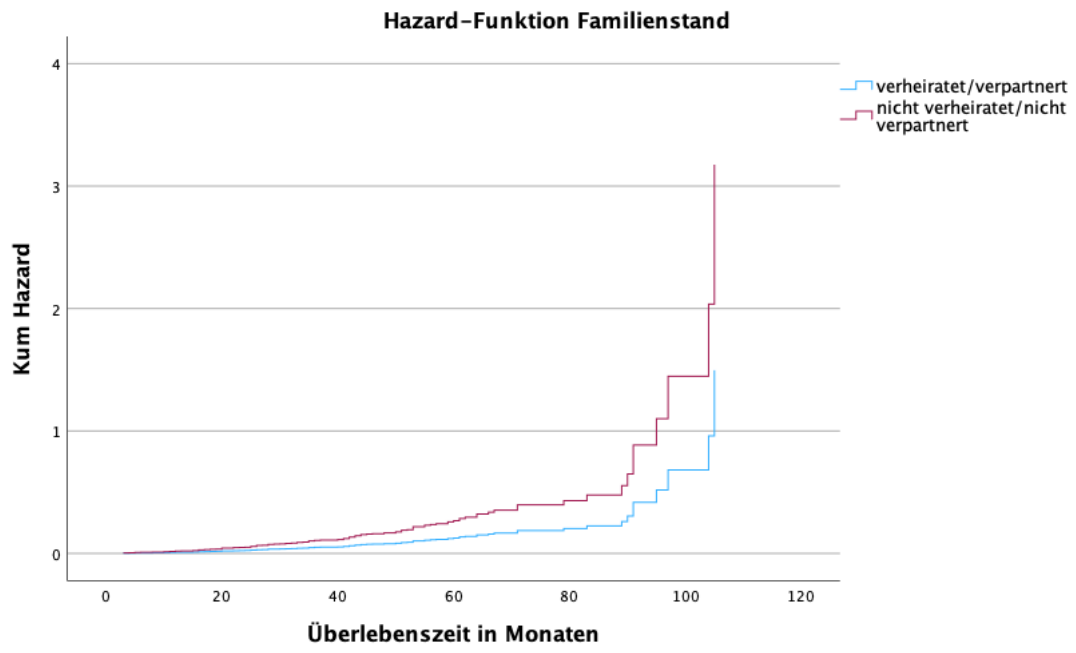


Abbildung 11: Hazard-Funktion nach Familienstand

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Versichertenstatus auf das Gesamtüberleben (s. Abbildung 12,  $p=0,428$ ). In der Cox-Regressionsanalyse zum Versicherungsstatus (Abbildung 13) ergibt sich eine HR von 0,831 (95%-KI: 0,526-1,315).

Zensiert wurden unter den gesetzlich Versicherten 811 Fälle, unter den privat versicherten Frauen waren es 190 Fälle.

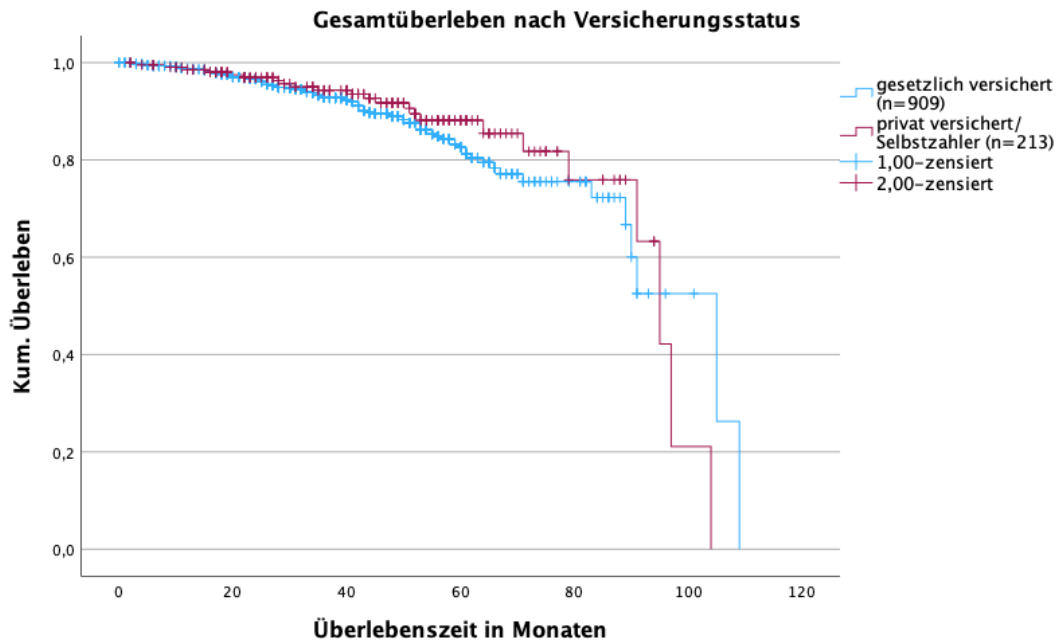


Abbildung 12: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Versicherungsstatus

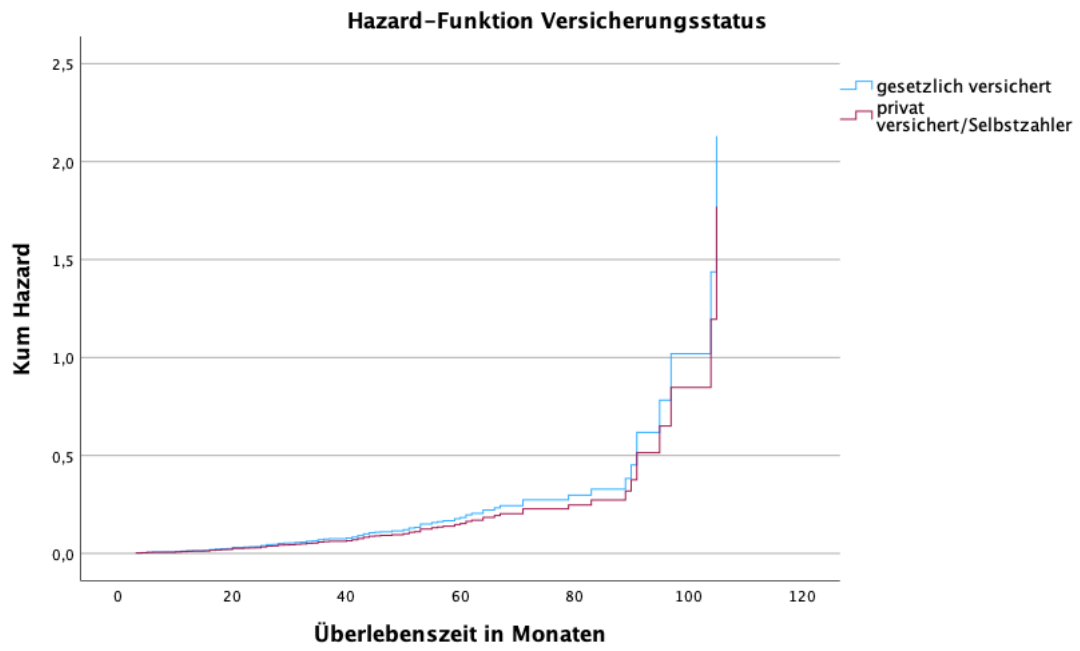


Abbildung 13: Hazard-Funktion nach Versicherungsstatus



Die Unterscheidung nach der betroffenen Seite zeigt – wie in Abbildung 14 nachzuvollziehen - nach wechselhaftem Verlauf keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,233$ ). Es lässt sich in der univariaten Regression eine HR von 0,804 (95%-KI: 0,561-1,152) feststellen. Die Hazard-Funktion ist in Abbildung 15 aufgezeichnet.

Unter den Frauen mit linksseitigem Tumor waren 512 Fälle zensiert worden, unter den Frauen mit Tumor der rechten Mamma waren es 489 Fälle.

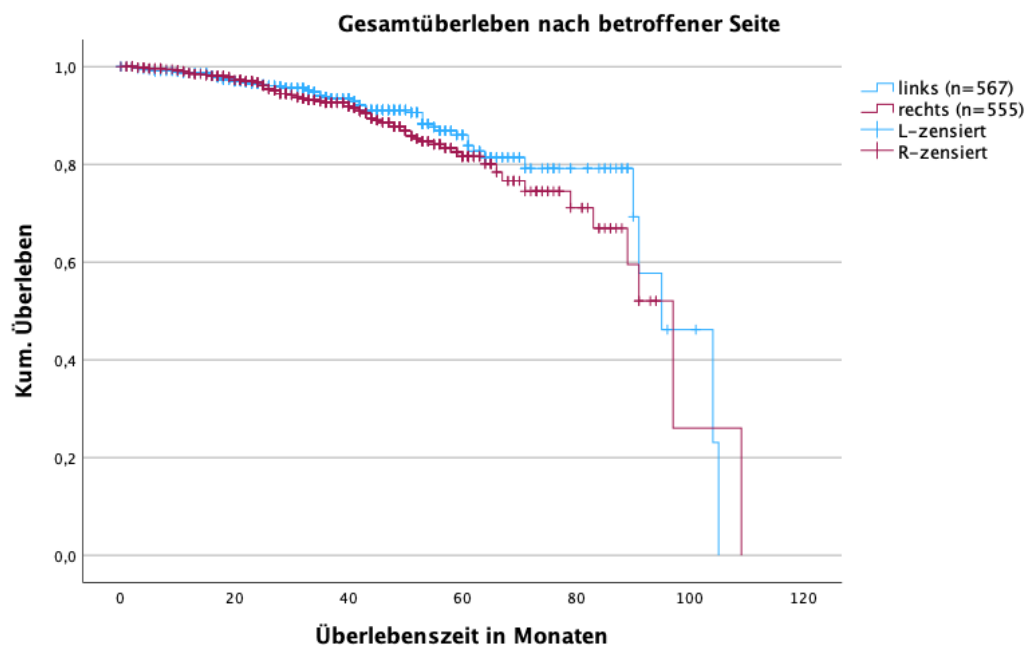


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patientinnen nach betroffener Seite

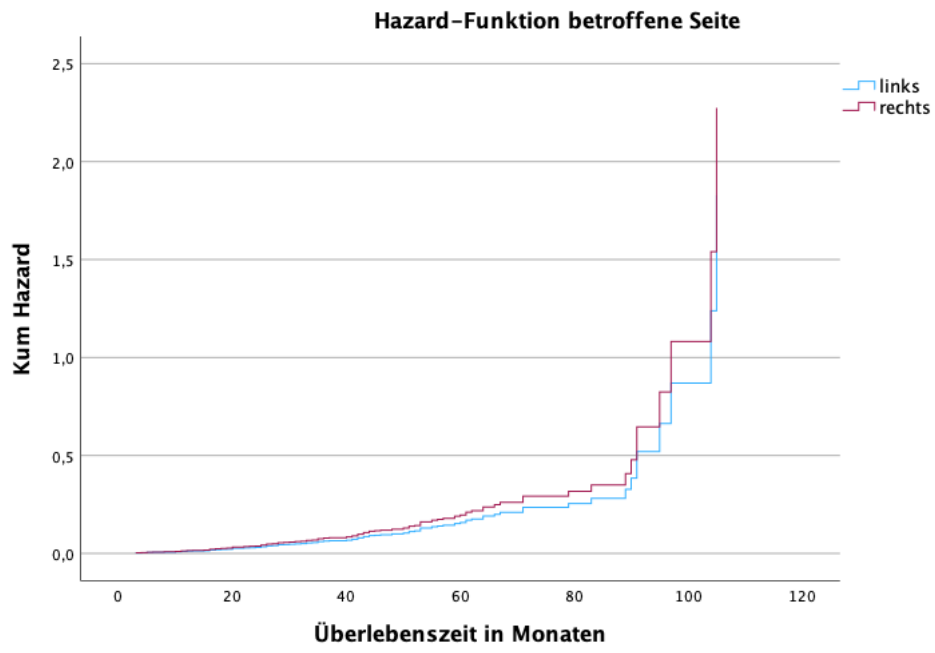


Abbildung 15: Hazard-Funktion nach betroffener Seite

Bei der Unterscheidung von hormonrezeptornegativen bzw. hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen zeigt sich ein Überlebensvorteil von letzterer Gruppe (s. Abbildung 16). Dieser Unterschied stellt sich in der statistischen Testung als signifikant heraus ( $p < 0,001$ ).

Bei der Betrachtung der univariaten Regression zum Hormonrezeptorstatus (s. Abbildung 17) beträgt die Hazard Ratio 0,486 (95%-KI: 0,323-0,733). Als Referenzkategorie gilt der negative Hormonrezeptorstatus.

Bei den hormonrezeptornegativen Tumoren wurden 129 Fälle zensiert, in der hormonrezeptorpositiven Gruppe waren es 872 Fälle.

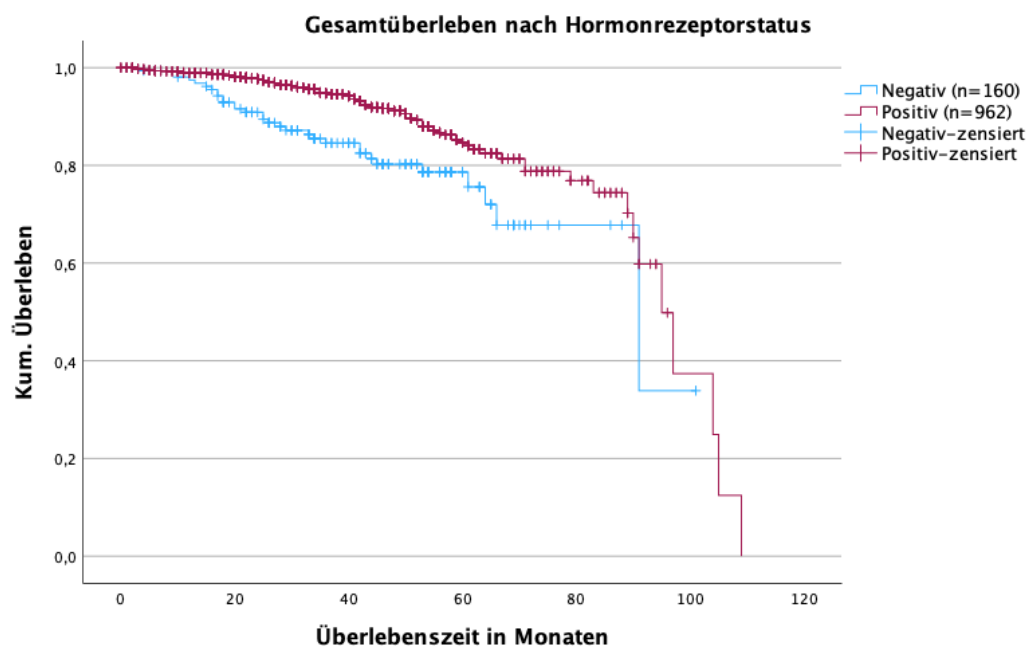


Abbildung 16: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Hormonrezeptorstatus

