



„Onkologisches Outcome bei jungen Frauen mit Mammakarzinom“

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 Marijana Henzler

geboren am 01.02.1973
in Travnik, Bosnien und Herzegowina

Gutachter

Prof. Dr. Dr. med. Rudy Leon De Wilde

Universitätsklinik für Gynäkologie

Pius Hospital, Oldenburg

Tag der Disputation: 02.02.2026

Ein Teil der Ergebnisse dieser Dissertation wurde in einem auf dem Fachgebiet der Medizin spezialisierten, peer-reviewed, open access Fachjournal veröffentlicht, das im Repository des NIH (National Library of Medicine) archiviert ist:

Henzler M, Willborn KC, Janni W, Huober J, Lukac S, Otremba B, Shi W, Torres-de la Roche LA, De Wilde RL. Oncologic outcomes of young breast cancer patients according to tumor biology. *Cancers*. 2025;17:1333. doi:10.3390/cancers17081333. PMID:40282509. PMCID. PMC12025838. Publiziert am 15.04.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	8
2. Abstract	9
3. Einleitung	10
4. Tumoreigenschaften	13
4.1. Histologische Klassifikation.....	13
4.2. Grading	13
4.3. Ki-67-Proliferationsindex	14
4.4. Hormonrezeptorstatus	14
4.5. HER2-Status	15
4.6. Tumorbiologie.....	16
5. TNM-Klassifikation	17
5.1. TNM: Klinische Klassifikation	17
5.2. pTNM: Pathologische TNM - Klassifikation	19
5.3. ypTNM	20
6. Stadien-Mammatumoren	20
7. Diagnostik	20
8. Therapieoptionen	21
8.1. Operative Therapie	21
8.1.1. Chirurgische Tumorresektion	21
8.1.2. Operative Therapie der Axilla.....	22
8.2. Chemotherapie.....	23
8.2.1. Adjuvante Chemotherapie.....	23
8.2.2. Neoadjuvante Chemotherapie.....	23
8.3. Radiotherapie.....	24
8.4. Endokrine Therapie.....	24
8.5. Antikörpertherapie.....	25
8.6. Bisphosphonat- und RANK-Ligand-Antikörper-Therapie.....	26
9. Mammakarzinom und Fertilität	26
9.1. Schwangerschaft nach Mammakarzinom	26
9.2. Mammakarzinom während der Schwangerschaft	27
9.3. Fertilitätserhalt.....	27
10. Ziele dieser Doktorarbeit	28
10.1. Primäres Ziel.....	28

10.2. Sekundäre Ziele	28
11. Studiendesign und Methoden	28
11.1. Studiendesign	28
11.2. Patientinnenkollektiv	29
11.3. Statistische Auswertung	30
11.4. Ethik	30
12. Ergebnisse	30
12.1. Charakteristika der Studienpopulation	30
12.2. Tumorcharakteristika	35
12.3. Therapiearten	40
12.3.1. Operative Therapie	41
12.3.2. Chemotherapie	43
12.3.3. Endokrine Therapie, Immun- und Bisphosphonattherapie	45
12.3.4. Strahlentherapie	47
12.5. Komplikationen und Nebenwirkungen der durchgeführten Therapie	47
12.5.1. Komplikationen der operativen Therapie	47
12.5.2. Adverse Events der Chemotherapie	49
12.5.3. Adverse Events der Radiatio	50
12.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillen nach abgeschlossener Primärtherapie	51
12.7. Follow up	52
12.8. Überlebensanalysen	53
12.8.1. Gesamtüberleben	53
12.8.2. Überlebensrate in Bezug auf Tumorbiologie	54
12.8.3. Überlebensrate in Bezug auf Tumorstadium	55
12.8.4. Überlebensrate in Bezug auf Chemotherapieregime	56
12.8.5. Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv	57
12.8.6. Rezidivfreies Überleben in Bezug auf Tumorbiologie	58
12.8.7. Rezidivfreies Überleben in Bezug auf Tumorstadium	59
12.8.8. Rezidivfreies Überleben in Bezug auf Chemotherapieregime	60
13. Diskussion	61
13.1. Patientinnencharakteristika	61
13.2. Tumorcharakteristika	64
13.3. Therapie	66
13.3.1. Operative Therapie	66
13.3.2. Chemotherapie	67

13.3.3. Endokrine Therapie.....	69
13.3.4. Antikörpertherapie.....	70
13.3.5. Radiatio.....	70
13.4. Onkologisches Outcome.....	70
14. Grenzen und Stärken der Studie.....	74
15. Zusammenfassung.....	74
16. Implikationen und Hypothesen für die klinische Praxis.....	76
17. Vita.....	77
18. Eidesstattliche-Erklärung.....	77
19. Literatur.....	78
20. Danksagung.....	90
21. Abbildungsverzeichnis.....	91
22. Tabellenverzeichnis.....	92

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
AI	Aromatase Inhibitor
ALND	Axilläre Lymphknotendisektion
APC	Annual Percentage Change
ART	Assistierte Reproduktionstherapie
AUC	Area Under the Curve
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
BRCA1/2	Breast Cancer Associated Gene 1/2
c-KIT	Tyrosine-Protein Kinase Kit
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTX	Chemotherapie
DFS	Disease Free Survival
ER	Estrogenrezeptor
EU	Europäische Union
EUG	Extrauterin gravidität
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
GnRHa	Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
3- und 5-JÜR	3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
LK	Lymphknoten
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
MAPK	Mitogen-Aktivierte Proteinkinase
MG	Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
NYHA	New York Heart Association

OP	Operation
OS	Overall Survival
pCR	Pathologische Komplettremission
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PMRT	Postmastektomie-Radiotherapie
PST	Primär Systemische Therapie
PR	Progesteronrezeptor
QoL	Quality of Life
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor K-B Ligand
RFS	Recurrence-free Survival
RTX	Radiotherapie
SD	Standard Deviation
SAE	Severe Adverse Event
SLN	Sentinel-Lymphknoten
SLNB/ SNB	Sentinel Lymphknotenbiopsie
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer
TNM-Klassifikation	Tumour-Node-Metastasis-Klassifikation
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach

1. Zusammenfassung

Einleitung: Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung und die häufigste onkologische Todesursache bei jungen Frauen in Deutschland. Da diese Patientinnen tendenziell aggressivere Tumoren aufweisen, wurde diese Studie durchgeführt, mit primärem Ziel der Analyse des onkologischen Impactes bei jungen Brustkrebspatientinnen in Bezug auf Tumorbiologie, Tumorstadium und Art der durchgeführten Therapie.

Methode: Im Rahmen der vorliegenden monozentrischen, retrospektiven, komparativen Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die vor ihrem 40. Geburtstag zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 in der Universitätsklinik für Gynäkologie des Pius-Hospitals, Oldenburg, behandelt wurden. Die Durchführung von Gruppenvergleichen nach Tumorbiologie, Tumorstadium und Art der durchgeführten Therapie erfolgte mittels des Log-Rank-Tests. Die Darstellung der Rezidiv- sowie 3- und 5-Jahres-Überlebensraten erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 88 Frauen (Durchschnittsalter 36 Jahre) in die Studie eingeschlossen, davon zwei Frauen mit beidseitigem Tumor bei der Erstdiagnose. Triple-negative Karzinome waren mit 26,7% (n=24) am häufigsten; 11,1% (n=10) waren Luminal A; 23,3% (n=21) waren Luminal B HER2-negativ; 15,6% (n=14) waren Luminal B HER2-positiv; 6,7% (n=6) waren HER2-positiv (non luminal). In 14 Fällen konnte aufgrund des fehlenden Ki-67-Wertes keine Differenzierung zwischen Luminal A und Luminal B erfolgen. Bei einer Patientin lag ein adenoid-zystisches Mammakarzinom vor. 48,9% (n=43) der Patientinnen befanden sich bei Erstdiagnose im Tumorstadium I (IA+IB), weitere 35,2% (n=31) im Tumorstadium II (IIA+IIB), gefolgt von 12,5% (n=11) im Stadium III (IIIA+IIIB+IIIC) und 3,4% (n=3) im Stadium IV. Neoadjuvant wurden 23,9% (n=21) und adjuvant 76,1% (n=67) der Frauen behandelt. Die empfohlene Therapie wurde insgesamt gut vertragen und es traten nur wenige behandlungsbedürftige Komplikationen auf. Bei 26,1% (n=23) der Patientinnen trat nach durchschnittlich 40,0 Monaten ein Rezidiv auf, wobei die höchsten Rezidivraten in der HER2-positiven (50%) und der triple-negativen Gruppe (30,4%) verzeichnet wurden. Die rezidivfreien 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten (RFS) betragen 84,9% bzw. 77,3%. Die Gesamtüberlebensraten (OS) nach 3 und 5 Jahren betragen 93,1% bzw. 90,3%, mit der niedrigsten OS in der TNBC-Gruppe nach 3 und 5 Jahren von jeweils 77,3%. Der Log-Rank-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im OS dieser Kohorte nach Tumorbiologie (p=0,164), war aber richtungsweisend. Auch für das Chemotherapieschema konnte keine signifikante Differenz im OS festgestellt werden (p=0,362), jedoch zeigte sich, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium statistisch signifikant mit einem schlechteren OS korreliert (p<0,001). Von 12 Patientinnen, die nach Abschluss der Primärtherapie einen Kinderwunsch hatten, konnten 50 % ein gesundes Kind gebären.

2. Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in young women and the leading cause of oncological death in young women in Germany. As these patients tend to have more aggressive tumours, the primary objective of this study was to analyse the oncological outcome of young breast cancer patients according to tumour biology, tumour stage and type of therapy.

Method: This monocentric, retrospective, comparative study included patients who were treated before their 40th birthday between January 2010 and December 2019 at the University Hospital for Gynaecology of the Pius Hospital, Oldenburg. Group comparisons according to tumour biology, tumour stage and type of therapy were performed by the log-rank test. The recurrence, and 3- and 5-year survival rates are presented according to the Kaplan–Meier method.

Results: A total of 88 women (mean age 36) were included in the study, two of whom had bilateral tumors at the time of initial diagnosis. Triple-negative carcinoma was the most common with 26.7% (n= 24); 11.1% (n= 10) were luminal A; 23.3% (n=21) were luminal B HER2-negative; 15.6% (n= 14) were luminal B HER2-positive; 6.7% (n= 6) were HER2-positive (non-luminal). In 14 cases, it was not possible to differentiate between luminal A and luminal B due to the missing Ki-67 value. One patient had an adenoid-cystic breast carcinoma. 48.9% (n=43) of patients were in tumour stage I (IA+IB) at initial diagnosis, a further 35.2% (n=31) in tumour stage II (IIA+IIB), followed by 12.5% (n=11) in stage III (IIIA+IIIB+IIIC) and 3.4% (n=3) in stage IV. 23.9% (n=21) of women were treated with neoadjuvant therapy and 76.1% (n=67) with adjuvant therapy. Generally, the recommended therapy was well tolerated and only a few serious adverse events occurred. 26.1% (n= 23) of patients experienced recurrence after an average of 40.0 months, with the highest recurrence rate in the HER2-positive (50%) and triple-negative group (30.4%). The 3- and 5- years recurrence-free survival (RFS) rates were 84.9% and 77.3%, respectively. The 3- and 5- years overall survival (OS) rates were 93.1% and 90.3%, respectively, with the lowest OS rate in the TNBC group at 3 and 5 years of 77.3% each. Although no statistically significant differences in OS rates were observed according to tumour biology (p=0.164), the trend was still indicative of a potential difference. There was also no significant difference in OS rates according to chemotherapy regimen (p=0.362), but advanced tumour stage was found to be statistically significantly correlated with poorer OS (p<0.001) rate. Of 12 patients who wanted to become pregnant after the first therapy, 50% had a healthy newborn.

3. Einleitung

Mammakarzinom ist in Deutschland und weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen (Abbildung 1). Im Jahr 2022 wurde laut GLOBOCAN-Daten bei etwa 2,3 Millionen Frauen weltweit ein Mammakarzinom diagnostiziert (23,8 % aller neuen Krebsdiagnosen bei Frauen) und 0,67 Millionen Frauen starben daran (15,4 % aller Todesfälle durch Krebs bei Frauen) [1].

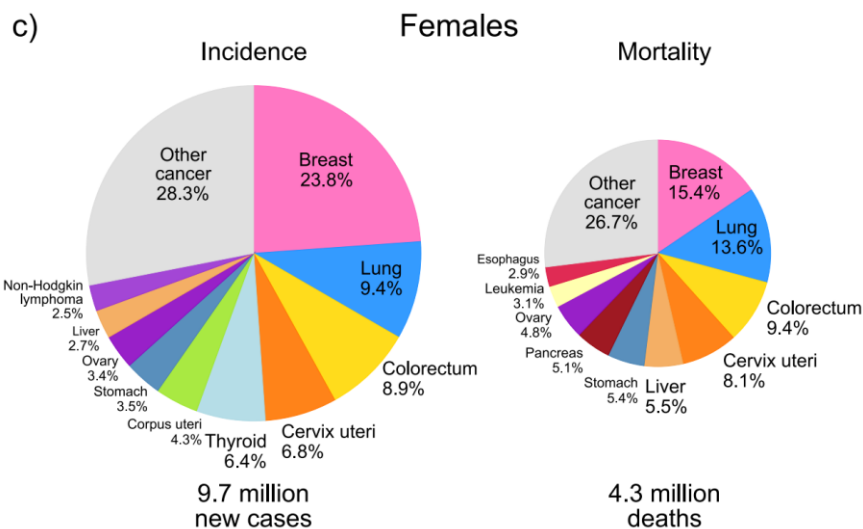
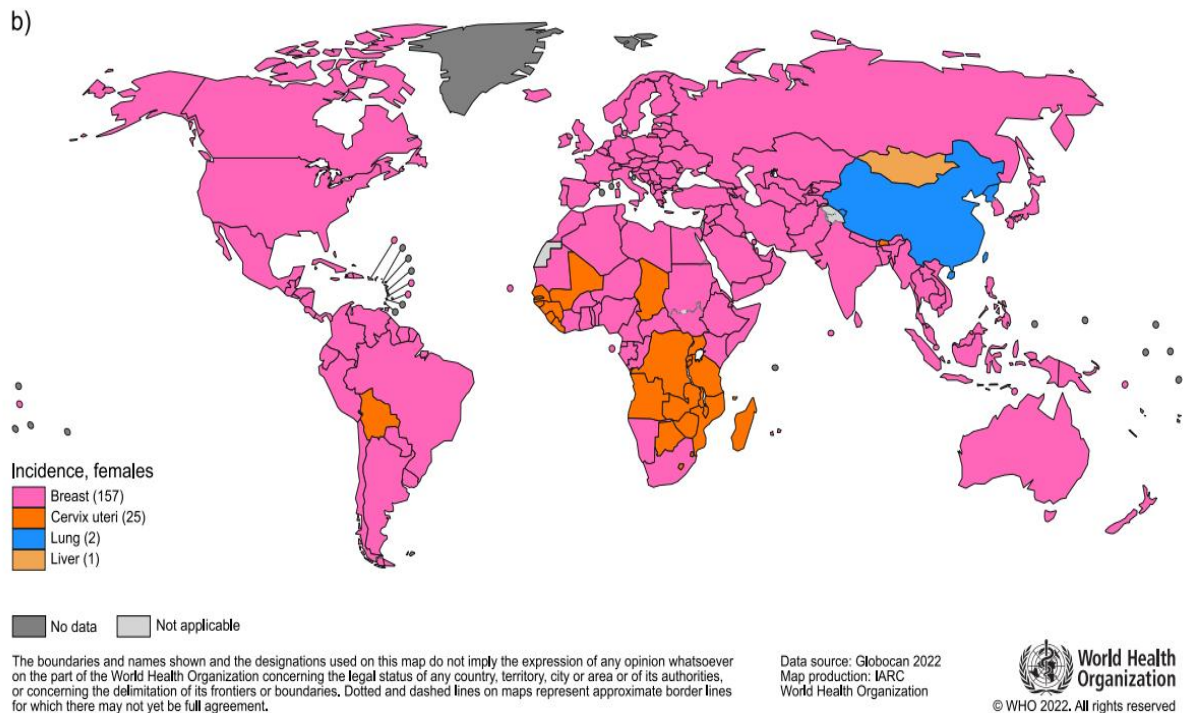


Abbildung 1. Krebserkrankungen bei Frauen: Inzidenz und Mortalität weltweit 2022

Quelle: Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.

Im Jahr 2018 traten Schätzungen zufolge in 28 Ländern der Europäischen Union (EU) 404.920 neue Fälle von Brustkrebs bei Frauen auf, was 29,2% aller Krebserkrankungen bei Frauen entspricht [2]. Brustkrebs war auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen (138.000; 16,2% von 850.000 Todesfällen durch Krebs) [2]. Gemäß den Daten des European Cancer Information System (ECIS) stellt Brustkrebs in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union nach wie vor die am häufigsten auftretende Krebserkrankung (29,4 %) sowie die häufigste onkologische Todesursache (16,7 %) bei Frauen dar [3].

In Deutschland ist Brustkrebs mit etwa 74.500 neuen Fällen pro Jahr die mit Abstand am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen. Darüber hinaus wird bei mehr als 6.000 Frauen jährlich ein in situ-Tumor diagnostiziert. Laut den aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Männer sind von etwa einem Prozent aller Neuerkrankungen betroffen [4].

Trotz des relativ niedrigen Vorkommens bei Frauen vor dem 40. Geburtstag (4% aller Brustkrebsfälle) macht das Mammakarzinom laut des Robert Koch Instituts 29% aller Krebsneuerkrankungen in dieser Altersgruppe aus. Somit handelt es sich um die häufigste Krebsneuerkrankung in dieser Patientinnenpopulation (Inzidenz von 115 neuen Fällen pro 100.000 Frauen). Zudem verursacht das Mammakarzinom 26% aller krebsbedingten Todesfälle in dieser Altersgruppe und gilt demzufolge als häufigste onkologische Todesursache bei jungen Frauen [5].

Trotz deutlicher Fortschritte in der Krebsforschung stellt Brustkrebs weiterhin ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar und genießt derzeit eine der höchsten Prioritäten in der biomedizinischen Wissenschaft, da die Inzidenz- und Sterblichkeitsraten in den nächsten Jahren voraussichtlich steigen werden [6]. Um die Krankheit in einem früheren Stadium zu erkennen, wird in Deutschland ein Screening-Programm durchgeführt. Das Mammographie-Screening-Programm richtet sich hauptsächlich an Frauen im Alter zwischen 50-75 Jahren [4]. Bei jungen Frauen ohne familiäre Vorbelastung werden Screening-Untersuchungen nicht empfohlen. Dies hat zur Folge, dass sich mehr als 90 % der jungen Patientinnen mit Symptomen und potentiell in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung vorstellen [7]. Verspätete Diagnosen können auch auf mangelndes onkologisches Bewusstsein von Ärzten*innen, die junge Frauen mit Brustveränderungen (während Schwangerschaft,

Wochenbett oder Stillzeit) behandeln, zurückgeführt werden [8, 9]. Mammakarzinome weisen bei jungen Patientinnen generell aggressivere pathologische Merkmale auf. Die Studien zeigen, dass Ki-67 umgekehrt proportional zum Alter der Patientin ansteigt, dass in 60% der Fälle G3-Karzinome, in 30% hormonrezeptor-negative und in 25% HER2-positive Karzinome vorliegen [10,11]. Aggressive Subtypen, wie TNBC und HER2-positive Erkrankung, sind in dieser Altersgruppe häufiger als bei älteren Patientinnen [12]. Es konnte ein signifikant höherer Anteil am Basal-like-Subtyp sowie ein signifikant niedrigerer Anteil am Luminal A-Subtyp im Vergleich zu Frauen über dem 50. Lebensjahr festgestellt werden. Außerdem scheinen jüngere Frauen mit luminalen Tumoren ein ungünstigeres Outcome zu haben als ältere Patientinnen [13]. Des Weiteren belegen Studien, dass bis zu 50% der Karzinome nodal-positiv bei Diagnosestellung sind. In der Konsequenz resultiert hieraus eine insgesamt ungünstigere Prognose [7, 14].

Trotz dieser Unterschiede konzentrierten sich bisher nur wenige Forschungsarbeiten auf die Biologie dieser Tumore mit dem Ziel, Prognosen zu verbessern und potenzielle Behandlungsstrategien für junge Patientinnen zu entwickeln, die immer noch denen für ältere Patientinnen ähnlich sind [13]. Der Zweck dieser Studie ist deswegen die Analyse der Tumorbiologie und des onkologischen Outcomes von jungen Brustkrebspatientinnen, die in der Universitätsklinik für Gynäkologie im Pius-Hospital Oldenburg vor ihrem vierzigsten Geburtstag behandelt wurden. Das Oldenburger Brustzentrum unter der Leitung von Klinikdirektor Prof. Dr. Dr. Rudy Leon De Wilde gehört mit etwa 330 primären Brustkrebserstoperationen pro Jahr zu den größten Brustzentren in Niedersachsen. Seit 1992 arbeitet es interdisziplinär und mit nachprüfbaren Qualitätsstandards. Im Jahr 2003 erhielt es als erstes Zentrum in Niedersachsen die offizielle Zertifizierung durch die deutsche Gesellschaft für Senologie, die Deutsche Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, den TÜV sowie ONKOZERT. Darüber hinaus wurde es bereits mit dem europäischen Qualitätssiegel EUSOMA (Europäische Gesellschaft für Brustkrebs Spezialisten / European Society of Breast Cancer Specialists) ausgezeichnet. Mehr als drei Viertel aller onkologischen Eingriffe werden hier brusterhaltend durchgeführt. Das Brustzentrum Pius-Hospital gehört deutschlandweit zu den Vorreitern im Bereich der minimal-invasiven Chirurgie. Als eines der ersten Krankenhäuser überhaupt führte es 1997 die sogenannte Sentinel-Chirurgie ein, welche unter interner und externer Qualitätssicherung steht. Diese Methode ermöglicht

es, bei Brustkrebs auf die Entfernung aller angrenzenden Lymphknoten mit einem großen Schnitt zu verzichten. Es wird lediglich der sogenannte „Wächter“ entfernt, der mit dem erkrankten Brustgewebe direkt verbunden ist. Diese Vorgehensweise ermöglicht in vielen Fällen die intakte Erhaltung des Lymphsystems der Patientin, sodass viele gefürchtete Folgeerscheinungen einer Brustkrebserkrankung vermieden werden können. Diese Operationsmethode hat sich im Pius-Hospital seit Jahren als Standard etabliert [15].

