

Aus dem  
CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin  
mit Perinatalzentrum und Humangenetik  
Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum  
Direktor: Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer

## **Habilitationsschrift**

# **Patientinnenzentrierte Behandlung des**

# **Mammakarzinoms**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Maria Margarete Karsten

Eingereicht: Oktober 2021  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Marion Kiechle  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Pauline Wimberger

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 <i>Wandel in der operativen Behandlung des Mammakarzinoms</i> .....	5
1.2 <i>Die Bedeutung der Patientinnenperspektive in der Behandlung des Mammakarzinoms</i> .....	8
1.3 <i>Übergeordnete Forschungsfragen der Originalarbeiten</i> .....	9
<b>2 Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten</b> .....	<b>11</b>
2.1 <i>Optimierung der operativen Versorgung</i> .....	11
2.1.1 <i>Seed-basierte Tumorlokalisierung zur Verbesserung des Patientinnenkomforts</i> .....	11
2.1.2 <i>Verkürzung der prästationären Behandlung durch die Nutzung eisenhaltiger Substanzen zur Sentinelmarkierung</i> .....	19
2.1.3 <i>Nutzung von Fluoreszenzmethoden zur Komplikationsreduktion im Rahmen der Brustrekonstruktion</i> .....	30
2.2 <i>Patient Reported Outcomes (PRO) in der Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen</i> .....	42
2.2.1 <i>Implementierung von PRO in die klinische Routine eines Brustzentrums</i> .....	42
2.2.2 <i>PRO zur Evaluation von Methoden der rekonstruktiven Mammachirurgie</i> .....	52
<b>3 Ist im Sinne einer patientinnenzentrierten Versorgung eine weitere Reduktion der operativen Behandlung des Mammakarzinoms möglich?</b> .....	<b>62</b>
3.1 <i>Reduktion des operativen Vorgehens in der Brust</i> .....	63
3.2 <i>Reduktion des operativen Vorgehens in der Axilla</i> .....	64
3.3 <i>Chancen von PRO als Standardtherapiebaustein in der patientinnen-zentrierten Versorgung von Mammakarzinomen</i> .....	65
3.3.1 <i>Chancen in der adjuvanten Situation</i> .....	66
3.3.2 <i>Chancen in der metastasierten Situation</i> .....	69
<b>4 Zusammenfassung</b> .....	<b>73</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACOSOG	Alliance for Clinical Trials in Oncology
ACR	American College of Radiology
ADM	Acellular dermale Matrix
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALND	Axilläre Lymphonodektomie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWOGyn	Arbeitsgemeinschaft für wiederherstellende Operationsverfahren in der Gynäkologie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting And Data System
BRCA1	Breast Cancer (Tumorsuppressorgen auf Chromosom 17)
BRCA2	Breast Cancer (Tumorsuppressorgen auf Chromosom 13)
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DSF	Disease free survival
DRG	Diagnosis related group
EORTC	European organization for research and treatment of cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
IBBR	implant-based breast reconstruction
ICG	Indocyaningrün
ICHOM	Internationales Consortium für Health Outcome Measurements
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	neoadjuvanter Chemotherapie
NOGGO	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
OP	Operation
OS	Overall Survival
pCR	pathologische Komplettremission
PRO	Patient-reported Outcomes
RKI	Robert-Koch-Institut
SLNB	Sentinellymphonodektomie
SPIO	supermagnetisches Eisenoxid

TAD	Targeted axillary dissection
Tc <sup>99</sup>	Technetium 99

# 1 Einleitung

## 1.1 Wandel in der operativen Behandlung des Mammakarzinoms

Seit der Erstbeschreibung der radikalen Mastektomie durch den Chirurgen William Stewart Halsted in 1894 [1] war die Mastektomie nach Rotter und Halsted bis Mitte der sechziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts die chirurgische Standardbehandlung für Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind. Dieser sehr weitreichende Eingriff, der nicht nur die Entfernung der Brust, sondern auch die Entfernung des M. pectoralis majors und minors sowie sämtlicher Lymphknoten aus der Achselhöhle beinhaltete, war für die Frauen sowohl akut wie auch langfristig mit vielfältigen körperlichen und psychischen Einschränkungen verbunden bei gleichzeitig sehr geringer Heilungsrate [2, 3]. Die ersten Versuche, die Radikalität des operativen Eingriffes zu reduzieren, stammen von D. H. Patey, der von 1930 an begann Patientinnen ohne die Entfernung des M. pectoralis major zu operieren und die Ergebnisse 1948 publizierte [4]. In seiner Zusammenfassung machte er vier Feststellungen, zwei davon spiegelten vorausschauend die Therapieansätze der Behandlung des Mammakarzinoms der nächsten Jahrzehnte wider:

„2. Until an efficient general agent for the treatment of carcinoma of the breast is developed, a high proportion of cases are doomed to die of the disease whatever combination of local treatment by surgery and irradiation is used, because in such a high proportion of cases the disease has passed outside the field of local attack when the patient first comes for treatment.

3. A modified radical operation in which the pectoralis major is preserved shows results as good as those of the standard radical operation, and in addition has positive advantages.“ [4]

Insbesondere hinsichtlich der medikamentösen Behandlung des Mammakarzinoms haben sich die Behandlungsoptionen seit dieser Publikation auch für fortgeschrittene Erkrankungen dramatisch verändert und zu einer Verlängerung des Überlebens geführt, die damals wahrscheinlich nicht vorstellbar war.

Neben der medikamentösen Therapie hat sich auch die chirurgische Therapie verändert und dazu geführt, daß die Mastektomie nach Rotter Halsted in den Bereich des Historischen gerückt ist. Maßgeblich war hierbei die Gründung des National Surgical Adjuvant Breast Projects (NSABP) im Jahr 1957 als Teil des Cancer Chemotherapy

National Service Centers mit dem Ziel, Patientinnen nach der Mastektomie zusätzlich mit der zytostatischen Substanz Thiotepa zu behandeln. Neben den ursprünglichen Fragestellungen zur systemischen Therapie folgten rasch eine Serie von Studien zu operativen Problemen, die die chirurgische Therapie des Mammakarzinoms nachhaltig veränderten. Unabhängig von den Aktivitäten des NSABP publizierte George Crile 1972 die Ergebnisse einer ersten Methode der brusterhaltenden Operation. Zusammen mit Kolleg\*innen in der Mayo Clinic hatte er diese neue Operationsmethode bei Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren, durchgeführt und berichtete nun Überlebensdaten, die vergleichbar waren mit denen der ausgedehnteren Operation der modifizierten radikalen Mastektomie nach Patey [5]. Fast zeitgleich mit der Publikation nahm die NSABP B-04 Studie ihre Rekrutierung auf. Diese randomisierte Studie konnte erstmalig zeigen, dass die radikale Mastektomie nach Halstead keinen Vorteil gegenüber der modifizierten radikalen Mastektomie hat, und legte somit den Grundstein für die folgenden Studien zur brusterhaltenden Therapie [6]. In der NSABP B-06 Studie wurde dann der Unterschied zwischen einer brusterhaltenden Operation mit axillärer Dissektion (mit oder ohne Bestrahlung) und einer modifizierten Mastektomie untersucht. Hierzu wurden von 1976 bis 1984 über 2000 Patientinnen rekrutiert, mit dem Ergebnis, dass sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Disease-Free Survivals (DSF), des Distant-Disease-Free Survivals und des Overall Survivals (OS) [7] in den untersuchten Gruppen darstellen ließ. Diese Ergebnisse bestätigten sich 2002 erneut im 25 Jahres Follow-up [7]. Zeitgleich zur NSABP B-06 wurde in Europa die Milan I Studie durchgeführt, die von 1973 bis 1980 700 Patientinnen mit frühen Brustkrebsstadien rekrutierte [8]. Auch hier ging es um die Fragestellung des Vergleichs zwischen brusterhaltender Operation mit anschließender Radiatio und Mastektomie. Auch hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der NSABP B-06 Studie. Nachdem diese beiden Studien den Grundstein für die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms gelegt hatten, stellte sich bald die Frage, ob diese Art der Operation auch eine Möglichkeit für Patientinnen mit nicht invasivem Brustkrebs, dem sogenannten Ductalen Carcinoma in situ (DCIS) wäre. Die Antwort auf diese Frage lieferten zwei Arbeiten – die NSABP B-17 und die EORTC 10853 Studie. In beiden Studien wurden Patientinnen mit DCIS in zwei Studienarme randomisiert – sie erhielten entweder eine brusterhaltende Operation mit anschließender Radiatio oder eine brusterhaltende Operation ohne Radiatio [9, 10]. In der NSABP B-17 Studie, die 1988 mit der Rekrutierung begann, zeigte sich in der ersten Analyse kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben [9], jedoch zeigte sich in der ersten Zwischenanalyse

nach acht Jahren eine deutlich höhere Rate an In-Brust-Rezidiven in der Gruppe ohne Strahlentherapie (31 % versus 13 %) [11]. Die EORTC 10853 Studie, die mit der Rekrutierung 1986 begann, konnte in der Analyse nach 15 Jahren diese Ergebnisse bestätigen und zeigen, dass die Radiatio nach brusterhaltender Operation das Risiko eines Rezidivs um den Faktor zwei reduzieren kann [12]. Die Ergebnisse dieser Studien etablierten die brusterhaltende Operation nun auch für Patientinnen mit DCIS als Methode der Wahl, einhergehend mit einer deutlichen Reduktion des operativen Eingriffes bei gleichem Gesamtüberleben.