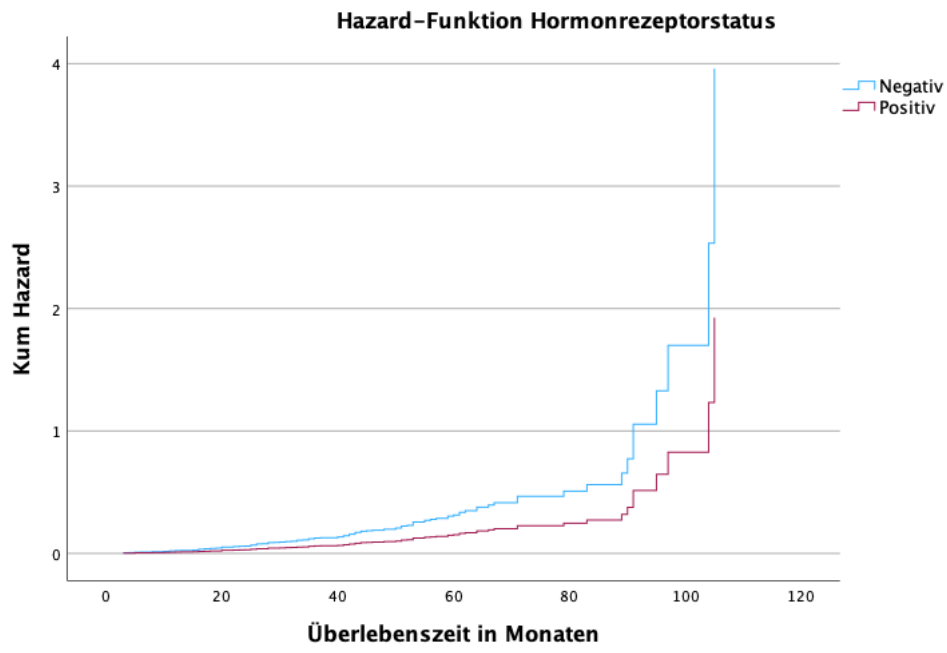


Abbildung 17: : Hazard-Funktion nach Hormonrezeptorstatus

Die Überlebenskurven in Abbildung 18 für die Einteilung nach dem Menopausenstatus der Patientinnen zeigen einen signifikanten Vorteil für diejenigen, die noch nicht in die Menopause eingetreten sind ( $p=0,010$ ). Die Hazard Ratio beträgt 0,477 (95%-KI: 0,268-0,850). Die Hazard-Funktion zur Verdeutlichung des Überlebensvorteils ist in Abbildung 19 aufgetragen. Zensiert wurden unter den prämenopausalen Frauen 211 Fälle, unter den peri-/ bzw. postmenopausalen Patientinnen waren es 790 Fälle.

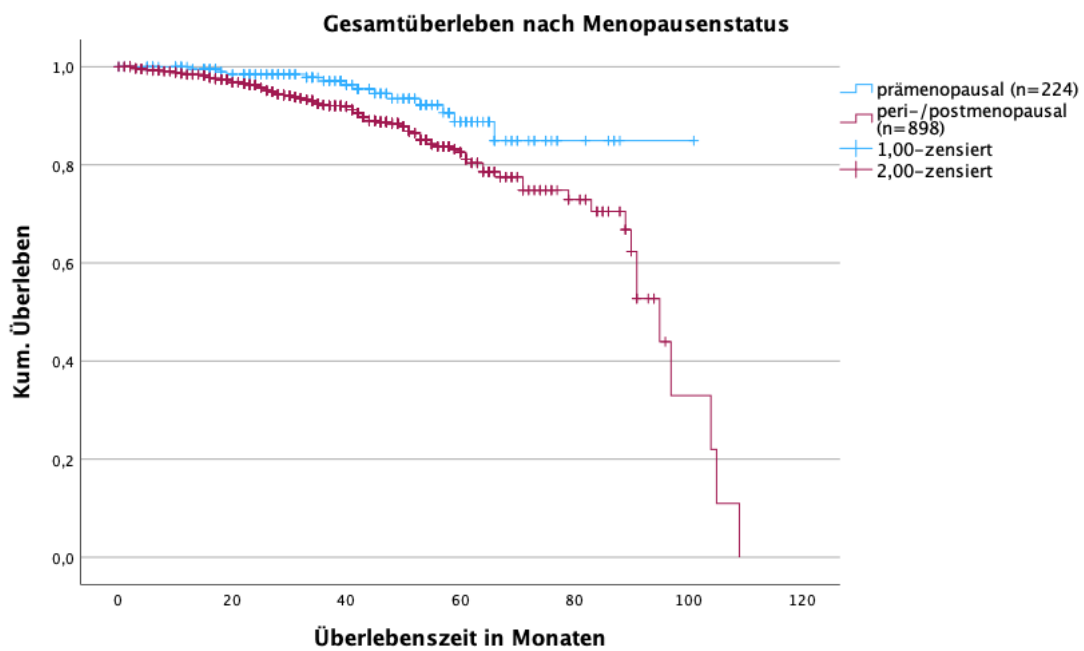


Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Menopausenstatus

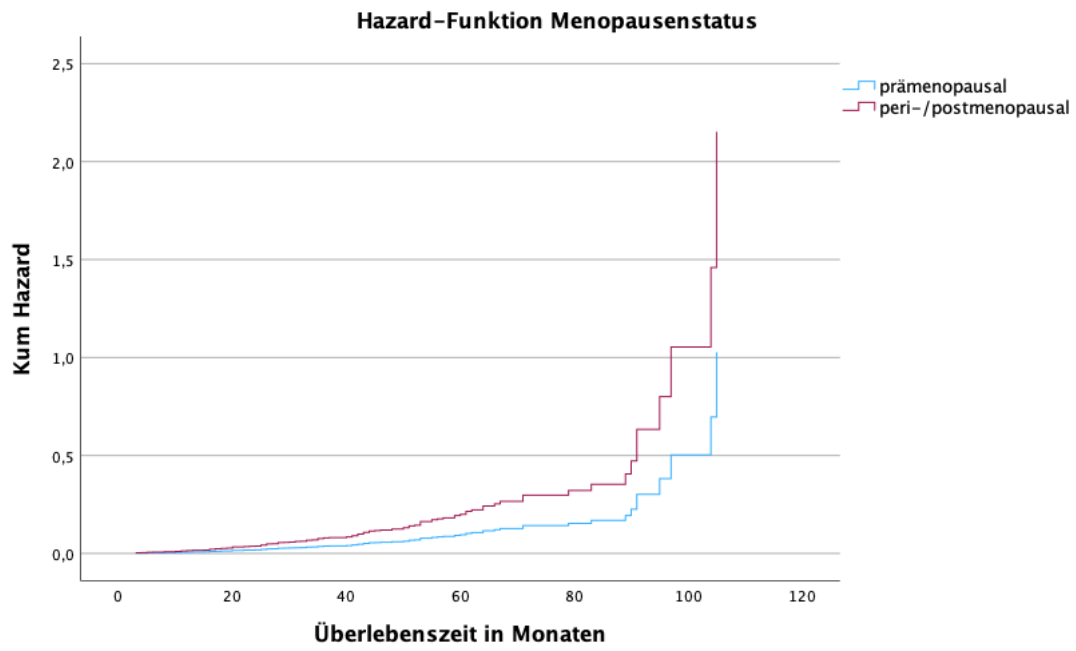


Abbildung 19: Hazard-Funktion nach Menopausenstatus

Bezüglich des Vorkommens eines Rezidivs beim vorliegenden Patientinnenkollektiv lässt sich in Abbildung 20 ein signifikanter Vorteil im Überleben der Frauen feststellen, die im Studienverlauf kein Rezidiv erlitten haben ( $p < 0,001$ ). Die univariate Regression zum Rezidivstatus ergibt eine Hazard Ratio von 0,398 (95%-KI: 0,239-0,663). Die Hazard-Funktion ist in Abbildung 21 aufgetragen.

In der Gruppe der Patientinnen ohne Rezidiv im Verlauf wurden 961 Fälle zensiert, bei den Frauen mit Rezidiv waren es 40.

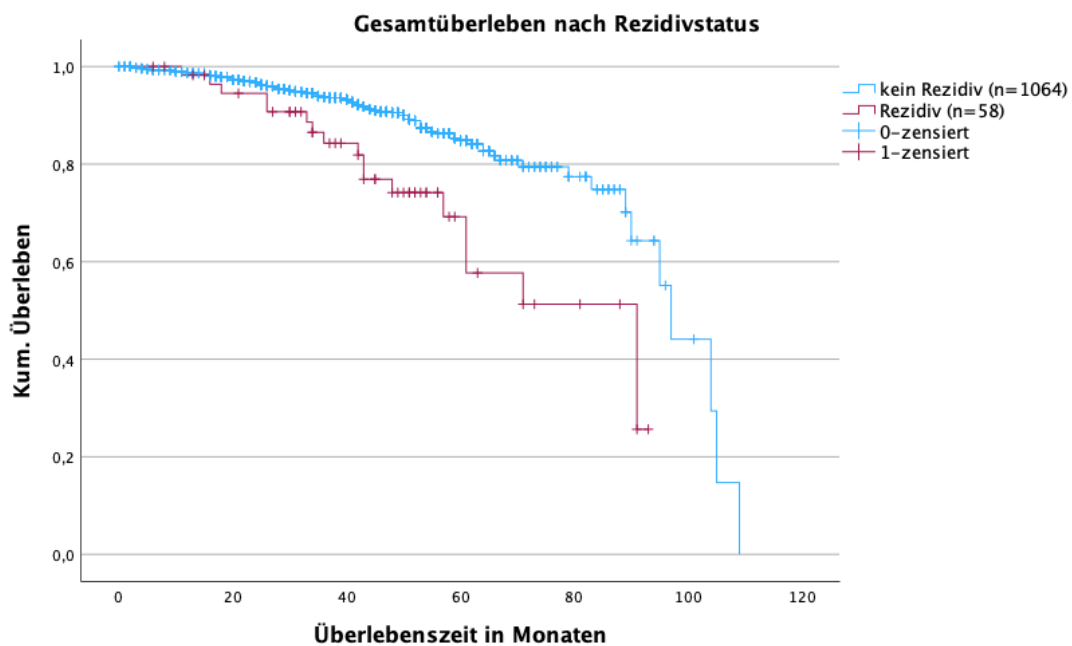


Abbildung 20: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Rezidivstatus

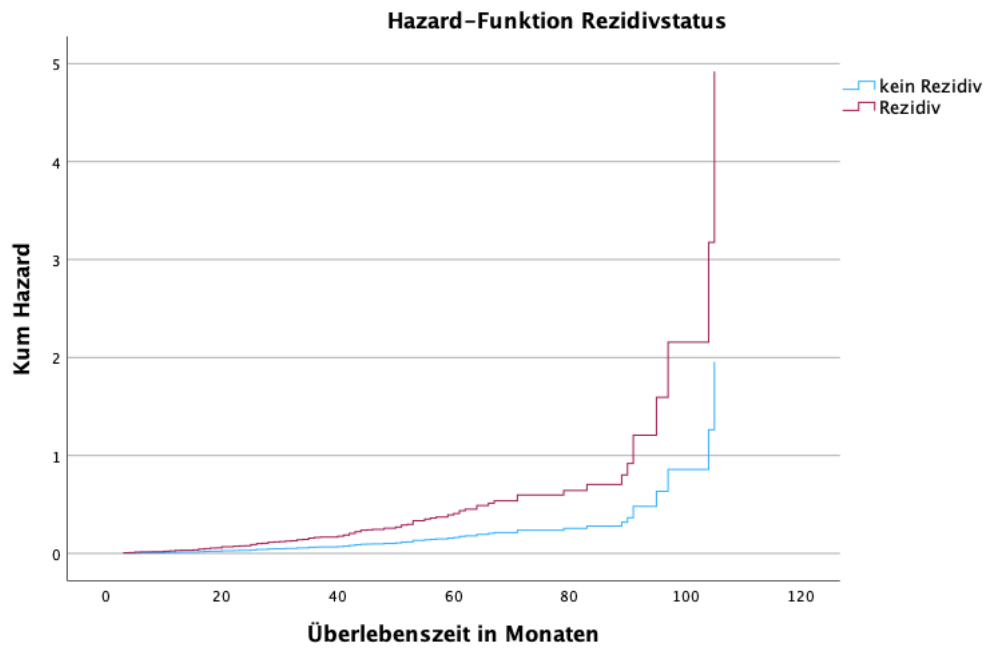


Abbildung 21: Hazard-Funktion nach Rezidivstatus



Eben dieses Bild zeigt auch Abbildung 22 bezüglich des Neuauftretens von Fernmetastasen im Verlauf des Beobachtungszeitraums. Patientinnen ohne Fernmetastasen im Verlauf des Beobachtungszeitraums zeigen ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu Frauen mit Metastasen ( $p < 0,001$ ).

In der univariaten Regression lässt sich sagen, dass die Hazard Ratio bei 0,110 (95%-KI: 0,076-0,158) liegt. Abbildung 23 zeigt die dazugehörige Hazard-Funktion. Die Referenzkategorie ist hier das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Zensiert wurden unter den Frauen ohne Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes 962 Fälle, bei den Studienteilnehmerinnen mit Entwicklung von Fernmetastasen waren es 39 Fälle.