Die hier vorgelegte Analyse wird einen Beitrag zum internationalen Wissen leisten, sowohl über die Rezidiv- und Überlebensraten, als auch über die kurz- und langfristigen Auswirkungen der empfohlenen Therapien auf die Qualität der Gesundheit von jungen Frauen mit Brustkrebs.

4. Tumoreigenschaften

4.1. Histologische Klassifikation

Das invasive Karzinom, kein spezieller Typ (no special type, NST), früher als duktales Karzinom bezeichnet, ist mit 50–80 % der häufigste Tumortyp. Deutlich seltener mit 5–15% treten lobuläre Mammakarzinome auf, gefolgt von invasiv tubulären und muzinösen (je 2%) sowie den medullären Karzinomen (1%) [16].

4.2. Grading

Das histologische Grading basiert auf einer Modifikation des ursprünglichen Gradings von Bloom und Richardson, das von Elston und Ellis weiterentwickelt wurde. Bei dieser Methode werden drei Hauptkriterien beurteilt: Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate. Die Tumoren werden aufgrund des errechneten Summenscores in drei Malignitätsgrade klassifiziert (siehe Tabelle 1). Als prognostisch ungünstig wird ein hohes Grading bezeichnet [16].

Tabelle 1: Grading [16]

Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
gering	G1	gut differenziert
mäßig	G2	mäßig differenziert
hoch	G3	schlecht differenziert

4.3. Ki-67-Proliferationsindex

Der Ki-67 ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität, der den Anteil an teilungsaktiven Zellen im Tumorgewebe zeigt. Die Karzinome werden in solche mit geringer ($\leq 10\%$), intermediärer ($>10\%$ und $<25\%$) und hoher ($\geq 25\%$) Proliferationsaktivität unterschieden. Die Einbeziehung von Ki-67 in die konventionellen Prognosefaktoren (Alter, pT, pN, Grad, ER, PR, HER2) hilft bei der Prognoseabschätzung von Frauen mit histologisch gesichertem ER/PR-positivem und HER2-negativem invasivem Mammakarzinom und bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Von einem erhöhten Risiko kann ausgegangen werden bei einer Ki-67-Positivität $\geq 25\%$ [16].

4.4. Hormonrezeptorstatus

Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie bestimmt werden. Bei der immunhistochemischen Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sind jeweils der prozentuale Anteil der positiven Tumorzellkerne und die mittlere Intensität der Färbung anzugeben. Mindestens 1% positive Tumorzellkerne sind für die Einstufung als ER- oder PR-positiv erforderlich [16].

Folgende Unterteilung wird empfohlen [16]:

- ER-/PR-positiv: $\geq 10\%$ positive Tumorzellen
- ER-/PR-gering positiv: 1%-9% positive Tumorzellen
- ER-/PR-negativ: $<1\%$ positive Tumorzellen.

Zusätzlich können Scores unter Berücksichtigung des Prozentsatzes positiver Zellen und der Intensität der Färbung angegeben werden: Der Allred-Score (AS) oder der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner. Tabelle 2 zeigt deren Berechnungsgrundlagen [16].

Tabelle 2: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung [16]

Prozentsatz positiver Zellkerne (PP)		Färbeintensität (FI)		Score
Immunreaktiver Score (IRS)				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	PP x FI=IRS (0-12 Punkte)
<10 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Farbreaktion	1 Punkt	
10 -50 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Farbreaktion	2 Punkte	
51-80 % positive Kerne	3 Punkte	starke Farbreaktion	3 Punkte	
>80 % positive Kerne	4 Punkte			
Allred-Score (AS)				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	PP + FI= AS (0-8 Punkte)
<1% positive Kerne	1 Punkt	schwache Farbreaktion	1 Punkt	
1-10 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Farbreaktion	2 Punkte	
11-33 % positive Kerne	3 Punkte	starke Farbreaktion	3 Punkte	
34-66 % positive Kerne	4 Punkte			
>66 % positive Kerne	5 Punkte			

4.5. HER2-Status

Gemäß den aktuellen Empfehlungen soll der HER2-Status bei invasivem Mammakarzinom bereits an der Stanzbiopsie bestimmt werden. HER2-positivität ist definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression des Proteins mit einem Score von 3+ oder eine Genamplifikation, vorzugsweise nachgewiesen durch In-situ-Hybridisierung (ISH) [16].

4.6. Tumorbiologie

Nach aktuellen S-3-Leitlinien werden Tumoren anhand der immunhistochemischen Eigenschaften wie folgt klassifiziert [16]:

- Luminal A: ER- und/oder PR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 niedrig
- Luminal B:
 - HER2-negativ: ER- und/oder PR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 hoch
 - HER2-positiv: ER- und/oder PR-positiv und HER2-positiv und Ki-67 hoch oder niedrig
- HER2-positiv: ER- und PR-negativ und HER2-positiv
- Triple-negativ: ER-, PR- und HER2-negativ.

Diese Stratifizierung von Mammakarzinomen eignet sich als biologisches Modell für therapeutische Strategien. Entsprechend richteten sich die letzten St.Gallen Konsensusempfehlungen an diesem biologischen Modell: Bei Tumoren des Luminal A-Typs wird eine alleinige endokrine Therapie als ausreichend gehalten, während bei den anderen Subtypen in den meisten Fällen eine Chemotherapie empfohlen wird, die bei HER2-positiver Erkrankung durch eine Anti-HER2-Therapie ergänzt wird [16].

5. TNM-Klassifikation

5.1. TNM: Klinische Klassifikation

Tabelle 3: T-Primärtumor [16]

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf 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	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Tabelle 4: N-Regionäre Lymphknoten [16]

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

Tabelle 5: M-Fernmetastasen [16]

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

5.2. pTNM: Pathologische TNM - Klassifikation

Im Rahmen der pathologischen T-Klassifikation ist eine histologische Untersuchung des Primärtumors erforderlich. Dabei entsprechen die pT-Kategorien den T-Kategorien. Bei der pT-Klassifikation erfolgt die Messung der Tumorgöße auf Basis der invasiven Komponente. Im Rahmen der pN-Klassifikation sind eine Resektion sowie eine histologische Untersuchung der regionären Lymphknoten erforderlich [16].

Tabelle 6: pN-Regionäre Lymphknoten [16]

pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1a	1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2mm
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastase(n) in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Bei pM1 ist das Vorliegen von Fernmetastasen mikroskopisch nachgewiesen. Die Kategorie pM1 kann in der gleichen Weise wie die Kategorie M1 weiter spezifiziert werden (z. B. pM1(PUL) für mikroskopisch gesicherte Metastasen in der Lunge) [16].

5.3. ypTNM

Nach neoadjuvanter Therapie wird die ypTNM-Klassifikation verwendet [16].

6. Stadien-Mammatumoren

Tabelle 7: UICC-Stadieneinteilung des Mammakarzinoms [16]

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

7. Diagnostik

In Deutschland wird im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms jährlich eine klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation) der Brust und der lokalen Lymphknoten bei allen Frauen ab dem 30. Lebensjahr angeboten. Zusätzlich wird ein Mammographie-Screening im Alter zwischen 50 und 75 Jahren für asymptomatische Frauen empfohlen [16].

Bei auffälligen klinischen Mammabefunden stehen weitere nichtinvasive und invasive diagnostische Methoden zur Verfügung [16]:

- die Mammasonographie
- die Mammographie
- die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe,
- die interventionellen Methoden wie Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie,
- die Galaktographie,
- die Feinnadelpunktion nur in speziellen Einzelfällen (z.B. Lymphknotenpunktion Axilla).

Die histologische Abklärung wird minimalinvasiv mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie durchgeführt. Dabei werden die für die Therapieplanung erforderlichen prätherapeutischen, tumorbiologischen Faktoren (Tumortyp, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2, Ki-67 etc.) erhoben. Das bildgebende Staging nach der Diagnosestellung umfasst Lunge, Leber und Skelett. Nur bei Frauen mit hohem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder aggressiver Tumorbiologie (z.B.: HER2+, triple-negativ), klinischen Zeichen, Symptomen und geplanter systemischer Chemo-/Antikörpertherapie sollte ein Ganzkörperstaging durchgeführt werden. Das Ganzkörperstaging wird mittels CT-Thorax/Abdomen und Skelettszintigraphie durchgeführt [16].

8. Therapieoptionen

8.1. Operative Therapie

8.1.1. Chirurgische Tumorresektion

Ziel der chirurgischen Therapie und Voraussetzung für ein geringes Lokalrezidivrisiko ist die vollständige Entfernung des Primärtumors mit tumorfreien Resektionsgrenzen (R0). In diesem Zusammenhang ist die brusterhaltende Therapie (BET) mit anschließender Bestrahlung der gesamten Brust im Hinblick auf das Überleben der alleinigen Mastektomie gleichwertig. Von einer brusterhaltenden Therapie wird abgeraten bei unvollständiger Tumorentfernung (auch nach Nachresektion), bei inflammatorischem Mammakarzinom, bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie und auf Wunsch der aufgeklärten Patientin. Liegt ein

multizentrisches Karzinom vor, kann bei tumorfreien Schnitträndern im Einzelfall eine brusterhaltende Therapie erwogen werden. Die modifiziert radikale Mastektomie (operative Entfernung des gesamten Brustdrüsengewebes, der Haut mit dem Mamillen-Areola-Komplex und der Pektoralisfaszie) wurde in den letzten Jahren zunehmend durch die hautsparende Mastektomie (skin-sparing mastectomy SSM) mit und ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) ersetzt. Dass diese Techniken nicht zu einer erhöhten Lokalrezidivrate im Vergleich zur modifizierten radikalen Mastektomie führen, bestätigen zahlreiche Kohortenstudien bzw. Metaanalysen. Voraussetzung ist eine adäquate leitliniengerechte adjuvante Therapie und bei MAK ein areolaferner Tumor sowie histologisch tumorfreies retroareoläres Gewebe. Eine plastische Brustrekonstruktion kann je nach individueller Situation und Wunsch der Patientin sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Jede Patientin, bei der eine Mastektomie durchgeführt wird, sollte über die Möglichkeit bzw. den Verzicht auf rekonstruktive Maßnahmen beraten werden. Zur Rekonstruktion der Brust stehen Implantate, Eigengewebe oder eine Kombination aus beidem zur Verfügung [16].

8.1.2. Operative Therapie der Axilla

Das axilläre Staging kann als Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) oder als axilläre Dissektion erfolgen. Wenn die Lymphknoten palpatorisch und sonographisch unauffällig sind, wird der axilläre Nodalstatus mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung überprüft. Dies hat das Ziel, die Radikalität der Operation in der Axilla zu verringern und die Kurz- und Langzeitmorbidity im Schulter- und Armbereich zu reduzieren. Die SLNB bietet eine sichere lokale Kontrolle, da die Rate axillärer Rezidive unter 1% liegt. Bei Patientinnen, bei denen ausschließlich Mikrometastasen festgestellt werden, wird empfohlen, auf eine gezielte Therapie der Lymphabflussgebiete wie Operation oder Radiotherapie zu verzichten. Auch bei Patientinnen mit pT1-pT2/cN0-Tumoren, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Bestrahlung über tangentielle Gegenfelder (Tangentialbestrahlung) erhalten und einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten festgestellt werden, sollte auf eine Axilladissektion verzichtet werden. Wenn eine primär systemische Therapie (PST) geplant ist und der Lymphknotenstatus prätherapeutisch palpatorisch und sonographisch negativ ist, sollte nach der PST ein Sentinel-Node-Verfahren durchgeführt werden [16].

8.2. Chemotherapie

8.2.1. Adjuvante Chemotherapie

Das Ziel einer adjuvanten Chemotherapie ist das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko zu senken. Sie sollte durchgeführt werden bei [16]:

- Luminal B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
- Triple-negativen Tumoren
- HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki-67 hoch)

In der adjuvanten Chemotherapie wird eine Kombination aus einem Taxan und einem Anthrazyklin empfohlen. Bei Patientinnen mit einem mittleren klinischen Risiko (< 3 befallene Lymphknoten) können 6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) eine Alternative darstellen. Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Karzinom die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate) und werden in Kombination mit Taxanen eingesetzt. Allerdings ist der Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nicht abschließend geklärt. Außerdem ist die Toxizität höher, was bei der Therapieplanung berücksichtigt werden muss [16].

8.2.2. Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie gilt als Standardtherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes. Nach aktuellen S3-Leitlinien wird bei Patientinnen, bei denen anhand der Tumorcharakteristika aus der Stanzbiopsie und der klinischen Parameter eine Chemotherapie indiziert ist, die neoadjuvante Applikation bevorzugt, weil diese zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen kann, Informationen über das Ansprechen des Tumors liefert und postneoadjuvante Konzepte ermöglicht, falls eine pCR nicht erreicht wurde. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig [16].

8.3. Radiotherapie

Die postoperative Bestrahlung ist die wichtigste und effektivste Maßnahme zur Senkung des intramammären Rezidivrisikos. Eine Bestrahlung der betroffenen Brust soll nach brusterhaltender Operation bei invasivem Karzinom erfolgen. Die Strahlentherapie der Brust sollte hypofraktioniert (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen über ca. 3-5 Wochen) oder kann konventionell fraktioniert (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen über ca. 5-6 Wochen) erfolgen. Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust. Ein signifikanter Überlebensvorteil wird dadurch nicht erreicht. Die Boost-Bestrahlung sollte bei allen Patientinnen ≤ 50 Jahre durchgeführt werden. Bei Patientinnen > 50 Jahre wird sie bei erhöhtem lokalem Rezidivrisiko (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, $> T1$) empfohlen [16].

In folgenden Situationen ist eine Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie indiziert [16]:

- pT4
- pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre)
- bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten
- bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 $> 30\%$, $> 25\%$ der entfernten Lymphknoten tumorbefallen, Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisierung oder Tumorgröße $> 2\text{cm}$, oder ER negativ)
- R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion.

Eine zusätzliche Lymphabflussbestrahlung wird bei nodal-positiven Mammakarzinomen abhängig von der individuellen Risikosituation der Patientin entsprechend der Lokalisation der befallenen Lymphknoten empfohlen [16].

8.4. Endokrine Therapie

Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40 % und die Wahrscheinlichkeit zu versterben um relativ ca. 30 %, unabhängig vom Alter der Patientin, vom Tumorstadium und von der Vorbehandlung. Deshalb wird bei

Patientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven invasiven Tumoren eine endokrine Therapie durchgeführt. Vor Beginn einer antihormonellen Therapie soll eine Chemotherapie abgeschlossen sein. Sie kann jedoch parallel zu einer adjuvanten Strahlentherapie durchgeführt werden. Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen in einer Dosierung von 20 mg pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren durchgeführt werden. Die Behandlung soll je nach Rezidivrisiko über einen Zeitraum von 5-10 Jahren oder bis zum Rezidiv erfolgen. Bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation sollte eine Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Wenn ein Aromatasehemmer eingesetzt wird, ist eine Ovarialsuppression bei prämenopausalen Patientinnen obligatorisch. Wenn die Patientin nach 5 Jahren Tamoxifen postmenopausal geworden ist und ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweist, wird in Übereinstimmung mit der Studie MA.17 die Verabreichung von Letrozol für weitere 5 Jahre empfohlen. Bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonempfindlichen Tumoren hat sich der Einsatz von Aromatasehemmern als Erstlinientherapie, als sequentielle Therapie („switch“) nach einer verkürzten Tamoxifenbehandlung von 2-3 Jahren und einer Gesamtbehandlungsdauer von 5 Jahren sowie als verlängerte adjuvante Therapie mit Aromatasehemmern nach 5 Jahren Tamoxifen bewährt [16].

8.5. Antikörpertherapie

Wie in den Deutschen S3-Leitlinien dargelegt [16], zeigen mehrere Studien, unabhängig voneinander, dass die adjuvante Therapie mit Trastuzumab in Sequenz oder in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie die Rezidivrate von HER2-überexprimierenden Tumoren konsistent um relativ 45 % bis 50 % und die Sterblichkeit um etwa 30 % senkt. Aus diesem Grund ist die (neo-)adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm mit einem Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab grundsätzlich indiziert. Auch bei kleineren Tumoren (Durchmesser < 1 cm) und pN0 mit HER2-Überexpression sollte nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Diskussion mit der Patientin eine Chemotherapie und damit Trastuzumab durchgeführt werden, wenn das Metastasierungsrisiko in den ersten 10 Jahren über 10% liegt. Die Verabreichung von Trastuzumab soll über einen Zeitraum von insgesamt einem Jahr erfolgen. Voraussetzung für eine Antikörpertherapie ist eine immunhistochemisch nachgewiesene Überexpression des Proteins mit einem Score von 3+ oder eine

vorzugsweise durch In-situ-Hybridisierung (ISH) nachgewiesene Genamplifikation sowie eine adäquate Herzfunktion. Insbesondere nach Anthrazyklinen kann es in bis zu 4,1% der Fälle zu einer klinisch relevanten Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) kommen. Während der Behandlung ist ein Monitoring der linksventrikulären Auswurfraction obligat [16].

8.6. Bisphosphonat- und RANK-Ligand-Antikörper-Therapie

Die Behandlung mit Bisphosphonaten und Denosumab kann das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen (SREs) bei Knochenmetastasen verzögern oder verhindern. In Studien konnte eine zahlenmäßig geringe, aber statistisch signifikante Reduktion von SREs durch die Gabe von Denosumab im Vergleich zu Zoledronat gezeigt werden. Für andere Outcomeparameter (z. B. Schmerz, Lebensqualität, Rückenmarkskompression, Mortalität, Kieferosteonekrose) gibt es keine Evidenz für einen Unterschied. Daten, die Denosumab mit anderen Bisphosphonaten vergleichen, liegen nicht vor. Die Behandlung mit Zoledronat sollte über 2 Jahre durchgeführt werden: Im ersten Jahr alle 4 Wochen, im zweiten Jahr alle 12 Wochen. Die Denosumabtherapie soll mit 120 mg s.c./Monat in Kombination mit täglich mindestens 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D oral erfolgen [16]. Vor Beginn einer adjuvanten osteoprotektiven Therapie mit Zoledronat oder Denosumab sollte eine zahnärztliche Vorstellung erfolgen. Ziel ist die Prophylaxe vor und die Prävention unter und nach Bisphosphonattherapie sowie die Früherkennung von Kieferosteonekrosen [17].

9. Mammakarzinom und Fertilität

9.1. Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Nach einer Brustkrebserkrankung soll von einer Schwangerschaft nicht abgeraten werden. Dies gilt unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Das Risiko für ein Rezidiv hängt von der Biologie und dem Stadium der Erkrankung ab und korreliert nicht mit dem Zeitpunkt des Eintretens einer Schwangerschaft. Bei Kinderwunsch vor Abschluss einer empfohlenen endokrinen Therapie kann eine Therapiepause von maximal 2 Jahren erfolgen. Nach Erfüllung des Kinderwunsches soll die Therapie wieder aufgenommen und je nach Rezidivrisiko über 5-10 Jahre fortgesetzt werden. Reproduktionsmedizinische Verfahren können eingesetzt werden, wobei die

Erfolgsaussichten auf eine intakte Schwangerschaft bzw. auf ein Kind bei Verwendung von autologen Eizellen geringer sind als bei Nicht-Karzinompatientinnen [16].

9.2. Mammakarzinom während der Schwangerschaft

Brustkrebs in der Schwangerschaft ist nicht mit einer schlechteren Prognose verbunden, wenn die Behandlung so früh wie möglich entsprechend dem Stadium und der Tumorbilogie erfolgt. Eine Operation, einschließlich des Sentinel-Verfahrens, kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt werden. Eine Chemotherapie kann ab Beginn des 2. Trimenon verabreicht werden. Die Datenlage für Anthrazykline einschließlich Cyclophosphamid ist besser als für Taxane. Beide Standardtherapien können während der Schwangerschaft gegeben werden. Aufgrund des erhöhten Übergangs von Platinsalzen über die Plazenta ist hier besondere Vorsicht geboten. Die Datenlage ist diesbezüglich weniger umfassend. Eine Anti-HER2-Therapie sollte während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden, da unter dieser Therapie die Entwicklung eines Oligo-Anhydramnions mit fatalem Ausgang beschrieben wurde. Auch eine endokrine Therapie ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Eine Strahlentherapie sollte nur in Ausnahmefällen und dann auch nur im 1. Trimenon und zu Beginn des 2. Trimenons durchgeführt werden [16].

9.3. Fertilitätserhalt

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die potentiell toxischen Auswirkungen der geplanten Chemotherapie auf die Eierstöcke sowie über die Möglichkeiten des Fertilitätserhalts aufgeklärt werden. Eine ausführliche Beratung erfolgt bei grundsätzlichem Interesse der Patientin in einem spezialisierten reproduktionsmedizinischen Zentrum. Die folgenden fertilitätsprotektiven Behandlungsoptionen werden dort ausführlich diskutiert [18]:

- Medikamentöse Gonadenprotektion durch GnRH-Analoga während der Chemotherapie,
- Kryokonservierung von Ovarialgewebe mit der Möglichkeit der Transplantation nach abgeschlossener Behandlung zur Wiederherstellung der Fertilität,
- Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen nach hormoneller Stimulationsbehandlung der Eierstöcke und Eizellentnahme durch ultraschallgesteuerte vaginale Punktion in Narkose.

Bei der Aufklärung sind wichtige Aspekte der Behandlung, wie z. B. Erfolgsrate, Kosten und Zeitaufwand für die Patientin sowie die Risiken einer ovariellen Stimulationsbehandlung bei hormonabhängigen Tumoren zu berücksichtigen [18].

10. Ziele dieser Doktorarbeit

10.1. Primäres Ziel

Beschreibung und Vergleich des onkologischen Outcomes in Bezug auf die Tumorbiologie, das Tumorstadium und die Art der Therapie bei Frauen, die vor dem 40. Geburtstag an einem Mammakarzinom erkrankt sind.