Der logische nächste Schritt in der Reevaluation der operativen Behandlung des Mammakarzinoms war die Frage des Ausmaßes der axillären Operation. Die Entfernung der axillären Lymphknoten im Rahmen der axillären Dissektion (ALND) geht mit einer deutlichen Morbidität für die betroffenen Patientinnen einher. Insbesondere die Einschränkungen durch Lymphödeme und Schmerzen im Arm und die damit verbundenen Einschränkungen in der Mobilität bedeuten eine erhebliche Belastung für die betroffenen Patientinnen [13-15]. Die axilläre Lymphknotendissektion war bis dato zentraler Bestandteil der Behandlung des Mammakarzinoms zur Definition des Ausmaßes der Erkrankung und als Methode zur lokalen Kontrolle des Tumors. Die in den oben beschriebenen Studien gezeigte, oftmals geringe axilläre Tumorausbreitung in frühen Erkrankungsstadien und der fragliche Nutzen der Entfernung nicht betroffener Lymphknoten führte zu einer zunehmend kontroversen Diskussion des universellen Einsatzes der ALND in der Behandlung des Mammakarzinoms. Die 1994 publizierte Arbeit von Giuliano et al., in der intraoperativ der Sentinellymphknoten im Rahmen der Mammakarzinom-Erkrankung erfolgreich und mit hoher Sensitivität dargestellt werden konnte [16], legte den Grundstein für die folgenden großen randomisierten Studien ACOSOG Z0010 [17] und NSABP B-32 [18]. In beiden Studien ging es um die Durchführbarkeit, Sensitivität und Spezifität der Sentinelbiopsie im Vergleich zur ALND. Die ACOSOG Z0010 Studie zeigte, dass die SLNB eine technisch verlässliche Methode ist, und die NSABP B-32 Studie, dass für nodal negative Patientinnen die SLNB hinsichtlich Overall Survival, Disease-Free Survival und lokaler Kontrolle äquivalent zur ALND ist [18]. Dies bedeutete für Patientinnen mit klinisch negativem Nodalstatus, dass sie routinemäßig statt des belastenden Eingriffes der ALND nun eine SLNB erhielten und bei negativer Histologie der axilläre Teil der operativen Behandlung des Mammakarzinoms abgeschlossen war. Patientinnen, bei denen in der histologischen Untersuchung des Sentinellymphknotens ein Tumor nachgewiesen wurde, mussten sich jedoch weiterhin einer ALND unterziehen. Der Vorteil einer solchen Operation im

Hinblick auf den onkologischen Verlauf war jedoch weiterhin unklar und wurde kontrovers diskutiert [19, 20]. Aus dieser Diskussion heraus entstand die ACOSOG Z0011 Studie mit der Fragestellung eines möglichen Verzichts der ALND und damit der weiteren Reduktion des operativen axillären Eingriffes selbst im Falle einer positiven SLNB [21]. Die Studie zeigte im sechs-Jahres-Follow-up keinen Unterschied im Disease-Free Survival und auch im zehnjährigen Follow-up keine Unterschiede hinsichtlich des Disease-Free und Overall Survivals in beiden Gruppen [22]. Auch dies führte zu einem „change in practice“ und einer weiteren Reduktion des Ausmaßes des operativen Eingriffes. Die Diskussionen, die aktuell geführt und in Studien untersucht werden, gehen weiter in die Richtung der Reduzierung des operativen Ausmaßes im Rahmen der Mammakarzinom-Behandlung, insbesondere im Zusammenhang mit der operativen Behandlung nach neoadjuvanter Chemotherapie. Insbesondere die Fragestellung des Verzichtes auf einen operativen Eingriff bei Erreichen einer bildgebenden Komplettremission in der Brust und/oder in der Axilla sind hierbei Gegenstand der Untersuchung [23-27] und werden die Diskussion und Studienlandschaft zukünftig dominieren. Dies geschieht vor dem Hintergrund einer zunehmenden Individualisierung der Behandlung des Mammakarzinoms, die durch die deutlich erweiterten Behandlungsmöglichkeiten der systemischen Therapie, aber auch der genetischen Testung, sowohl somatisch als auch auf Keimbahnebene möglich wird. Damit einher geht eine bessere Einschätzung des individuellen Risikoprofils der jeweiligen Patientin und somit des notwendigen Ausmaßes des operativen Eingriffes bzw. der benötigten Intensität der systemischen Karzinomtherapie.

## **1.2 Die Bedeutung der Patientinnenperspektive in der Behandlung des Mammakarzinoms**

Die Gesundheitssysteme in allen Ländern sind mit der Herausforderung der überproportional steigenden Kosten onkologischer Behandlungen konfrontiert [28, 29]. Zunehmende Kosten für immer komplexere onkologische Behandlungen stehen dem eingeschränkten Nutzen gegenüber, der oftmals nur den Gewinn einiger Lebensmonate bei häufig schlechterer Lebensqualität bedeutet. Deshalb gibt es eine nun fast 20 Jahre andauernde Diskussion innerhalb der Fachgesellschaften und übergeordneten Organisationen wie ESMO und ASCO, wie der Wert („value“) einer onkologischen Behandlung zu definieren ist. Sowohl die ASCO als auch die ESMO haben entsprechende Konzepte zur Ermittlung dieses Wertes entwickelt [30, 31]. Bereits 2001 hat das Insti-



tute of Medicine in den USA ein Framework mit sechs zentralen Elementen einer wertebasierten onkologischen Therapie publiziert. Diese wurden definiert als „safety, effectiveness, timeliness, efficiency, equity and patient-centeredness“ [32]. Der Begriff der “patient-centeredness” wurde hierbei definiert als “care that is respectful of and responsive to individual patient preferences, needs and values and ensuring that patient values guide all clinical decisions” [32]. Insbesondere der Aspekt der “patient-centeredness” oder patient\*innenzentrierten Versorgung ist ein Bereich, der noch viel Raum für Optimierungen bietet. Im Bereich der Aufklärung über Therapieoptionen, Behandlungsmöglichkeiten und „shared decision making“ zeigt sich, dass beispielsweise die Sichtweise und die Vorstellungen der Patient\*innen nur in der Hälfte der Fälle erfragt werden [33, 34] oder es aufgrund sozioökonomischer Ursachen erhebliche Barrieren gibt [35, 36]. Gleichzeitig steigt die Komplexität der zu treffenden Entscheidungen aufgrund neuer Therapiemöglichkeiten, die oftmals auf für medizinische Laien schwer zu verstehenden Testmethoden, wie Keimbahntestungen oder genetischen Multigentestungen, beruhen [37-39]. Grundlage für eine patient\*innenzentrierte Behandlung ist jedoch die Verfügbarkeit evidenzbasierter Daten hinsichtlich der Folgen der verschiedenen Behandlungsoptionen [40], die in allgemeinverständlicher Sprache, gegebenenfalls mit Hilfe entsprechender Hilfsmittel, vermittelt werden können [36, 41]. Aufgrund der hohen Heilungswahrscheinlichkeit von Brustkrebs im Frühstadium ist die Diskussion der Langzeitfolgen ein wichtiger Aspekt einer patientinnenzentrierten Versorgung. Die digitalen Veränderungen der vergangenen Jahre haben dazu geführt, die Erhebung der Auswirkungen einer bestimmten Therapie auch im Langzeitverlauf deutlich zu vereinfachen. Neben den klinischen Daten ist aber in diesem Zusammenhang insbesondere die Beurteilung der Behandlung und ihrer Folgen durch die betroffenen Patientinnen wichtig. Diese wird durch die standardisierte und routinemäßige Erhebung von „patient-reported outcomes“ (PRO) möglich.