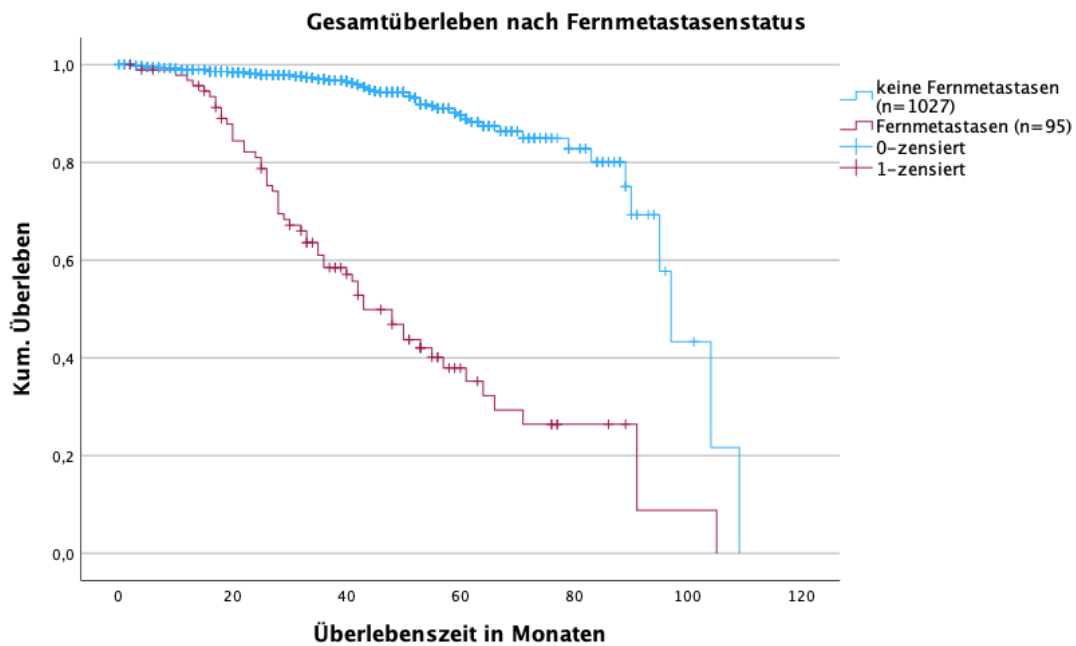


Abbildung 22: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Fernmetastasenstatus

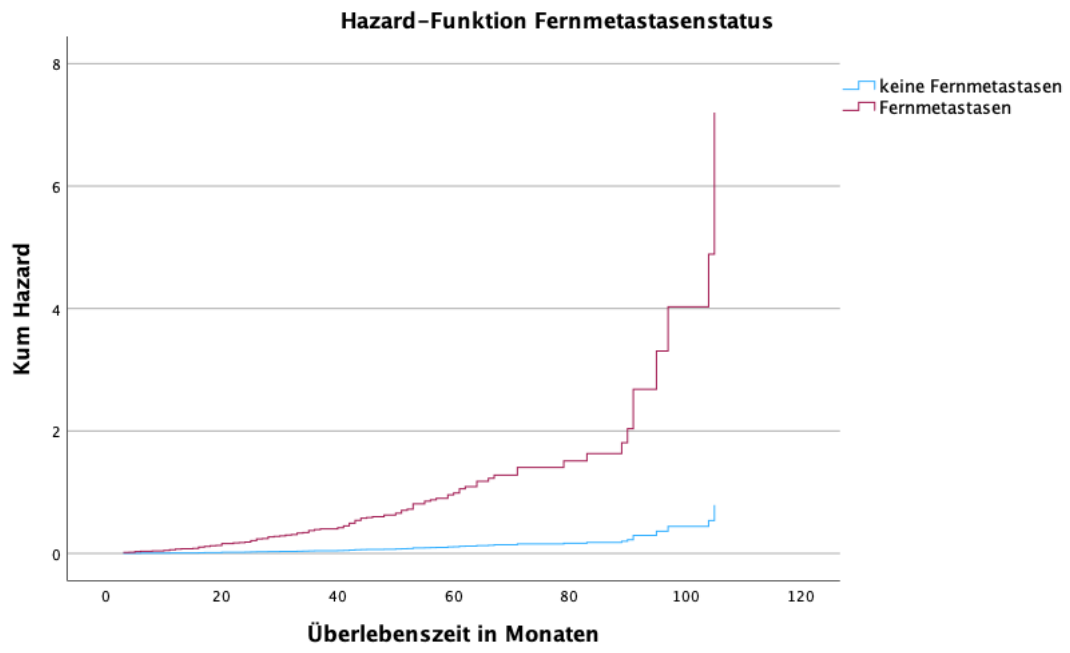


Abbildung 23: Hazard-Funktion nach Fernmetastasenstatus

Abbildung 24 zeigt die Verläufe der Überlebenszeit von Patientinnen mit einem CCI  $\leq 2$  bzw.  $> 2$ . Es wird ein signifikanter Vorteil der weniger morbidien Patientinnen ( $p < 0,001$ ) gegenüber den schwerer Vorerkrankten deutlich. Die Berechnung der univariaten Regression ergibt eine Hazard Ratio von 0,251 (95%-KI: 0,169-0,372). Die Hazard-Funktion ist in Abbildung 25 zu sehen. In der Gruppe der Patientinnen mit einem CCI  $\leq 2$  wurden 647 Fälle zensiert, unter den Frauen mit einem CCI  $> 2$  waren es 354 Fälle.

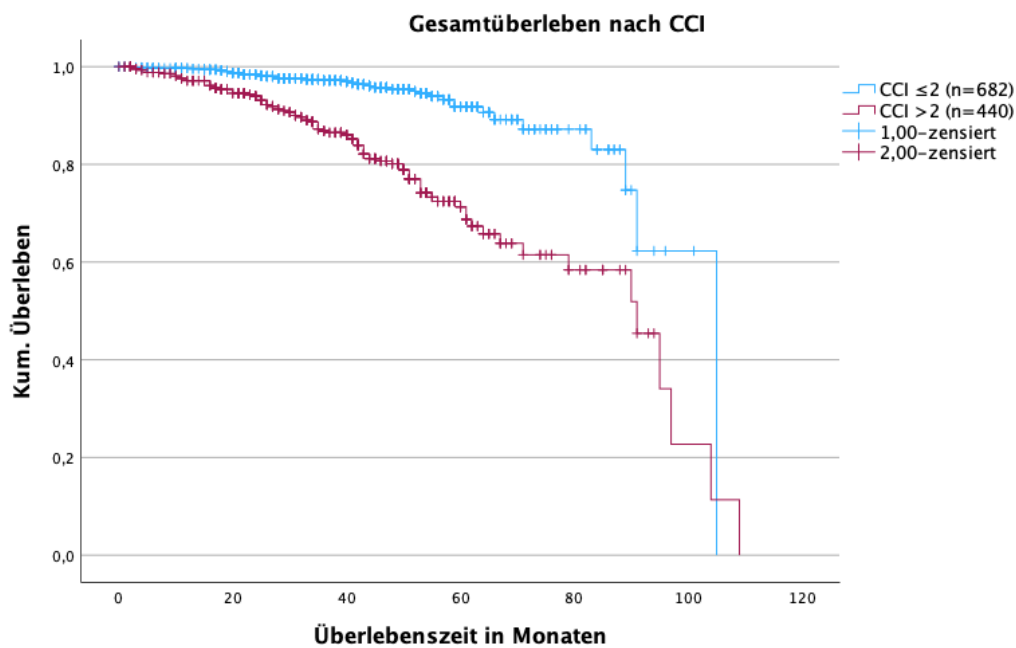


Abbildung 24: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex

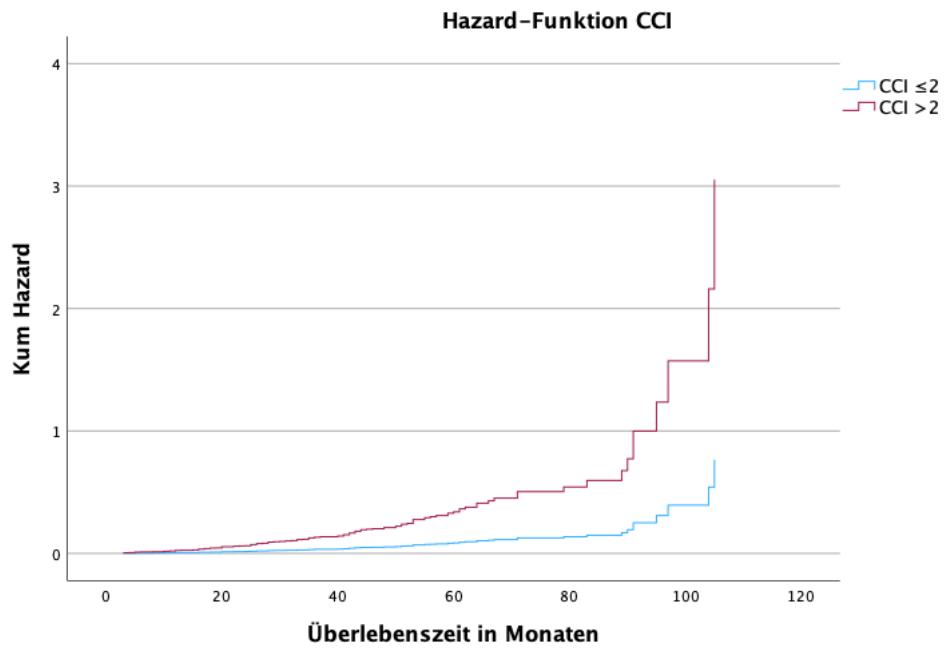


Abbildung 25: Hazard-Funktion nach Charlson-Komorbidityindex

Betrachtet man das Alter bei Erstdiagnose (siehe Abbildung 26), so zeigt sich, dass Patientinnen  $\leq 55$  Jahre einen signifikanten Überlebensvorteil haben ( $p=0,001$ ). Die Hazard Ratio beträgt 0,460 (95%-KI: 0,284-0,746). Als Referenzgruppe dienen die Patientinnen  $> 55$  Jahre. Die Hazard-Funktion verdeutlicht dies in Abbildung 27.

Unter den Frauen, die bei Diagnosestellung  $\leq 55$  Jahre alt waren wurden 311 Fälle zensiert, bei den Patientinnen  $> 55$  Jahre waren es 690 Fälle.

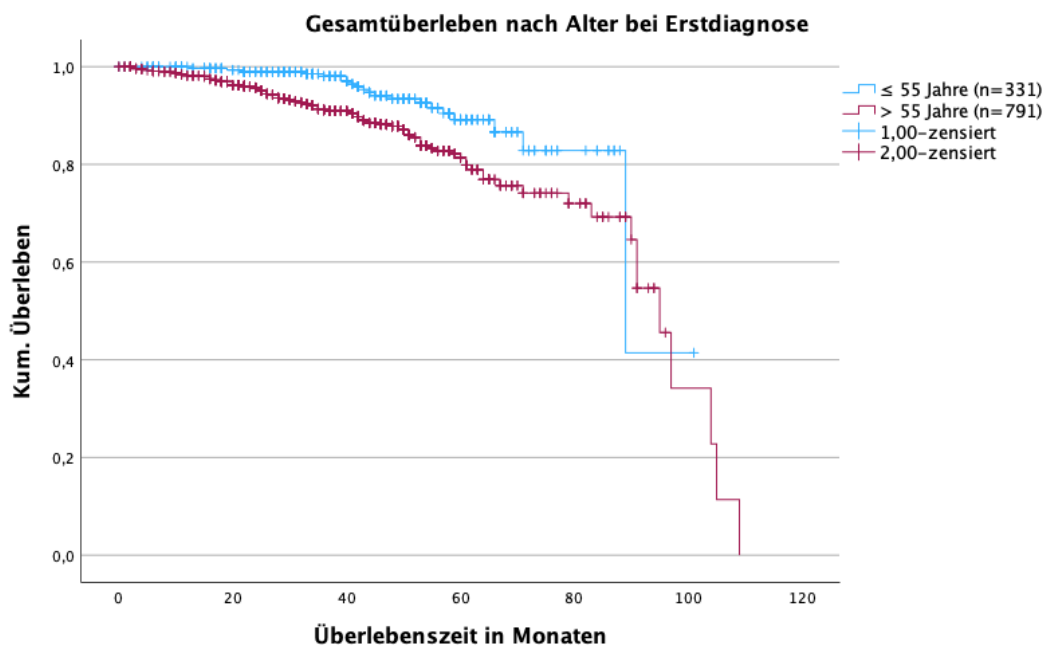


Abbildung 26: Gesamtüberleben der Patientinnen nach Alter bei Erstdiagnose

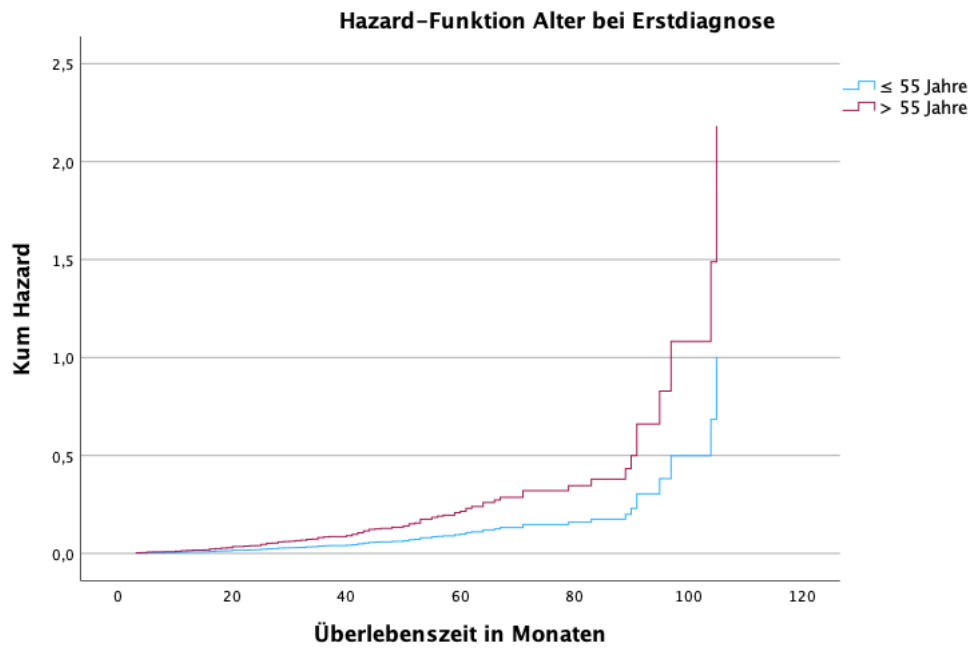


Abbildung 27: Hazard-Funktion nach Alter bei Erstdiagnose

Die Einteilung nach UICC-Stadien zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patientinnen mit einem UICC-Stadium  $\leq$  II ( $p < 0,001$ , Abbildung 28). Die Hazard Ratio liegt bei 0,161 (95%-KI: 0,112-0,233). Die dazugehörige Hazard-Funktion ist in Abbildung 29 aufgetragen. Die Referenzkategorie wird durch die Frauen in den UICC-Stadien III und IV gebildet, die einen signifikanten Nachteil hinsichtlich des Überlebens haben.

In der Gruppe der Frauen mit einem UICC-Stadium  $\leq$  II wurden 904 Fälle zensiert, bei den Studienteilnehmerinnen mit UICC-Stadium  $>$  III waren es 97 Fälle.