10.2. Sekundäre Ziele

1. Beschreibung der klinischen Patientinnencharakteristika bei der Diagnosestellung (Alter, BMI, Menopausenstatus, Parität, Blutparameter etc.).
2. Beschreibung der Tumorbiologie und des Tumorstadiums bei der Diagnosestellung (Tumorstadium, Histopathologie, Grading, Hormonrezeptorstatus etc.).
3. Beschreibung der Therapie in Bezug auf die Tumorbiologie und das Tumorstadium.
4. Evaluation der Resttumorgröße nach einer neoadjuvanten Chemotherapie.
5. Beurteilung der Komplikationen und unerwünschten Nebenwirkungen in Bezug auf die Art der Therapie.
6. Beschreibung von Fertilität, Schwangerschaftsverlauf und Komplikationen während der Schwangerschaft und Stillzeit bei Z.n. Mammakarzinom.

11. Studiendesign und Methoden

11.1. Studiendesign

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive, komparative Kohortenstudie.

11.2. Patientinnenkollektiv

Die Patientinnen mit primärem Mammakarzinom wurden in der Krankenhaus-Datenbank der Universitätsklinik für Gynäkologie im Pius Hospital Oldenburg mit der Abfrage ICD-10 C50 unter allen Datensätzen, die im Zeitraum vom 01.01.2010 - 31.12.2019 angelegt wurden, identifiziert. Danach wurde die Anzahl von 2698 Ergebnissen auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft. Zu den Ausschlusskriterien zählte das Alter über 39 Jahren (n = 2602), Mammakarzinom in der Vorgeschichte (n=3), nicht invasives Mammakarzinom (n=4) und das Vorliegen einer Nicht-Einwilligung für die Verwendung der Daten (n=1). Somit ergab sich eine Kohorte von 88 Patientinnen, davon hatten 2 Frauen ein invasives Mammakarzinom beidseits bei der Erstdiagnose. Zum Schluss erfolgte die Aufteilung der Fälle aufgrund von Tumorbiologie in 7 verschiedene Gruppen (siehe Abbildung 2).

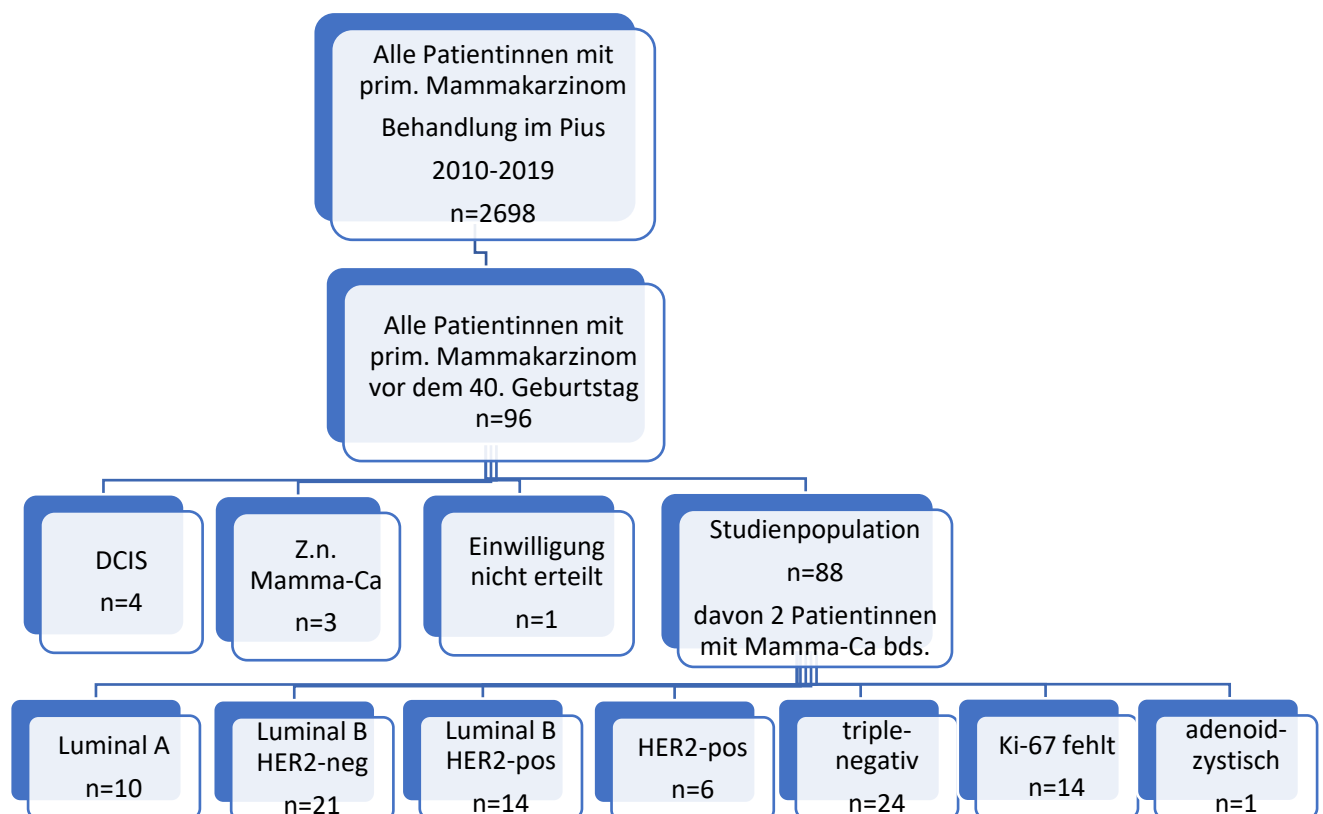


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Patientinnenrekrutierung

11.3. Statistische Auswertung

Die Variablen wurden mithilfe der Statistik- und Analysesoftware SPSS (IBM, Version 29) analysiert. Dabei bezog sich ein Teil der Berechnungen (klinische Patientinnencharakteristika, Therapiearten, Adverse Events der Chemo- und Radiotherapie, Überlebenszeitanalysen) auf die Gesamtpopulation von n=88 Studienteilnehmer. Alle anderen Analysen basierten auf Datensätzen aller in die Studie eingeschlossenen Tumoren (n=90). Für quantitative (numerische) Variablen wurden Lage- und Streuungsmaße (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range) verwendet. Kategoriale (qualitative) Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozentwerte dargestellt. Die 3- und 5-Jahre-Rezidivfreie- und Gesamtüberlebensraten wurden in einer Kurve nach Kaplan-Meier dargestellt. Mithilfe von Log-Rank-Test wurden die Gruppenvergleiche in der Überlebenszeitanalyse berechnet. Als signifikant wurde ein p-Wert von $<0,05$ gewertet. Die Tabellen wurden mit Microsoft Word (Version 2019, Microsoft Corporation, WA, USA) erstellt. Die Prozentangaben in den einzelnen Tabellen ergaben sich entsprechend Auf- bzw. Abrundungen. Einige Tabellen wurden zum besseren Verständnis mit zwei Dezimalstellen ausgegeben. Aufgrund der möglichen Verzerrung der Prognoseeinschätzung haben wir uns entschieden, jeweils nur die Tumorseite mit dem prognostisch ungünstigeren Outcome in die Kaplan-Meier-Analyse einzubeziehen.

11.4. Ethik

Die Begutachtung der Studie durch die Medizinische Ethikkommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg sowie die Ergänzung eines telefonischen Follow-up wurde mit einem positiven Votum abgeschlossen (Aktenzeichen 2021-034 vom 18.02.2021 und 25.07.2022).

12. Ergebnisse

12.1. Charakteristika der Studienpopulation

In der Tabelle 8 wird die Altersverteilung dargestellt. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms 23 Jahre und die älteste 39 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 34,9 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 3,70$. Der Altersmedian lag bei 36 Jahren.

Tabelle 8: Altersverteilung

Altersverteilung					
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter bei Erstdiagnose in Jahren	34,9	36	3,70	23	39

Zur besseren Veranschaulichung der Altersstruktur wurden die Patientinnen in einzelne Altersklassen aufgeteilt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Altersklassen

Altersklassen in Jahren	Häufigkeit	Prozent
18-24	1	1,1%
25-29	8	9,1%
30-34	25	28,4%
35-39	54	61,4%
Gesamt	88	100,0%

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aufgrund von Körpergröße und Körpergewicht berechnet und nach der Kategorisierung der World-Health-Organisation (WHO) eingeteilt: Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²), Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²), Übergewicht (BMI 25,0 – 29,9 kg/m²) und Adipositas (BMI ≥ 30,0 kg/m²) [19]. In der Studienpopulation waren 2,3% (n=2) der Frauen untergewichtig, 56,8% (n=50) normalgewichtig und 29,5% (n=26) übergewichtig. Bei 11,4% (n=10) der Frauen lag eine Adipositas vor. Der BMI betrug im Mittel 24,9 kg/m² (SD ±5,01 kg/m²) und lag somit im normalgewichtigen Bereich (siehe Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10: Körpergröße und Körpergewicht

Gewicht, Größe, BMI					
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Gewicht in kg	70,87	68	14,10	49	136
Größe in cm	168,75	168	6,16	158	188
BMI in kg/m ²	24,89	24	5,01	18	54

Tabelle 11: WHO-Gewichts-Kategorien

WHO-Kategorien	Häufigkeit	Prozent
Untergewicht	2	2,3%
Normalgewicht	50	56,8%
Übergewicht	26	29,5%
Adipositas Gr. I	8	9,1%
Adipositas Gr. II	1	1,1%
Adipositas Gr. III	1	1,1%
Gesamt	88	100,0%

Die Untersuchungen der metabolischen Parameter wie Nüchternblutzucker, Triglyceride, HDL und LDL ergaben Mittelwerte im Normbereich. Alleinig der Cholesterin-Mittelwert lag mit 192 mg/dl leicht über der oberen Normgrenze (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Metabolische Laborparameter

Metabolische Laborparameter					
mg/dl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Nüchternblutzucker	92	12	59	121	88
Triglyceride	95	44	35	266	88
HDL	67	17	35	106	88
LDL	104	40	30	263	88
Cholesterin	192	40	133	350	88

Hinsichtlich der Blutdruckwerte zeigten 93,2% (n=82) der Patientinnen normotone Werte, bei 6,8% (n=6) lag eine Hypertonie vor (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Blutdruck

Blutdruck			
		Anzahl	Prozent
Blutdruck (mmHg)	<140/90	82	93,2%
	≥140/90	6	6,8%
	Gesamt	88	100,0%

Alle Patientinnen waren prämenopausal zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bezüglich vorheriger Schwangerschaften und Geburten waren 68,2% (n=60) der Frauen zuvor schwanger: 23,9% (n=21) I-Gravida, 29,5% (n=26) II-Gravida, 8% (n=7) III-Gravida und 6,8% (n=6) IV-Gravida. Davon hatten 28,4% (n=25) Patientinnen ein Kind, 26,1% (n=23) zwei Kinder, 4,5% (n=4) drei Kinder und 3,4% (n=3) vier Kinder

geboren. Ein oder mehrere Aborte erlitten 12,5% (n=11) der Frauen, eine EUG und eine Interruptio hatten jeweils 1,1% (n=1) der Frauen in der Vergangenheit (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Fertilität vor Erkrankung

Fertilität vor Erkrankung			
		Anzahl	Prozent
Prämenopausal	ja	88	100,0%
	nein	0	0,0%
Gravidität	0	28	31,8%
	1	21	23,9%
	2	26	29,5%
	3	7	8,0%
	4	6	6,8%
Parität	0	33	37,5%
	1	25	28,4%
	2	23	26,1%
	3	4	4,5%
	4	3	3,4%
Abort	0	77	87,5%
	1	8	9,1%
	2	1	1,1%
	3	2	2,3%
Interruptio	0	87	98,9%
	1	1	1,1%
EUG	0	87	98,9%
	1	1	1,1%

Von 88 Patientinnen zeigten 43,2 % (n=38) eine positive Familienanamnese, davon hatten 36,4% (n=32) einen Verwandten, 4,5% (n=4) zwei Verwandte und 2,3% (n=2) der Frauen drei Verwandte mit Mammakarzinom in der Vorgeschichte. Eine Patientin wurde adoptiert und konnte keine Angaben diesbezüglich machen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Familienanamnese

Brustkrebs in der Familie		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	38	43,2%
Nein	49	55,7%
Unbekannt	1	1,1%
Gesamt	88	100,0%
1 Verwandte mit Mamma-Ca	32	36,4%
2 Verwandte mit Mamma-Ca	4	4,5%
3 Verwandte mit Mamma-Ca	2	2,3%
Mutter	17	19,3%
Oma	11	12,5%
Tante	16	18,2%
Cousine	1	1,1%
Vater	1	1,1%

Eine Indikation zur genetischen Untersuchung wurde gestellt, wenn die Einschlusskriterien des "Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs" [20] erfüllt waren und eine genetische Beratung mit ausreichender Bedenkzeit stattfand. Eine pathogene BRCA-Variante konnte bei 10,2% (n=9) Patientinnen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: BRCA-Mutation

BRCA-Mutation			
		Anzahl	Prozent
Vorhandensein einer BRCA-Mutation	Ja	9	10,23%
	Nein	12	13,63%
	Unbekannt	67	76,14%
	Gesamt	88	100,00%

Die linke und die rechte Brust waren gleichmäßig mit 48,9% (n=43) betroffen. Bei zwei Patientinnen (2,3%) waren beide Brüste zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erkrankt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Erkrankte Brustseite

Erkrankte Brustseite		
	Anzahl	Prozent
Links	43	48,86%
Rechts	43	48,86%
Beidseits	2	2,28%
Gesamt	88	100,00%

12.2. Tumorcharakteristika

Fast die Hälfte der Patientinnen (48,9%; n=43) wies bei der Erstdiagnose das Tumorstadium I (IA+IB) auf, weitere 35,2% (n=31) das Tumorstadium II (IIA+IIB), gefolgt von 12,5% (n=11) im Stadium III (IIIA+IIIB+IIIC) und 3,4% (n=3) im Stadium IV (siehe Tabelle 18). Die beiden Patientinnen, bei denen ein beidseitiges Mammakarzinom diagnostiziert wurde, wurden gemäß der TNM-Klassifikation wie folgt eingestuft: Die erste Patientin wurde in das Tumorstadium IIA beidseitig klassifiziert (rechts: pT1b(is)(ms), pN1(1/4)(sn)(i-), cM0; links: pT1a(is)(m), pN1 (2/3)(sn)(i-), cM0) und die zweite Patientin in das Tumorstadium IIB beidseitig (rechts: cT2, pN0(sn)(i-) M0; links: cT3, pN0(sn)(i-), cM0) klassifiziert.

Tabelle 18: Tumorstadium

Tumorstadium		
	Anzahl	Prozent
IA	40	45,5%
IB	3	3,4%
IIA	19	21,6%
IIB	12	13,6%
IIIA	9	10,2%
IIIB	0	0,0%
IIIC	2	2,3%
IV	3	3,4%
Gesamt	88	100,0%

Tabelle 19 gibt eine Übersicht hinsichtlich der TNM-Klassifikation bei der Erstdiagnose. Bei der adjuvanten Behandlung wurde die postoperative histologische Tumorgroße erhoben. Bei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Operation erhielten, wurden die Ultraschall- und MRT-Befunde vor der Chemotherapie berücksichtigt.

Tabelle 19: TNM-Klassifikation bei der Erstdiagnose

TNM-Klassifikation			
		Anzahl	Prozent
Tumorgröße	T1a	2	2,2%
	T1b	11	12,2%
	T1c	43	47,8%
	T2	31	34,5%
	T3	3	3,3%
	T4	0	0,0%
	Gesamt	90	100,0%
Knotenbefall	N0	56	62,2%
	N1	23	25,6%
	N2	7	7,8%
	N3	4	4,4%
	Gesamt	90	100,0%
Fernmetastasen	M0	87	96,7%
	M1	3	3,3%
	Gesamt	90	100,0%
Lymphgefäßinvasion	L0	51	56,7%
	L1	25	27,8%
	unbekannt	14	15,5%
	Gesamt	90	100,0%
Gefäßinvasion	V0	73	81,2%
	V1	3	3,3%
	unbekannt	14	15,5%
	Gesamt	90	100,0%

In dieser Kohorte war die häufigste Tumorgröße mit 47,8% (n=43) in der T1c-Gruppe vertreten, gefolgt von T2-Gruppe mit 34,5% (n=31), T1b-Gruppe mit 12,2% (n=11) und T3-Gruppe mit 3,3% (n=3). Die geringste Anzahl mit 2,2% (n=2) fand sich in der T1a-Kategorie. Keine Patientin hatte einen T4-Tumor. Hinsichtlich der Lymphknotenmetastasierung zeigte sich bei der Mehrheit der Fälle 62,2% (n=56) kein Lymphknotenbefall, weitere 25,6% (n=23) wurden als N1, 7,8% (n=7) als N2 und 4,4% (n=4) der Fälle als N3 klassifiziert. Eine Fernmetastasierung war bei 3,3% (n=3) der Tumoren bei der Erstdiagnose vorhanden. Eine Invasion der Lymphgefäße trat bei 27,8% (n=25) der Tumore auf, mit fehlender Dokumentation bei 15,5% (n=14) der Tumoren. Eine Veneninvasion war nur bei 3,3% (n=3) vorhanden, wobei die Angabe auch hier bei 15,5% (n=14) der Fälle fehlte.

Bei 67 Frauen, die eine adjuvante Therapie erhielten, ergab die postoperative histologische Untersuchung der Tumorgöße einen Mittelwert von 17,94 mm mit einer Standardabweichung von $\pm 9,96$. Der kleinste Tumor maß 3 mm und der größte Tumor 68 mm (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Postoperative histologische Tumorgöße bei adjuvanter Therapie

Postoperative histologische Tumorgöße bei adjuvanter Therapie					
	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Stand.-Abweichung
mm	67	3	68	17,94	9,96

Tabelle 21 zeigt die TNM-Klassifikation nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. In dieser Gruppe waren 21 Frauen, davon 2 mit beidseitigem Mammakarzinom. Die häufigsten Indikationen für eine NACT waren ein triple-negatives (n=10) oder ein HER2-positives (n=5) Karzinom.

Tabelle 21: TNM-Klassifikation nach neoadjuvanter Chemotherapie

TNM-Klassifikation nach neoadjuvanter Chemotherapie			
		Anzahl	Prozent
Histologische Tumorgöße nach neoadjuvanter Chemotherapie	ypT1a	5	22,7%
	ypT1b	3	13,7%
	ypT1c	2	9,1%
	ypT2	0	0,0%
	ypT3	0	0,0%
	ypT4	0	0,0%
	ypT0	12	54,5%
	Gesamt	22	100,0%
Histologischer Lymphknotenbefall nach neoadjuvanter Chemotherapie	ypN0	9	75,0%
	ypN1	3	25,0%
	Gesamt	12	100,0%

Bei 54,5% (n=12) der Fälle konnte ein Resttumor histologisch nicht mehr nachgewiesen werden, bei den weiteren 45,5% (n=10) betrug der Mittelwert 6,6 mm mit einer Standardabweichung von $\pm 5,4$ (siehe Tabelle 22). Eine Patientin verstarb unter neoadjuvanter Chemotherapie aufgrund von rascher Fortschreitung der Erkrankung mit Bildung von zerebralen Metastasen, sodass keine Operation stattfand.

Tabelle 22: Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie

Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie						
		Anzahl		Prozent		
Vorhandensein eines Resttumors	Ja	10		45,5%		
	Nein	12		54,5%		
	Gesamt	22		100,0%		
Resttumorgröße nach neoadjuvanter Chemotherapie (mm)		Anzahl	Mittelwert	Std-abweichung	Minimum	Maximum
		10	6,6	5,4	0,3	17

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 11,1% (n=10) der Fälle ein Luminal A Tumor vor, bei weiteren 23,3% (n=21) ein Luminal B HER2-negativ Tumor und 15,6% (n=14) ein Luminal B HER2-positiv Tumor. Am häufigsten war der triple-negative-Subtyp mit 26,7% (n=24) vertreten. Die HER2-positive-Gruppe hatte dagegen die niedrigste Anzahl mit 6,7% (n=6). Von 2 Patientinnen mit beidseitigem Mammakarzinom hatte eine Frau ein triple-negatives Karzinom auf der rechten und ein HER2-positives Karzinom auf der linken Seite. Bei der anderen Patientin war die rechte Brust mit einem Luminal B HER2-positivem und die linke mit einem Luminal B HER2-negativem Tumor befallen. Bei 14 Tumoren konnte bei fehlendem Ki-67-Wert keine Differenzierung zwischen Luminal A und Luminal B HER2-negativ erfolgen. Das adenoid-zystische Karzinom stellt nach St. Gallen-Kategorisierung einen speziellen histologischen Typ mit niedrigem malignem Potential dar [21] (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Tumorbiologie

Tumorbiologie		
	Anzahl	Prozent
Luminal A	10	11,1%
Luminal B HER2-negativ	21	23,3%
Luminal B HER2-positiv	14	15,6%
HER2-positiv	6	6,7%
triple-negativ	24	26,7%
Ki-67 nicht bestimmt	14	15,6%
Adenoid-zystisches Karzinom	1	1,1%
Gesamt	90	100,0%

Die große Mehrheit der Karzinome wies mit 96,7% (n=87) einen "nicht-spezifischen Typ (NST)", ehemals invasiv-duktalem Tumortyp auf. Weitere histologische Tumortypen kamen nur vereinzelt vor (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Tumorphistologie

Tumorphistologie		
	Anzahl	Prozent
NST	61	67,8%
invasiv-duktral	26	28,9%
invasiv-lobulär	1	1,1%
invasiv-muzinös	1	1,1%
adenoid-zystisch	1	1,1%
Gesamt	90	100,0%

Tabelle 25 gibt eine Übersicht hinsichtlich des Tumorgradings. Bei den meisten Tumoren (64,5% / n=58) wurde ein G3-Grading klassifiziert, bei 32,2% (n=29) ein G2-Grading und bei 2,2 % (n=2) ein G1-Grading. Ein Grading adenoid-zystischer Karzinome der Brust ist nicht etabliert. Wie oben bereits erwähnt, handelt es sich um einen niedrig malignen Tumor [21].