### **1.3 Übergeordnete Forschungsfragen der Originalarbeiten**

Die Behandlung des Mammakarzinoms hat sich, wie oben beschrieben, in den vergangenen 40 Jahren radikal verändert. Dies ist vor allem durch die Reduzierung der operativen Radikalität sowie durch die Fortschritte in der medikamentösen Therapie bedingt. Die logische nächste Frage, die im Rahmen einer patientinnenzentrierten Versorgung gestellt werden muss, ist, inwieweit die betroffenen Patientinnen von einer weiteren Reduktion und Vereinfachung des operativen Eingriffs wirklich profitieren. Die

Beantwortung des ersten Aspektes dieser Frage, muss durch operative Studien erfolgen, die die Patientinnenperspektive berücksichtigen, die Beantwortung des zweiten Aspektes kann nur von den Patientinnen selbst kommen und muss vor allem im Langzeitverlauf betrachtet werden. Hierzu ist der Einsatz von PROs unverzichtbar. In diesem Zusammenhang ist die Betrachtung rein operativer Aspekte ohne Berücksichtigung der Patientinnenperspektive weder sinnvoll noch aussagekräftig. Daher sind die Fragestellungen neu und komplex. Diese übergeordneten Forschungsfragen sind Gegenstand der Originalarbeiten.

## **2 Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten**

### **2.1 Optimierung der operativen Versorgung**

Die nachfolgenden Arbeiten sind Teil der übergeordneten Fragestellung, welche Maßnahmen zur Verbesserung der chirurgischen Behandlung der patientinnenzentrierten Versorgung bei Mammakarzinomen führen.

#### **2.1.1 Seed-basierte Tumorlokalisierung zur Verbesserung des Patientinnenkomforts**

Der Wandel in der Behandlung des Mammakarzinoms, insbesondere des sehr frühen Mammakarzinoms, wird unter anderem auch durch die Detektion früher Tumorstadien aufgrund des flächendeckenden Mammographiescreenings mit verursacht [42]. Viele dieser Läsionen sind lediglich bildgebend darstellbar und nicht durch die klinische Untersuchung detektierbar. Damit geht die Notwendigkeit einher, die erkrankte Stelle präoperativ zu lokalisieren, um die korrekte Entfernung des erkrankten Gewebes zu ermöglichen. Dies geschieht in Deutschland in der Regel durch eine präoperative Drahtmarkierung, die am OP-Tag, oftmals durch die Kolleg\*innen der Radiologie, in der Läsion platziert wird. Die Notwendigkeit der Drahtmarkierung stellt sowohl eine psychische und physische Belastung für die Patientin, wie auch eine organisatorische Herausforderung für die Koordination der Operationsabläufe dar. Deshalb wurde vor allem im anglo-amerikanischen Bereich bereits vor einigen Jahren die Drahtmarkierung durch Seedmarkierungen ersetzt. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die von radioaktiven Seeds bis zu magnetischen Seeds reichen und die hinsichtlich des onkologischen operativen Ergebnisses mit der Drahtmarkierung vergleichbar sind [43]. Die Seedmarkierung, insbesondere die Seedmarkierung mit magnetischen Seeds, ist in Deutschland erst seit kurzem verfügbar. Daten hinsichtlich der Integration in Operationsabläufe wie auch zum Befinden der damit behandelten Patientinnen im Vergleich zur Drahtmarkierung lagen für Deutschland bisher nicht vor. Diese Arbeit war die erste, die diese spezifische Fragestellung bearbeitet hat. Hierzu wurden 28 Patientinnen in die Seed-Studie eingeschlossen. Jeweils 14 Patientinnen erhielten präoperativ eine Drahtmarkierung bzw. magnetische Seedmarkierung. Der primäre Endpunkt war die direkte Operationszeit, die sekundären Endpunkte waren die Schmerzintensität und schmerzbedingten Einschränkungen der Bewegung, des Schlafes sowie des Luftholens/Hustens im Anschluss an die Tumorlokalisierung. Die

Tumorresektionszeit unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant, jedoch berichteten die Seed-Patientinnen über signifikant geringere postinterventionelle Schmerzen (1 [0,5–2,5] vs. 4 [3–4];  $p < 0,001$ ). Hiermit konnte erstmals eine direkte Verbesserung des Patientinnenkomforts durch die Änderung der Lokalisationstechnik einer nicht-palpablen Brustläsion gezeigt werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Kühn F, Simon CEE, Aliyeva I, Kußmaul J, Groß J, Schweizerhof O, Blohmer JU, Karsten MM. A German Study Comparing Standard Wire Localization With Magnetic Seed Localization of Non-palpable Breast Lesions. *In Vivo*. 2020 May-Jun; 34 (3):1159-1164. <https://doi.org/10.21873/invivo.11888>

**Background:** Exact localization of non-palpable breast lesions is necessary to ensure that the correct lesion is removed. Conventional methods come with several disadvantages.

**Patients and methods:** We compared 28 patients who underwent breast-conserving surgery for a non-palpable lesion. By surgeon choice, 14 patients were assigned to undergo magnetic seed localization and 14 underwent standard wire localization. The primary outcome was the operative time, and secondary outcome was the patient pain level.

**Results:** The mean age was  $52 \pm 10$  (SD) years in the seed arm, and  $55 \pm 13$  years in the wire arm. The median time from skin incision to tumor extraction was not significantly different between the two groups. Patients in the wire localized group significantly more often reported pain during coughing/breathing, movement, and sleep.

**Conclusion:** Using seed localization at Charité Breast Center did not lead to a significant decrease in operative time but might allow time savings once established, while increasing patient comfort and reducing organizational burden.

**Keywords:** Breast cancer; breast conserving therapy; magnetic seeds; non-palpable breast lesions; wire localization.















### **2.1.2 Verkürzung der prästationären Behandlung durch die Nutzung eisenhaltiger Substanzen zur Sentinelmarkierung**

Die Sentinelbiopsie ist essentieller Bestandteil der operativen Behandlung des frühen Mammakarzinoms [44]. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden zeitlichen Verkürzung stationärer Krankenhausaufenthalte sowie der Veränderung der medizinischen Versorgungslandschaft rückt auch die Methode der präoperativen Markierung des Wächterlymphknotens zunehmend in den Fokus. Standard ist die Markierung mit Technetium. Diese erfolgt aufgrund der kurzen Halbwertszeiten entweder einen Tag präoperativ oder am OP-Tag selbst und muss in einer nuklearmedizinischen Einrichtung erfolgen, was eine weitere Einschränkung vor allem für kleinere Kliniken bedeuten kann. Aufgrund dieser Limitationen wurde eine Reihe von Substanzen entwickelt mit dem Ziel einer erhöhten Planungsflexibilität und einem damit verbundenen gesteigerten Patientinnenkomfort. Zu diesen Substanzen zählen Indocyaningrün (ICG) [45], supermagnetisches Eisenoxid (SPIO) [46] sowie im experimentellen Ansatz Rituximab [47]. Insbesondere für SPIO konnte gezeigt werden, dass es hinsichtlich der Detektionsraten vergleichbar mit Technetium ist [48-50]. Ziel unserer Studie war es, den Einfluss einer eisenbasierten Sentinelmarkierungsmethode auf den präoperativen Behandlungspfad, die damit verbundenen möglichen Effekte auf die präoperative Vorbereitungszeit sowie die Auswirkungen auf die Vergütung innerhalb des deutschen DRG-Systems darzustellen. Primärer Endpunkt war die Dauer der präoperativen Vorbereitungszeit sowie die Dauer der operativen Entfernung des Sentinellymphknotens. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die an einem invasiven Mammakarzinom (cT1 bis cT3) ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung (cN0, cM0) erkrankt waren und die sich in diesem Zusammenhang einer brusterhaltenden Operation oder Mastektomie mit einer axillären SLNE unterziehen mussten. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die zum Zeitpunkt ihrer Operation jünger als 40 Jahre alt waren oder eine pathologische BRCA1- bzw. BRCA2-Variante aufwiesen. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren eine hohe Brustdichte (ACR BI-RADS Kategorie c oder d [51]), eine Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Eisenoxid oder Dextranverbindungen und eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma in den nächsten fünf Jahre, beispielsweise aufgrund einer bekannten BRCA-Mutation. Insgesamt wurden 59 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, von denen nach Entscheidung der Behandelnden 29 mit einer <sup>99</sup>Tc-basierten und 30 mit einer eisenbasierten Sentinelbiopsie operiert wurden. Hinsichtlich des primären Endpunktes zeigte sich in der SPIO-Gruppe ein signifikant geringerer Zeitaufwand – 5,4 Minuten (±1,3) vs. 82 Minuten

( $\pm 20$ ) ( $p < 0,0001$ ) – für die präoperative Vorbereitungszeit. Trotz der Verwendung einer neuen Operationsmethode konnte auch für die reine OP-Zeit, die zur Entfernung des Sentinellymphknotens benötigt wurde, eine statistisch jedoch nicht signifikante Verkürzung der Gesamtdauer mit 9 (4–15) Minuten vs. 10 (7–15) Minuten ( $p = 0,412$ ) gezeigt werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Shams S, Lippold K, Blohmer JU, Röhle R, Kühn F, Karsten MM. A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time and Patient Comfort Compared With Standard Technetium<sup>99</sup>. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun; 28(6):3232-3240 <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09280-1>

**Background:** Sentinel lymph node biopsy after technetium-99 ( $Tc^{99}$ ) localization is a mainstay of oncologic breast surgery. The timing of  $Tc^{99}$  injection can complicate operating room schedules, which can cause increasing overall costs of care and patient discomfort.