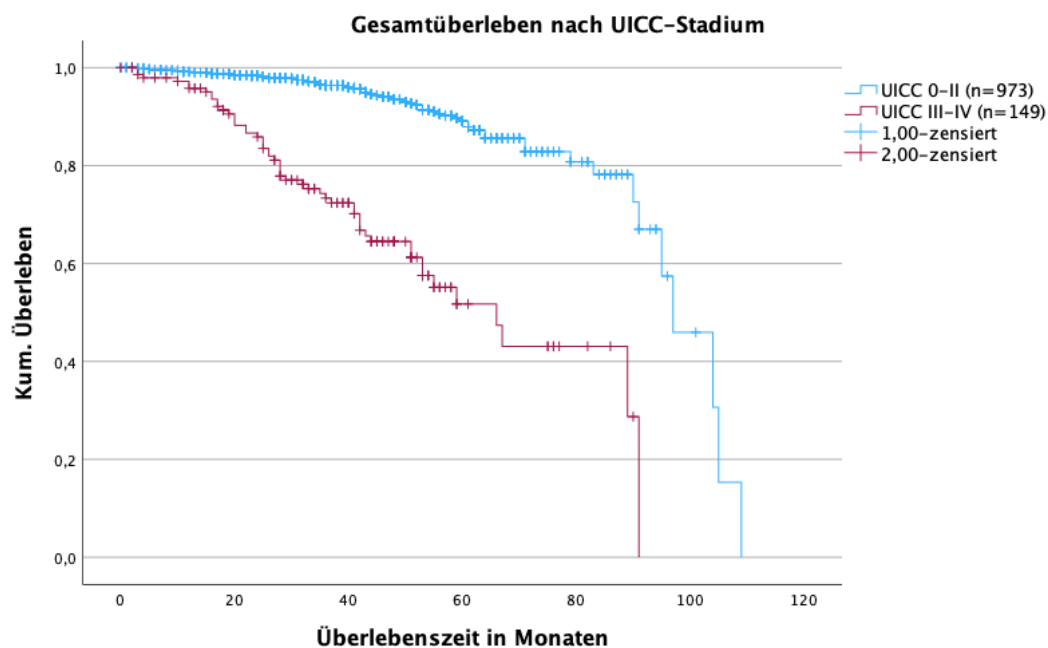


Abbildung 28: Gesamtüberleben der Patientinnen nach UICC-Stadium

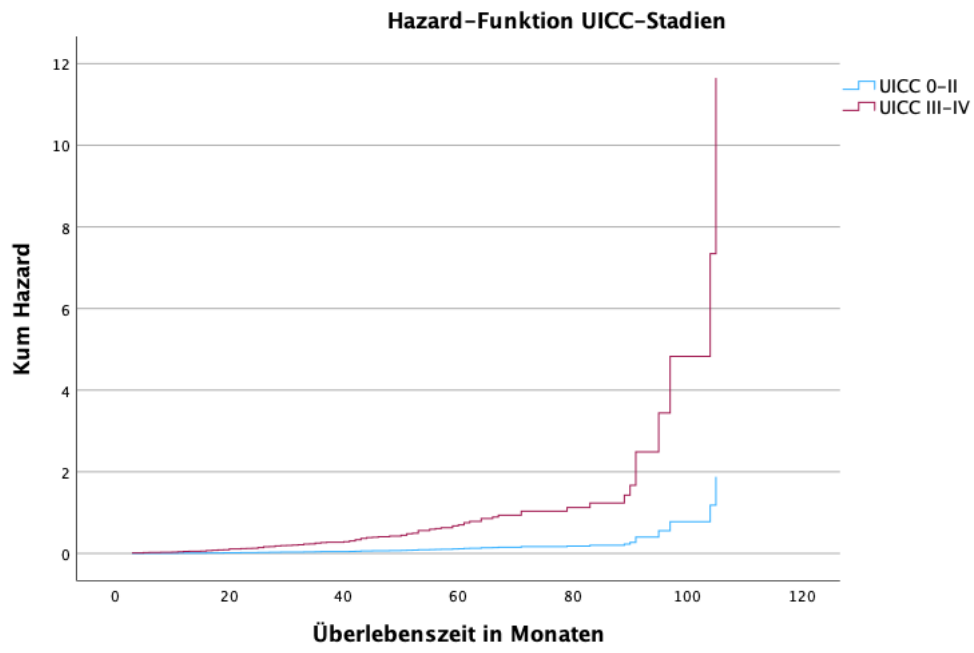


Abbildung 29: Hazard-Funktion nach UICC-Stadium



Wird nun nach Betrachtung der Gesamtheit speziell die Adhärenz der extern weiterbetreuten Patientinnen beleuchtet, so zeigt sie die in Abbildung 30 dargestellte Überlebenskurve. Die Frauen, die die Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz in einem externen Behandlungsumfeld umgesetzt haben, zeigten ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu den Patientinnen, die sich nicht an die Empfehlungen hielten ( $p=0,002$ ). Die Hazard Ratio beträgt 0,462 (95%-KI: 0,278-0,768). Die Referenzgruppe wird durch die nicht adhärennten Patientinnen repräsentiert. Die Hazard-Funktion ist in Abbildung 31 abgebildet.

In der Gruppe der Patientinnen mit vollständiger Adhärenz wurden 443 Fälle zensiert, unter den Frauen, die sich nicht an die Empfehlungen hielten, waren 78 Fälle zensiert worden.

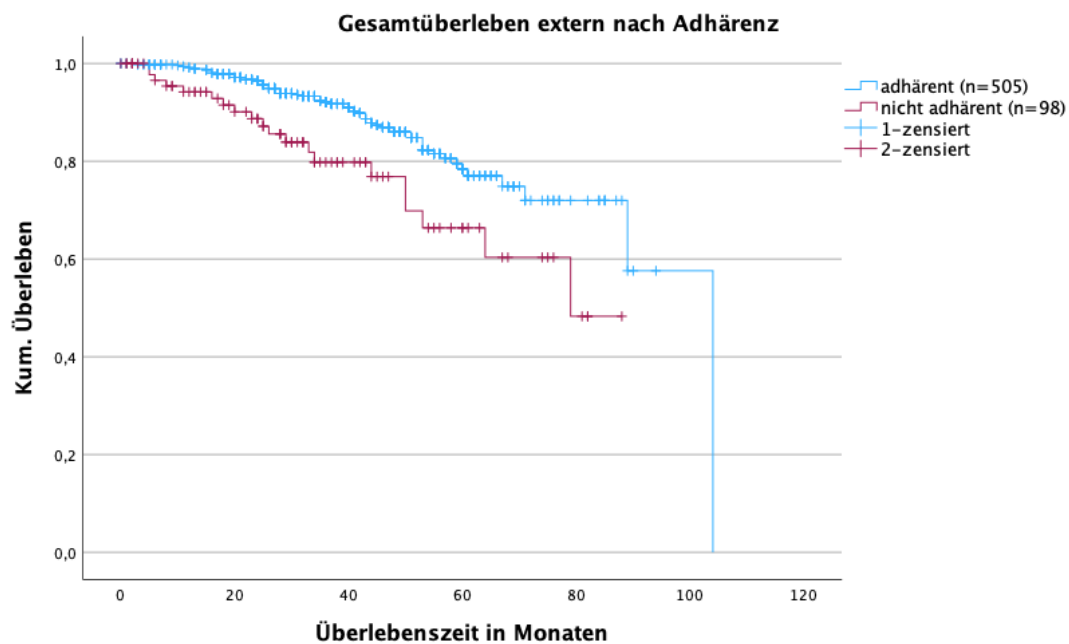


Abbildung 30: Gesamtüberleben der extern behandelten Patientinnen nach Adhärenz

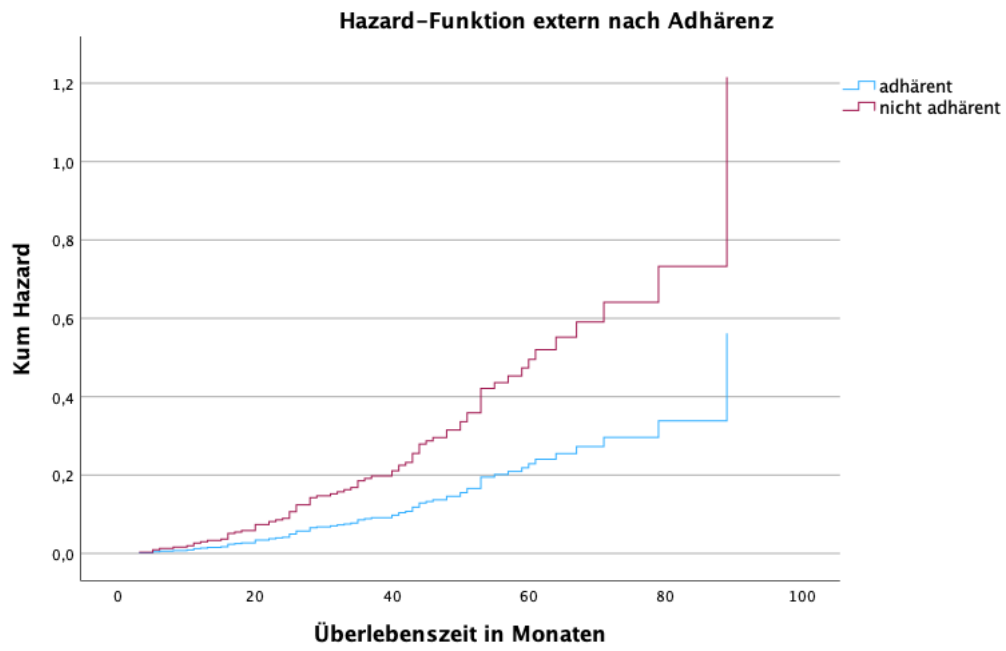


Abbildung 31: Hazard-Funktion der extern behandelten Patientinnen nach Adhärenz

Im Vergleich zur Abbildung 30 zeigt die nachfolgende Abbildung 32 die Verläufe der Patientinnen, die am Pius Hospital Oldenburg weiterbehandelt wurden. Hier zeigt sich kein signifikanter Vorteil der Frauen, die sich empfehlungsgemäß behandeln ließen im Vergleich zum Kollektiv, welches nicht nach der Maßgabe der Tumorkonferenz handelte ( $p=0,507$ ).

Die univariate Cox Regression zeigt eine Hazard Ratio von 0,742 (95%-KI: 0,306-1,800). Die Hazard-Funktion kann in Abbildung 33 nachvollzogen werden.

In der Gruppe der Patientinnen mit vollständiger Adhärenz wurden 428 Fälle zensiert, unter den Frauen, die sich nicht an die Empfehlungen hielten, waren 52 Fälle zensiert worden.

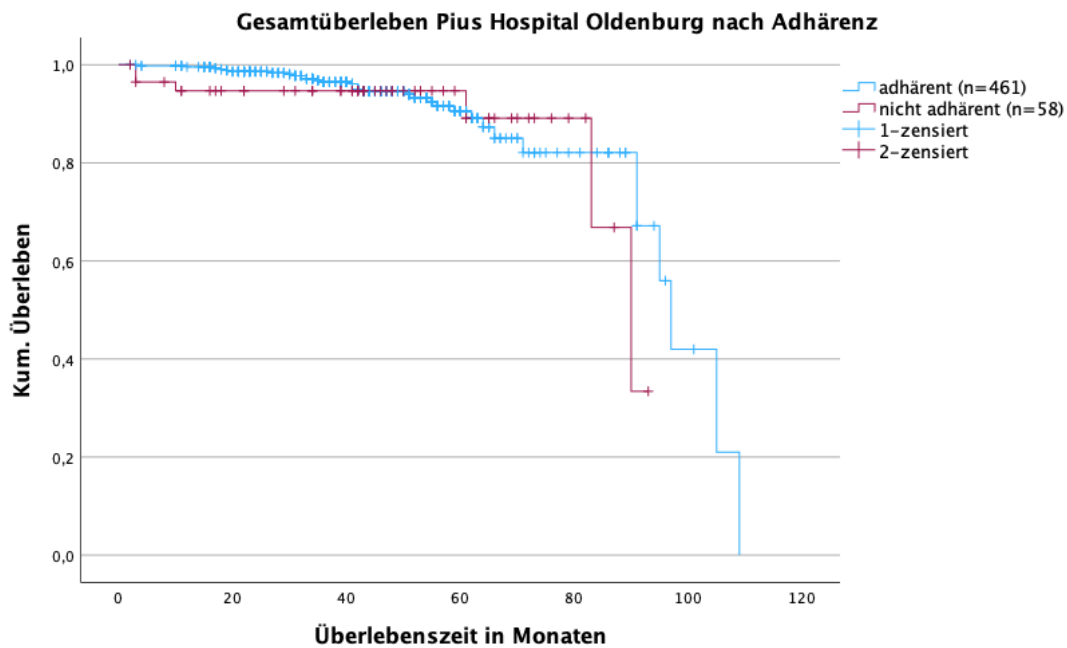


Abbildung 32: Gesamtüberleben der am Pius Hospital Oldenburger behandelten Patientinnen nach Adhärenz

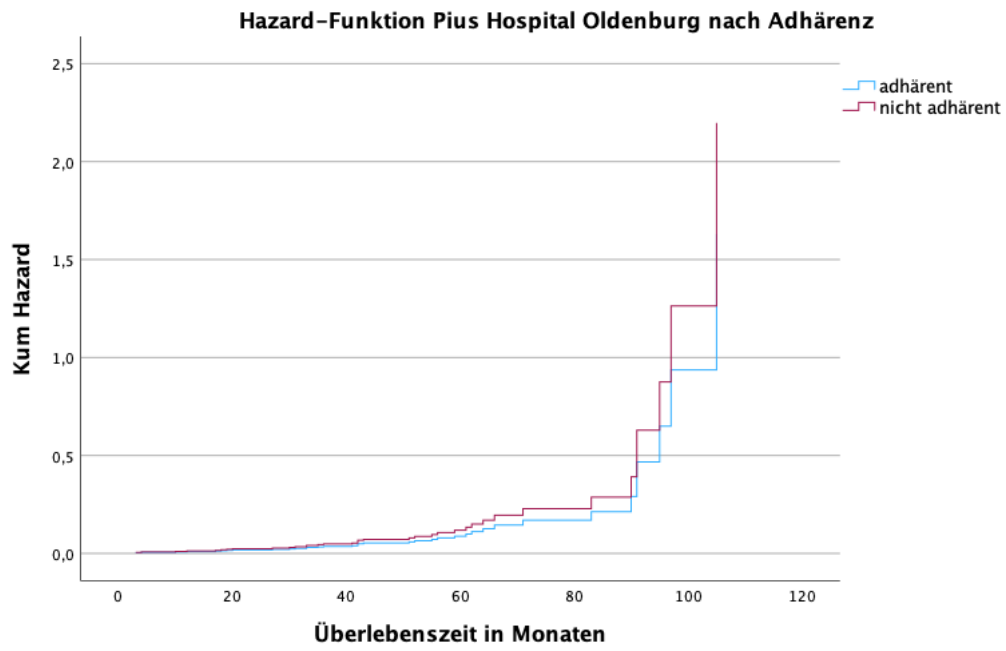


Abbildung 33: Hazard-Funktion der am Pius Hospital Oldenburg behandelten Patientinnen nach Adhärenz

Werden die unterschiedlichen Versorgungsorganisationen nun nach Komorbiditäten verglichen, so zeigt sich am Pius Hospital in Oldenburg gemäß Abbildung 34 ein signifikant längeres Überleben der Patientinnen mit einem CCI  $\leq 2$  ( $p=0,001$ ). Die Hazard Ratio beträgt 0,329 (95%-KI: 0,169-0,640) und die Referenzgruppe hat einen CCI  $> 2$ . Die Hazard-Funktion wird in Abbildung 34 ersichtlich.

Hier wurden unter den Frauen mit einem CCI  $\leq 2$  320 Fälle zensiert, bei den Patientinnen mit einem CCI  $> 2$  wurden 160 Fälle zensiert.