Tabelle 25: Tumorgrading

Tumorgrading		
	Anzahl	Prozent
G1	2	2,2%
G2	29	32,2%
G3	58	64,5%
Grading nicht etabliert	1	1,1%
Gesamt	90	100,0%

Der Hormonrezeptorstatus war bei der Mehrheit der Karzinome positiv: ER bei 65,5% (n=59) und PR bei 62,2% (n=56). Einen positiven HER2-Status wiesen 24,4% (n=22) der Tumoren auf (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Hormonrezeptor- und HER2-Status

		Anzahl	Prozent
Estrogenrezeptorstatus	Positiv	59	65,5%
	Negativ	31	34,5%
Progesteronrezeptorstatus	Positiv	56	62,2%
	Negativ	34	37,8%
HER2-Status	Positiv	22	24,4%
	Negativ	68	75,6%

In dieser Studie wurde die Proliferationsrate Ki-67 als Marker der Wachstumsgeschwindigkeit mit einem Cut-off Wert von 14 in zwei Kategorien unterteilt: In eine niedrige Proliferationsrate mit einem Ki-67 < 14% und eine hohe Proliferationsrate mit einem Ki-67 ≥ 14% [22]. Einen niedrigen Proliferationswert hatten 12,2% (n=11) der Tumoren im Vergleich zu 63,3% (n=57) der Tumoren mit einem Wert von über 14%. Der Mittelwert betrug 34,8% bei einer Standardabweichung von ±20,2. Weil die Bestimmung von Ki-67 erst seit Mitte 2013 ein fester Bestandteil der histopathologischen Untersuchung wurde, gab es bei 24,4% (n=22) der Tumoren diesbezüglich keine Angabe (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ki-67

Ki-67						
		Anzahl		Prozent		
Ki-67 in %	<14	11		12,2%		
	≥14	57		63,3%		
	fehlend	22		24,5%		
	Gesamt	90		100,0%		
Ki-67 in %		Anzahl	Mittelwert	Stand.-Abweichung	Minimum	Maximum
		68	34,8	20,2	4	85

12.3. Therapiearten

Allen Patientinnen wurde nach einer interdisziplinären Beratung im Rahmen der krankenhausinternen Tumorkonferenz eine leitliniengerechte Therapie empfohlen. In dieser Studie wurde bei 23,9% (n=21) der Frauen eine neoadjuvante und bei 76,1% (n=67) eine adjuvante Behandlung durchgeführt (siehe Tabelle 28).

Eine Patientin erhielt keine operative Therapie, weil es unter neoadjuvanter Chemotherapie zum raschen Fortschreiten der Erkrankung und zum Versterben kam.

Tabelle 28: Therapiearten

Therapiearten		Anzahl	Prozent
Neoadjuvante Therapie		21	23,9%
Adjuvante Therapie		67	76,1%
Gesamt		88	100,0%
Therapiearten detailliert	Immun-NCTX, OP, AK, HRT	4	4,5%
	NCTX, OP, RTX, postop. Capecitabine	2	2,3%
	NCTX, OP	1	1,1%
	NCTX, OP, AK	1	1,1%
	NCTX, OP, AK, HRT	1	1,1%
	NCTX, OP, RTX	6	6,8%
	NCTX, OP, RTX, HRT	3	3,4%
	NCTX, OP, RTX, AK	1	1,1%
	Immun-NCTX, OP, RTX, AK	1	1,1%
	OP, CTX	1	1,1%
	OP, HRT	2	2,3%
	OP, RTX	1	1,1%
	OP, RTX, HRT	9	10,2%
	OP, CTX, HRT	4	4,5%
	OP, CTX, RTX, HRT	25	28,4%
	OP, CTX, RTX	12	13,6%
	OP, CTX, RTX, HRT, AK	8	9,1%
	OP, CTX, RTX, AK	1	1,1%
	OP, CTX, AK, Bisphosphonat	1	1,1%
	OP, CTX, HRT, AK	3	3,4%
NCTX only	1	1,1%	
Gesamt	88	100,0%	

12.3.1. Operative Therapie

Von den durchgeführten operativen Therapien waren 25% (n=22) Mastektomien, davon erhielten zwei Patientinnen mit beidseitigem Mammakarzinom eine Mastektomie beidseits. Mit einer brusterhaltenden Operation wurden 73,9% (n=65) der Frauen versorgt (siehe Tabelle 29). Die Mehrheit der Frauen (54,6%; n=48) erhielten ein Sentinel-Verfahren, davon eine beidseits. Eine Patientin lehnte eine empfohlene SLNB ab.

Bei den restlichen 42,1% (n=37) wurde bei klinisch oder sonographisch positiven Lymphknoten sowie bei histologisch im Sentinel-Schnellschnitt nachgewiesenem

Lymphknotenbefall eine klassische Axilladisektion durchgeführt, davon eine beidseits. Bei 2 Patientinnen, bei denen eine SLNB indiziert wurde, konnte intraoperativ der Sentinel-Lymphknoten nicht detektiert werden, sodass in diesen Fällen auch eine klassische ALND erfolgte (siehe Tabelle 30).

Tabelle 29: Operative Therapie

Art der operativen Therapie		Anzahl	Prozent
Brust-OP	BET	65	73,9%
	Mastektomie unilateral	20	22,7%
	Mastektomie bilateral	2	2,3%
	OP nicht stattgefunden	1	1,1%
	Gesamt	88	100,0%
Lymphknoten-OP	Sentinel	47	53,5%
	Axilladisektion	38	43,2%
	Axilladisektion bds.	1	1,1%
	Sentinel bds.	1	1,1%
	Lymphknoten-OP nicht stattgefunden	1	1,1%
	Gesamt	88	100,0%

Bei nachgewiesener BRCA-Mutation, gefolgt von entsprechender interdisziplinärer Beratung, entschieden sich 55,6% (n=5) der Patientinnen für eine prophylaktische Mastektomie und 33,3% (n=3) für eine prophylaktische Ovarrektomie im Intervall (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Prophylaktische Mastektomie und Ovarrektomie

Prophylaktische Mastektomie und Ovarrektomie bei BRCA-Mutation		Anzahl	Prozent
Vorhandensein einer BRCA-Mutation	Ja	9	10,2%
	Nein	12	13,7%
	Unbekannt	67	76,1%
	Gesamt	88	100,0%
Prophylaktische Mastektomie beidseits	Ja	5	55,6%
	Nein	4	44,4%
	Gesamt	9	100,0%
Prophylaktische Ovarrektomie beidseits	Ja	3	33,3%
	Nein	6	66,7%
	Gesamt	9	100,0%

12.3.2. Chemotherapie

In dieser Studie wurden 85,2% (n=75) der Patientinnen mit einer Chemotherapie behandelt, bei 12,5% (n=11) war keine Chemotherapie indiziert. Eine Patientin lehnte eine empfohlene adjuvante Chemotherapie ab, bei einer weiteren Patientin wurde aufgrund von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel auf eine CTX verzichtet. 28,0% (n=21) der Frauen erhielten eine neoadjuvante und 72,0% (n=54) eine adjuvante Chemotherapie. In der Tabelle 31 wurden detailliert die Chemotherapieregimes aufgelistet. Am häufigsten wurde eine Kombination aus vier Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von zwölf Zyklen Paclitaxel (34,7%; n=26) oder eine Kombination aus drei Zyklen Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von drei Zyklen Docetaxel (25,3%; n=19) verabreicht.

Tabelle 31: Chemotherapieregime

Chemotherapie			
		n=88	Prozent
Chemotherapie	Ja	75	85,2%
	Nein	12	13,6%
	Chemotherapie abgelehnt	1	1,1%
	Gesamt	88	100,0%
Art der Chemotherapie		n=75	Prozent
	Neoadjuvant	21	28,0%
	Adjuvant	54	72,0%
	Gesamt	75	100,0%
Schema der Chemotherapie	3xFEC(500/100/500)->3xDoc(100)	19	25,3%
	3xTAC	1	1,3%
	4xA(60)->4xPac(175)->4xC(600)	3	4,0%
	4xDox->4xPac->4xC CITRON_Schema	1	1,3%
	4xEC(90/600)->12xPac(80)	18	24,0%
	4xEC(90/600)->12xPac(80)Trast(8/6)Pert(840/420)	1	1,3%
	4xTC(75/600)	3	4,0%
	6xETC(100/75/500)	1	1,3%
	6xFEC(500/100/500)	3	4,0%
	6xTAC(75/50/500)	1	1,3%
	6xTC(75/600)	3	4,0%
	NACT: 4xA(60)->4xPac(175)->4xC(600)	1	1,3%
	NACT: 4xAC(60/600)->2xCarb->5xPac(175)	1	1,3%
	NACT: 4xE(150)->4xTaxol(225)->4xC(2500)	1	1,3%
	NACT: 4xEC(100/600)->12xPac(75)Trast(8/6)Pert(840/420)	1	1,3%
	NACT: 4xEC(90/600)->12xCarb/Pacl(AUC2/80)	1	1,3%
	NACT: 4xEC(90/600)->12xPac(75)Trast(8/6)Pert(840/420)	1	1,3%
	NACT: 4xEC(90/600)->12xPac(80)	6	8,0%
	NACT: 4xEC(90/600)->12xPac(80)->4xCarb(AUC5)	2	2,7%
	NACT: 4xEC(90/600)->12xPac(80)->6xCap(2x1250)	1	1,3%
	NACT: 6xCarb(AUC6)Doc(75)Trast(8/6)Pert(840/420)	4	5,3%
	NACT: 6xDoc(75)Trast(8/6)Pert(840/420)	1	1,3%
	NACT: 6xPaclitaxel(90)/Bevac(10)	1	1,3%

12.3.3 Endokrine Therapie, Immun- und Bisphosphonattherapie

In dieser Studie hatten 67,0% (n=59) der Patientinnen einen positiven Hormonrezeptorstatus, davon erhielten 33,9% (n=20) nur Tamoxifen, 59,3% (n=35) Tamoxifen und GnRH-Analoga und 5,1% (n=3) Tamoxifen mit Empfehlung zur Umstellung auf Aromatasehemmer nach 2-3 Jahren. Bei einer Patientin (1,7%) wurde aufgrund von einer heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation auf eine endokrine Therapie mit Tamoxifen verzichtet. Stattdessen wurde eine Kombination aus Anastrozol und Goserelin verordnet. Die Einnahme der Erstmedikation betrug zwischen 2 und 10 Jahren (Mittelwert 5,6 Jahre, SD \pm 2 Jahre) und der Zweitmedikation zwischen 1 und 10 Jahren (Mittelwert 2,7 Jahre, SD \pm 1,7 Jahre).

Eine Antikörpertherapie wurde bei positivem HER2-Status durchgeführt: mit Trastuzumab bei 68,2% (n=15) der Patientinnen, nur bei einer Patientin (4,5%) wurde Bevacizumab eingesetzt. Bei 27,3% (n=6) der Patientinnen wurde eine Kombination aus Trastuzumab mit Pertuzumab verabreicht. Bei allen Frauen konnte die Immuntherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen 1 Jahr lang durchgeführt werden.

Aufgrund von Knochenmetastasen wurde bei einer Patientin eine Bisphosphonattherapie mit Zoledronat über 2 Jahre durchgeführt (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Endokrine Therapie, Immun- und Bisphosphonat- Therapie

Hormon-, Antikörper- und Bisphosphonat-Therapie							
		Anzahl	Prozent	Mittelwert	Standard Abweichung	Minimum	Maximum
Hormontherapie	Ja	59	67,0%				
	Nein	29	33,0%				
	Gesamt	88	100,0%				
Art der Hormontherapie	Tamoxifen	20	33,9%				
	Tamoxifen / GnRH-Analoga	35	59,3%				
	Tamoxifen → Aromatase-Inhibitor	3	5,1%				
	Aromatase-Inhibitor	0	0,0%				
	Anastrozol / Goserelin	1	1,7%				
Dauer Erstmedikation in Jahren				5.64	2.00	2	10
Dauer Zweitmedikation in Jahren				2.74	1.37	1	10
Antikörpertherapie	Ja	22	25,0%				
	Nein	66	75,0%				
	Gesamt	88	100,0%				
Art der Antikörpertherapie	Trastuzumab	15	68,2%				
	Bevacizumab	1	4,5%				
	Trastuzumab/ Pertuzumab	6	27,3%				
Dauer Antikörpertherapie in Jahren				1.00	0.00	1	1
Bisphosphonattherapie	Ja	1	1,1%				
	Nein	87	98,9%				
	Gesamt	88	100,0%				
Art der Bisphosphonattherapie	Zoledronat	1	100,0%				
	Andere	0	0,0%				
Dauer Bisphosphonattherapie in Jahren				2.00	0.00	2	2

12.3.4. Strahlentherapie

Postoperativ erhielten insgesamt 79,5% (n=70) der Frauen eine Strahlentherapie. Nach einer BET waren es 93,7% (n=59), die bestrahlt wurden. Von den restlichen 4 Patientinnen (6,3%) befanden sich 2 bereits bei der Erstdiagnose in einer palliativen Situation, bei einer weiteren Patientin kam es unter einer adjuvanten Chemotherapie zum Rezidiv und raschen Fortschreiten der Erkrankung mit Entwicklung von Knochen- und Lungenmetastasen, sodass hier auf eine RTX verzichtet wurde. Eine Patientin lehnte eine empfohlene Radiatio nach BET ab. Nach einer Mastektomie wurde bei 11 Patientinnen (45,8%) die Indikation zur Strahlentherapie gestellt und anschließend durchgeführt (siehe Tabelle 33). Die häufigste Indikation für eine PMRT war der Befall von 1-3 axillären Lymphknoten bei gleichzeitigem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, V1, Ki-67 > 30%, Tumorgröße > 2cm oder ER-neg).

Tabelle 33: Radiatio

		Radiatio				
		Anzahl	Prozent			
Radiatio	Ja	70	79,5%			
	Nein	18	20,5%			
	Gesamt	88	100,0%			
BET	Ja	59	93,7%			
	Nein	4	6,3%			
	Gesamt	63	100,0%			
Mastektomie	Ja	11	45,8%			
	Nein	13	54,2%			
	Gesamt	24	100,0%			
Gesamtdosis (Gy)		Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
		60,3	63,0	6,0	50,0	69,2

12.5. Komplikationen und Nebenwirkungen der durchgeführten Therapie

12.5.1. Komplikationen der operativen Therapie

Insgesamt traten bei 53 (60,2%) Patientinnen postoperative Komplikationen auf. Die häufigsten Komplikationen mit 79,2% (n=19) wurden in der Mastektomie-Gruppe beobachtet, dabei meistens ein Serom mit 66,7% (n=16). Im Vergleich kam es seltener zu Komplikationen nach einer brusterhaltenden Operation (52,3%; n=34). Serome wurden auch in dieser Gruppe mit 44,6% (n=29) am häufigsten dokumentiert. Eine

axilläre Lymphzyste entwickelte sich bei 11 (12,4%) Patientinnen, davon 5 (10,6%) nach einem Sentinel-Verfahren und 6 (14,3%) nach einer Axilladisektion. Fast alle postoperativen Komplikationen wurden als Grad I klassifiziert, nur bei einer Patientin kam es nach beidseitiger Mastektomie zu einer revisionsbedürftigen Nachblutung links (siehe Tabellen 34 und 35).

Tabelle 34: Postoperative Komplikationen nach Brustoperation

Postoperative Komplikationen *		Mastektomie		BET	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Komplikationen	Ja	19	79,2%	34	52,3%
	Nein	5	20,8%	31	47,7%
Cutanes Hämatom	Ja	4	16,7%	11	16,9%
	Grad I	4	16,7%	11	16,9%
	Nein	20	83,3%	54	83,1%
Serom	Ja	16	66,7%	29	44,6%
	Grad I	16	66,7%	29	44,6%
	Nein	8	33,3%	36	55,4%
Hämatom	Ja	3	12,5%	8	12,3%
	Grad I	2	8,3%	8	12,3%
	Grad IIIb	1	4,2%	0	0,0%
	Nein	21	87,5%	57	87,7%
* Nach Clavien-Dindo-Klassifikation [23]					

Tabelle 35: Postoperative Komplikationen nach Axilla-Operation

Postoperative Komplikationen *		Sentinel-Verfahren		Axilladisektion	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Axilläre Lymphzyste	Ja	5	10,6%	6	14,3%
	Grad I	5	10,6%	6	14,3%
	Nein	42	89,4%	36	85,7%
* Nach Clavien-Dindo-Klassifikation [23]					

Unter intra- und perioperativer Antibiotikaphylaxe mit Cefazolin wurden in diesem Studienkollektiv im stationären Verlauf keine postoperativen Wundinfektionen beobachtet.

12.5.2. Adverse Events der Chemotherapie

Tabelle 36 zeigt zusammenfassend die Adverse Events, die unter einer Chemotherapie auftraten.

Tabelle 36: Adverse Events der Chemotherapie

Adverse Events der Chemotherapie			
		Anzahl	Prozent
Adverse Events der Chemotherapie	Ja	58	77,3%
	Nein	5	6,7%
	Unbekannt	12	16,0%
	Gesamt	75	100,0%
Infekt	Ja	10	15,9%
	Nein	53	84,1%
	Gesamt	63	100,0%
Febrile Neutropenie	Ja	4	6,3%
	Nein	59	93,7%
	Gesamt	63	100,0%
Anämie	Ja	33	52,4%
	Nein	30	47,6%
	Gesamt	63	100,0%
Fatigue	Ja	15	23,8%
	Nein	48	76,2%
	Gesamt	63	100,0%
Alopezie	Ja	50	79,4%
	Nein	13	20,6%
	Gesamt	63	100,0%
Mukositis	Ja	4	6,3%
	Nein	59	93,7%
	Gesamt	63	100,0%
Kopfschmerzen	Ja	2	3,2%
	Nein	61	96,8%
	Gesamt	63	100,0%
Bauchschmerzen	Ja	4	6,3%
	Nein	59	93,7%
	Gesamt	63	100,0%
Nausea / Emesis	Ja	15	23,8%
	Nein	48	76,2%
	Gesamt	63	100,0%
Diarrhoe	Ja	4	6,3%
	Nein	59	93,7%
	Gesamt	63	100,0%
Polyneuropathie	Ja	15	23,8%
	Nein	48	76,2%
	Gesamt	63	100,0%
Muskuläre Beschwerden	Ja	2	3,2%
	Nein	61	96,8%
	Gesamt	63	100,0%

* Nach CTCAE Version 5.0 [24]

Bei 16,0% (n=12) der Patientinnen konnte zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Information zu Nebenwirkungen der durchgeführten Chemotherapie aus den vorliegenden Behandlungsberichten erhoben werden.

Insgesamt zeigte sich, dass die Mehrheit der Patientinnen 84,1% (n=53) keine schwergradigen Nebenwirkungen der CTX erlitten, bei den restlichen 15,9% (n=10) traten am häufigsten hämatologische Nebenwirkungen dritten Grades, gefolgt von Infekten, allergischen Reaktionen, Fatigue und gastrointestinalen Nebenwirkungen auf. Es wurden keine Adverse Events vierten und fünften Grades beobachtet (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Severe Adverse Events der Chemotherapie

Severe Adverse Events der Chemotherapie *			
		Anzahl	Prozent
Severe Adverse Events	Ja	10	15,9%
	Nein	53	84,1%
	Gesamt	63	100,0%
Febrile Neutropenie	Grad 3	4	6,4%
Infekt	Grad 3	3	4,8%
Anämie	Grad 3	4	6,4%
Fatigue	Grad 3	1	1,6%
Allergische Reaktion	Grad 3	2	3,2%
Nausea / Emesis	Grad 3	1	1,6%
*Nach CTCAE Version 5.0 [24]			

12.5.3 Adverse Events der Radiatio

In der Tabelle 38 sind die Adverse Events dargestellt, die unter einer Strahlentherapie auftraten. Die meisten Patientinnen 91,3% (n=63) gaben ein Erythem an, gefolgt von 18,8 % (n=13) der Patientinnen mit Epitheliolyse. Deutlich seltener traten Hautödem, Fatigue, Dermatitis und trockene Haut auf. In dieser Studienpopulation wurden keine schwergradige Adverse Events (Grad 3, 4 und 5) angegeben.

Tabelle 38: Adverse Events der Radiatio

Adverse Events der Radiatio *			
		Anzahl	Prozent
Adverse Events der Radiatio	Ja	69	98,6%
	Nein	0	0,0%
	Unbekannt	1	1,4%
	Gesamt	70	100,0%
Erythem CTCAE	Grad 1	54	85,7%
	Grad 2	9	14,3%
	Gesamt	63	100,0%
Trockene Haut CTCAE	Grad 1	1	100,0%
	Gesamt	1	100,0%
Epitheliolyse CTCAE	Grad 1	10	76,9%
	Grad 2	3	23,1%
	Gesamt	13	100,0%
Hautödem CTCAE	Grad 1	2	66,7%
	Grad 2	1	33,3%
	Gesamt	3	100,0%
Dermatitis CTCAE	Grad 2	1	100,0%
	Gesamt	1	100,0%
Fatigue CTCAE	Grad 1	2	66,7%
	Grad 2	1	33,3%
	Gesamt	3	100,0%
*Nach CTCAE Version 5.0 [24]			

12.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillen nach abgeschlossener Primärtherapie

Nach abgeschlossener Primärtherapie hatten 13,6% (n=12) der Frauen einen Schwangerschaftswunsch. Fehlende Angaben ergaben sich bei 6,8% (n=6). Insgesamt 75% (n=9) der Patientinnen konnten ihren Schwangerschaftswunsch erfüllen. 66,7% der Schwangerschaften (n=6) wurden ohne Komplikationen und durch eine Geburt ausgetragen. Unter den restlichen Patientinnen erlitten 33,3% (n=3) primär einen Abort, davon eine Patientin auch eine EUG nach erfolgter Fehlgeburt. Bei 83,3% (n=5) war das Stillen über die betroffene Brust durch reduzierte Milchproduktion erschwert, eine Patientin (16,7%) hat dies gar nicht versucht (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: Fertilität, Schwangerschaft und Stillen nach abgeschlossener Primärtherapie

Fertilität, Schwangerschaft und Stillen nach abgeschlossener Primärtherapie			
		Anzahl	Prozent
Fertilitätserhaltende Maßnahmen	Ja	12	13,6%
	Nein	76	86,4%
	Unbekannt	0	0,0%
	Gesamt	88	100,0%
Fertilität nach abgeschlossener Therapie	Ja	64	72,7%
	Nein	19	21,6%
	Unbekannt	5	5,7%
	Gesamt	88	100,0%
Kinderwunsch nach abgeschlossener Therapie	Ja	12	13,6%
	Nein	70	79,6%
	Unbekannt	6	6,8%
	Gesamt	88	100,0%
Schwangerschaft nach abgeschlossener Therapie bei Kinderwunsch	Ja	9	75%
	Nein	3	25%
	Gesamt	12	100,0%
Schwangerschaftskomplikationen	Ja	3	33,3%
	Nein	6	66,7%
	Gesamt	9	100,0%
Stillkomplikationen	Ja	5	83,3%
	Nein	0	0,0%
	Nicht versucht	1	16,7%
	Gesamt	6	100,0%

12.7. Follow up

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Januar 2010 bis Juni 2023. Das mittlere Follow up betrug 80,5 Monate (Range: 4-148, SD: $\pm 37,3$); der Median lag bei 78,5 Monaten (siehe Tabelle 40). Dabei hatten 92,1 % (n=81) der Frauen ein Follow up von mindestens 3 Jahren.