**Methods:** This study compared 59 patients who underwent breast cancer surgery including sentinel lymph node biopsy. Based on the surgeon's choice, 29 patients were treated with  $Tc^{99}$ , and 30 patients received the iron-based tracer, Magtrace. The primary outcomes were time spent on the care pathway and operating time from commissioning of the probe to removal of the sentinel node. The secondary outcomes were patient pain levels and reimbursement.

**Results:** The mean time spent on the preoperative breast cancer care pathway was significantly shorter for the Magtrace group ( $5.4 \pm 1.3$  min) than for the  $Tc^{99}$  group ( $82 \pm 20$  min) ( $p < 0.0001$ ). The median time from probe usage to sentinel node extirpation was slightly but not significantly shorter in the Magtrace group (5 min; interquartile range [IQR], 3-15 min vs 10 min; IQR, 7-15 min;  $p = 0.151$ ). Reimbursement and pain levels remained unchanged, and the hospital length of stay was similar in the two groups (Magtrace:  $5.1 \pm 2.3$  days vs  $Tc^{99}$ :  $4.5 \pm 3.2$  days).

**Conclusions:** Magtrace localization shortened the preoperative care pathway and did not affect surgical time or reimbursement. Once established, it could allow for cost reduction and improve patient comfort.





















### **2.1.3 Nutzung von Fluoreszenzmethoden zur Komplikationsreduktion im Rahmen der Brustrekonstruktion**

Neben der brusterhaltenden Therapie nimmt die hautsparende Mastektomie einen zunehmend wichtigeren Platz in der operativen Behandlung des Mammakarzinoms ein [52, 53]. Damit einher gehen andere Herausforderungen an das behandelnde Team, insbesondere bezüglich der Vermeidung von Komplikationen, um Verzögerungen der onkologischen Behandlungen aufgrund von operativen Komplikationen soweit als möglich zu verhindern [54]. Besonders die Vermeidung von Hautnekrosen steht hierbei im Vordergrund [55, 56]. Eine Möglichkeit zur Erkennung von minderdurchblutetem Gewebe und einem damit verbundenen erhöhten Nekroserisiko ist der intraoperative Einsatz von Indocyaningrün (ICG) [57-60]. Bei ICG handelt es sich um einen intravenös verabreichten Farbstoff, der mit Hilfe einer speziellen Sonde laservermittelt die Gefäßdarstellung sowie das Ausmaß der Perfusion ermöglicht [61]. Eine Reihe von Studien zeigt eine Reduktion der postoperativen Komplikationen [59, 61, 62]. Allerdings ist die Umsetzung im klinischen Alltag noch mit vielen Fragen, wie der Korrelation zwischen der detektierten Minderperfusion und der tatsächlichen Nekrose, verbunden. Auch gibt es kritische Arbeiten, die vor einer Überschätzung der Nekroserate warnen [60, 63]. Erschwerend kommt hinzu, dass die meisten Arbeiten aus dem anglo-amerikanischen Raum stammen und dort eine strikte Trennung zwischen onkologischem Eingriff („breast surgeon“) und rekonstruktivem Eingriff („plastic surgeon“) stattfindet. In Deutschland hingegen werden die Mastektomie und die Rekonstruktion jedoch in der Mehrzahl der Fälle durch dieselbe Person durchgeführt, wodurch die Daten nur bedingt mit den Daten aus den USA vergleichbar sind. Aufgrund dieser Tatsache erfolgte eine retrospektive Evaluation der ICG-Untersuchungen, die von April bis Dezember 2017 im Rahmen von Brustoperationen am Brustzentrum der Charité durchgeführt wurden, um die vorhandenen Daten aus der Literatur mit der spezifischen Situation in Deutschland vergleichen zu können. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (mit/ohne ICG) in Bezug auf die Rate der Wundheilungsstörungen (ca. 10 % in beiden Gruppen) sowie auf die Notwendigkeit einer Revisionsoperation (11,1 % und 12,5 %). Die Arbeit bietet somit eine erste Diskussionsgrundlage für eine sicher notwendige prospektive randomisierte Studie zur Evaluation des Nutzens von ICG im Rahmen der Brustrekonstruktion im Setting eines zertifizierten deutschen Brustzentrums.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit

Kühn F, Blohmer JU, Karsten MM. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. Arch Gynecol Obstet. 2020 Aug; 302(2):463-472. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05582-7>

**Background:** Since postoperative complications after reconstructive breast surgery are often related to drastic increases of patient suffering and treatment costs, several devices were developed in order to avoid them. In this respect, the intraoperative fluorescence angiography with indocyanine green (ICG) provides promising results by detecting ischemic skin intraoperatively.

**Methods:** Women who underwent reconstructive breast surgery at the breast center at Charité between April and December 2017 were included in the analysis. General patient characteristics, medical history, type of surgery, as well as postoperative parameters, complications and patient reported outcomes were compared between patients operated using ICG fluorescence angiography and conventionally operated patients.

**Results:** Among 68 patients with breast reconstruction 36 (52.9%) were operated with the ICG angiography device and 32 (47.1%) without. No significant differences regarding patient demographics, medical history, and surgical procedure were found. Wound healing disorders occurred in 11.1% of the ICG group and in 9.4% of the control group. About 11% of both groups developed major complications which required revision surgery. Complication rates and patient reported outcome did not differ significantly. Across both groups, only the risk factor resection weight ( $\geq 500$  g) was significantly associated with wound healing disorders (RR=6.80; 95 % CI 1.93–23.81;  $p=0.022$ ).

**Conclusion:** The purchase of a device for intraoperative ICG angiography might not be reasonable for every breast center. Further research in a larger cohort and prospective manner should be done to determine if the addition of ICG to breast reconstructive surgery in the German setting really leads to improved patient care.

























## 2.2 Patient Reported Outcomes (PRO) in der Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen

### 2.2.1 Implementierung von PRO in die klinische Routine eines Brustzentrums

Die Behandlung von Brustkrebserkrankungen hat sich in den vergangenen zwanzig Jahren deutlich verändert. Die Brustkrebs-spezifische Mortalität ist von 17,9 pro hunderttausend Frauen in 2002 auf 15,2 pro hunderttausend Frauen in 2021 gesunken [64]. Gleichzeitig steigt die Gesamtzahl der Krebsersterkrankungen [65] mit der positiven Konsequenz einer steigenden Anzahl an Frauen und Männern, die ihre Krebserkrankung überleben. Viele Tumortherapien gehen mit oftmals langanhaltenden Nebenwirkungen einher, die zu erheblichen Alltagseinschränkungen der betroffenen Person führen können [66-68]. Umso wichtiger wird in diesem Zusammenhang die evidenzbasierte Beratung der Patient\*innen hinsichtlich der langfristigen Folgen der Tumortherapie. Um die Konsequenzen der einzelnen Therapien evidenzbasiert beurteilen zu können, ist eine Berichterstattung der Symptome durch die Patient\*innen unverzichtbar und geschieht am besten in der Form sogenannter PROs. PROs werden dabei definiert als „any report coming directly from patients about a health condition and its treatment“ [69]. Die zunehmende Digitalisierung ermöglicht die Erhebung von PROs auf eine zunehmend kostengünstigere und weithin verfügbare Art [70, 71]. 2017 wurde im Brustzentrum die digitale PRO-Erfassung als Pilotprojekt unter Verwendung der Standards des Internationalen Consortiums für Health Outcome Measurements (ICHOM) etabliert. In der nachfolgenden Arbeit lag der Fokus auf der Beschreibung der Implementierung sowie der damit verbundenen Hürden und zu beachtenden Schlüsselemente, um ein digitales PRO-Projekt erfolgreich zu etablieren.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Karsten MM, Speiser D, Hartmann C, Zeuschner N, Lippold K, Kiver V, Gocke P, Kirchnerberger V, Blohmer JU. Web-Based Patient Reported Outcomes Using the International Consortium for Health Outcome Measurement Dataset in a Major German University Hospital: Observational Study. *JMIR Cancer*. 2018 Dec 20;4(2):e11373. <https://doi.org/10.2196/11373>

**Background:** Collecting patient-reported outcome (PRO) data systematically enables objective evaluation of treatment and its related outcomes. Using disease-specific

questionnaires developed by the International Consortium for Health Outcome Measurement (ICHOM) allows for comparison between physicians, hospitals, and even different countries.