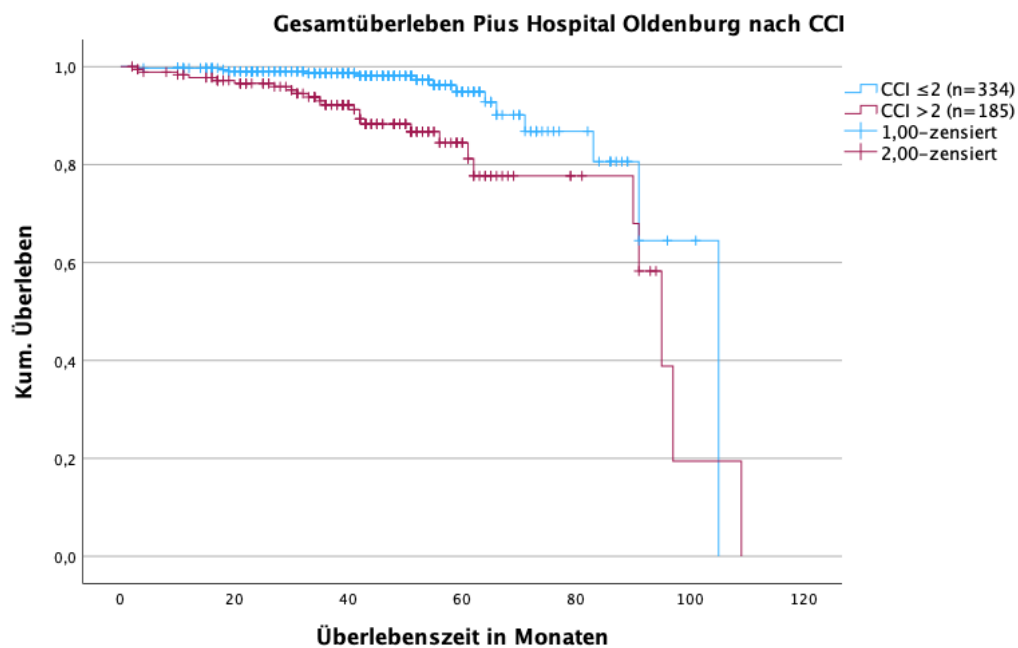


Abbildung 34: Gesamtüberleben der am Pius Hospital Oldenburg behandelten Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex

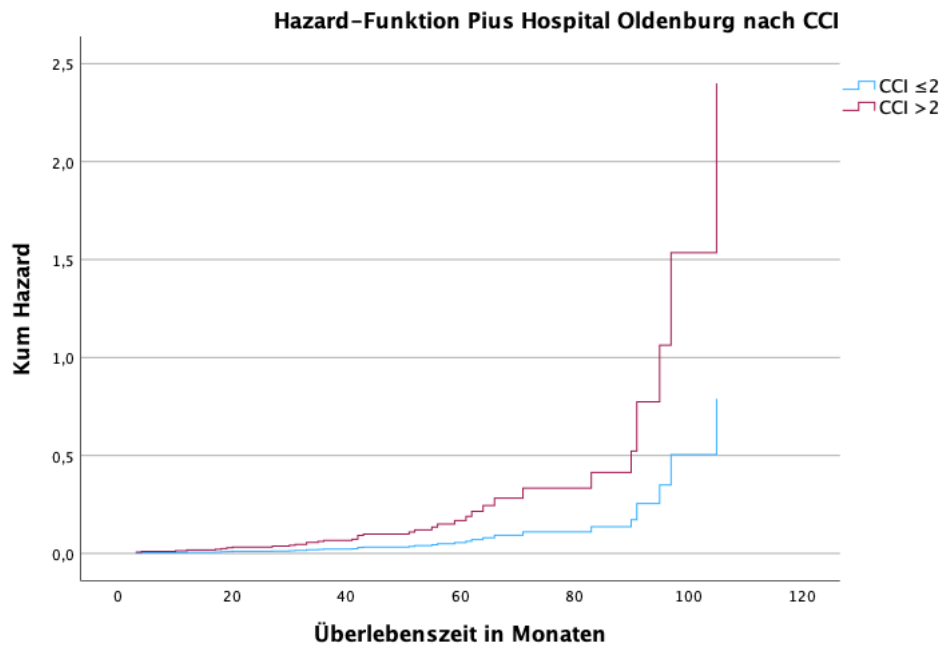


Abbildung 35: Hazard-Funktion der am Pius Hospital Oldenburg behandelten Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex

Unter den extern weiterbetreuten Frauen zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Abbildung 36 stellt die Kurven der Überlebenszeiten dar. Die Hazard Ratio beträgt 0,233 (95%-KI: 0,142-0,383). Die Frauen mit einem CCI  $> 2$  stellen auch hier die Referenzgruppe dar. Die Hazard Funktion zu dieser Berechnung wird in Abbildung 37 gezeigt. In dieser Betrachtung wurden bei den Patientinnen mit einem CCI  $\leq 2$  327 Fälle zensiert, bei einem CCI  $> 2$  waren es 194 Fälle.

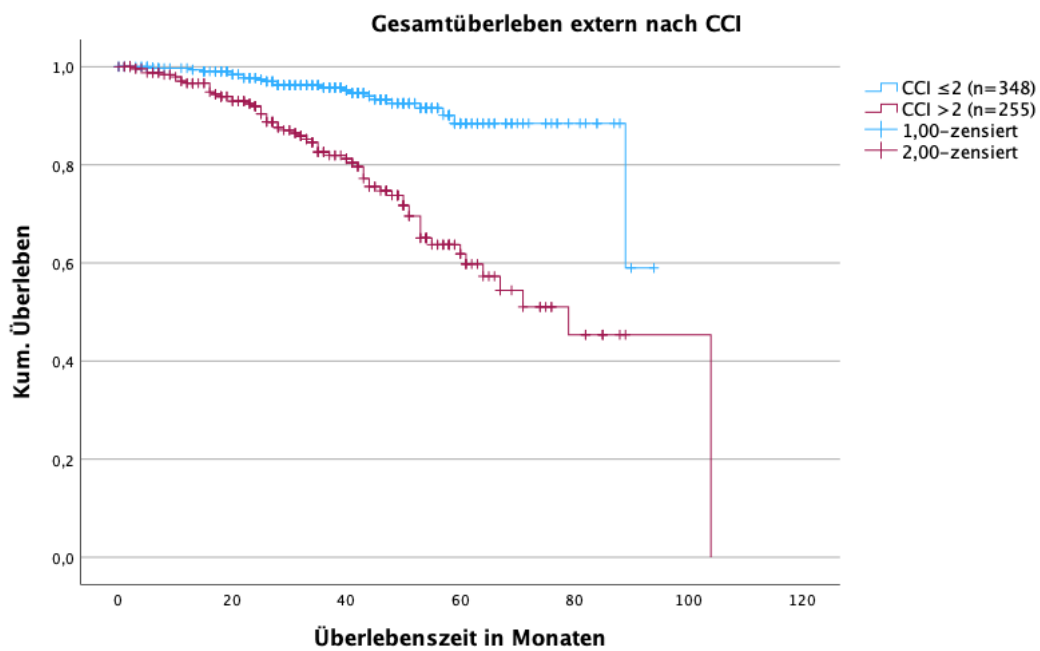


Abbildung 36: Gesamtüberleben der extern behandelten Patientinnen nach Charlson-Komorbiditätsindex

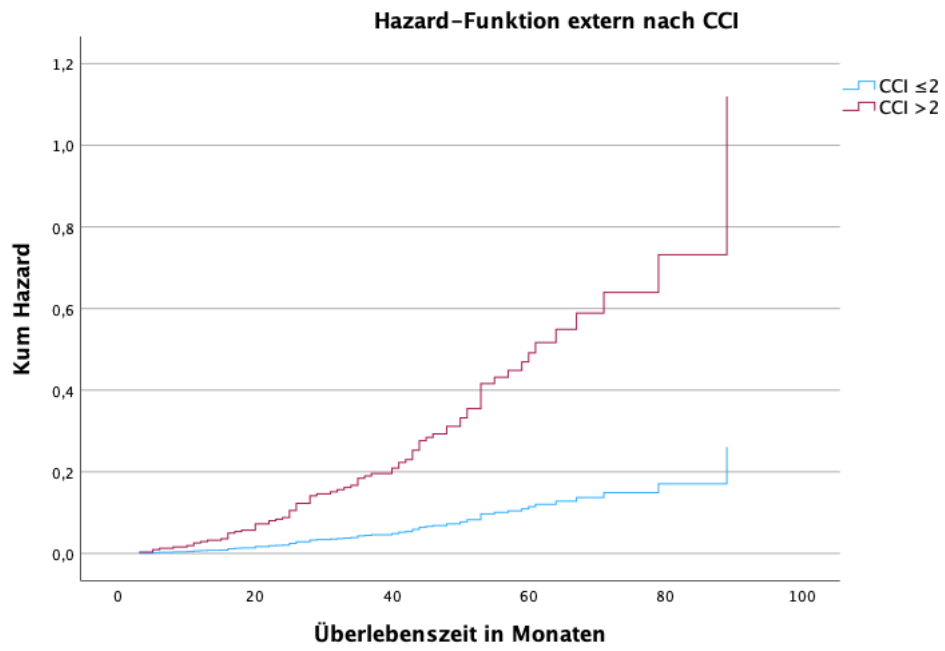


Abbildung 37: Hazard-Funktion der extern weiterbetreuten Patientinnen nach Charlson-Komorbidityindex



## 6.6. Regression

In der statistischen Auswertung wurden zur Veranschaulichung der kausalen Zusammenhänge der klinischen Charakteristika der Patientinnen und der klinischen Endpunkte logistisch binäre Regressionen sowie multivariate Überlebenszeitmodelle durchgeführt.

### 6.6.1. Binär logistische Regression

Es wurde eine binär logistische Regression erstellt, um mögliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz zu ermitteln.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der binär logistischen Regression der Studienpopulation. Es wird der nicht-standardisierte Regressionskoeffizient B sowie die Signifikanz P angegeben. Im ersten Berechnungsschritt zeigte sich bereits eine statistische Signifikanz der Variablen zu Patientencharakteristika, krankheitsbezogenen Daten und den Versorgungsorganisationen.

( $p < 0,001$ ; Likelihood=864,508; Chi-Quadrat = 40,300).

Die Patientencharakteristika Alter und Familienstand sowie die Versorgungsorganisation weisen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Adhärenz auf. Bezüglich des Alters zeigt sich eine Hazard Ratio von 0,346 für die Patientinnen  $\leq 55$  Jahren im Vergleich zur Referenzgruppe mit Frauen  $> 55$  Jahren. Verheiratete bzw. verpartnerte Studienteilnehmerinnen sind mit einer Hazard Ratio von 0,681 ihre Mitpatientinnen, die nicht verheiratet oder verpartnert sind, in Hinblick auf die Adhärenz überlegen. Beim Blick auf die Versorgungsorganisation zeigt sich eine Hazard Ratio von 0,632 der Patientinnen, die im Pius Hospital Oldenburg weiterbetreut wurden im Gegensatz zu den extern behandelten Patientinnen. Die Ergebnisse der binär logistischen Regression der anderen Parameter sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 9: Binär logistische Regression mit Adhärenz als abhängige Variable unter Angabe der Referenzvariablen

			Model 1
			B (P)
Patienten- charakteristika	<b>Alter</b>	> 55 Jahre	Ref.
		≤ 55 Jahre	<b>0,346 (0,009)</b>
	<b>Familienstand</b>	nicht verheiratet/verpartnert	Ref.
		<b>verheiratet/verpartnert</b>	<b>0,681 (0,032)</b>
	Versicherungsstatus	gesetzlich versichert	Ref.
		privat versichert	0,979 (0,924)
	Menopausenstatus	prämenopausal	Ref.
		peri-/postmenopausal	0,575 (0,203)
	CCI	>2	Ref.
		≤ 2	0,765 (0,181)
Krankheitsbezogene Daten	UICC Stadium	0-II	Ref.
		III-IV	0,722 (0,288)
	Hormonrezeptorstatus	negativ	Ref.
		positiv	0,611 (0,086)

	HER2- Status	3	Ref.
		0-2	0,613 (0,166)
	Rezidiv	ja	Ref.
		nein	0,531 (0,072)
	Fernmetastasen	nein	Ref.
		ja	0,805 (0,563)
<b>Versorgungsorganisation</b>	extern	Ref.	
	<b>Pius Hospital Oldenburg</b>	<b>0,632 (0,012)</b>	

### 6.6.2. Cox Regression

Die Cox Regression zur Überlebensanalyse wurde mit folgenden Variablen durchgeführt: Alter bei Erstdiagnose, Familienstand, Versicherungsstatus, Menopausenstatus, CCI, betroffene Seite, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, UICC-Stadium, Auftreten eines Rezidivs, Auftreten von Fernmetastasen, Versorgungsorganisation, Adhärenz.

Das Model dieser 13 Variablen ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ; Likelihood=1218,546; Chi-Quadrat = 337,806). Im weiteren Verlauf wurde im Verfahren *Rückwärts Wald* ein schrittweiser Ausschluss der Variablen durchgeführt.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Cox Regression.

Die Variablen Familienstand (HR=0,532;  $p < 0,001$ ), CCI (HR=0,284;  $p < 0,001$ ), Hormonrezeptorstatus (HR=0,503;  $p = 0,002$ ) UICC-Stadium (HR=0,455;  $p < 0,001$ ) Fernmetastasen (HR=0,182;  $p < 0,001$ ), Versorgungsorganisation (HR=0,540;  $p = 0,005$ ) sowie die Adhärenz (HR=0,595;  $p = 0,026$ ) haben hierbei einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Diese Werte sind jeweils in der Tabelle hervorgehoben. Die Hazard Funktion der Versorgungsorganisation und der Adhärenz im Rahmen dieser multivariaten Analyse werden in den Abbildungen 38 und 39 gesondert betrachtet.