Tabelle 40: Follow up

Follow up					
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Zeitintervall in Monaten	80,5	78,5	4,0	148,0	37,3

12.8. Überlebensanalysen

12.8.1. Gesamtüberleben

Während des Beobachtungszeitraums wurden 10 Todesfälle (11,4%), alle tumorassoziiert durch Bildung von Fernmetastasen, verzeichnet. Für die gesamte Studienpopulation ergab die Kaplan-Meier-Analyse eine durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von 133,7 Monaten (SF: 4,2). Die 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 93,1% und 90,3% (siehe Abbildung 3). Wie bereits erwähnt, wurden 92,1% (n=81) der Frauen für mindestens 3 Jahre nachbeobachtet. Von den restlichen 7 Frauen (7,9%) sind 6 in den ersten 3 Jahren nach der Diagnose verstorben und für 1 Patientin lagen keine weiteren Informationen vor.

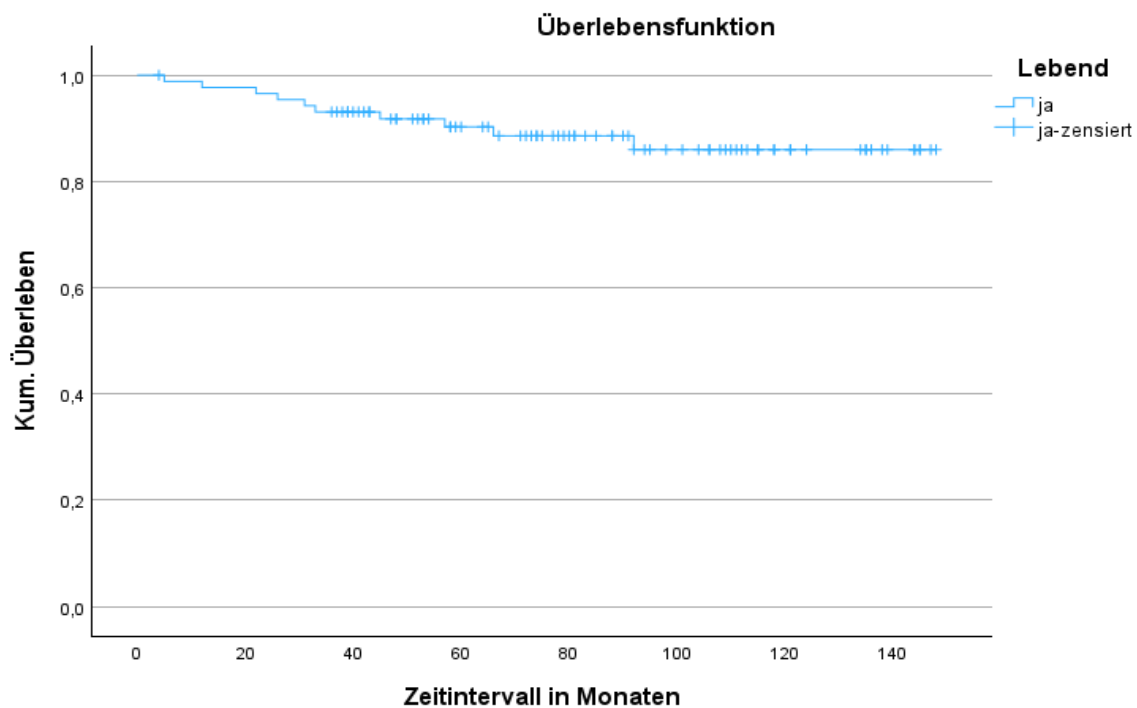


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben im Studienkollektiv

12.8.2. Überlebensrate in Bezug auf Tumorbiologie

Bei zwei Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein beidseitiges Mammakarzinom vor (siehe Seite 38). Aufgrund der möglichen Verzerrung der Prognoseeinschätzung haben wir uns entschieden, jeweils nur die Tumorseite mit dem prognostisch ungünstigeren Outcome in die Kaplan-Meier-Analyse einzubeziehen.

Die Hälfte der verstorbenen Patientinnen (n=5) hatte ein triple-negatives Karzinom (von 23 Pat. in der Gruppe: 21,7%). Unter den restlichen Frauen waren es 3 mit Luminal B HER2-negativem Tumor (von 20 Pat. in der Gruppe: 15,0%) und jeweils eine Patientin mit HER2-positivem Tumor (von 6 Pat. in der Gruppe: 16,7%) und Luminal B HER2-positivem Tumor (von 14 Pat. in der Gruppe: 7,1%). Weder in der Luminal A- Gruppe noch in der Ki-67-fehlend-Gruppe gab es Todesfälle. Auch die Patientin mit adenoid-zystischem Karzinom lebte zum Zeitpunkt des letzten Follow-up 8 Jahre nach der Erstdiagnose.

Entsprechend ergab die Kaplan-Meier-Analyse die höchste 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 100% für die Luminal A -, Ki-67-fehlend- und adenoid-zystische Gruppe. Im Vergleich hatten eine etwas kürzere Überlebenszeit die Luminal B HER2-positiven Tumore mit einer 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von je 92,9% sowie Luminal B HER2-negativen Tumoren mit 100% bzw. 88,4%. Die niedrigste Überlebensrate hatte die triple-negative-Gruppe mit 3- und 5-JÜR von je 77,3% (siehe Abbildung 4). Der Log-Rank-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens für die verschiedenen Subtypen ($p=0,164$).

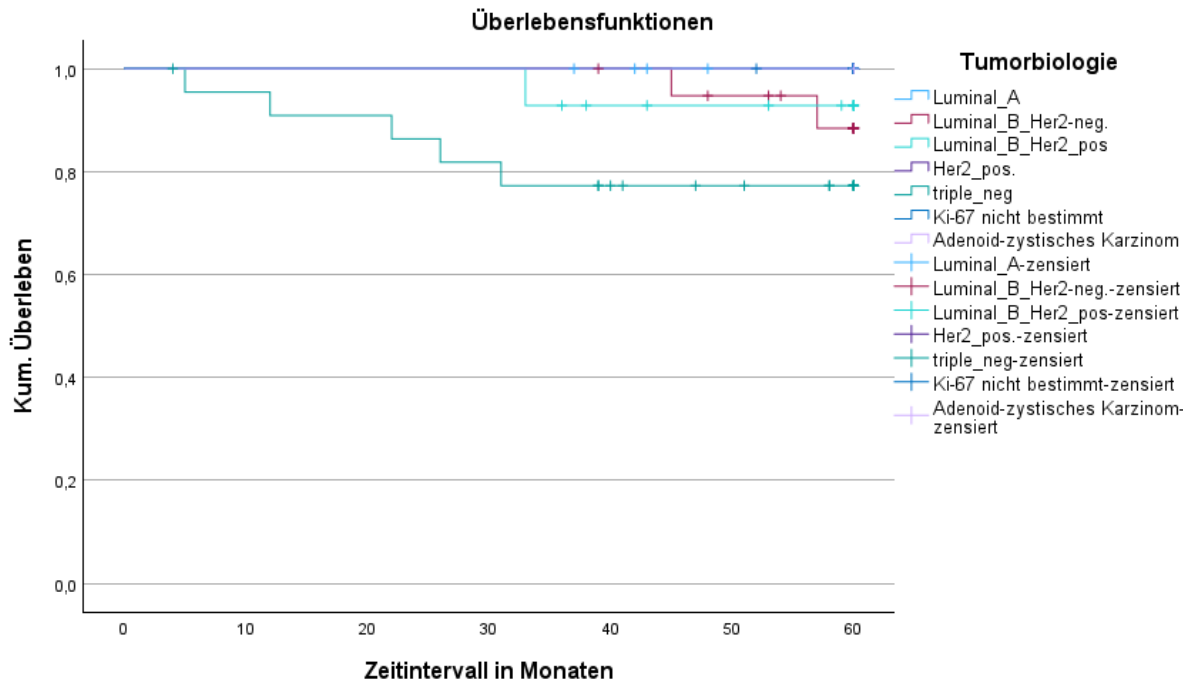


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Bezug auf Tumorbiologie

12.8.3. Überlebensrate in Bezug auf Tumorstadium

Hinsichtlich des Tumorstadiums bei der Erstdiagnose verteilten sich die 10 Ereignisse folgendermaßen: 4 im Stadium II (von 31 Patientinnen: 12,9%), 5 im Stadium III (von 11 Patientinnen: 45,5%) und 1 im Stadium IV (von 3 Patientinnen: 33,3%). Die beiden Patientinnen, bei denen ein beidseitiges Mammakarzinom diagnostiziert wurde, wurden gemäß der TNM-Klassifikation wie folgt eingestuft: Die erste Patientin wurde in das Tumorstadium IIA beidseitig und die zweite Patientin in das Tumorstadium IIB beidseitig klassifiziert (siehe Seite 35).

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium I je 100%, für das Stadium II 90,3% und 86,7% und für das Stadium III 72,7% und 62,3% (siehe Abbildung 5). Die eine Patientin aus dem Stadium IV verstarb 7 Jahre nach der Erstdiagnose. Der Log-Rank-Test zeigte, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium statistisch signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben korreliert ($p < 0,001$).

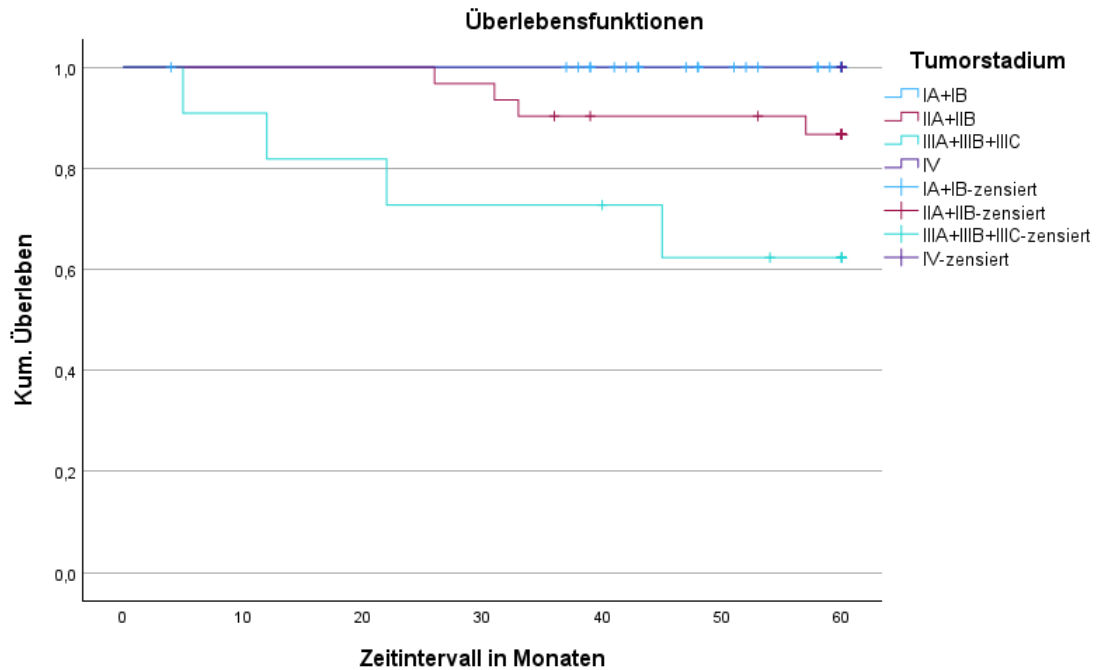


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Bezug auf Tumorstadium

12.8.4. Überlebensrate in Bezug auf Chemotherapieregime

In der Gruppe der Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, verstarben 4 Frauen (von 21 Patientinnen: 19,1%). Bei den Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie ergaben sich 6 Ereignisse (von 54 Patientinnen: 11,1%). Die Gruppe, die keine Chemotherapie bekam, blieb während des Beobachtungszeitraums ohne Ereignisse.

Entsprechend ergab die Kaplan-Meier-Analyse eine 3- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von je 100% für die Gruppe ohne Chemotherapie, 94,4% und 90,4% für die adjuvante sowie je 85,7% für die neoadjuvante Gruppe (siehe Abbildung 6). Der Log-Rank-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens für die verschiedenen Chemotherapieregimes ($p=0,362$).

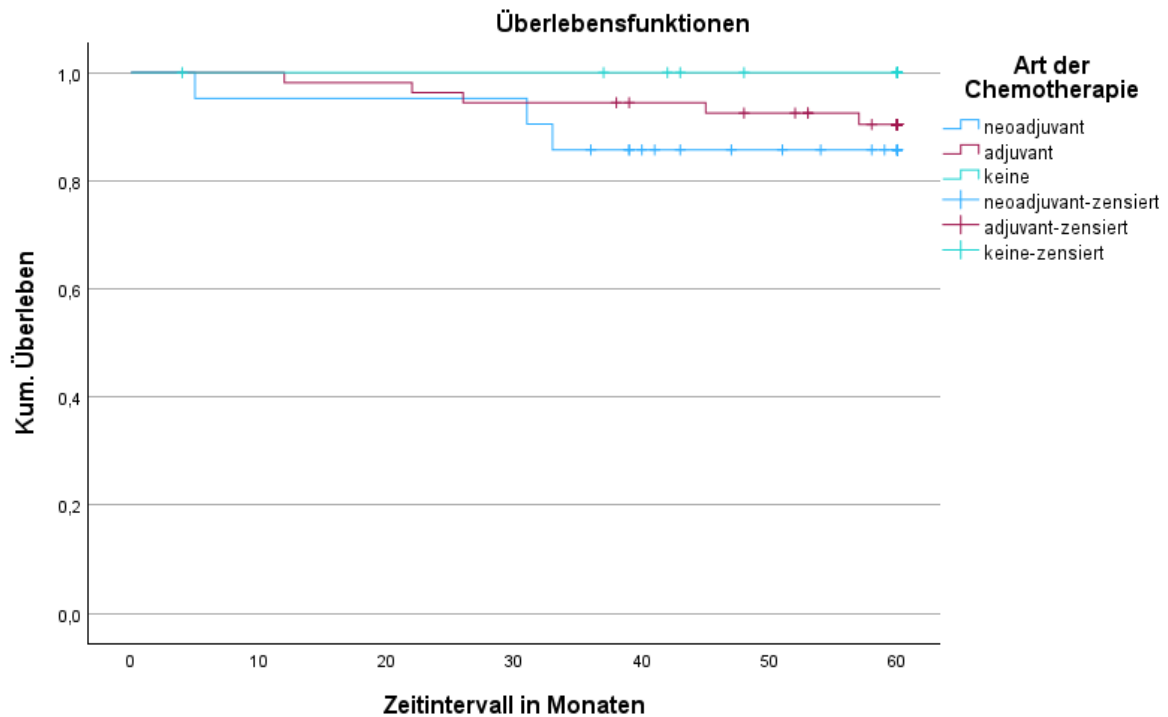


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Bezug auf Chemotherapieregime

12.8.5. Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv

Im Beobachtungszeitraum erlitten von 88 Patientinnen 26,1% (n=23) nach durchschnittlich 40,0 Monaten ein Rezidiv (Range: 3-147 Monate; SD \pm 38,6). Davon wurden bei 10 (11,4%) der Patientinnen ein Lokalrezidiv, bei 8 (9,1%) eine metachrone Metastasierung und bei 5 (5,7%) gleichzeitig ein Lokalrezidiv und eine metachrone Metastasierung festgestellt. Die rezidivfreie Überlebenszeit ab dem Diagnosezeitpunkt für das Gesamtkollektiv betrug im Durchschnitt 115,6 Monate (SF:5,6). Für das Gesamtkollektiv ergab die Kaplan-Meier-Analyse die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv von 84,9% und 77,3% (siehe Abbildung 7).

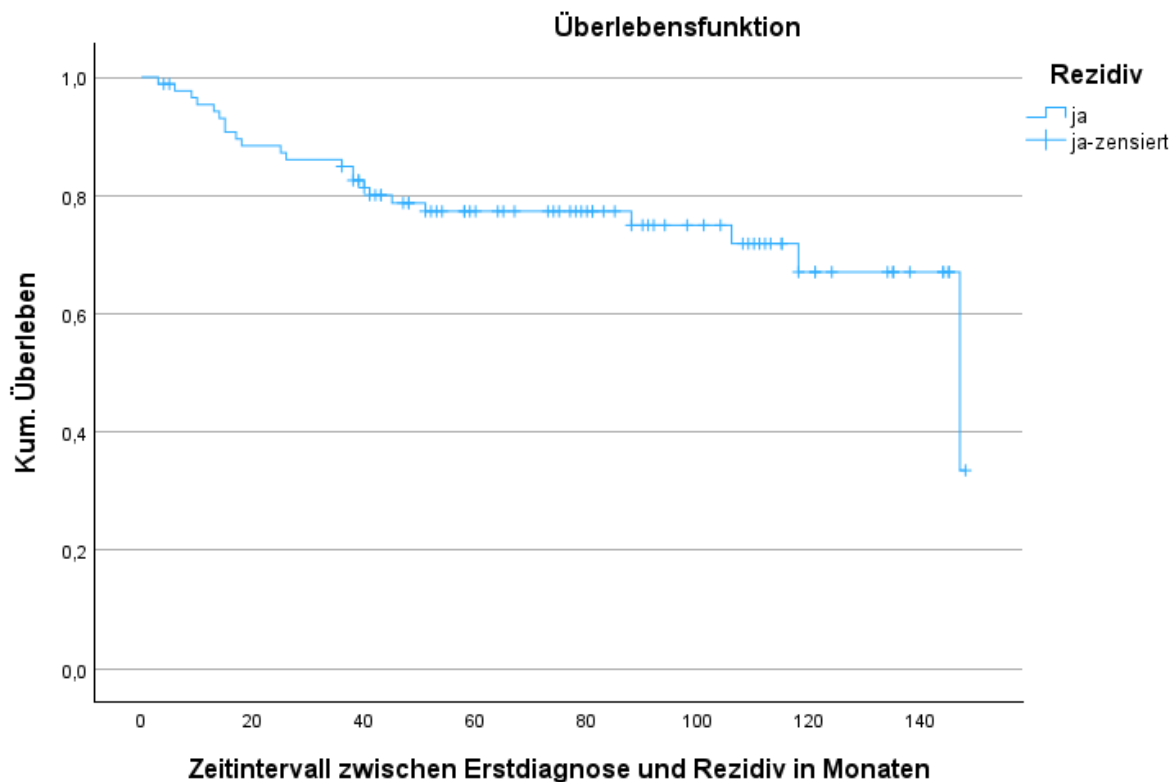


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen rezidivfreien Überleben im Gesamtkollektiv

12.8.6. Rezidivfreies Überleben in Bezug auf Tumorbiologie

Die jeweilige Verteilung der Fälle mit Rezidiv war wie folgt: In der HER2-positiv-Gruppe wurden 3 Fälle beobachtet (50,0% der Gruppe), in der triple-negativ-Gruppe 7 Fälle (30,4% der Gruppe) und in der Luminal B HER2-positiv-Gruppe 4 Fälle (28,6% der Gruppe). Bei den übrigen Patientinnen wurden 5 Rezidive in der Luminal B HER2-negativen Gruppe (23,8% der Gruppe) und jeweils 2 Rezidive in der Ki-67-fehlend-Gruppe (14,3% der Gruppe) und der Luminal A-Gruppe (20,0% der Gruppe) beobachtet. Die Patientin mit adenoid-zystischem Karzinom blieb im Beobachtungszeitraum rezidivfrei.

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv wie folgt: Für Luminal A je 90%, für Ki-67-fehlend-Gruppe 92,9% und 85,7%, für Luminal B HER2-neg 90,0% und 74,0%, für Luminal B HER2-pos je 85,7%, für triple-negativ 76,2% und 71,4 % und für HER2-pos 66,7% und 50,0%, (siehe Abbildung 8). Der Log-Rank-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens für die verschiedenen Subtypen ($p=0,494$).