**Objective:** This pilot project aimed to establish a digital system to measure PROs for new patients with breast cancer who attended the Charité Breast Center. This approach should serve as a blueprint to further expand the PRO measurement to other disease entities and departments.

**Methods:** In November 2016, we implemented a Web-based system to collect PRO data at Charité Breast Center using the ICHOM dataset. All new patients at the Breast Center were enrolled and answered a predefined set of questions using a tablet computer. Once they started their treatment at Charité, automated emails were sent to the patients at predefined treatment points. Those emails contained a Web-based link through which they could access and answer questionnaires.

**Results:** By now, 541 patients have been enrolled and 2470 questionnaires initiated. Overall, 9.4% (51/541) of the patients were under the age of 40 years, 49.7% (269/541) between 40 and 60 years, 39.6% (214/541) between 60 and 80 years, and 1.3% (7/541) over the age of 80 years. The average return rate of questionnaires was 67.0%. When asked about the preference regarding paper versus Web-based questionnaires, 6.0% (8/134) of the patients between 50 and 60 years, 6.0% (9/150) between 60 and 70 years, and 12.7% (9/71) over the age of 70 years preferred paper versions.

**Conclusions:** Measuring PRO in patients with breast cancer in an automated electronic version is possible across all age ranges while simultaneously achieving a high return rate.



















### 2.2.2 PRO zur Evaluation von Methoden der rekonstruktiven Mammachirurgie

Die oben beschriebene Veränderung der Chirurgie des Mammakarzinoms wie auch die Notwendigkeit, die Auswirkungen der Therapien vor dem Hintergrund des zunehmenden Langzeitüberlebens besser zu erfassen, hat auch in der rekonstruktiven Mammachirurgie zu Veränderungen geführt. Insbesondere die Entwicklung und Implementierung von spezifischen Instrumenten zur Erfassung spezifischer PROs haben diesen Prozess unterstützt [72-74]. Das daraus generierte Wissen führt dazu, Patientinnen hinsichtlich der verschiedenen Methoden der rekonstruktiven Mammachirurgie und der langfristigen Auswirkungen auf Aspekte wie Lebensqualität, Sexualität und Körperbild besser und evidenzbasierter beraten zu können [75, 76]. Dies ermöglicht es der individuellen Patientin die Folgen sowie das Komplikationsrisiko des einzelnen Eingriffes besser zu verstehen [77]. Verschiedene Metaanalysen zeigten, dass Patientinnen, die brusterhaltend oder mittels Sofortrekonstruktion operiert wurden, im Vergleich zu mastektomierten Patientinnen ohne Rekonstruktion deutlich bessere PRO-Werte hatten [78, 79]. Auch in nicht-brustspezifischen PRO-Scores wiesen Patientinnen, die eine reine Mastektomie erhalten hatten, im Vergleich die niedrigsten funktionellen Scores im QLQ-C30 auf [80]. Gleichzeitig scheinen insbesondere autolog-rekonstruierte Patientinnen langfristig im Vergleich zu Implantat-rekonstruierte Frauen bessere PRO-Werte zu erlangen [80, 81]. Diese Unterschiede zeigen die Notwendigkeit, jede neue Operationsmethode parallel zu den operativen Fragestellungen mit Hilfe von PROs zu evaluieren und die PRO-Ergebnisse in die Gesamtevaluation der endgültigen Outcomes der untersuchten Operationstechnik einzubinden. In der nachfolgenden Studie, die den Einsatz einer azellulären dermalen Matrix im Rahmen der Sofortrekonstruktion der Mamma untersuchte, wurden studienbegleitende PROs zur Evaluation des kosmetischen Outcomes erhoben.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit:

Blohmer JU, Beier L, Faridi A, Ankel C, Krause-Bergmann B, Paepke S, Mau C, Keller M, Strittmatter HJ, Karsten MM. Patient-Reported Outcomes and Aesthetic Results after Immediate BreastR Using Human Acellular Dermal Matrices – Results of a Multi-center, Prospective, Observational NOGGO-AWOGyn Study. Breast Care. 2020 Sep; 16(4):1-8. <https://doi.org/10.1159/000509568>

**Background:** With the increased use of acellular dermal matrices (ADMs) in implant-based breast reconstructions (IBBR), the evaluation of patient reported outcomes becomes more important.

**Methods:** Patients who underwent a human ADM-assisted IBBR were included in this non-interventional, multicenter, prospective cohort study. Patients with primary reconstruction (cohort A) and patients with secondary reconstruction after capsular fibrosis (cohort B) were followed up for 12 months after surgery. Quality of life (EORTC BR-23), patient and surgeon satisfaction scores (1 – very satisfied to 6 – not satisfied) with the outcome and the aesthetic result evaluated by two independent, external experts were assessed.

**Results:** 84 patients were enrolled in the study. The mean patient satisfaction score was 2.1 ( $\pm 0.8$ ), with higher satisfaction in cohort B ( $p=0.041$ ). The score did not change significantly during the follow-up ( $p=0.479$ ). The mean satisfaction score of the surgeons was 2.0 ( $\pm 0.7$ ), also higher in cohort B ( $p=0.016$ ) and showed no changes over time ( $p=0.473$ ). The mean aesthetic result was 2.2 ( $\pm 0.7$ ). 92.9% of the patients completed at least one quality of life questionnaire. Body image and sexual functioning increased during follow-up. One year after surgery, the mean scores were 77.2 ( $\pm 22.5$ ) and 44.7 ( $\pm 27.3$ ), respectively.

**Conclusion:** The level of satisfaction among patients and surgeons as well as the score of the aesthetic result were constantly high among patients after ADM-assisted IBBR. Higher satisfaction scores could be observed after revision surgery caused by capsular fibrosis compared to primary reconstruction. Quality of life increased during the first year after surgery.



















### **3 Ist im Sinne einer patientinnenzentrierten Versorgung eine weitere Reduktion der operativen Behandlung des Mammakarzinoms möglich?**

Die Patient\*innenzentrierte Versorgung ist eine von sechs Domänen, die vom Institute of Medicine als Qualitätsindikatoren der medizinischen Versorgung beschrieben wurden [32]. Eine patient\*innenzentrierte Versorgung bedeutet eine Veränderung weg vom paternalistischen Behandelnden bzw. krankheitsbezogenen Versorgungssystem hin zu einer Medizin, die die Patient\*innen mit ihren individuellen Bedürfnisse sowie ihrem Wertesystems in den Mittelpunkt stellt. Das Institute of Medicine definiert eine patient\*innenzentrierte Versorgung als „care that is respectful and responsive to individual patient preferences, needs and values and ensures that patient values guide all clinical decisions“ [82]. Diese Veränderung im Bezugssystem ist gleichbedeutend mit einem Paradigmenwechsel in der Medizin, die Veränderungen im Verhalten aller Beteiligten fordert. Dazu zählen Patient\*innen, die aktiv ihre Bedürfnisse und Werte kommunizieren, medizinisches Personal, das in der Lage ist, diese in Therapiekonzepte zu integrieren, und Gesundheitssysteme, die den damit steigenden Anforderungen an zeitliche und finanzielle Ressourcen Rechnung tragen. Eine patient\*innenzentrierte Medizin ist somit nicht nur ein Qualitätsindikator der medizinischen Versorgung, sondern die Grundlage für eine „value-based medicine“ [83]. Gerade der medizinische Bereich der Mammakarzinom-Erkrankung scheint in der Umsetzung der patient\*innenzentrierten Versorgung eine Vorreiterrolle einzunehmen [84]. Dies ist sicherlich mitbedingt durch die Häufigkeit der Erkrankung sowie die Vielzahl an Betroffenenorganisationen, die wesentlich zu Veränderungen im Umgang mit der Erkrankung wie auch zur Finanzierung der Erforschung der Erkrankung beitragen [85-87]. Wie in der Einleitung beschrieben, waren operative Eingriffe im Rahmen der Mammakarzinom-Erkrankung lange Zeit mit extremen Folgen für das körperliche aber sicher auch psychische Befinden der betroffenen Patientinnen verbunden [88-90]. Die schrittweise Reduktion des operativen Vorgehens, moderne Techniken zur Vermeidung von operativen Komplikationen, wie die oben beschriebene Methode des ICG, sowie der Einsatz immer weniger invasiver Verfahren, wie der Seedlokalisation, sind Elemente im Behandlungspfad einer patientinnenzentrierten Versorgung bei Mammakarzinomen. Durch den Einsatz dieser neuen Behandlungsmethoden wie auch der immer zielgenaueren Systemtherapie haben sich neue Fragestellungen ergeben, die sowohl Behandler als auch Pati-

entinnen vor Herausforderungen stellen. Insbesondere die Reduzierung des operativen Eingriffes, beispielsweise nach erfolgter Systemtherapie, ist eine Situation, für die es aktuell mehr Fragen als Antworten gibt und die daher in der patientinnenzentrierten Beratung einen umso größeren Raum einnehmen wird und muss.