Tabelle 10: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens der Mammakarzinompatientinnen

Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert
Alter	≤ 55 Jahre (Ref.)	0,709	0,313- 1,609	0,411
	> 55 Jahre			
Betroffene Seite	rechts (Ref.)	0,963	0,661- 1,403	0,846
	links			
<b>Familienstand</b>	Nicht verheiratet/ nicht Verpartnert (Ref.)	<b>0,532</b>	<b>0,367- 0,771</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>verheiratet/ verpartnert</b>			
Versicherungsstatus	gesetzlich versichert (Ref.)	0,838	0,523- 1,344	0,463
	privat versichert			
Menopausenstatus	peri- /postmenopausal (Ref.)	0,625	0,251- 1,559	0,314
	prämenopausal			
<b>CCI</b>	>2 (Ref.)	<b>0,284</b>	<b>0,172- 0,468</b>	<b>&lt;0,001</b>
	≤ 2			
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	negativ (Ref.)	<b>0,503</b>	<b>0,324- 0,781</b>	<b>0,002</b>
	<b>positiv</b>			
HER2-Status	positiv (Ref. )	0,714	0,386- 1,321	0,283
	negativ			
<b>UICC-Stadium</b>	III-IV (Ref.)	<b>0,455</b>	<b>0,289- 0,716</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>0-II</b>			
Rezidiv	nein (Ref.)	0,993	0,562- 1,757	0,982
	ja			
<b>Fernmetastasen</b>	ja (Ref.)	<b>0,182</b>	<b>0,117- 0,283</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>nein</b>			

<b>Versorgungsorganisation</b>	extern (Ref.)	<b>0,540</b>	<b>0,350-</b>	<b>0,005</b>
	<b>Pius Hospital Oldenburg</b>		<b>0,834</b>	
<b>Adhärenz</b>	nein (Ref.)	<b>0,595</b>	<b>0,377-</b>	<b>0,026</b>
	<b>ja</b>		<b>0,939</b>	

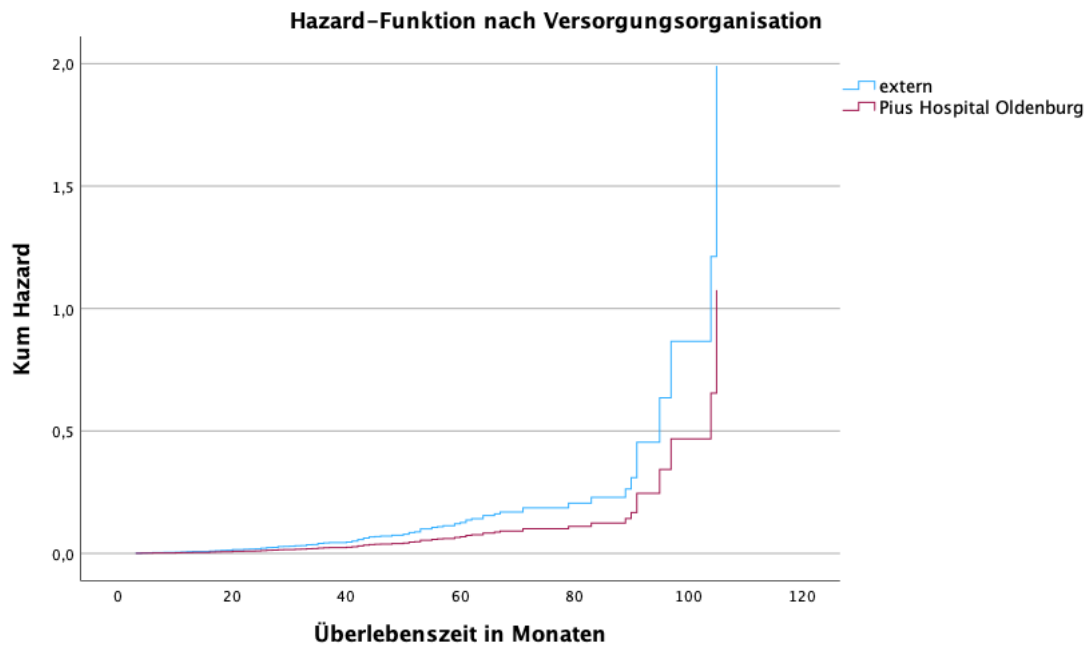


Abbildung 38: Hazard-Funktion nach Versorgungsorganisation

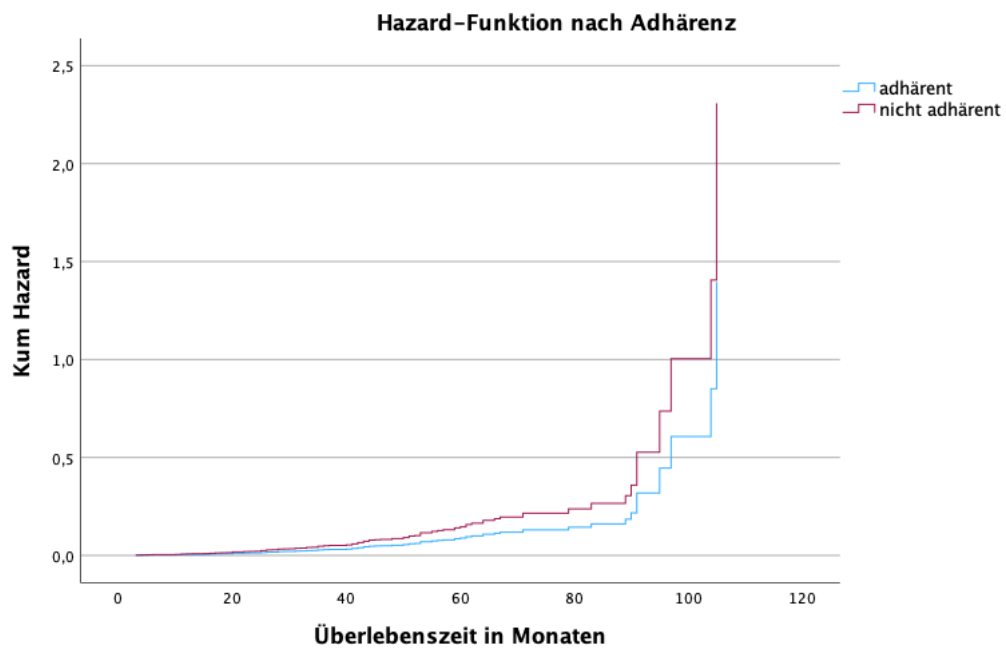


Abbildung 39: Hazard-Funktion nach Adhärenz

## 7. Diskussion

Die in dieser Dissertation beschriebene retrospektive Datenanalyse basiert auf dem Datensatz von ursprünglich 1428 Patientinnen und Patienten des Pius Hospitals Oldenburg, die aufgrund des Verdachts auf ein Mammakarzinom behandelt wurden. Nach Ausschluss verblieb eine Anzahl von 1122 Patientinnen, deren Behandlungsdaten Gegenstand der nachfolgenden Diskussion sind. Neben Patientinnencharakteristika sowie tumorspezifischen Analysen wurde in dieser Studie die Therapieadhärenz und das Gesamtüberleben betrachtet.

### 7.1. Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Die in dieser Arbeit untersuchte Gruppe stellt Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom im Nordwesten Deutschlands dar.

Eines der Einschlusskriterien in die Studie war das weibliche Geschlecht, um die Homogenität der Studienpopulation sicherzustellen, da deutschlandweit aktuell lediglich 710 Männer pro Jahr (2017) an Brustkrebs erkrankten. Im Gegensatz dazu liegt die Inzidenz bei Frauen bei 68.950 Neuerkrankungen pro Jahr (2016) [78].

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei den Studienteilnehmerinnen mit 63 Jahren ganz knapp unter dem bundesweiten Wert von ca. 64 Jahren und war vergleichbar mit den niedersächsischen Altersdaten [5, 79]. Somit kann von einer – bezogen auf das Alter - repräsentativen Population ausgegangen werden und die vorliegende Statistik stellt einen repräsentativen Überblick über die im Einflussgebiet des Pius Hospitals Oldenburg befindlichen Mammakarzinompatientinnen dar.

Ein fortgeschrittenes Alter stellt grundsätzlich ein höheres Risiko für das Auftreten einer malignen Erkrankung dar [80]. Dies ist in den verfügbaren Statistiken zu Krebsarten reflektiert. Auch in dieser Arbeit zeigt sich eine Überzahl der sich in der zweiten Lebenshälfte befindlichen Frauen. 791/1122 (70,5%) Frauen waren bei Diagnosestellung älter als 55 Jahre.

60,8% (n=682) der Studienpopulation wiesen einen CCI von zwei Punkten oder weniger auf, was für wenig Komorbiditäten und somit eine recht gute Konstitution



bei Diagnosestellung spricht. Die Frauen dieser Kohorte haben also unter besseren gesundheitlichen Voraussetzungen die geplante Therapie empfohlen bekommen als die anderen Studienteilnehmerinnen mit einem CCI > 2. Das zeigt sich im längeren Gesamtüberleben der weniger beeinträchtigten Frauen mit einem CCI ≤ 2 anhand der Kaplan-Meier-Kurven, sowie der multivariaten Analyse. Das schlechtere Outcome der Frauen mit einem CCI > 2 im Vergleich zur weniger morbidem Vergleichsgruppe lässt sich außerdem durch die ungünstigeren körperlichen Voraussetzungen und ein höheres Risiko für Komplikationen erklären. Ebenfalls konnte im Rahmen dieser Erhebung festgestellt werden, dass diese Frauen signifikant weniger häufig eine vollständige Adhärenz aufwiesen. Dieser Aspekt ist wichtig zu berücksichtigen, da auch bereits bestehende Studien berichten, dass ältere, multimorbide Patientinnen seltener die leitliniengerechte Therapie beenden und in der Folge ein kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) und schlechteres Gesamtüberleben (OS) haben [81]. Aus welchen Gründen die Therapie nicht wie empfohlen umgesetzt wird, sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

In der vorliegenden Studienpopulation zeigte sich ein Überlebensvorteil der Frauen in einem Alter von 55 Jahren oder jünger gegenüber ihren älteren Mitpatientinnen. Bedeutsam ist, dass bei Mammakarzinomen jüngerer Frauen weniger häufig hormonrezeptorpositive Tumore zu finden sind und durch schlechtere Differenzierung tendenziell eher eine high risk-Situation zu erwarten ist, in der Rezidive und ein schlechteres Outcome wahrscheinlicher sind als in Vergleichsgruppen [82].

898 Frauen (80%) waren bei Diagnosestellung bereits peri- oder postmenopausal. Dies ist angesichts der größeren Gruppe an Frauen über 55 Jahren zu erwarten und ein wichtiger Parameter bei der Auswahl der jeweiligen Therapie [83].

In dieser Studie waren in mehr als 85% der Fälle die Hormonrezeptoren positiv, was in guten Behandlungsmöglichkeiten resultiert. Insgesamt zeigt sich in der multivariaten Auswertung ein signifikanter Überlebensvorteil der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ( $p=0,002$ ).

Das Auftreten von Fernmetastasen führt im Gegensatz dazu jedoch zu einer deutlichen Verschlechterung des medianen Überlebens ( $p<0,001$ ). Dies deckt sich mit Erkenntnissen weiterer Studien [84]. Durch das Fortschreiten der

Erkrankung kommt es zu einer progredienten Verschlechterung des Gesundheitszustandes. In der Literatur wird in bis zu 50% der Fälle das Versterben von Mammakarzinompatientinnen in metastasiertem Zustand durch ZNS-Metastasen angegeben. Das mediane Überleben ist durch diesen Umstand also verringert. Durch eine zusätzlich bei einigen Frauen weniger gute Therapietreue als bei den Mitpatientinnen wird das Auftreten von Fernmetastasen demnach nicht verhindert, so dass es schneller zu einem Progress kommen kann [85]. In der vorliegenden Erhebung wird der signifikante Überlebensvorteil der Frauen ohne Nachweis von Fernmetastasen ebenfalls deutlich.

## 7.2. Adhärenz

Der Familienstand hat einen Einfluss auf die Umsetzung der empfohlenen Therapie und letztendlich auf das Gesamtüberleben. Verheiratete oder verpartnerte Frauen wiesen eine signifikant höhere Adhärenz auf als ihre nicht verheirateten oder verpartnerten Mitpatientinnen (88,3% vs. 82,6%,  $n=610$  vs.  $n=356$ ,  $p=0,007$ ). Diese Erkenntnis kann durch die binär logistische Regression untermauert werden. Neben dieser Charakteristik hat auch das Alter einen Einfluss. Auch hier zeigt die binär logistische Regression einen signifikanten Unterschied. Insgesamt weisen in dieser Studie 92% der eingeschlossenen Frauen unter 55 Jahren eine vollständige Therapieadhärenz auf. Im internationalen Vergleich ist dies ein deutlich höherer Wert bezüglich der Adhärenz. Hershman et al. fanden heraus, dass gerade unter jungen amerikanischen Frauen mit Mammakarzinom wenig Therapietreue herrscht. Nur 72% der unter 40-jährigen Frauen der Studie, die Daten von 1996 bis 2007 auswertete, waren adhärent. Insgesamt wurde über alle Studienteilnehmerinnen ein Wert von 58% ermittelt. Auch hier zeigte sich, dass verheiratete/verpartnerte Frauen eine höhere Therapieadhärenz aufwiesen als unverheiratete [69]. Im Vergleich zu den dort untersuchten US-amerikanischen Frauen zeigen sich also in der vorliegenden Arbeit deutliche Unterschiede. Gründe dafür könnten in den sehr unterschiedlichen Gesundheitssystemen zu finden sein. Demgegenüber steht eine weitere Studie zur Therapieadhärenz in Bezug auf die empfohlene

Chemotherapie bei amerikanischen Patientinnen und Patienten. Mitchell et al. zeigen unter den älteren Brustkrebspatientinnen und -patienten eine signifikant geringere Therapietreue [86]. Hier wäre ein Unterschied aufgrund demographischer Gegebenheiten möglich, da die Studien an unterschiedlichen amerikanischen Orten durchgeführt wurden.

Die vollständige Therapietreue der Patientinnen der vorliegenden Studienpopulation lag bei 86,1% (n=966). Im Vergleich zu anderen malignen Entitäten ist dieser Wert hoch, da Patientinnen und Patienten mit anderen bösartigen Erkrankungen weniger therapiekonform behandelt werden. Bei Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) zeigt sich für den europäischen Raum sogar nur eine Adhärenz von 70% [87]. US-amerikanische Patientinnen und Patienten mit einem HCC befolgen aktueller Literatur zufolge sogar zwei Drittel der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mindestens eine empfohlene Therapie nicht [57]. Scheffold et al. zeigen bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland auf, dass vor allem ältere Patienten die empfohlene Therapie seltener abschließen oder sogar gar nicht erst beginnen, obwohl die adjuvante Behandlung eine Verlängerung des Überlebens bedeuten würde. Eine vollständige Adhärenz zeigten unter den über 70-jährigen Lungenkrebspatientinnen und -patienten nur 30,2%. Bei den unter 70-Jährigen waren es 50% [88]. Rangabashyam et al. zeigten, dass bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Singapur immerhin eine Adhärenz von 77,9% erreicht wurde [89]. Dies kommt dem Wert der Mammakarzinompatientinnen am nächsten, allerdings ist anzumerken, dass in dieser Studie die Definition der Adhärenz mit Umsetzung der Therapie und nicht der vollständigen Durchführung und Beendigung definiert war. Ebenfalls führt die unterschiedliche Geschlechterverteilung zu einem Confounding. Von Lungenkrebs sind vor allem Männer betroffen, beim Mammakarzinom sind es vorwiegend Frauen. Zusätzlich liegen diesen Entitäten unterschiedliche Risikofaktoren und ein unterschiedliches Gesundheitsbewusstsein zugrunde.[90] Dies führt in der Konsequenz zu unterschiedlichen Werten. Die niedrigere Therapieadhärenz älterer Menschen lässt sich durch verschiedene Gründe und Barrieren erklären. Zum einen kann es aufgrund von kognitiven Einschränkungen zu einer Non-Adhärenz kommen, da Einnahmen vergessen werden oder der Zugang zur medikamentösen Versorgung wird durch komplizierte

Therapieschemata erschwert. Zum anderen kann es im Alter zum Wegfall von familiärer Unterstützung kommen, wenn der pflegende Partner nicht mehr da ist und keine weiteren Angehörigen die Betreuung übernehmen [91]. Weiterführend ist ein signifikanter Unterschied zwischen denjenigen Frauen, die einen CCI  $\leq 2$  aufwiesen vs. denjenigen mit einem CCI  $> 2$  zu finden (89% vs. 81,6%,  $n=607$  vs.  $n=359$ ,  $p<0,001$ ). Dies zeigt sich auch in weiteren Studien, die die Lebensqualität von Karzinompatientinnen und -patienten untersucht haben. Ein niedriger Charlson-Komorbiditätsindex und ein verpartnerter Familienstand haben einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität während einer Tumortherapie. Dies unterstützt durch den familiären Rückhalt und die bessere körperliche Konstitution die Durchführung der empfohlenen Medikationspläne [92, 93].