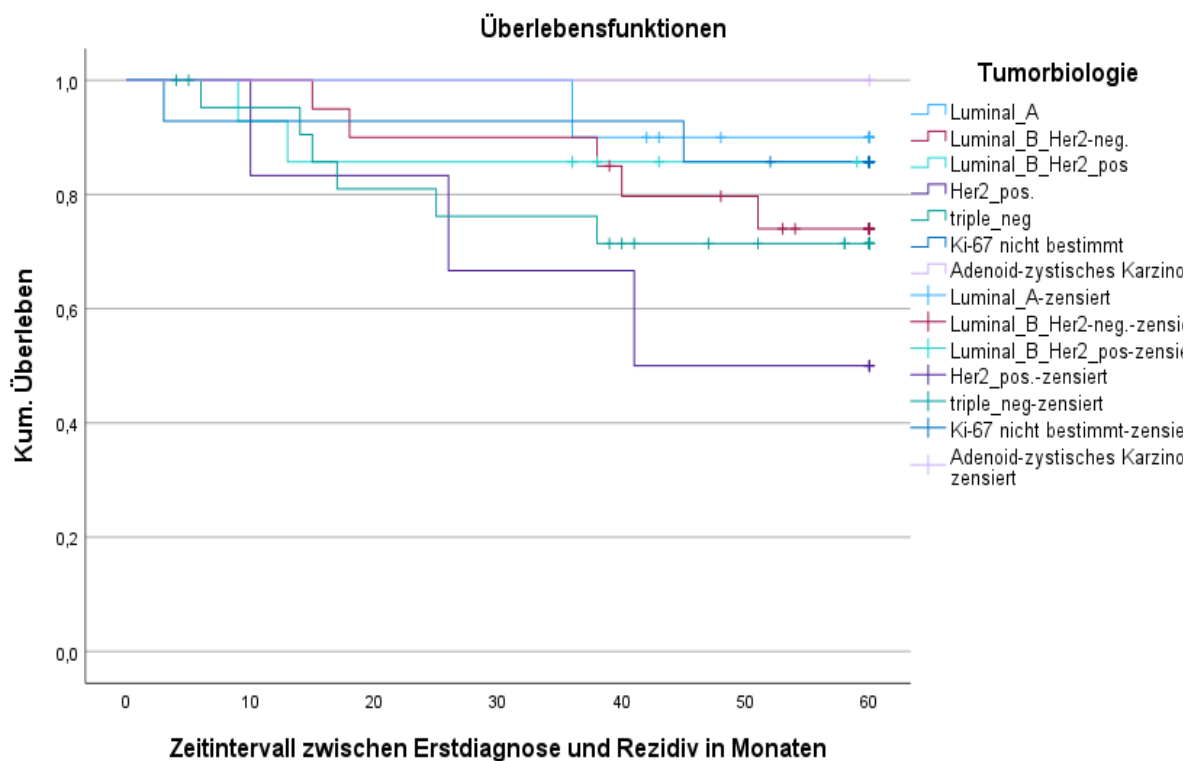


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur rezidivfreien Überlebensrate in Bezug auf Tumorbiologie

12.8.7. Rezidivfreies Überleben in Bezug auf Tumorstadium

Hinsichtlich des Tumorstadiums bei der Erstdiagnose verteilten sich die 23 Ereignisse während des Beobachtungszeitraums folgendermaßen: 3 Fälle im Stadium I (von 43 Patientinnen: 7,0%), 13 Fälle im Stadium II (von 31 Patientinnen: 41,9%), 5 Fälle im Stadium III (von 11 Patientinnen: 45,5%) und 2 Fälle im Stadium IV (von 3 Patientinnen: 66,7%).

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv für das Stadium I 97,6% und 94,7%, für das Stadium II 74,2% und 67,4%, für das Stadium III 70,0% und 48,0% und Stadium IV 66,7 und 33,3% (siehe Abbildung 9). Der Log-Rank-Test zeigte, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium statistisch signifikant mit einem kürzeren rezidivfreien Überleben korreliert ($p < 0,001$).

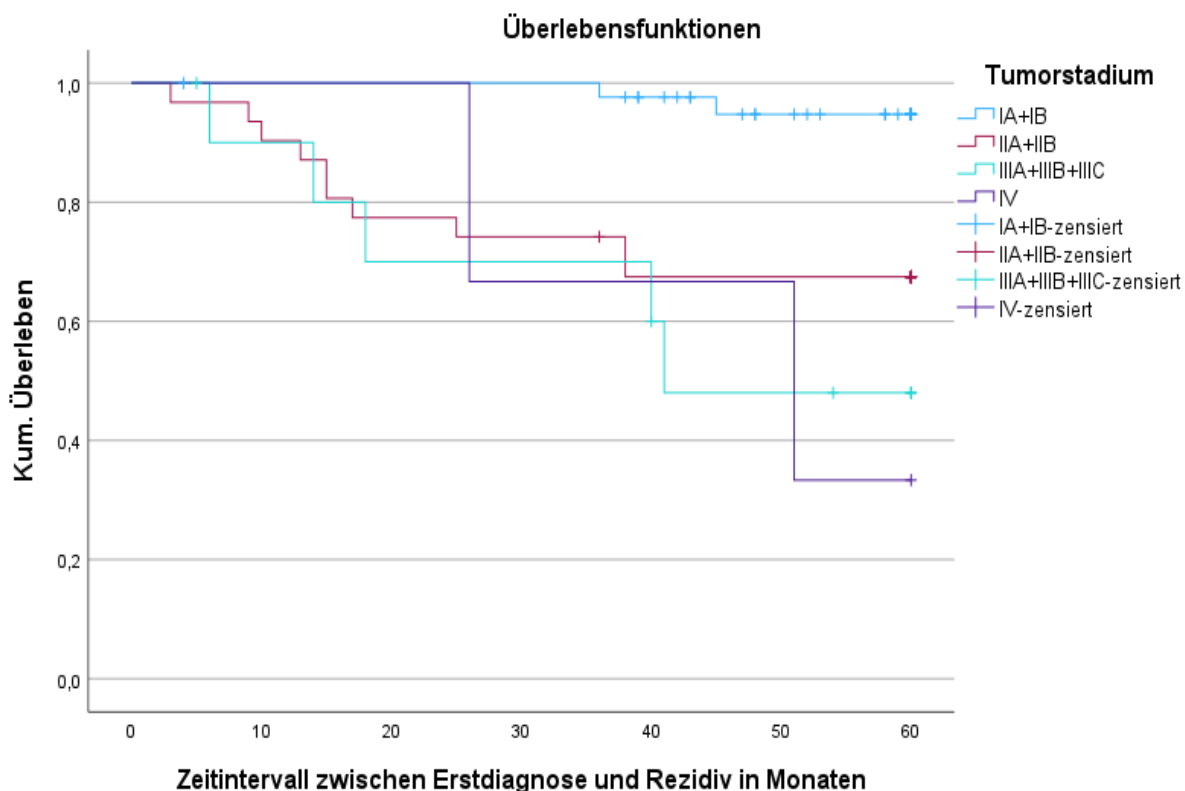


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur rezidivfreien Überlebensrate in Bezug auf Tumorstadium

12.8.8. Rezidivfreies Überleben in Bezug auf Chemotherapieregime

In Bezug auf die Art der Chemotherapie traten die Rezidive wie folgt auf: In der Gruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie wurden 6 Ereignisse (von 21 Patientinnen in der Gruppe: 28,6%) und in der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie 14 Ereignisse (von 54 Patientinnen in der Gruppe: 25,9%) beobachtet. In der Gruppe, die keine Chemotherapie erhielt, traten 3 Ereignisse auf (von 13 Patientinnen in der Gruppe: 23,1%).

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab eine 3- und 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv von 91,7% und 81,5% für die Gruppe ohne Chemotherapie, 85,2% und 79,5% für die adjuvante sowie 80,0% und 66,4% für die neoadjuvante Gruppe (siehe Abbildung 10). Der Log-Rank-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens für die verschiedenen Chemotherapien ($p=0,514$).

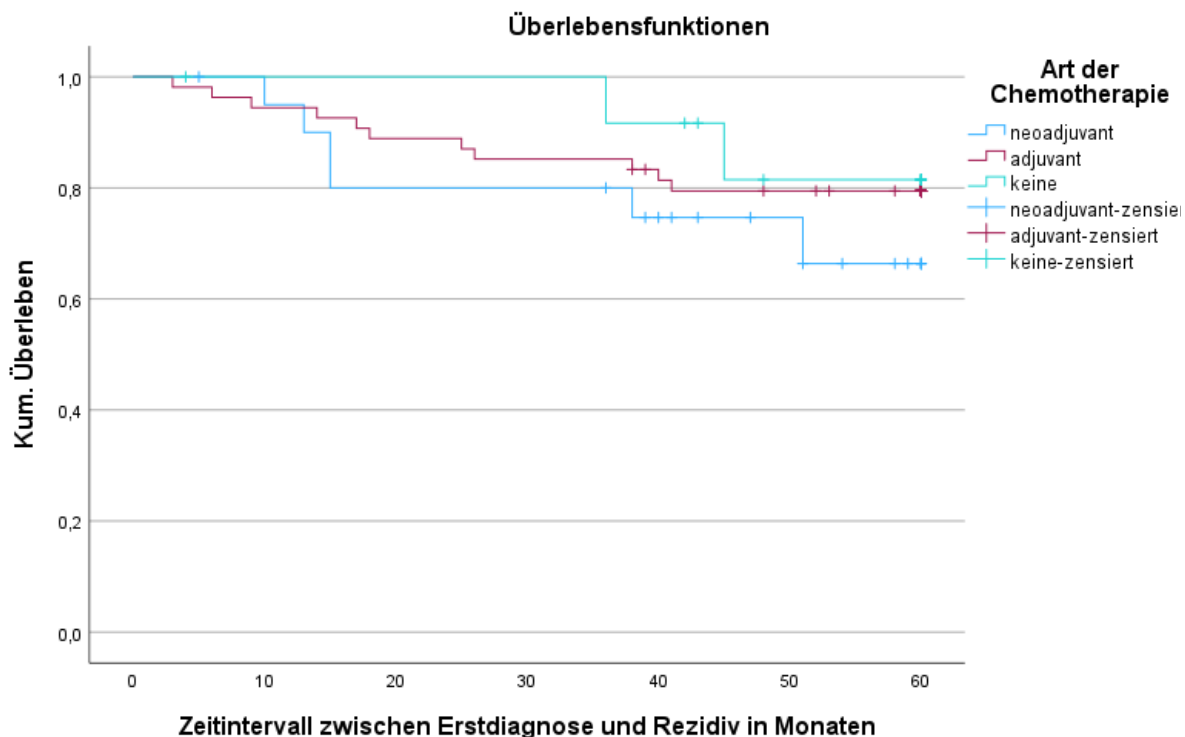


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur rezidivfreien Überlebensrate in Bezug auf Chemotherapieregime

13. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von 88 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ausgewertet, die vor ihrem 40. Geburtstag im Zeitraum von 2010 bis 2019 in der Universitätsklinik für Gynäkologie im Pius-Hospital Oldenburg behandelt wurden. Es wurden die Besonderheiten der klinisch-pathologischen Parameter sowie der durchgeführten Therapie evaluiert. Zudem wurden die Unterschiede im onkologischen Outcome zwischen verschiedenen Tumorbiologiegruppen, Tumorstadien und Chemotherapieschemata analysiert.

13.1. Patientinnencharakteristika

Die untersuchte Patientinnengruppe umfasste ausschließlich Frauen unter 40 Jahren. Übereinstimmend mit der publizierten Literatur zeigte sich hier, dass mit zunehmendem Alter die Häufigkeit eines Mammakarzinoms steigt [4, 25, 26, 27]. Nur eine Patientin befand sich in der Altersklasse von 18-24 Jahren (1,1%) im Vergleich zu 54 Patientinnen (61,4%) in der Altersklasse von 35-39 Jahren. In Bezug auf die

Brustkrebsinzidenzen sind weniger als 0,2% der Patientinnen jünger als 20 Jahre, was in den letzten Jahrzehnten stabil geblieben ist. Allerdings werden etwa 25% der Fälle im Stadium III oder IV der Krankheit diagnostiziert [25]. Die jüngste Patientin dieser Kohorte war 23 Jahre alt, hatte ein lokal fortgeschrittenes TNBC (Grad 3; T2, N1, M0) und eine nachgewiesene BRCA-1-Mutation.

Fast die Hälfte der an der Studie teilnehmenden Patientinnen (43,2 %) wies eine positive Familienanamnese in Bezug auf Brustkrebs auf. Die Kenntnis der familiären Belastung mit Brustkrebs ist wichtig, da das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, erhöht ist. Eine Studie von Althuis et al. zeigte, dass eine Brustkrebserkrankung der Mutter, die vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde, das relative Risiko insbesondere bei den jüngeren Nachkommen unter 45 Jahren erhöht (RR=3,3; 95% CI = 1,2–8,9). Im Vergleich dazu war das relative Risiko bei den 45- bis 54-Jährigen deutlich geringer (RR=1,51; 95% CI = 0,3–6,6) [28]. Das Brustkrebsrisiko steigt bei jungen Frauen um das 26,6-fache, wenn bei betroffenen Verwandten (Mutter oder Schwester) eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation nachgewiesen wurde. Des Weiteren sind 50% der Frauen mit positiver Familienanamnese, die vor dem 30. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankten, Trägerinnen von BRCA1-, BRCA2- oder TP53-Mutationen [29]. In dieser Kohorte wurden BRCA-Mutationen bei 10,2 % aller Patientinnen nachgewiesen, ähnlich wie in der Literatur [7, 30, 31].

Hinsichtlich der Fertilität waren alle Frauen der Kohorte prämenopausal, was physiologisch erklärbar und zu erwarten war. Die Mehrheit der Patientinnen (62,5%, n=55) hatte mindestens eine ausgetragene Schwangerschaft vor der Brustkrebserkrankung. Bei allen Patientinnen, bei denen eine CTX indiziert war, wurde eine Beratung über fertilitätserhaltende Möglichkeiten durchgeführt und bei bestehendem Kinderwunsch eine entsprechende Behandlung eingeleitet. Nach Abschluss der Primärtherapie bestand bei 13,6% (n=12) der Frauen ein Schwangerschaftswunsch, von denen zwei Drittel (75%, n=9) schwanger wurden. Die Mehrzahl der Schwangerschaften (66,7 %, n=6) verlief komplikationslos und endete mit einer Geburt, ähnlich wie in der Literatur [32, 33]. In mehreren retrospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Schwangerschaft nach einer Brustkrebserkrankung keinen negativen Einfluss auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben hat. So berichteten Azim et al. nach einer retrospektiven Analyse von 1200 Patientinnen, von denen 333 schwanger wurden, dass es weder bei ER-

negativen noch bei ER-positiven Tumoren einen Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen Frauen, die schwanger wurden und der nicht schwangeren Mammakarzinom-Kontrollgruppe, gab. Bezüglich des Gesamtüberlebens hatte die Gruppe, die schwanger wurde, sogar signifikant bessere OS-Raten ($p=0,03$) ohne Interaktion mit dem ER-Status [34]. Ebenfalls wurde in einer weiteren multizentrischen retrospektiven Studie festgestellt, dass der Einsatz einer assistierten Reproduktionstherapie (ART) keinen negativen Effekt auf das onkologische Outcome bei Mammakarzinompatientinnen hat [32].

Eine Auswertung der ersten Ergebnisse der internationalen prospektiven POSITIVE-Studie, die 518 junge Frauen mit hormonabhängigem Tumor umfasst, bestätigt diese Angaben. Nach einer zweijährigen Unterbrechung der antihormonellen Therapie wegen einer Schwangerschaft, waren die 3-Jahres-Rezidivraten ähnlich wie in der externen Kontrollkohorte ohne Therapieunterbrechung (8,9% vs. 9,2%). Die adjustierte Hazard Ratio betrug 0,81 (95 % CI=0,57 - 1,15). Zudem wies die Studie vergleichbare Schwangerschafts- und Geburtenraten wie die Allgemeinbevölkerung auf. Eine ART wurde bei 43,3 % der Frauen durchgeführt, was einen relativ hohen Prozentsatz darstellt. Dieser ist vermutlich teilweise auf die Praxis zurückzuführen, Eizellen oder Embryonen zu verwenden, die vor einer Chemotherapie eingelagert wurden. Die Daten über das Langzeitrisiko für ein Rezidiv werden im Übrigen derzeit erhoben. Die Autoren wiesen darauf hin, dass nach Erfüllung des Kinderwunsches, spätestens jedoch nach zwei Jahren, die endokrine Therapie fortgesetzt werden sollte [33].

Bezüglich Adipositas wiesen 10 der Patientinnen (11,4 %) einen BMI ≥ 30 kg/m² auf, vier von ihnen hatten ein Rezidiv und eine starb während des Nachbeobachtungszeitraums. Aktuelle Studien zeigen, dass Adipositas in unterschiedlichem Maße mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs und schlechteren onkologischen Ergebnissen verbunden ist [35]. Eine von Poorolajal et al. durchgeführte Metaanalyse der Risikofaktoren für das Brustkrebsrisiko, die 197 prospektive Kohortenstudien umfasst, zeigte, dass Übergewicht und Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht bei prämenopausalen Frauen keinen signifikanten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hatten ($p=0,140$), während es bei postmenopausalen Frauen signifikant um 18% erhöhten ($p<0,001$) [36]. Bezüglich des onkologischen Outcomes zeigten die Ergebnisse der Metaanalyse von Lohmann et al., dass

Adipositas zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei allen Tumor-Subtypen im Vergleich zu nicht adipösen Frauen signifikant die krankheitsfreie Überlebenszeit sowie das Gesamtüberleben reduziert. Im Gegensatz zur Adipositas war Übergewicht nur bei HR+HER2-Fällen mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (HR = 1,14; 95% CI = 1,07 -1,22; $p < 0,001$) [37].

Die negativen Auswirkungen der Adipositas auf die onkologischen Ergebnisse sind unabhängig vom Alter oder Menopausenstatus. Sie werden mit der Therapieresistenz von Tumorzellen in Verbindung gebracht, die durch eine Veränderung der Mikroumgebung von Brusttumoren verursacht wird. Adipositas induziert Veränderungen im Komplementsystem, in der Funktion verschiedener Zelltypen (Adipozyten, Stromazellen des Fettgewebes, Immunzellen und Endothelzellen) sowie in der extrazellulären Matrix. Dadurch wird die Immunantwort auf Antigene der Krebszellen verringert und die Sekretion von Wachstumsfaktoren sowie die Östrogenproduktion im Mikroumfeld des Tumors gesteigert. Diese Prozesse fördern die Resistenz gegenüber endokrinen und chemotherapeutischen Behandlungsansätzen [38].

13.2. Tumorcharakteristika

Die Mehrheit der Tumoren (62,2%, $n=56$) wurden als T1-Tumoren klassifiziert, während nur 3,3% ($n=3$) als T3-Tumor. Keine der Frauen hatte einen T4-Tumor. Die mediane invasive Tumorgroße lag bei 18mm. Die ähnlichen Verteilungen der Tumorgroße bei jungen Brustkrebspatientinnen wurden in anderen Studien festgestellt [39, 40]. Jedoch zeigte sich diesbezüglich eine gewisse Diskrepanz zu den Angaben in der Literatur. Bei der Analyse von Copson et al. lag die mediane invasive Tumorgroße bei 22mm und bei Foo et al. bei 27mm [7, 41]. Die Entdeckung kleinerer Tumore in dieser Kohorte könnte eine Folge der in den letzten Jahren verbesserten diagnostischen Verfahren sein, bei denen neben Ultraschall und Mammographie zunehmend auch die MRT zum Einsatz kommt. Zudem werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen bei jungen Patientinnen mit familiärer Vorbelastung, insbesondere mit einer genetischen Prädisposition, angeboten [39]. Hinsichtlich des Lymphknotenstatus berichten Copson et al. und Foo et al., dass ca. 50% der jungen Patientinnen bei der Erstdiagnose einen positiven Lymphknotenstatus aufweisen [7, 41]. In dieser Kohorte waren es 38%. Die Diskrepanz dieser Ergebnisse kann darin

begründet sein, dass mit zunehmender Tumorgröße auch das Risiko für Lymphknotenbefall steigt [42].

Die invasiv-duktaile Histologie (NST) wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (96,7%, n=87) nachgewiesen. Ähnliches berichten Fisher et al., die darauf hinweisen, dass invasiv-duktaile Karzinome deutlich häufiger bei jungen Patientinnen vorkommen als bei älteren [43].

Ein hormonrezeptorpositiver Status lag bei der Mehrheit der Karzinome vor: ER bei 65,5% (n=59) und PR bei 62,2% (n=56). Vergleichbare Häufigkeiten wurden in mehreren Arbeiten angegeben [7,44, 45].

Betrachtet man den HER2-Status, so wurden in etwa einem Viertel der Fälle positive Tumore nachgewiesen (24,4%, n=22). Diese Ergebnisse korrelieren mit der international angegebenen durchschnittlichen Prävalenz von 15 bis 25% [7, 46, 47, 48]. Die Überexpression von HER2 ist mit einem aggressiven klinischen Tumorphänotyp assoziiert, der sich durch schnelle Wachstumstendenz, frühe systemische Metastasierung und verkürzte krankheitsfreie und Gesamtüberlebensraten auszeichnet [46].

Anschließend zu den Rezeptoreigenschaften ist anzumerken, dass ein hoher Anteil von 26,7% der Tumoren triple-negativ war. Verschiedene Publikationen weisen darauf hin, dass aggressive Tumorarten (triple-negativ, schlecht differenziert, erhöhte Ki-67-Expression) bei jungen Frauen häufiger vertreten sind [40, 49, 50, 51, 52]. Übereinstimmend war im vorliegenden Kollektiv der Anteil von TNBC im Vergleich zu anderen Subtypen am höchsten. Zudem bildeten die G3-Tumoren mit 64,5% und Tumore mit erhöhter Ki-67 Expression (63,3%) die Mehrheit der Fälle. Das Bruststroma junger Frauen reagiert sehr empfindlich auf die Stimulierung durch Wachstumsfaktoren, was einerseits für Schwangerschaft und Laktation von besonderer Bedeutung ist, andererseits könnte diese Mikroumgebung ein aggressives Tumorwachstum fördern. Insbesondere Prozesse im Zusammenhang mit unreifen epithelialen Brustzellen (luminalen Vorläufern und Stammzellen), die in der normalen Brust bei jungen Frauen reichlich vorhanden sind, Expression von c-KIT und RANKL sowie der Einfluss von Wachstumsfaktoren (MAPK und PI3K) könnten das aggressive Potential erklären. Weitere Forschungen des Bruststromas im jungen Alter könnten gezielte therapeutische Ansätze bei aggressiven Tumorvarianten ermöglichen [13].

13.3. Therapie

Die moderne Therapie des Mammakarzinoms basiert auf einem interdisziplinären Konzept, das verschiedene Behandlungsmethoden wie Operation, Strahlentherapie, systemische neoadjuvante und adjuvante Therapie umfasst. Die sorgfältig ausgewählte Kombination therapeutischer Interventionen soll eine maximale therapeutische Wirksamkeit bei minimalen Nebenwirkungen gewährleisten. Im untersuchten Kollektiv wurde allen Patientinnen nach einer interdisziplinären Beratung im Rahmen der krankenhausinternen Tumorkonferenz eine leitliniengerechte Therapie empfohlen.