### **3.1 Reduktion des operativen Vorgehens in der Brust**

Die oben beschriebene Entwicklung der Reduktion des operativen Eingriffes im Rahmen einer Mammakarzinom-Erkrankung ist sicher nicht abgeschlossen. Die aktuell geführte Diskussion einer weiteren Reduktion des operativen Vorgehens in der Brust konzentriert sich hauptsächlich auf Patientinnen, die nach neoadjuvanter Therapie (NACT) eine bildgebende Komplettremission (pCR) entwickelt haben. Circa 20 % aller Patientinnen, die sich einer NACT unterziehen, erreichen eine pCR, wobei das Erreichen der pCR sehr stark vom Subtyp des Mammakarzinoms abhängt [91, 92]. Die Frage, die sich hier stellt, ist, ob bei Patientinnen, die eine pCR erreicht haben, eventuell auf eine operative Entfernung des erkrankten Gewebes verzichtet werden kann. Diese Frage kann mit der aktuell verfügbaren Datenlage nicht abschließend beantwortet werden. Befürworter des Verzichts auf einen operativen Eingriff argumentieren, dass mit Hilfe von Vakuumbiopsien [26, 93] sowie genauer Bildgebung [25] das Ausmaß der pCR definiert werden kann und bei einem Nachweis einer histologischen pCR in den Vakuumbiopsieproben auf eine weitere operative Therapie verzichtet werden kann. Zur Nachsorge und Erkennung eines möglichen Rezidivs werden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen mittels MRT empfohlen [94]. Gegner einer weiteren Reduktion des operativen Eingriffes beziehungsweise eines Verzichts im Rahmen einer pCR argumentieren, dass die weitere Reduktion nicht im Verhältnis steht, insbesondere in Fällen, in denen die Operation brusterhaltend durchgeführt werden kann und somit ein überschaubares Morbiditätsrisiko besteht [95]. Etwas anders gewichtet ist die Diskussion bei Patientinnen, die an einer Brustkrebsfrühstufe, dem DCIS, erkrankt sind. Aktuell gibt es mehrere klinische Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob im Falle eines kleinen, im Rahmen des Mammographiescreenings entdeckten DCIS auf ein operatives Vorgehen verzichtet werden kann und die Patientinnen im Sinne eines „watchful waiting approaches“ behandelt werden können [96-99]. Sowohl für die Situation nach NACT wie auch beim DCIS sind die Studienergebnisse noch ausstehend. Daher ist eine abschließende Beurteilung dieser Frage zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht möglich.

### 3.2 Reduktion des operativen Vorgehens in der Axilla

Die 2011 publizierte Daten der ACOSOG Z0011 Studie führten, wie oben beschrieben, zu weitreichenden Veränderungen im operativen Vorgehen bei einem Mammakarzinom in Bezug auf die axilläre Dissektion. Die aktuelle Diskussion beinhaltet, analog zu der Diskussion, die zum Vorgehen in der Brust geführt wird, die Frage, wie das operative Management nach neoadjuvanter Chemotherapie aussehen soll. Im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie ist die axilläre Dissektion jedoch mit einem deutlich größeren Morbiditätsrisiko verbunden. Richtungsweisend für das weitere operative Vorgehen ist der Nodalstatus vor Beginn der Brustkrebstherapie. Dieser wird durch die klinische Untersuchung sowie in vielen Ländern auch durch eine ergänzende sonographische Analyse determiniert. Problematisch ist hierbei die geringe Aussagekraft der klinischen Untersuchung mit einem negativem Vorhersagewert zwischen 60–70 % [100]. In einer Vielzahl von Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die sonographische Untersuchung der Axilla in Verbindung mit einer Biopsie eines auffälligen Lymphknotenbefundes hingegen eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit hinsichtlich der axillären Ausdehnung der Mammakarzinom-Erkrankung hat [101-103]. Das Vorgehen bei klinisch und sonographisch unauffälligem Lymphknotenstatus ist durch die Ergebnisse der ACOSOG Z0011 Studie definiert worden. Eine Diskussion, die sich als Folge der ACOSOG Z0011 Studie entwickelt hat ist, ob es möglich ist, eventuell komplett auf das operative axilläre Staging zu verzichten, insbesondere da die Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit negativem SLNB sehr niedrig ist [104]. In einer gepoolten Analyse von mehr als 5000 Patientinnen zeigte sich, dass der präoperative axilläre Ultraschall eine negative Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,951 hat und somit in der Lage ist, mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit das Ergebnis der histologischen Untersuchung des Sentinellymphknotens vorherzusagen [105]. Auch diese Diskussion ist noch andauernd und wird sich in den nächsten Jahren auch abschließend klären.

Komplizierter ist das axilläre Management im Falle eines positiven Lymphknotenstatus vor Beginn der Brustkrebstherapie. Hierbei wird ein positiver Lymphknotenstatus definiert als klinisch oder sonographisch auffälliger Befund, der durch einen positiven Karzinomnachweis nach Biopsie bestätigt wird. Dies bedeutet häufig, dass sich die Patientin einer neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen wird. Die pCR-Rate in der Axilla rangiert dabei zwischen 12–65 % in Abhängigkeit von der Tumorbiologie [106-108]. Die Frage, wie das weitere Vorgehen im Falle einer Konversion des Lymphknotenstatus nach NACT ist, ist die aktuell führende Fragestellung in Bezug auf das Ausmaß



der axillären Operation. Ob dabei eine Sentinellymphknotenbiopsie nach NACT ausreichend ist, um das Ausmaß der Tumorausdehnung in der Axilla abzuschätzen, wurde in der ACOSOG Z1071 Studie beziehungsweise in der SENTINA Studie versucht zu klären. Hierbei zeigte sich, dass mit Hilfe des Einsatzes von zwei Markierungssubstanzen bei der Entfernung von mindestens zwei Lymphknoten und einer sonographischen Konversion eine Falsch-Negativ-Rate von 12,6 % erreicht werden konnte [108]. Ähnliche Ergebnisse konnten in der SENTINA Studie gezeigt werden, die eine Falsch-Negativ-Rate der SLNB nach NACT von 14,2 % zeigte [109]. Aufgrund der relativ hohen Falsch-Negativ-Raten in beiden Studien ist die Frage nach dem besten Vorgehen im Falle einer klinischen Komplettremission der Axilla jedoch weiterhin nicht abschließend geklärt. Um die Genauigkeit der SLNB nach NACT zu erhöhen, wurden erweiterte Verfahren wie die Targeted Axillary Dissection (TAD) entwickelt, bei der histologisch gesicherte, positive Lymphknoten vor der Therapie markiert werden, um sie dann nach Abschluss der NACT zusammen mit dem SLNB zu entfernen [110]. Dies führte zu einer Reduktion der Falsch-Negativ-Raten von 4,2 % für markierte Lymphknoten [110]. Allerdings bleibt die Frage, wie positive Lymphknoten am besten markiert werden, um sie nach Abschluss der NACT wieder detektieren zu können, offen. Diese Fragestellung wurde in mehreren Arbeiten mit unterschiedlichen Markierungssubstanzen untersucht [111-113]. Aufgrund der inhomogenen Datenlage sind sowohl die Umsetzung in verschiedenen Ländern als auch die Empfehlungen der Fachgesellschaften teilweise divergent. Ein neuer internationaler Konsens wird erst nach Vorliegen der Ergebnisse der Vielzahl der Studien möglich sein, die aktuell zu diesem Thema durchgeführt werden [114].