Die in dieser Arbeit betrachteten Patientinnen, die eine vollständige Therapietreue aufweisen, sind ihren Mitpatientinnen, die sich nicht oder nur teilweise an die Therapieempfehlungen gehalten haben, bezüglich des Gesamtüberlebens signifikant überlegen (87% vs. 78,5%,  $n=871$  vs.  $n=95$ ,  $p=0,011$ ). Dieser Effekt ist in der Tatsache begründet, dass die bestmögliche Therapie aufgrund langjähriger Erfahrung verschiedener Gremien in Leitlinien, welche regelmäßig evaluiert und überarbeitet werden, verschriftlicht ist und die Behandlungsgrundlage der Tumorzentren bildet. Die daraus individuell auf die Patientin zugeschnittenen Therapiepläne zeigen dann die gewünschte Wirkung, wenn sie vollständig umgesetzt werden [94]. Dies zeigen auch aktuelle internationale Studien zu unterschiedlichen malignen Erkrankungen, die einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Therapietreue und Gesamtüberleben beobachten konnten [95, 96]. Die Umsetzung der Tumorkonferenzbeschlüsse unterschied sich signifikant zwischen den Versorgungsorganisationen. Die am Pius Hospital Oldenburg als zertifiziertem Brustzentrum weiterbetreuten Frauen zeigten eine höhere Akzeptanz als ihre extern betreuten Mitpatientinnen. Das wird durch die binär logistische Regression untermauert, die einen signifikanten Unterschied deutlich macht ( $p=0,012$ ).

Die mögliche psychische Belastung durch die Erkrankung, die bei Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen um das 2- bis 4-fache erhöht sein kann, spielt eine große Rolle in der Therapieadhärenz und

sollte bei der Therapieplanung und -besprechung mit den Patientinnen berücksichtigt werden, um eine bestmögliche Versorgung zu gewährleisten [97]. Es gilt die Lebensumstände der Patientinnen individuell zu betrachten. So weisen Frauen in der peri- bzw. postmenopausalen Situation eine häufigere Non-Adhärenz auf als ihre prämenopausalen Mitpatientinnen.

### 7.3. Tumorzentrum vs. extern

Durch eine homogene Verteilung der Patientinnen kann ein guter Rückschluss gezogen und Vergleiche angestellt werden. Wird nun in der multivariaten Regression eine Gegenüberstellung der Versorgungsorganisationen vorgenommen, so lässt sich am Pius Hospital Oldenburg ein signifikanter Überlebensvorteil der dort weiterbehandelten Patientinnen feststellen ( $p=0,005$ ). Die im Pius Hospital betreuten Frauen zeigen ebenfalls eine signifikant höhere Therapietreue (88,8% Pius Hospital vs. 83,7% extern,  $n=461/509$  vs.  $505/613$ ,  $p=0,014$ ). Diese Beobachtung lässt sich auch in anderen Erhebungen feststellen. Neueste Studien mit aktuelleren Daten zeigen zudem, dass die zertifizierten Tumorzentren, zu denen auch das Pius Hospital Oldenburg gehört, bessere Überlebenschancen für ihre Patientinnen bieten. Dies ist vereinbar mit den hier erhobenen Daten. Bei Kreienberg et al. wurde ein Vergleich zur Prä- und Postzertifizierung angestellt und eine signifikante Verbesserung der Adhärenz nach der Zertifizierung beobachtet [98]. Es lässt die Vermutung zu, dass auch die am Pius Hospital Oldenburg weiterbehandelten Frauen durch eine engere Anbindung an das Krankenhaus, in dem von Beginn an die Therapie stattfand, eine bessere Einhaltung der Empfehlungen aufwiesen. Schmitt et al. zeigten in der WiZen-Studie auf, dass mittlerweile für die Entitäten Mamma, Zervix, Kolon, Prostata sowie neuroendokrine Tumore ein signifikanter Überlebensvorteil der in Zentren behandelten Patientinnen und Patienten besteht [65]. Weiterhin sollen durch die Zertifizierung von Tumorzentren in Deutschland die Qualitätsstandards der jeweiligen Therapien stetig kontrolliert und optimiert werden. Durch die Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachdisziplinen wird ein ganzheitliches Konzept für die Patientinnen und Patienten erstellt und das Outcome verbessert.

Am Pius Hospital Oldenburg, welches seit 2003 zertifiziertes Brustzentrum ist, [99] wurden 33/509 Patientinnen betreut, die dem UICC Stadium III oder IV zugeordnet wurden. Extern wurden in dieser Stadienkonstellation 110/613 Patientinnen betreut. Das bedeutet, dass die bereits mit einem fortgeschritteneren Stadium diagnostizierten Frauen eher extern weiterversorgt wurden und nicht im Tumorzentrum. Möglicherweise werden aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung und palliativer Behandlungskonzepte eher wohnortnahe Praxen bevorzugt, die das weitere Vorgehen betreuen. Weitere Gründe dieser Konstellation und der Entschlüsse für oder gegen eine Versorgung in zertifizierten Zentren sollten in weiterführenden Studien beleuchtet werden, um gegebenenfalls eine Anbindung an das Tumorzentrum stärker anbieten zu können und so das Überleben zu verbessern. Gleiches gilt für die Einteilung nach CCI. Am Pius Hospital Oldenburg wurden signifikant mehr Frauen mit einem CCI  $\leq 2$  weiterbehandelt ( $p=0,023$ ). Auch hier könnten die Einschränkungen durch Vorerkrankungen zu einer heimatnahen Versorgung geführt und eine Therapie am Tumorzentrum verhindert haben.

Im Pius Hospital wurden im Verlauf bei signifikant weniger Patientinnen Fernmetastasen festgestellt ( $p=0,003$ ). Die Gründe für diese Konstellation können zum einen durch die Mehrzahl an frühen Stadien am Tumorzentrum bedingt sein oder zum anderen auf weniger Therapieadhärenz im externen Setting zurückzuführen sein.

Die Frauen in der vorliegenden Studie, denen durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz keine Chemotherapie empfohlen wurde, zeigten eine signifikant höhere Therapietreue (90,1% vs. 79,4%,  $n=635$  vs.  $n=331$ ,  $p<0,001$ ). Dies verdeutlicht, dass die Befürchtung von Nebenwirkungen und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität die Adhärenz einer solchen Chemotherapie beeinflussen kann [81, 100]. Ebenfalls könnte ein weiterer Grund sein, dass mehr Patientinnen mit Chemotherapieempfehlung extern behandelt wurden ( $p<0,001$ ). Bezüglich der Entfernung zum weiterbetreuenden Onkologen zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Dies spielt also in der Therapietreue keine entscheidende Rolle.

#### 7.4. Stärken und Schwächen dieser Arbeit

Die Patientinnen wurden im ODSeasy bzw. Orbis nachverfolgt. Durch den zeitlichen Abstand der Diagnosestellung zur Bearbeitung und Auswertung der Daten konnten wenige Patientinnen im Verlauf nicht mehr kontaktiert werden. Nach erfolgreichem Abschluss der Therapie war bei einigen gegebenenfalls kein Arztkontakt mehr notwendig, da die Nachsorge abgeschlossen war. Somit lagen bei diesen Patientinnen keine aktuellen Daten über den Lebensstatus vor.

Zudem waren einige Patientinnen nicht mehr kontaktierbar oder haben den Hausarzt/ die Hausärztin oder ihren Gynäkologen/ ihre Gynäkologin gewechselt, sodass keine weitere Nachverfolgung stattgefunden hat. Auch über diese Frauen liegt somit keine Information zum weiteren Verlauf vor, weshalb nur eine kurze Nachverfolgung und somit auch nur eine kurze nachgewiesene Überlebenszeit codiert werden konnte. Wurde nach der Entlassung überhaupt kein Kontakt hergestellt, so lag ein „lost-to-follow-up“ vor und es erfolgte der Ausschluss aus dieser Studie.

Die eingeschlossenen Frauen bilden einen Teil des nordwestlichen Raumes Deutschlands ab. Dies lässt keine Schlussfolgerungen auf das gesamtdeutsche Versorgungssystem zu, da lediglich ein einzelnes Krankenhaus betrachtet wird und somit kein Rückschluss auf die Gesamtheit der Zentren möglich ist. Durch den Vergleich mit bereits vorhandenen Erhebungen anderer Kliniken lässt sich das Ergebnis in die Literatur einordnen und weist ebenfalls auf die gute Versorgung in den Tumorzentren hin [65]. Durch das großzügige Einzugsgebiet des Pius Hospitals lässt sich zudem ein gutes Bild der nordwestlichen Region Deutschlands abbilden, da durch ländliche Strukturen keine flächendeckende stationäre Versorgung gegeben ist, sondern eine Konzentration auf wenige vorhandene Kliniken erfolgen muss. Weitere zertifizierte Brustzentren in der nächsten Umgebung sind im Klinikum Oldenburg und in der Ammerland-Klinik Westerstede angesiedelt. Insgesamt gibt es in Niedersachsen 27 zertifizierte Brustzentren [101].

Positiv hervorzuheben ist, dass sich durch das retrospektive Design der Studie ein Bild über den beobachteten Zeitraum von betroffenen Frauen mit Erstdiagnose Brustkrebs in den Jahren 2014 bis 2018 hinaus zeigt. Die

gegenwärtige Realität der Versorgung wird somit durch die Nachbeobachtung bis 08.06.2023 mit abgebildet. Es wurde ein maximaler Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 9 Jahren (109 Monate) berichtet, dies schließt bei notwendiger erweiterter Therapie fast das gesamte Intervall von 10 Therapiejahren ein. Ebenso wurde durch das große Einzugsgebiet ein demographisch realitätsnaher Abdruck der Gesellschaft im nordwestlichen Raum gezeigt, welcher in der bisherigen Literatur nicht berücksichtigt wurde.

Durch das Abbild von fünf Jahren, in denen die Neuerkrankungen auftraten, ließen sich durch die Vielzahl an Patientinnen aussagekräftige Daten erheben, die verlässliche Schlussfolgerungen erlauben. Ebenfalls konnte durch die homogene Verteilung auf die unterschiedlichen Versorgungsorganisationen eine balancierte Übersicht gegeben und die Gruppen verglichen werden.



## 8. Fazit

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patientinnen stellen eine für Mammakarzinompatientinnen in Deutschland altersmäßig repräsentative Gruppe dar. Auch bezüglich der zu vergleichenden Variablen, die einen Einfluss auf die Adhärenz oder das Überleben nehmen, ist die prozentuale Verteilung auf die Versorgungsorganisationen äußerst homogen.

Die Empfehlungen der Tumorkonferenz wurden insgesamt zu 86,1% befolgt, was zur Folge hat, dass die Forschungsfrage nach der Umsetzung der Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz eindeutig mit ja beantwortet werden kann. Im internationalen Vergleich – auch mit anderen malignen Erkrankungen - ist die Adhärenz deutlich höher, wenn auch mit altersspezifischen Unterschieden und Optimierungsbedarf im Hinblick auf die zukünftige onkologische Behandlung. Durch eine weitere Steigerung der Adhärenz könnte zukünftig das Outcome der Patientinnen noch gesteigert werden, denn die Auswirkung der Adhärenz auf das Gesamtüberleben lässt sich erwartungsgemäß mit einem signifikanten Vorteil der Patientinnen beschreiben, die sich gemäß den Vorgaben des Ärzteteams behandeln ließen. Somit kann auch hier die Forschungsfrage, ob sich die Adhärenz auf das Gesamtüberleben auswirkt, eindeutig bejaht werden.

Zusätzlich gibt es weitere Faktoren, die sich signifikant auf das Überleben auswirken. Dieser Aspekt war Teil der Forschungsfrage. Zum einen zeigt der Familienstand eine positive Wirkung, da verheiratete/verpartnerte Frauen im Patientinnenkollektiv länger lebten als nicht Verheiratete. Zum anderen waren ein positiver Hormonrezeptorstatus und ein niedriger CCI sowie ein niedriges UICC-Stadium wichtige Prädiktoren. Ebenso ließ das Nichtauftreten von Fernmetastasen und Rezidiven ein längeres Überleben zu. Dies zeigt, dass weniger morbide Patientinnen mit weniger Vorerkrankungen und ohne fortgeschrittene maligne Erkrankung ein besseres Outcome haben. Dies wird durch vorhandene Literatur gestützt und zeigt, dass die Studienpopulation eine repräsentative Gruppe darstellt.

Wie in weiteren aktuellen Studien zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die am Tumorzentrum behandelt wurden. Die Therapieadhärenz spielte am Tumorzentrum eine große Rolle, da sich die dort behandelten

Patientinnen besser an die durch die Tumorkonferenz empfohlenen Therapiepläne hielten und dies in der Gesamtschau aller Patientinnen zu einem besseren Überleben führte. Daraus resultiert eine positive Beantwortung der letzten Forschungsfrage nach dem Einfluss der Wahl der Versorgungsorganisation auf die Adhärenz und das Gesamtüberleben.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse kann zukünftig die Betreuung der Patientinnen optimiert werden und die Empfehlung für eine Weiterbehandlung an zertifizierten Brustkrebszentren ausgesprochen werden.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL, editors. Robbins basic pathology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Elsevier, Saunders. 2013:189f.
2. Rhiem K, Schmutzler RK. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Der Onkologe* 2015;21(3):202-10.
3. Kreienberg R, Jonat W, Volm, T, Möbus V, Alt D. Management des Mammakarzinoms. *Onkologie aktuell*. Heidelberg: Springer Berlin. 2013.
4. Robert Koch Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs (Mammakarzinom) [19]. 2019 [zitiert 10.08.2023]. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html).
5. Klinisches Krebsregister Niedersachsen, Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2022 [19]. 2022 [zitiert 31.07.2023]. Verfügbar unter: [www.krebsregister-niedersachsen.de/wp-content/uploads/2022/12/EKN\\_KKN\\_Klast\\_JB2022\\_Gesamt.pdf](http://www.krebsregister-niedersachsen.de/wp-content/uploads/2022/12/EKN_KKN_Klast_JB2022_Gesamt.pdf)
6. Robert Koch Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland [Internet]. 2018 [zitiert 10.08.2023]. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile).
7. Schem C, Jonat W, Maass N. Maligne Tumoren der Mamma. In: Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S, editors. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019:1-31.
8. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):149-54.
9. Streng A, Gutjahr E, Aulmann S, Flechtenmacher C, Toberer F, Heil J, et al. Pathology of the nipple-areola complex : I. Paget's disease of the nipple, variants, and differential diagnoses. *Pathologe*. 2020;41(4):393-9.
10. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists

- guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
11. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):241-56.
  12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46.
  13. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
  14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [Internet]. Version 4.4. 2021. [zitiert 17.09.2023] AWMF Registernummer: 032-045OL. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
  15. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo LA, Arun I, Badve SS, Bane AL, et al. Analytical validation of a standardised scoring protocol for Ki67 immunohistochemistry on breast cancer excision whole sections: an international multicentre collaboration. *Histopathology*. 2019;75(2):225-35.
  16. Varga Z, Li Q, Jochum W, Perriard U, Rau T, Tille JC et al. Ki-67 assessment in early breast cancer: SAKK28/12 validation study on the IBCSG VIII and IBCSG IX cohort. *Sci Rep*. 2019;9(1):13534.
  17. Christgen M, Winkens W, Kreipe HH. Determination of proliferation in breast cancer by immunohistochemical detection of Ki-67. *Pathologe*. 2014;35(1):54-60.
  18. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, Wienert S, Loibl S, Klauschen F. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast*. 2015;24:67-72.

19. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs - Symptome [Internet]. 2022. [zitiert 22.06.2023]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/symptome.html>.
20. Kolberg-Liedtke C, Blohmer J. Konservative Tumortherapie beim Mammakarzinom. Berlin, Boston: De Gruyter; 2020.
21. Starker A, Kraywinkel K, Kuhnert R. Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung. Journal of Health Monitoring. 2017; 2(4):74-79.
22. Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Jahresbericht Evaluation 2020 [Internet]. 2022 [zitiert am 01.07.2023]. Verfügbar unter [www.fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/Jahresbericht-Evaluation-2020.pdf](http://www.fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/Jahresbericht-Evaluation-2020.pdf).
23. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):v8-30.
24. Strasser-Weippl K. Mammakarzinom. Wiener klinische Wochenschrift Education. 2017;12(1-4):1-16.
25. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
26. Baum F, Emons G, Fischer U, Hellriegel M, Hess CF, Küchemann A, et al. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
27. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014;32(14):1507-15.
28. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. The Lancet Oncology. 2006;7(6):467-71.
29. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs

Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):931-41.

30. Strnad V, Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H et al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology.* 2023;24(3):262-72.

31. Wang H, Kong L, Zhang C, Chen D, Zhu H, Yu J. Should all breast cancer patients with four or more positive lymph nodes who underwent modified radical mastectomy be treated with postoperative radiotherapy? A population-based study. *Oncotarget.* 2016;7(46): 75492-75502.

32. Budach W, Bolke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Kramling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. *Radiat Oncol.* 2015;10:258.

33. Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):314-20.

34. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2078-99.

35. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer [Internet]. National Breast and Ovarian Cancer Centre, Surry Hills, NSW. 2010. [zitiert am 16.06.2023] Verfügbar unter:  
[https://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/\\_\\_migrated\\_guidelines/guideline\\_7.pdf](https://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/__migrated_guidelines/guideline_7.pdf)

36. The National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2018 (updated 2023). [zitiert am 16.06.2023] Verfügbar unter:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>

37. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol.* 2012;29(2):503-10.
38. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD006243.
39. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis Due to Cancer Treatment: Pathogenesis and Management. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(7):1570-93.
40. wk. Knochenschutz bei Mammakarzinom. *Orthopädie & Rheuma.* 2016;19(2):47
41. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, Powles TJ, Clezardin P, Aapro M, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016;27(3):379-90.
42. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(3):339-51.
43. Kalder M, Hadji P. Breast Cancer and Osteoporosis - Management of Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Breast Care.* 2014;9(5):312-7.
44. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pörtlberger S, Menzel C, et al. Endocrine Therapy Plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *Gynecology.* 2009;64(6):391-3.
45. Hadji P, Kauka A, Ziller M, Birkholz K, Baier M, Muth M, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1369-78.
46. Fehm T, Stickeler E. Neoadjuvante, adjuvante und postneoadjuvante Therapiestrategien beim frühen Mammakarzinom zur Eskalation und Deeskalation. *Der Onkologe.* 2021;27(12):1198-205.

47. Homayounfar K, Lordick F, Ghadimi M. Multidisziplinäre Tumorboards – trotz Problemen unverzichtbar. Dtsch Arztebl. 2014;111(22):998-1001.
48. Hahlweg P, Hoffmann J, Harter M, Frosch DL, Elwyn G, Scholl I. In Absentia: An Exploratory Study of How Patients Are Considered in Multidisciplinary Cancer Team Meetings. PLoS One. 2015;10(10):e0139921.
49. Scheel A, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. Med Pathol 2016;29:1165-72.
50. Croke JM, El-Sayed S. Multidisciplinary management of cancer patients: chasing a shadow or real value? An overview of the literature. Curr Oncol. 2012;19(4):e232-8.
51. Ansmann L, Kowalski C, Pfaff H, Wuerstlein R, Wirtz MA, Ernstmann N. Patient participation in multidisciplinary tumor conferences. The Breast. 2014;23(6):865-9.
52. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Krebsplan – Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen [Internet]. 2017 [zitiert am 31.07.2023]. Verfügbar unter:  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere\\_Nationaler\\_Krebsplan.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan.pdf)
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Internet]. Langversion 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 020/007OL [zitiert am 31.07.2023]. Verfügbar unter:  
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>
54. Lamb B, Green JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumorboards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. J Am Coll Surg 2013;217:412-20.
55. Schwentner L, Singer S, Van Ewijk R, Janni W, Kreienberg R, Blettner M, et al. Leitlinienkonformität in der Primärbehandlung des Mammakarzinoms – prognostische Implikationen und Barrierefaktoren nicht konformer Behandlung. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016;76(01):A22.



56. Haier J. Aufgaben und Grenzen von Tumorkonferenzen. *Der Onkologe*. 2015;22(3):184-91.
57. Gashin L, Tapper E, Babalola A, Lai KC, Miksad R, Malik R et al. Determinants and outcomes of adherence to recommendations from a multidisciplinary tumour conference for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2014;16(11):1009-15.
58. Osarogiagbon RU, Phelps G, McFarlane J, Bankole O. Causes and consequences of deviation from multidisciplinary care in thoracic oncology. *J Thorac Oncol*. 2011;6(3):510-6.
59. Hollunder S, Herrlinger U, Zipfel M, Schmolders J, Janzen V, Thiesler T, et al. Cross-sectional increase of adherence to multidisciplinary tumor board decisions. *BMC Cancer*. 2018;18(1):936.
60. Blazeby JM, Wilson L, Metcalfe C, Nicklin J, English R, Donovan JL. Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams. *Ann Oncol*. 2006;17(3):457-60.
61. Lutterbach J, Pagenstecher A, Spreer J, Hetzel A, Velthoven V, Nikkhah G et al. The Brain Tumor Board: Lessons to Be Learned from an Interdisciplinary Conference. *Oncology Research and Treatment*. 2005;28(1):22-6.
62. Baumann W, Goetzenich A. Entwicklungsperspektiven für die Zertifizierung onkologischer Praxen. *Der Onkologe*. 2012;18(6):477-84.
63. Ansmann L, Wirtz M, Kowalski C, Pfaff H, Visser A, Ernstmann N. The impact of the hospital work environment on social support from physicians in breast cancer care. *Patient Educ Couns*. 2014;96(3):352-60.
64. Kohrs J. Krebsbehandlung - Bessere Überlebenschance in zertifizierten Zentren. *kma - Klinik Management aktuell*. 2022;27(6):16.
65. Schmitt J, Schoffer O, Klinkhammer-Schalke M, Bobeth C, Roessler M, Bierbaum V, et al. Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren (WiZen) - Erkenntnisse zur Ergebnisqualität und Erfolg des Datenlinkage [Internet]. 2022 [zitiert am 05.08.2023]. Verfügbar unter: [https://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/presse/termine/foiliensatz\\_\\_ergebnisse\\_wizen.pdf](https://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/presse/termine/foiliensatz__ergebnisse_wizen.pdf)
66. Weide R, Feiten S, Heymanns J, Thomalla J, van Roye C, Köppler C. Die Behandlung von Patienten mit metastasierten soliden Tumoren in einer onkologischen Schwerpunktpraxis führt zu einem deutlich längeren

- Gesamtüberleben im Vergleich mit Registerdaten. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2012;137 - A357.
67. Kędzierawski P, et al. Following the requirements of Breast Cancer Centre-bettering outcomes of the treatment of the patients with a breast cancer. Medical Studies. 2020;36(3):167-71.
68. Cardoso F, et al. European Breast Cancer Conference manifesto on breast centres/units. Eur J Cancer. 2017;72:244-50.
69. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. J Clin Oncol. 2010;28(27):4120-8.
70. Brett J, Fenlon D, Boulton M, Hulbert-Williams NJ, Walter FM, Donnelly P, et al. Factors associated with intentional and unintentional non-adherence to adjuvant endocrine therapy following breast cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2018;27(1).
71. Nabieva N, Kellner S, Fehm T, Haberle L, de Waal J, Rezai M, et al. Influence of patient and tumor characteristics on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with early breast cancer: results of the prospective Evaluate-TM study with 3941 patients. Ann Oncol. 2018;29(1):186-92.
72. Foulon V, Visser C, De Coster S, Kinnaer LM, Reynders E, Deblander A, et al. Abstract PS9-06: Adherence to and patient satisfaction with the combination therapy of exemestane and everolimus in postmenopausal women with HR+ HER2- advanced breast cancer: Results from the IPSOC-mamma study. SABCS. 2021;81 (4):PS9-06.
73. Köpke MB, Ditsch N, Kahl KH. Aktuelle Aspekte der interdisziplinären lokalen Therapie des primären Mammakarzinoms. best practice onkologie. 2023;18(1-2):8-15.
74. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Journal of Chronic Diseases. 1987;40(5):373-83.
75. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor

- outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2103-9.
76. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2017/2018.* 13. Ausgabe. Berlin, 2021.
77. Whelan TJ . LUMINA: A prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). *J Clin Oncol.* 2022;40.
78. Preuss C, Wunderle M, Hack CC, Beckmann MW, Wenkel E, Jud S, et al. Breast cancer in men. *Dtsch Med Wochenschr.* 2023;148(6):301-6.
79. Deutsches Krebsinformationszentrum. *Brustkrebs (Mammakarzinom)* [Internet].2023 [zitiert am 15.08.2023]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/index.php>
80. Schnabel J, Heuer H, Dedes KJ, Fink D. Hochrisikokonstellation für Brustkrebs. *Gynäkologie.* 2014:12-7.
81. Hancke K, Denkinger M, Kurzeder C, Kreienberg R. Mammakarzinom: die ältere Patientin. *Der Gynäkologe.* 2009;42(9):675-80.
82. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3308-14.
83. Hanjalic-Beck A, Farthmann J, Veit J, Földi M, Rautenberg B, Gitsch G, et al. Veränderung der Sexualhormone unter Chemotherapie: Vergleich zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(S 01):PO\_Endo02\_6.
84. Csordas C, Friese K. Prognosefaktoren zur Entstehung von Metastasen des zentralen Nervensystems und zum Überleben der betroffenen Patientinnen mit Mammakarzinom als Primärtumor [Internet]. Ludwig-Maximilians-Universität München; 2012 [zitiert am 12.08.2023]. Verfügbar unter: [https://edoc.ub.uni-muenchen.de/15102/1/Csordas\\_Carina.pdf](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/15102/1/Csordas_Carina.pdf)
85. Korfel A, Thiel E. Chemotherapie zerebraler Metastasen solider Tumoren. *Der Onkologe.* 2000;6(10):959-65.
86. Mitchell KR, Boyle, JR, Juricekova, L, Brown, RF. Adjuvant chemotherapy non-adherence, patient-centered communication, and patient-

- level factors in elderly breast and colon cancer patients. *Cancer Med.* 2023;12(10):11915-29.
87. Zhao C, Jin M, Le RH, Le MH, Chen VL, Jin M, et al. Poor adherence to hepatocellular carcinoma surveillance: A systematic review and meta-analysis of a complex issue. *Liver International.* 2018;38(3):503-14.
88. Scheffold A, Eul B, Degen M, Witte B. Adjuvant Lung Cancer Therapy in the Elderly: Comparative Analysis of Indication, Adherence to Therapy, and Long Term Survival. *Pneumologie.* 2022;76(7):488-93.
89. Rangabashyam MS, Lee SY, Tan SY, Mueller S, Sultana R, Ho J, et al. Adherence of head and neck squamous cell carcinoma patients to tumor board recommendations. *Cancer Med.* 2020;9(14):5124-33.
90. Lopez-Olivo MA, Maki KG, Choi NJ, Hoffman RM, Shih YT, Lowenstein LM, et al. Patient Adherence to Screening for Lung Cancer in the US: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2025102.
91. Higano CS, Hafron J. Adherence With Oral Anticancer Therapies: Clinical Trial vs Real-world Experiences With a Focus on Prostate Cancer. *J Urol.* 2023;209(3):485-93.
92. Pedersen S, Holmstroem RB, von Heymann A, Tolstrup LK, Madsen K, Petersen MA, et al. Quality of life and mental health in real-world patients with resected stage III/IV melanoma receiving adjuvant immunotherapy. *Acta Oncol.* 2023;62(1):62-9.
93. Bohne AS, Kähler KC. Therapienebenwirkungen, Lebensqualität und Therapieadhärenz von Melanompatient:innen unter medikamentöser Therapie. *Die Onkologie.* 2023;29(8):692-9.
94. Deutsche Krebsgesellschaft. Onkologie – 20 Jahre Brustkrebszentren – Zertifizierung als Erfolgsmodell in der Onkologie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023;83(08):913-4.
95. Namuche F, Leon J, Flores CJ. The impact of treatment adherence on overall survival in non-metastatic colorectal cancer in Latin American patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16\_suppl):e15644-e.
96. Rutter WC, Avalos-Reyes E, Cavers W, Prakash S, Johnson K, Bernal-Mizrachi L. Association of Socioeconomic Status with Adherence, Progression

Free and Overall Survival to Oral Agents in Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):10065-7.

97. Grube M, Weigand-Tomiuk H. Psychiatric psychotherapeutic interventions in breast cancer inpatients: a contribution to liaison-consultation psychiatry. *Nervenarzt*. 2014;85(11):1390-401.

98. Kreienberg R, Woeckel A, Wischnewsky M. Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients. *The Breast*. 2018;40:54-9.

99. Pius Hospital Oldenburg. Oldenburger Brustzentrum Pius Hospital [Internet]. 2019 [zitiert am 05.09.2023]. Verfügbar unter: <https://www.pius-hospital.de/krebszentren/oldenburger-brustzentrum/willkommen>

100. Neumaier J. Steroid-Prämedikation bei Brustkrebs: Adhärenz noch optimieren. *Im Focus Onkologie*. 2016;19(4):33.

101. Deutsche Gesellschaft für Senologie. Brustzentren [Internet]. 2023 [zitiert am 05.09.2023]. Verfügbar unter: <https://www.senologie.org/brustzentren>

## Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Griesinger für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Frau Dr. Julia Roeper danke ich für die Betreuung und die Hilfsbereitschaft.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich für die uneingeschränkte Unterstützung bedanken. Danke, dass ich diesen Traum verwirklichen darf!

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde unzulässige Hilfe erbracht zu haben, das heißt ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt und die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken als solche kenntlich gemacht zu haben. Der Inhalt der Dissertation ist nicht schon überwiegend für eine eigene Bachelor-, Master-, Diplom- oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet worden. Zudem erkläre ich hiermit, dass im Zusammenhang mit dem Promotionsvorhaben keine Vermittlungs- oder Beratungsdienste (Promotionsberatung) in Anspruch genommen worden sind.

Weener, den 12.03.2024