13.3.1. Operative Therapie

Die operative Therapie des Mammakarzinoms hat sich in den letzten 20 Jahren grundlegend verändert. Die radikale Mastektomie nach Halsted wurde weitgehend durch die brusterhaltende Operation in Kombination mit Strahlentherapie ersetzt, wobei die onkologischen Ergebnisse besser geworden sind [53, 54]. Darüber hinaus konnte durch den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie das Ausmaß der notwendigen Tumorresektion bei Patientinnen mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie weiter reduziert werden [53]. Auch in dieser Kohorte wurde eine brusterhaltende Operation mit onkoplastischem Ansatz bevorzugt. Bei einem Viertel der Frauen erfolgte eine Mastektomie, ähnlich wie in der Literatur [39, 53]. Nach der Operation traten in 60,2 % der Fälle (52,3% nach BET und 79,2% nach Mastektomie) kleinere Serome und Hämatome auf, entsprechend Grad I der Clavien-Dindo-Klassifikation [23]. Bei nur einer Patientin kam es nach beidseitiger Mastektomie zu einer revisionsbedürftigen Nachblutung links (4,2% aller Mastektomien, s. Tabelle 34). In der Literatur wurden ähnliche Häufigkeiten beschrieben, wobei die Serombildung mit einer Inzidenz von bis zu 85 % als häufigste postoperative Komplikation, signifikant häufiger nach einer Mastektomie als nach BET, angegeben wurde [55, 56, 57, 58, 59]. Brusterhaltung im jungen Alter hat eine wesentlich wichtigere Bedeutung als bei postmenopausalen Frauen. Insbesondere jüngere Frauen leiden verstärkt unter Körperbildstörungen, die durch eine Brustkrebsbehandlung entstehen können [60]. Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der chirurgischen Therapie, sichere Resektionsgrenzen bei der Tumorentfernung zu erreichen und gleichzeitig eine ästhetische Brustform zu ermöglichen [61]. Dies ist besonders bei Patientinnen mit kleiner bis mittelgroßer Brust eine Herausforderung, da nach der Entfernung des

Tumors das verbleibende Drüsengewebe oft nicht ausreicht, um den Defekt vollständig zu füllen [62-63]. Durch den Einsatz der onkoplastischen Chirurgie werden in der Regel bessere ästhetische Ergebnisse erzielt [62, 63, 64, 65], aber es gibt nur wenige Daten über die langfristigen onkologischen Ergebnisse der neuen rekonstruktiven Verfahren [66].

13.3.2. Chemotherapie

Eine chemotherapeutische Behandlung wurde bei der großen Mehrheit der Patientinnen (85,2%, n=75) aufgrund von hohem Rezidivrisiko (junges Erkrankungsalter, triple-negativ, HER2-positiv, Ki-67 hoch, G3, Lymphknotenbefall) durchgeführt. Überwiegend wurden Kombinationen aus Taxanen und Anthrazyklinen verabreicht (80%, n=60), dabei am häufigsten 4 x EC -> 12 x Pac (34,7% / n=26) und 3 x FEC -> 3 x DOC (25,3% / n=19). Verschiedene Publikationen deuten darauf hin, dass die Chemotherapie essentiell für eine bessere Prognose bei jungen Frauen ist [67, 68, 69]. Die Untersuchungen der EBCTCG-Studie wiesen nach, dass der positive Effekt einer adjuvanten Chemotherapie auf das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko bei Frauen unter 50 Jahren am stärksten ausgeprägt ist [68]. Weiterhin berichten Clive et al., dass bei Frauen unter 40 Jahren eine Polychemotherapie die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um etwa 37% reduziert im Vergleich zu ca. 20% bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Zudem ist die Reduktion der Mortalität in der Altersgruppe <40 Jahren um 27 % deutlich höher, verglichen mit etwa 11 % bei den 50- bis 69-Jährigen. Die Reduktion der Rezidivrate wird vor allem in den ersten 5 Jahren beobachtet, während die Verbesserung der Überlebensrate auch in den weiteren 10 Jahren zu verzeichnen ist [69]. In diesem Kollektiv wurde die Chemotherapie überwiegend adjuvant verabreicht (72,0% / n=54 vs. 28% / n=21), wobei die Anzahl der Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, ab 2015 zunahm und damit der Entwicklung der letzten Jahre entspricht. Der neoadjuvante Einsatz gewann zunehmend an Bedeutung, da er zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen kann, Informationen über die Chemosensitivität des Tumors liefert und postneoadjuvante Konzepte bei Nichterreichen einer pCR ermöglicht [70].

Hinsichtlich Adverse Events nach einer Chemotherapie traten bei den meisten Patientinnen leichte Nebenwirkungen auf. Nur in 15,9% der Fälle traten chemotherapiebedingte SAEs dritten Grades [24] auf. Diese Komplikationsraten stimmen mit weltweiten Berichten überein, die zeigen, dass junge Frauen im

Allgemeinen weniger behandlungsbedingte Komplikationen aufweisen [71, 72]. In einer kürzlich durchgeführten multivarianten Analyse der Behandlungskomplikationen und des zugrundeliegenden Gesundheitszustandes von 2000 Frauen in den USA, stellten Ong et al. fest, dass jüngere Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose weniger Komorbiditäten aufweisen und daher ein signifikant geringeres Risiko für Komplikationen während des ersten Jahres der multimodalen Therapie haben. Das Gegenteil ist bei Frauen in schlechtem Allgemeinzustand zu beobachten. In dieser Hochrisikogruppe, die überwiegend älter als 60 Jahre ist, ist die Wahrscheinlichkeit, mehr als 3 behandlungsbedingte AEs zu erleiden, signifikant höher als in der Gruppe mit wenigen oder keinen Komorbiditäten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass therapiebedingte Toxizitäten im Rahmen einer Brustkrebstherapie zu einer Exazerbation von Komorbiditäten führen können und damit einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome haben können [72].

Das Auftreten von therapieassoziierten Nebenwirkungen und Komplikationen führt zu einer höheren Rate an stationären Wiederaufnahmen. Diesbezüglich berichten Miret et al., dass chirurgische Komplikationen, hauptsächlich eine Wundheilungsstörung, der häufigste Grund für eine frühzeitige Wiedervorstellung (innerhalb des ersten Monats) waren. Dagegen waren nicht-chirurgische Komplikationen signifikant mit dem Risiko einer späten (innerhalb des ersten Jahres) und langfristigen Wiederaufnahme (>1 Jahr) verbunden [73]. In dieser Kohorte erfolgten alle stationären Wiederaufnahmen (n=14 / 15,9%) aufgrund von chemotherapieassoziierten SAEs, wobei keine der Patientinnen intensivmedizinisch betreut werden musste. Es wurde eine Modifikation des Therapieschemas durchgeführt und es traten keine Todesfälle aufgrund von SAEs auf. Daten aus einer retrospektiven Analyse über Auswirkungen der Änderungen des Chemotherapieaschemas auf das onkologische Outcome von 171 Brustkrebspatientinnen zeigten, dass fast 70% der Änderungen des Zyklusschemas aus medizinischen Gründen und weitere 30% auf Wunsch der Patientin oder aus administrativen Gründen erfolgten. Die Autoren berichteten, dass kumulative Verzögerungen von ≥ 14 Tagen einen statistisch signifikanten negativen Effekt auf das Überleben der Patientinnen hatten: Das Mortalitätsrisiko war bei den Frauen mit Therapieänderung um das 2,56-fache ($p=0,030$) und bei den Frauen mit unvollständiger CTX um das 3,44-fache ($p=0,012$) erhöht, verglichen mit Patientinnen ohne Therapieänderung [74].

13.3.3. Endokrine Therapie

Eine endokrine Therapie wurde bei insgesamt 67% (n=59) der Frauen durchgeführt: Tamoxifen alleine (33,9%, n=20) oder in Kombination mit GnRH-Analoga (59,3%, n=35). Nur bei 3 Frauen wurde nach 2-3 Jahren Tamoxifen-Behandlung eine Umstellung auf Aromatasehemmer empfohlen. Adjuvante endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms gehört zu den effektivsten Therapiemöglichkeiten und verbessert signifikant das onkologische Outcome [16]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine 5-jährige adjuvante Tamoxifen-Behandlung die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% reduziert. Die günstigen Effekte der endokrinen Therapie konnten bei ausreichender Therapieadhärenz für einen Zeitraum von bis zu 15 Jahren beobachtet werden [75]. Eine zusätzliche Ovarialsuppression mit GnRHa-Gabe zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer hat eine erhöhte Effektivität bei sehr jungen Patientinnen (≤ 35 Jahre) mit hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie [76].

Hinsichtlich einer Verlängerung der Tamoxifen-Einnahme von 5 auf 10 Jahre belegen die Ergebnisse der ATLAS-Studie, dass die Fortführung der endokrinen Therapie die Rezidiv- und Mortalitätsraten reduziert (absolut -2,8% und -2,5%) [75]. Es wurden allerdings signifikant erhöhte Raten an Lungenembolien und Endometriumkarzinomen beobachtet, jedoch ohne Einfluss auf die Mortalität. Die Dauer der Tamoxifen-Gabe soll abhängig vom Rezidivrisiko, Nebenwirkungen und dem Wunsch der Patientin festgelegt werden. Eine längere Gabe wird bei erhöhtem Rezidivrisiko von der ASCO empfohlen [16, 77]. Alternativ kann bei Patientinnen, die nach 5 Jahren Tamoxifen-Einnahme postmenopausal wurden, eine erweiterte adjuvante Therapie mit Letrozol durchgeführt werden. Die Studie von Goss et al. zeigte [78], dass die nachfolgende Gabe von Letrozol für 5 Jahre bei Frauen, die Lymphknotenmetastasen hatten, signifikant das Rezidivfreie- und Gesamtüberleben verbessert.

13.3.4. Antikörpertherapie

Der gezielte Einsatz von Anti-HER2-Therapie reduziert signifikant das Rezidivrisiko sowie die Mortalität [79]. Alle Patientinnen dieser Kohorte, die einen positiven HER2neu-Status aufwiesen (25,0%, n=22), wurden mit einer Antikörpertherapie behandelt. Die große Mehrheit erhielt Trastuzumab alleine (68,2%) oder in Kombination mit Pertuzumab (27,3%). Nur bei einer Patientin (4,5%) wurde Bevacizumab eingesetzt. Bei allen Frauen konnte die Immuntherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen [16] und ohne SAEs 1 Jahr lang durchgeführt werden.

13.3.5. Radiatio

Eine postoperative Bestrahlung wurde bei 93,7% (n=59) der Patientinnen nach BET und bei 45,8% (n=11) nach Ablatio durchgeführt, ähnlich wie in der Literatur [80, 81]. Die häufigsten Komplikationen waren milde Erytheme (91,3%; n=63) und Epitheliolysen (18,8%; n=13) CTCAE Grad I [24]. Aktuelle Studiendaten zeigen, dass eine brusterhaltende Operation mit nachfolgender Radiatio im Vergleich zur Mastektomie signifikant zu einem besseren onkologischen Outcome führt und dass, wenn beide Verfahren valide Optionen sind, der Brusterhaltung mit adjuvanter Radiatio der Vorzug gegeben werden sollte [54]. Übereinstimmend belegen die Daten der EBCTCG-Studie zur Bestrahlung, dass adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation eine effektive Behandlungsoption ist, um das Risiko eines Lokalrezidivs signifikant zu senken. Außerdem wurde festgestellt, dass die Reduktion der Rezidivrate durch eine Radiatio nach BET bei Frauen unter 50 Jahren deutlich größer ist als bei älteren Frauen [82]. Insgesamt betrachtet, führt eine postoperative Bestrahlung unabhängig von tumorspezifischen oder patientenbezogenen Prognosefaktoren zu einer Reduktion der Rezidiv- und Mortalitätsraten [44, 82, 83].

13.4. Onkologisches Outcome

Während der longitudinalen Nachbeobachtungszeit blieben die meisten Patientinnen krankheitsfrei. Die rezidivfreien 3- und 5-Jahres-Überlebensraten im Gesamtkollektiv betragen 84,9 % und 77,3%. Die meisten Rezidive traten lokal auf, nach Abschluss der Primärtherapie in der HER2neu – und triple-negativ-Gruppe. Die Gruppen mit den wenigsten Rezidiven waren die Luminal A und Ki-67-fehlend. Die Patientin mit adenoid-zystischem Karzinom blieb während des Beobachtungszeitraums (8 Jahre nach Erstdiagnose) rezidivfrei. Demzufolge ergab die Kaplan-Meier-Analyse die

niedrigsten 3- und 5-Jahres-RFS für die HER2neu- und triple-negativ-Gruppe (66,7% bzw. 50,0% und 76,2% bzw. 71,4 %). In der vergleichenden Betrachtung zeigten sich Unterschiede im 3- und 5-Jahres-RFS zwischen verschiedenen Tumorbiologiegruppen, jedoch eine statistische Signifikanz konnte nicht ermittelt werden ($p=0,494$). Diese Ergebnisse korrelieren mit den Daten, die in verschiedenen wissenschaftlichen Publikationen berichtet werden. Ein systematischer Review von Lowery et al., der 15 Studien und 12 592 Frauen umfasst, weist darauf hin, dass Patientinnen mit dreifach negativen und HER2-überexprimierenden Tumoren ein höheres Rezidivrisiko aufweisen als diejenigen mit luminalen Karzinomen [81]. Übereinstimmend zeigen die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Vuong et al. mit 1431 jungen Frauen mit Mammakarzinom, dass die Subtypen HR-/HER2+ und TNBC die kürzeste mediane Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung haben [84]. Ähnliche Daten legten Li et al. nach einer retrospektiven Analyse mit 1099 jungen Brustkrebspatientinnen vor, in denen HR-/HER2+-Tumoren statistisch signifikant höhere Rezidivraten im Vergleich zu anderen Subtypen hatten [85]. In zwei weiteren retrospektiven Studien konnte festgestellt werden, dass sowohl das junge Alter als auch der triple-negativ-Status einen signifikant ungünstigen prognostischen Wert für das DFS bei Frauen mit invasivem Mammakarzinom aufweisen [52, 86].

In jüngster Zeit wurden in mehreren Studien die genetischen und molekularen Veränderungen von Tumorzellen untersucht, die dafür verantwortlich sind, dass einige Patientinnen rezidivfrei bleiben, während andere therapieresistent sind und eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv erleiden. Neben der Tumorerogenität, die als molekulare Subtypen des Mammakarzinoms verstanden wird, wurde auch eine intratumorale Heterogenität (ITH) beobachtet. Diese Heterogenität bezieht sich auf die Koexistenz von Tumorzellen unterschiedlichen Phänotyps (klonale Heterogenität) und unterschiedlicher Zellzustände (Zellzustandsheterogenität) innerhalb eines Tumors. Klonale Heterogenität bezeichnet die genetische Vielfalt der Tumorzellen. Diese Vielfalt entsteht durch Mutationen, die im Laufe der Zeit in verschiedenen Zellklonen auftreten, wobei sich die therapieresistenten Subklone entwickeln können. Die Zellzustandsheterogenität bedeutet, dass verschiedene Zellzustände in einem Tumor koexistieren können, einige mit Stammeigenschaften, einige mit Vorläufereigenschaften und einige mit differenzierten Eigenschaften. Die aktuellen Ergebnisse legen nahe, dass die intratumorale Heterogenität nicht als statisch betrachtet werden sollte, sondern dass eine dynamische Transformation möglich ist,

wodurch sich aus einem scheinbar einheitlichen Tumor neue und unterschiedliche Brustkrebs-Subtypen entwickeln können. Diese Umwandlung der molekularen Signatur könnte eine Erklärung für die Behandlungsresistenz, Tumorprogression und die Bildung von Metastasen darstellen [87]. Hinsichtlich des Tumorstadiums zeigte sich übereinstimmend mit der Literatur, dass die Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien III und IV die niedrigsten RFS-Raten haben [88]. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv für das Stadium I 97,6% bzw. 94,7%, während sie im Stadium III 70,0% bzw. 48,0% und im Stadium IV nur noch 66,7 % bzw. 33,3% betragen. Hier konnte eine statistische Signifikanz durch den Log-Rank-Test ermittelt werden ($p < 0,001$). Dagegen ergab die Analyse der RFS-Raten bezüglich der Art der durchgeführten Chemotherapie keinen signifikanten Unterschied zwischen dem adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapieregime ($p = 0,514$), ähnlich wie in der Literatur. In einem systematischen Review mit 14 randomisierten Studien wurden krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben für Patientinnen verglichen, die entweder eine neoadjuvante oder eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Die Analysen zeigten keinen Unterschied im DFS, solange eine Operation auch nach vollständiger Tumorregression Teil der Behandlung bleibt (HR=1,12; 95% CI = 0,92 - 1,37; $p = 0,25$). Ebenso konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen präoperativem und postoperativem Einsatz einer Chemotherapie festgestellt werden, wenn die gleichen Therapeutika, Dosis und Zyklenzahl appliziert werden (HR 0,98; 95% CI = 0,8 - 1,09; $p = 0,67$) [89]. Die Vorteile einer neoadjuvanten Behandlung wurden bereits im Kapitel 8.2.2. beschrieben.

Das Auftreten eines Rezidivs ist mit einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [56]. In der vorliegenden Studie betrug das mediane Gesamtüberleben 133,7 Monate, wobei 92,1% der gesamten Studienpopulation länger als 3 Jahre beobachtet wurde. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 93,1% bzw. 90,3%, ähnlich wie in der Literatur [85]. Zehn Patientinnen verstarben während der Nachbeobachtungszeit, die meisten in den ersten drei Jahren nach der Erstdiagnose. Die Hälfte der verstorbenen Patientinnen hatte ein TNBC, drei hatten einen Luminal B HER2-negativen Tumor, und jeweils eine Patientin einen HER2-positiven (non luminal) bzw. einen Luminal B HER2-positiven Tumor. Entsprechend ergab die Kaplan-Meier Analyse die niedrigste Überlebensrate für die TNBC-Gruppe mit 3- und 5-JÜR von je 77,3%. Der Log-Rank-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben dieser Kohorte nach Tumorsubtyp ($p = 0,164$), war aber

richtungsweisend. Auch für das Chemotherapieschema konnte keine signifikante Differenz im OS festgestellt werden ($p=0,362$), jedoch zeigte sich, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium statistisch signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben korreliert ($p<0,001$). Diese Ergebnisse sind kohärent mit bereits publizierten Daten einer größeren Studie mit 1228 jungen Frauen, die einen signifikanten Unterschied in den 5-Jahres-Überlebensraten zwischen den verschiedenen Tumorbilologiegruppen zeigten. Dabei war das 5-Jahres-OS in der TNBC-Gruppe mit 77,1% am geringsten und mit 84,3% in der HR+/HER-2-Gruppe am größten ($p=0,019$). Ebenfalls wurde festgestellt, dass die Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien III und IV die niedrigsten OS-Raten (77,3% und 69,7 %) hatten [88]. Das junge Alter ist ein starker prognostischer Faktor für die Gesamtmortalität bei Mammakarzinom, da die Wahrscheinlichkeit zu sterben um 39% bis 52% höher ist als bei Frauen über 40 Jahren [49, 27]. Ergänzend berichten Johnson et al., dass junge Frauen in allen Tumorstadien im Vergleich zu älteren Patientinnen schlechtere OS-Raten haben. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die Überlebensraten bei jungen Patientinnen in jedem Stadium umgekehrt proportional zum Alter sind, d.h. die jüngsten Frauen weisen in jedem Stadium die schlechtesten Überlebensraten auf [25].

Eine Analyse der brustkrebsspezifischen Mortalitätsraten in Deutschland zeigte einen rückläufigen Trend, wobei die größten Abnahmen der Sterblichkeit in den screening-relevanten Altersgruppen zu verzeichnen waren (APC: 50-59 Jahre -1,5% und 60-69 Jahre -2,7%). Bei den jüngeren Frauen wurde ein geringer Mortalitätsrückgang beobachtet (APC: -0,8% in der Altersgruppe 20-39 Jahre) während in den Altersgruppen 70-79 Jahre (APC: 0,7%) und >80 Jahre (APC: 2,9%) ein Anstieg der Sterblichkeit festgestellt wurde [90]. Dieser Trend spiegelt die positiven Auswirkungen von Früherkennungsprogrammen, verbesserten diagnostischen Techniken, Therapietreue, Implementierung der Leitlinien und Etablierung der zertifizierten Referenzzentren für betroffene Frauen wieder [74, 90, 91, 92]. Es fehlt jedoch eine Harmonisierung innerhalb der europäischen Guidelines [91] und der Einfluss von Managementleitlinien auf das onkologische Outcome hängt von der Verfügbarkeit lokaler Ressourcen für die Umsetzung in die tägliche Praxis ab [93].

14. Grenzen und Stärken der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Aus diesem Grund war die Durchführung mit den entsprechenden Einschränkungen einer solchen Untersuchung verbunden. Darüber hinaus ist die Inzidenz von Mammakarzinomen in dieser Altersgruppe gering, sodass die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen die Aussagekraft der Log-Rank-Tests einschränkt.

Die Stärken der Studie liegen in der detaillierten Analyse der Patienten- und Tumoreigenschaften über ein Jahrzehnt, der Erläuterung der durchgeführten Behandlung sowie der Darstellung der 3- und 5-Jahresstatistiken zu Rezidivfreiheit und Überleben.

15. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie über Mammakarzinome bei jungen Frauen erfolgte eine Evaluierung der Patientinnencharakteristika, der Tumoreigenschaften sowie der Art der durchgeführten Therapie und deren Komplikationen. Das primäre Ziel der Studie war die Analyse und der Vergleich der onkologischen Ergebnisse zwischen verschiedenen Tumorbiologiegruppen, Tumorstadien und der Art der durchgeführten Therapie. Sekundäre Ziele waren die Beschreibung der klinischen Patientinnencharakteristika, der Tumorbiologie, des Tumorstadiums, der Therapie und ihrer Komplikationen sowie die Evaluation der Fertilität, einschließlich Schwangerschaften und Komplikationen während der Schwangerschaft und der Stillzeit. Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine hohe Kohärenz mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen.

Der überwiegend gute allgemeine Gesundheitszustand der jungen Frauen, mit wenigen Komorbiditäten wie Hypertonie oder Adipositas, hatte einen positiven Einfluss auf die Verträglichkeit der empfohlenen multimodalen Therapieformen. Postoperative Komplikationen, die eine Behandlung erforderten, traten selten auf. Auch bei der Radiatio konnten lediglich milde Nebenwirkungen verzeichnet werden. Die Chemotherapie wurde von den meisten Patientinnen gut toleriert und es wurden keine Toxizitäten 4. und 5. Grades (CTCAE) beobachtet.