### **3.3 Chancen von PRO als Standardtherapiebaustein in der patientinnen-zentrierten Versorgung von Mammakarzinomen**

Ein Pubmed-Abfrage mit den Stichworten „patient reported outcome“ und „breast Cancer“ ergibt mittlerweile mehr als 2800 Publikationen. Deutlich wird dabei der erhebliche Anstieg der Veröffentlichungen in den vergangenen zehn Jahren mit weiter steigender Tendenz. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Ein Grund ist die deutlich erleichterte Erfassung von PROs aufgrund der zunehmenden Digitalisierung [115, 116]. Erste klinische Studien konnten einen positiven Effekt auf das Überleben durch die Nutzung von PROs [117, 118] zeigen. Auch der Fokus der regulatorischen Behörden liegt bei Medikamentenzulassungen verstärkt auf der Patientinnenperspektive

[119-121]. Die zunehmende Digitalisierung des Gesundheitswesens hat zu weitreichenden Veränderungen in der Medizin geführt. Dies betrifft das Ausmaß der zur Verfügung stehenden Information, den Zugang zu diesen Informationen, die dadurch veränderten therapeutischen Möglichkeiten und die Art der Kommunikation hinsichtlich der erhobenen Daten zwischen dem ärztlichen Fachpersonal und den Patientinnen. Ein Beispiel, an dem das anschaulich illustriert werden kann, ist die Methode des Whole Genome Sequencing, die in den letzten Jahren verstärkt Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat [122]. Die generierte Datenmenge muss durch das ärztliche Fachpersonal interpretiert werden, um dann den Patientinnen in verständlicher Form präsentiert werden zu können. Neben den positiven Effekten eines solchen Wissenszuwachses und den sich daraus ergebenden neuen Therapiemöglichkeiten, bedeutet diese Entwicklung jedoch auch einen deutlich erhöhten Beratungsbedarf, der in Zeiten von Personal- und Ressourcenknappheit im Gesundheitswesen eine Belastung darstellt [123]. Die Belastung durch die zunehmende Menge an zu verarbeitenden Informationen betrifft jedoch nicht nur das medizinische Personal, sondern auch die Patientinnen. Der mit der Digitalisierung verbundene deutlich erleichterte Zugang zu medizinischen Informationen stellt an die Betroffenen die Herausforderung, diese richtig einzuordnen und zu bewerten. Gleichzeitig beeinflusst er die Interaktion zwischen dem ärztlichen Fachpersonal und den von ihnen behandelten Patientinnen [124, 125]. Ob es sich hierbei um eine positive Veränderung handelt, ist oftmals abhängig von der Güte der Informationen, die den Patientinnen zur Verfügung stehen [126]. Der Zugang zu medizinischen Informationen kann die Rolle der Patientinnen durch die Möglichkeit zur eigenständigen Recherche und durch den Wissensgewinn stärken [125]. Das Konzept der patientinnen\*zentrierten Medizin spiegelt die geschilderte Veränderung der Rolle des ärztlichen Personals und der von ihnen behandelten Personen wider [127, 128]. Hierbei verändert sich die Rolle des medizinischen Personals „from experts who care for patients to enablers who support patients to make decisions“ [129]. Die Erfassung von PROs, insbesondere digitaler PROs (ePROs), bieten die Möglichkeit den eigenen Krankheitsverlauf zu betrachten, bilden eine Gesprächsgrundlage für die Besprechung von Veränderungen mit dem behandelnden Team [130] und erhöhen somit langfristig die Behandlungszufriedenheit [131]. Die Mehrzahl der aktuell verfügbaren Daten zur Nutzung von PROs im Bereich der Onkologie stammt aus klinischen Studien. Eine 2015 publizierte Metaanalyse zeigte, dass eine Vielzahl der zwischen 2004 und 2013 publizierten randomisierten kontrollierten Studien PROs als einen Endpunkt

berücksichtigt haben [132, 133]. Dabei waren PROs in 76 % der onkologischen Studien sekundärer Endpunkt und in 24 % sogar primärer Endpunkt [132, 133]. PROs werden inzwischen von der FDA als wichtiger primärer Endpunkt in Zulassungsstudien anerkannt. Spezifische Voraussetzungen sowie Implementationsrichtlinien für PROs sind vorhanden [134, 135]. Trotz der vorhandenen Regularien und der Häufigkeit der Erhebung von PROs finden diese bisher nur selten ihren Weg in die spezifischen Fachinformationen [136]. Hao et al. zeigten in einer Übersichtsarbeit zu 16 häufig in der Behandlung von Mammakarzinom-Patientinnen eingesetzten Medikamenten, dass bei keinem einzigen die erhobenen PRO-Daten in die spezifische Fachinformation übernommen wurden, obwohl bei elf Medikamenten diese Daten im Rahmen der Zulassung eingereicht wurden [136]. In mehreren Übersichtsarbeiten zu den Hintergründen für die fehlende Inklusion der Patientinnenperspektive zeigen sich Probleme bei der psychometrischen Auswahl der Instrumente, Probleme bei der statistischen Auswertung und Unklarheiten in Bezug auf die klinische Relevanz der erhobenen Daten als wiederkehrende Aspekte [135, 137, 138]. Die Probleme der Kontextvalidität sowie der Einordbarkeit und klinische Bedeutung der erhobenen PRO-Werte treten nicht nur im Rahmen von klinischen Studien, sondern in gleicher Relevanz bei der Implementation von PROs in die klinischen Routine auf. Diese konnten wir in unserer oben aufgeführten eigenen Arbeit beschreiben [139], wobei sich die Ergebnisse mit denen anderer Institutionen decken. Bei der Implementation der PRO-Erhebung in die klinische Routine gilt es zusätzlich auch die Aspekte, wann und in welchem Setting die PRO-Werte erhoben werden, wer die erhobenen Werte interpretiert und mit den Patient\*innen bespricht und wie das Erfahrungsniveau dieser Personen im Umgang mit PROs ist, zu beachten [140, 141]. Für eine erfolgreiche Einführung in die klinische Routine sind weitere Punkte bei der Umsetzung zu beachten. Dazu zählen eine Homogenisierung der benutzten Messinstrumente zwischen verschiedenen Abteilungen und eine Datenerfassung möglichst in Echtzeit, um diese reibungslos in den klinischen Alltag integrieren zu können. Es ist erforderlich Krankheitsbilder und die damit verbundenen Behandlungen zu definieren, von denen zu erwarten ist, dass der Einsatz von PROs einen Mehrwert in der Behandlung bringt. Methodische Herausforderungen, wie die der Interpretierbarkeit von Daten, müssen berücksichtigt sein, um den korrekten Einsatz von PROs sicherzustellen und so einen Mehrwert für die Patient\*innen, aber auch für das Gesundheitssystem zu erreichen.

### 3.3.1 Chancen in der adjuvanten Situation

Die im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen sehr hohe 10-Jahres- Überlebensrate bei Mammakarzinom-Erkrankungen von mehr als 80 % bedeutet, dass viele Patientinnen mit den Langzeitfolgen der Erkrankung oftmals über Jahrzehnte leben müssen [142]. Laut Ganz et al. berichten über 50 % der Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose regelmäßig über Beschwerden wie Schmerzen in der Brust, Hitzewallungen, Kurzatmigkeit oder Empfindungsstörungen [143]. Langfristig ist bei circa 39 % der Langzeitüberlebenden nach einer Brustkrebserkrankung mindestens eine körperliche Funktion eingeschränkt [144-147].