Junge Frauen weisen tendenziell aggressivere Tumortypen auf. Auch in dieser Kohorte war der Anteil an triple-negativen, schlecht differenzierten und schnell wachsenden

Tumoren am höchsten. Weitere Forschungsarbeiten zum Bruststroma im jungen Alter könnten dazu beitragen, gezielte therapeutische Ansätze für aggressive Tumorvarianten zu entwickeln. Die Tumorbilogie hatte einen wesentlichen Einfluss auf die onkologischen Ergebnisse. Die Mehrzahl der Rezidive manifestierte sich lokal, nach Abschluss der Primärtherapie, bei Patientinnen mit TNBC und HER2-positiven Tumoren. Die meisten Todesfälle traten innerhalb der ersten drei Jahre nach der Erstdiagnose auf, wobei Patientinnen mit fortgeschrittenem Stadium III und TNBC-Subtyp die höchste Mortalitätsrate aufwiesen. Es ist erfreulich, dass die Gesamtüberlebensrate dieser Kohorte höher war als in der Literatur üblicherweise berichtet. Dies ist vermutlich auf die Verfügbarkeit von Ressourcen für eine individualisierte und gezielte Therapie zurückzuführen. Die Pathomechanismen, die zur Therapieresistenz und zum Fortschreiten der Krankheit bei jungen Frauen führen, müssen weiterhin erforscht werden, um die Entwicklung neuer Therapiestrategien zu ermöglichen.

Bei der Hälfte der Patientinnen dieser Kohorte, die nach Abschluss der Primärtherapie einen Kinderwunsch hatten, konnte dieser erfüllt werden. Die Mehrzahl dieser Schwangerschaften verlief komplikationslos und endete mit einer Geburt. Aus der bisherigen Datenlage lässt sich kein Nachteil für eine Schwangerschaft nach Mammakarzinom ableiten, auch nicht für hormonabhängige Tumoren. Laufende Studien zeigen, dass auch die Anwendung einer assistierten Reproduktionstherapie keinen negativen Einfluss auf das onkologische Ergebnis hat. Um jedoch statistisch abgesicherte Aussagen über die langfristige onkologische Sicherheit einer Schwangerschaft nach Mammakarzinom machen zu können, ist die Fortführung der POSITIVE-Studie [33] sowie die Durchführung weiterer prospektiv randomisierter, kontrollierter Studien erforderlich.

16. Implikationen und Hypothesen für die klinische Praxis

- Jüngere Frauen weisen tendenziell aggressivere Tumortypen auf.
- Leitliniengerechte multimodale Therapie wird insgesamt mit wenig Komplikationen und Nebenwirkungen verbunden. Dies beeinflusst positiv die Adhärenz zur empfohlenen Behandlung.
- Vor einer Schwangerschaft nach Mammakarzinom sollte nicht generell abgeraten werden. Eine individuelle Beratung und Entscheidung sind erforderlich.
- Die onkologischen- und reproduktiven Ergebnisse könnten durch Verfügbarkeit der Ressourcen vor Ort beeinflusst werden.

17. Vita

- 1992-1998 Studium der Humanmedizin an der Universität Zagreb, Kroatien
- 1998-1999 Ärztin im Praktikum
- 2000 Staatsexamen mit der Erlangung der Berufserlaubnis
- 2002-2008 Assistenzärztin, Frauenklinik, Ketteler-Krankenhaus Offenbach a.M.
- 2008 Anerkennung zur Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe nach Prüfung vor der Landesärztekammer Hessen
- 2009 Erlangung der deutschen Approbation
- 2009-2011 angestellte Fachärztin in der Praxis Dr. Daniel, Frankfurt a.M.
- 2016-2019 angestellte Fachärztin in der Praxis Dr. Engels, Oldenburg
- Seit 2020 angestellte Fachärztin in der Praxis Dr. Cornelius, Oldenburg

18. Eidesstattliche-Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich diese Dissertationsschrift selbstständig und ohne fremde unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt und die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken als solche kenntlich gemacht habe.

Der Inhalt der Dissertation wurde nicht schon überwiegend für eine eigenen Bachelor-Master-, Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Alle Tabellen in den Kapiteln 4-6 wurden mit freundlicher Genehmigung des Office Leitlinienprogramm Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V. verwendet.

Ich erkläre weiter, dass mir die Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg bekannt sind und, dass ich die dort niedergelegten Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichung befolgt habe.

Ich habe im Zusammenhang mit dem Promotionsvorhaben keine kommerziellen Vermittlungs- oder Beratungsdienste (Promotionsberatung) in Anspruch genommen.

Für diese Analyse habe ich keine Finanzmittel erhalten.

19. Literatur:

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast cancer statistics in the European union: incidence and survival across European countries. *Breast Care (Basel)* 2019;14:344-3. doi:10.1159/000503219.
3. ECIS—European Cancer Information System. [Internet]. Breast cancer factsheet in EU-27 countries for 2022; 2023 Oct [zitiert 2024 Apr 15]. Verfügbar unter: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2024-01/jrc_Breast_cancer_2022_Oct_2023.pdf
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Brustkrebs (Mammakarzinom) [Internet]. [zitiert 2024 Nov 19]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Daten von 2019. Datenbankabfrage [Internet]. [zitiert 2020 Okt 20]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
6. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg* 2017;69:313-17. doi:10.1007/s13304-017-0424-1.
7. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al; POSH Study Steering Group. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18-40 years at diagnosis: the POSH study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:978-88. doi:10.1093/jnci/djt134.
8. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol* 2016;87:659-63. doi: 10.5603/GP.2016.0062.
9. Eiriz IF, Vaz Batista M, Cruz Tomás T, Neves MT, Guerra-Pereira N, Braga S. Breast cancer in very young women—a multicenter 10-year experience. *ESMO Open* 2021;6:100029. doi:10.1016/j.esmoop.2020.100029.

10. Lee HB, Han W. Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer* 2014;17:301-7. doi:10.4048/jbc.2014.17.4.301.
11. Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014;16:427. doi:10.1186/s13058-014-0427-5.
12. Brenner DR, Brockton NT, Kotsopoulos J, Cotterchio M, Boucher BA, Courneya KS, et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors. *Cancer Causes Control* 2016;27:459-72. doi:10.1007/s10552-016-0726-5.
13. Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012;18:1341-51. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2599.
14. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208:341-47. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001.
15. Pius Hospital. Oldenburger Brustzentrum Pius-Hospital [Internet]. [zitiert 2020 Mai 17]. Verfügbar unter: <https://www.pius-hospital.de/krebszentren/oldenburger-brustzentrum/willkommen>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL [Internet]. [zitiert 2023 Okt 29]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
17. AWMF Leitlinien-Register (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF): Langfassung der Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie [Internet]. [zitiert 2023 Okt 29]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-054OL>, Stand 11.11.2016,

18. Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG 2017. Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen [Internet]. [zitiert 2023 Okt 29]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-082I_S2k.
19. World Health Organization. The Global Health Observatory. Body mass index among adults [Internet]. [zitiert 2020 Aug 29]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/dat/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>.
20. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016;53:465-71. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103672.
21. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, eds. WHO Classification of Tumors of the Breast. Lyon: International Agency for Research on Cancer 4. Auflage. 2012.
22. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47. doi:10.1093/annonc/mdr304.
23. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
24. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. The Institute 2017. [Internet]. [zitiert 2020 Mai 15]. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronoc_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
25. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27397. doi:10.1002/pbc.27397.

26. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11–30. doi:10.3322/caac.21166.
27. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:248-51. doi:10.1002/jso.21268.
28. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:151-60. doi:10.1023/a:1023006000760.
29. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'dair L, Pharoah P, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer* 2006;42:1143-50. doi:10.1016/j.ejca.2005.11.032.
30. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-9. doi:10.1093/jnci/91.11.943.
31. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000;88:1393–1402. doi:10.1002/(sici)10970142(20000315)88:6<1393::aid-cnrcr17>3.0.co;2-p.
32. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O, Pistilli B, Lidegaard O, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer* 2015;51:1490-6. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.007.
33. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, et al. International Breast Cancer Study Group. POSITIVE study: interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1645-56. doi:10.1056/NEJMoa2212856.
34. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31:73-9. doi:10.1200/JCO.2012.44.2285.

35. Torres-de la Roche LA, Steljes I, Janni W, Friedl TWP, De Wilde RL. The association between obesity and premenopausal breast cancer according to intrinsic subtypes - a systematic review. *Geburtsh Frauenheilkd* 2020;80:601-10. doi:10.1055/a-1170-5004.
36. Poorolajal J, Heidarimoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Res Health Sci* 2021;21:e00520. doi:10.34172/jrhs.2021.57
37. Lohmann AE, Soldera SV, Pimentel I, Ribnikar D, Ennis M, Amir E, et al. Association of obesity with breast cancer outcome in relation to cancer subtypes: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:1465-75. doi:10.1093/jnci/djab023.
38. Hillers-Ziemer LE, Kuziel G, Williams AE, Moore BN, Arendt LM. Breast cancer microenvironment and obesity: challenges for therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2022;41:627-47. doi:10.1007/s10555-022-10031-9.
39. Varga D, Koenig J, Kuhr K, Strunz K, Geyer V, Kurzeder C, et al. Comparison of early onset breast cancer patients to older premenopausal breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:427-32. doi:10.1007/s00404-009-1339-y.
40. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Orlando L, Ghisini R, et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006;17:1497-503. doi:10.1093/annonc/mdl145.
41. Foo CS, Su D, Chong CK, Chng HC, Tay KH, Low SC, et al. Breast cancer in young Asian women: study on survival. *ANZ J Surg* 2005;75:566-72. doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03431.x.
42. Abdulla HA, Salman AZ, Alaraibi SJ, Nazzal K, Ahmed SA, Almahari SA, et al. Risk factors associated with sentinel lymph node metastasis in clinically node-negative breast cancer. *Eur J Breast Health* 2023;19:229-34. doi:10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-5.
43. Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 1997;75:593-96. doi:10.1038/bjc.1997.103.

44. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41. doi:10.1056/NEJMoa022152.
45. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol* 2020;84:106535. doi:10.1016/j.intimp.2020.106535.
46. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
47. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72. doi:10.1056/NEJMoa052306.
48. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36. doi:10.1016/S0140-6736(07)60028-2.
49. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 2011;29:e18-20. doi:10.1200/JCO.2010.28.9199.
50. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:1974-1981. doi:10.1093/annonc/mdq072.
51. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-28. doi:10.1002/cncr.22618.

52. Liedtke C, Rody A, Gluz O, Baumann K, Beyer D, Kohls EB, et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:667-73. doi:10.1007/s10549-015-3491-3.
53. Ebner FK, Friedl TW, Degregorio N, Reich A, Janni W, Rempfen A. Does non-placement of a drain in breast surgery increase the rate of complications and revisions? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73:1128-34. doi:10.1055/s-0033-1351071.
54. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival after breast conservation vs mastectomy adjusted for comorbidity and socioeconomic status: a Swedish national 6-year follow-up of 48 986 women. *JAMA Surg* 2021;156:628-37. doi:10.1001/jamasurg.2021.1438.
55. Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades. *J Breast Cancer* 2012;15:373-80. doi:10.4048/jbc.2012.15.4.373.
56. Taylor JC, Rai S, Hoar F, Brown H, Vishwanath L. Breast cancer surgery without suction drainage: the impact of adopting a 'no drains' policy on symptomatic seroma formation rates. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:334-8. doi:10.1016/j.ejso.2012.12.022.
57. Troost MS, Kempees CJ, de Roos MAJ. Breast cancer surgery without drains: no influence on seroma formation. *Int J Surg* 2015;13:170-174. doi:10.1016/j.ijsu.2014.11.050.
58. Hashemi E, Kaviani A, Najafi M, Ebrahimi M, Hooshmand H, Montazeri A. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:44. doi:10.1186/1477-7819-2-44.
59. Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. *Breast J* 2003;9:385-8. doi:10.1046/j.1524-4741.2003.09504.x.
60. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2005;23:103-13. doi:10.3233/bd-2006-23114.

61. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V.) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome Guidelines Breast Version 2020.1D [Internet]. [zitiert 2023 Nov 10]. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2009_Onkoplastische%20und%20rekonstruktive%20Mammachirurgie.pdf
62. Shi W, Torres-de la Roche LA, Ritter H, Dong J, Zeng JJ, Jiang YC, et al. An innovative oncoplastic technique for immediate small to medium volume breast reconstruction in lower inner quadrant cancer: The Zhuo-technique. *Ann Med Surg (Lond)* 2021;68:102576. doi:10.1016/j.amsu.2021.102576.
63. Shi W, Wang M, Torres-de la Roche LA, Shi X, Gong Z, Dong J, et al. An innovative breast-conserving oncoplastic technique for treating small to medium volume breasts with a tumor in the lower quadrant: the Folding Flap Technique. *Front Oncol* 2022;12:841682. doi:10.3389/fonc.2022.841682.
64. Chen Z, Shi X, Shi W, Chen Z, Zeng J, Dong J, et al. An innovative minimally invasive oncoplastic technique for early breast cancer: the Spoon-Shape Technique. *J Clin Med* 2022;11:1379. doi:10.3390/jcm11051379.
65. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005;6:145-57. doi:10.1016/S1470-2045(05)01765-1.
66. Hing JX, Kang BJ, Keum HJ, Lee J, Jung JH, Kim WW, et al. Long-term oncological outcomes of oncoplastic breast-conserving surgery after a 10-year follow-up - a single center experience and systematic literature review. *Front Oncol* 2022;12:944589. doi:10.3389/fonc.2022.944589.
67. Kroman NT, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen H, Andersen PK, Melbye M. Bør alle yngre mammacancerpatienter tilbydes adjuverende cytotoxisk kemoterapi? [Should all younger patients with breast cancer be offered adjuvant cytotoxic chemotherapy?]. *Ugeskr Laeger* 2000;162:3184-88. [Danish].
68. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5.

69. Clive S, Dixon JM. The value of adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Drugs* 2002;62:1-11. doi:10.2165/00003495-200262010-00001.
70. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. [veröffentlichtes Erratum erscheint in *J Clin Oncol.* 2006;24:3221] *J Clin Oncol* 2006;24:1940-49. doi:10.1200/JCO.2005.02.6187.
71. Monteiro AR, Garcia AR, Póvoa S, Soares RF, Macedo F, Pereira TC, et al. Acute toxicity and tolerability of anthracycline-based chemotherapy regimens in older versus younger patients with breast cancer: real-world data. *Support Care Cancer* 2021;29:2347-53. doi:10.1007/s00520-020-05766-6.
72. Ong CT, Ren Y, Thomas SM, Stashko I, Hyslop T, Kimmick G, et al. Overall health at diagnosis predicts the risk of complications within the first year after breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182:439-49. doi:10.1007/s10549-020-05700-8.
73. Miret C, Domingo L, Louro J, Barata T, Baré M, Ferrer J, et al. Factors associated with readmissions in women participating in screening programs and treated for breast cancer: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2019;19:940. doi:10.1186/s12913-019-4789-3.
74. Gunasekaran GH, Hassali MABA, Sabri WMABW, Rahman MTB. Impact of chemotherapy schedule modification on breast cancer patients: a single-centre retrospective study. *Int J Clin Pharm* 2020;42:642-51. doi:10.1007/s11096-020-01011-6.
75. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. [veröffentlichtes Erratum erscheint in *Lancet* 2013;381:804. Erratum in *Lancet* 2017;389:1884]. *Lancet* 2013;381:805-16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
76. Chlebowski RT, Pan K, Col NF. Ovarian suppression in combination endocrine adjuvant therapy in premenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161:185-90. doi:10.1007/s10549-016-4024-4.

77. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69. doi:10.1200/JCO.2013.54.2258.
78. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71. doi:10.1093/jnci/dji250.
79. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. [veröffentlichtes Erratum erscheint in *Lancet* 2019;393:1100] *Lancet* 2017 25;389:1195-05. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
80. International Breast Cancer Study Group (IBCSG); Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46. doi:10.1093/jnci/djg119.
81. Lowery AJ , Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:831-41. doi:10.1007/s10549-011-1891-6.
82. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
83. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, et al. Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189:825-33. doi:10.1007/s00066-013-0437-8.

84. Vuong B, Darbinian J, Savitz A, Odele P, Perry LM, Sandhu L, et al. Brustkrebsrezidiv nach Subtyp in einer vielfältigen, zeitgenössischen Kohorte junger Frauen. *J Am Coll Surg* 2023;237:13-23. doi:10.1097/XCS.0000000000000714.
85. Li Y, Lu S, Zhang Y, Wang S, Liu H. Loco-regional recurrence trend and prognosis in young women with breast cancer according to molecular subtypes: analysis of 1099 cases. *World J Surg Oncol* 2021;19:113. doi:10.1186/s12957-021-02214-5.
86. Koca B, Kuru B, Karabicak I, Yürüker SS, Ozen N. Prognostic factors affecting disease-free survival in patients at age 35 or younger with invasive breast cancer. *Ann Ital Chir* 2014;85:249-53.
87. Turner KM, Yeo SK, Holm TM, Shaughnessy E, Guan JL. Heterogeneity within molecular subtypes of breast cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021:C343-C354. doi:10.1152/ajpcell.00109.2021.
88. Bajpai J, Ventrapati P, Joshi S, Wadasadawala T, Rath S, Pathak R, et al. Unique challenges and outcomes of young women with breast cancers from a tertiary care cancer centre in India. *Breast* 2021;60:177-84. doi:10.1016/j.breast.2021.09.008.
89. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007:CD005002. doi:10.1002/14651858.CD005002.pub2.
90. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Nofzt MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer* 2020;147:709-18. doi:10.1002/ijc.32767.
91. De Wilde RL, Devassy R, Torres-de la Roche LA, Krentel H, Tica V, Cezar C. Guidance and standards for breast cancer care in Europe. *J Obstet Gynaecol India* 2020;70:330-36. doi:10.1007/s13224-020-01316-6.
92. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [veröffentlichtes Erratum erscheint in *Ann Oncol* 2019;30:1674. Erratum in *Ann Oncol*. 2021;32:284]. *Ann Oncol* 2019;30:1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173.

93. ECIS—European Cancer Information System. [Internet]. Breast cancer factsheet in EU-27 countries for 2020; 2020 Dec [zitiert 2022 Aug 15]. Verfügbar unter: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2023-12/Breast_cancer_en-Dec_2020.pdf

20. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dr. med. Rudy Leon De Wilde, dem Direktor der Universitätsklinik für Gynäkologie, für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit mit dem herausfordernden und hochinteressanten Thema durchzuführen sowie für die exzellente Betreuung und Begleitung.

Des Weiteren möchte ich meinen Dank Frau Dr. med. Luz Angela Torres-de la Roche für ihre fortwährende Bereitschaft, meine Fragen zu beantworten, sowie für ihr großartiges Engagement als zweite Betreuerin und gute Freundin aussprechen.

Meinen herzlichsten Dank möchte ich meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann Thomas und meinen Kindern, für ihr uneingeschränktes Verständnis und ihre Unterstützung während dieser Zeit aussprechen. Ebenso möchte ich meinem Schwiegervater, Herrn Wolfgang Henzler, für seine wertvollen Hinweise hinsichtlich der grammatikalischen Korrektheit bei der Abfassung der Promotionsarbeit danken.

Abschließend danke ich meinem himmlischen Vater für seine Fürsorge und alles, was er mir gegeben hat.

21. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krebserkrankungen bei Frauen: Inzidenz weltweit.....	10
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Patientinnenrekrutierung.....	29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben im Studienkollektiv.....	53
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Bezug auf Tumorbiologie.....	55
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Bezug auf Tumorstadium.....	56
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate in Bezug auf Chemotherapieregime.....	57
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen rezidivfreien Überleben im Gesamtkollektiv.....	58
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur rezidivfreien Überlebensrate in Bezug auf Tumorbiologie.....	59
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur rezidivfreien Überlebensrate in Bezug auf Tumorstadium.....	60
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur rezidivfreien Überlebensrate in Bezug auf Chemotherapieregime.....	61

22. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grading	13
Tabelle 2: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung	15
Tabelle 3: T-Primärtumor	17
Tabelle 4: N-Regionäre Lymphknoten	18
Tabelle 5: M-Fernmetastasen	18
Tabelle 6: pN-Regionäre Lymphknoten.....	19
Tabelle 7: UICC-Stadieneinteilung des Mammakarzinoms	20
Tabelle 8: Altersverteilung.....	31
Tabelle 9: Altersklassen.....	31
Tabelle 10: Körpergröße und Körpergewicht.....	31
Tabelle 11: WHO-Gewichts-Kategorien.....	32
Tabelle 12: Metabolische Laborparameter.....	32
Tabelle 13: Blutdruck.....	32
Tabelle 14: Fertilität vor Erkrankung.....	33
Tabelle 15: Familienanamnese.....	34
Tabelle 16: BRCA-Mutation.....	34
Tabelle 17: Erkrankte Brustseite.....	35
Tabelle 18: Tumorstadium.....	35
Tabelle 19: TNM-Klassifikation bei der Erstdiagnose.....	36
Tabelle 20: Postoperative histologische Tumorgröße bei adjuvanter Therapie.....	37
Tabelle 21: TNM-Klassifikation nach neoadjuvanter Chemotherapie.....	37
Tabelle 22: Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie.....	38
Tabelle 23: Tumorbiologie.....	38
Tabelle 24: Tumorhistologie.....	39
Tabelle 25: Tumorgrading.....	39
Tabelle 26: Hormonrezeptor- und HER2-Status.....	39

Tabelle 27: Ki-67	40
Tabelle 28: Therapiearten	41
Tabelle 29: Operative Therapie	42
Tabelle 30: Prophylaktische Mastektomie und Ovarrektomie	42
Tabelle 31: Chemotherapie regime	44
Tabelle 32: Endokrine Therapie, Immun- und Bisphosphonat- Therapie	46
Tabelle 33: Radiatio	47
Tabelle 34: Postoperative Komplikationen nach Brustoperation	48
Tabelle 35: Postoperative Komplikationen nach Axilla-Operation	48
Tabelle 36: Adverse Events der Chemotherapie	49
Tabelle 37: Severe Adverse Events der Chemotherapie	50
Tabelle 38: Adverse Events der Radiatio	51
Tabelle 39: Fertilität, Schwangerschaft und Stillen nach abgeschlossener Primärtherapie	52
Tabelle 40: Follow-up	52