Die langfristigen Konsequenzen der Behandlung müssen deshalb Teil des Beratungsgesprächs im Rahmen der Therapieplanung sein. Dazu bedarf es evidenzbasierter Daten, um die betroffenen Frauen in ihren Therapieentscheidungen zu unterstützen [148]. Diese evidenzbasierten Daten sollten sich einerseits aus klinischen Daten, die in randomisierten Studien erhoben wurden und über die Effektivität und Nebenwirkungen von Therapien berichten, und andererseits aus Langzeit-PRO-Daten von an Brustkrebs erkrankten Frauen zusammensetzen. Insbesondere Langzeit-PRO-Daten geben ein Bild über die langfristigen Konsequenzen aus Sicht der Patientinnen. Die Etablierung von PROs als Routinebaustein in der Versorgung und Betreuung von Brustkrebspatientinnen kann hierfür die Grundlage sein [149]. Wie oben bereits erläutert, bietet die zunehmende Digitalisierung im Gesundheitsbereich die Möglichkeit, PROs immer einfacher und kostengünstiger zu erheben [150-152]. Untersuchungen ergaben eine Vergleichbarkeit von konventionell und digital erhobenen PRO-Werten [153]. Auch die digitale Erhebung von PROs bei Betroffenen höheren Alters ist zunehmend unproblematisch, wie wir in unserer Arbeit zeigen konnten [139]. Neben der Nutzung zur individuellen Beratung von Patient\*innen im Rahmen der Therapieplanung [154, 155] werden PROs im Verlauf einer Therapie verwendet, um unerwünschte Nebenwirkungen frühzeitig zu detektieren [156-159] oder zu Beginn einer Therapie, um Risikofaktoren identifizieren [140, 160]. Durch die standardisierten und teilweise sehr detaillierten Befragungen können Symptome auch im Intervall zwischen den regulären Behandlungsterminen frühzeitig festgestellt werden. Dem betreuenden Team wird dadurch die Möglichkeit gegeben, schneller auf Befundänderungen zu reagieren, um dadurch Beschwerden der Patient\*innen im Idealfall früher zu lindern oder Verschlechterungen abzuwenden [40, 161-163]. Eine Reihe von Arbeiten konnte außerdem zeigen, dass der routinemäßige Einsatz von PROs zur Verbesserung der Kommunikation

zwischen dem ärztlichen Personal und den von ihm betreuten Patient\*innen führt [130, 131, 164] und gleichzeitig die interdisziplinäre Arbeit zwischen den einzelnen am Behandlungspfad beteiligten Akteuren verbessert [140]. Die Nutzung von PROs ermöglicht es den Behandelnden direkt auf die für die Patient\*innen relevanten Themen einzugehen und schärft langfristig die Wahrnehmung der Patient\*innen hinsichtlich ihrer eigenen krankheits- und therapiespezifischen Symptome [131, 165]. Dieses erhöhte Bewusstsein der Patient\*innen gegenüber den eigenen krankheits- und therapiespezifischen Symptomen ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, da Symptome aus ärztlicher/pflegerischer Sicht oftmals unterschätzt werden. Dies gilt besonders für Beschwerden, die klinisch nicht vordergründig sind, jedoch erste Anzeichen einer Verschlechterung oder Reaktivierung der Erkrankung sein können [166-173].

### **3.3.2 Chancen in der metastasierten Situation**

Brustkrebs ist die häufigste Krebsart bei Frauen und die häufigste krebsbedingte Todesursache weltweit. Trotz Fortschritte in der Behandlung entwickeln immer noch 30 % aller Frauen mit einer Brustkrebserkrankung im Frühstadium und bis zu 70 % der Frauen mit Lymphknotenbefall im späteren Verlauf Metastasen [174, 175]. Ab dem Auftreten von Metastasen ist die Erkrankung unheilbar und wird zum Tod der betroffenen Patientin führen. Aufgrund von verbesserten Behandlungsmöglichkeiten ist es jedoch in den vergangenen 20 Jahren erfreulicherweise zu einem stetigen Anstieg der Überlebensdauer gekommen. Während die mediane Überlebenszeit 1990 noch bei 21 Monaten lag, war diese 2010 bereits auf 38 Monate angestiegen [176]. Allerdings gibt es deutliche Unterschiede in der Lebenserwartung in Abhängigkeit vom Subtyp des Mammakarzinoms. So liegt die mediane Lebenserwartung bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen bei 57 Monaten, wohingegen sie für triple-negative Mammakarzinom-Erkrankungen im Median nur 33 Monaten beträgt [176]. Bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 38 Monaten und einer jährlichen Mammakarzinom-bedingten Sterberate von 18.570 Frauen in Deutschland (RKI ) ist davon ausgehen, dass derzeit mehr als 60.000 Frauen in Deutschland leben, die an einem metastasierten Mammakarzinom erkrankt sind. Mit dem Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen ändert sich nicht nur die Lebenssituation der betroffenen Patientin, sondern auch der therapeutische Ansatz grundlegend. Im Vordergrund steht nun die Kontrolle des Tumors und die damit direkt verbundene Verlängerung des Überlebens, bei gleichzeitiger Kontrolle der Nebenwirkungen. Ziel ist es, eine bestmögliche Lebensqualität

über einen langen Zeitraum zu erreichen. Diese schwer erkrankten Frauen gut zu betreuen, ist sowohl aus medizinischer, psychosozialer, aber auch aus ökonomischer Sicht eine Herausforderung für das gesamte klinische Team. Aus medizinischer Sicht ist klar, dass die Erkrankung fortschreiten wird und dass gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens mit jeder weiteren Behandlung abnimmt. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens kann bei vorbehandelten Patientinnen weniger als 15 % betragen [177]. Aus psychosozialer Sicht besteht aufgrund der hohen psychischen und emotionalen Belastung ein erheblicher Bedarf hinsichtlich Versorgungs- und Vorsorgemaßnahmen [178]. Aus ökonomischer Sicht konnte gezeigt werden, dass die Kosten für die Behandlung einer metastasierten Mammakarzinom-Erkrankung aktuell durchschnittlich bei 100.000 Dollar pro Jahr und Patientin liegen [179, 180]. Es ist davon auszugehen, dass die Kosten in den kommenden Jahren aufgrund der Zulassung neuer Medikamente sowie einer prognostizierten Verlängerung des Überlebens in der metastasierten Situation ansteigen werden [64]. Infolge der Trias aus einer hohen Krankheitslast auf Seiten der Patientin, einer hohen Belastung des Behandlungsteams durch die Krankheitskomplexität und einer hohen finanziellen Belastungen müssen neue Wege der Behandlungsbetreuung gefunden werden. Ziel ist es, eine patientinnenzentrierte Behandlung zur Optimierung des Verhältnisses von Überleben und Lebensqualität unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Ressourcen zu erreichen.

Ein möglicher Ansatz hierfür ist die Nutzung von Patient Reported Outcome Measurements (PROMs). Diese ermöglichen die Darstellung der Beschwerden aus Sicht der Patientinnen ohne die Interpretation einer zwischengeschalteten Instanz. Durch die Nutzung von Medien wie Smartphone oder Tablet erfolgt schnell, mit geringem personellem Aufwand und in Echtzeit eine genaue Abbildung des Ist-Zustandes der krankheitsbezogenen Beschwerden der Patientinnen. Hiermit wird es möglich, eine akute Verschlechterung beispielsweise als Nebenwirkung der Tumorthherapie oder eine generelle Verschlechterung des Allgemeinzustandes aufgrund einer möglichen Tumorprogression frühzeitig zu detektieren. Basch et al. konnten in einer richtungsweisenden monozentrischen Studie an 766 Patient\*innen zeigen, dass ein intensiviertes Monitoring bei metastasierten Tumorerkrankungen mithilfe von PROMs nicht nur zu einer Verbesserung der Lebensqualität, einer Reduzierung von ungeplanten Krankenhaus- und Notaufnahme-Aufenthalten, sondern auch zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens führen kann (Hazard Ratio: 0,83, 95 % Konfidenzintervall: 0,70–0,99,  $p=0,04$ ) [117, 181]. Die Vorteile des Konzepts des intensivierten PROMs

konnten kürzlich in einer zweiten Studie bei Patient\*innen mit metastasiertem Lungenkarzinom bestätigt werden – hier verlängerte sich das Überleben bei mittels PROM betreuten Patient\*innen um acht Monate (Hazard Ratio: 0,50, 95 % Konfidenzintervall: 0,31–0,81,  $p=0,005$ ) [182].

Um zu analysieren, ob sich diese Ergebnisse auch bei Mammakarzinom-Patientinnen in der Routineversorgung bestätigen lassen, wurde 2021 die PRO B Studie gestartet (pro-b-projekt.de Stand 01.01.2022).

Bei der PRO B Studie handelt sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte zweiarmige Interventionsstudie zur Implementierung und Evaluation von PROMs bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom[183].

Die Patientinnen werden nach Einschluss in die Studie durch Randomisierung entweder dem Interventionsarm oder dem Kontrollarm zugeordnet. In Abhängigkeit von der Randomisierung werden die Patientinnen wöchentlich (Interventionsarm) oder alle drei Monate (Kontrollarm) mittels PROM überwacht. Bei Verschlechterung der Werte werden die Patientinnen des Interventionsarms durch die behandelnden Ärzt\*innen kontaktiert.

Die Patientinnen in der neuen Versorgungsform erhalten einmal wöchentlich (immer am gleichen Wochentag) eine Aufforderung via App oder per E-Mail, die PRO-Befragung durchzuführen. Analog zu den Zielparametern der Studie basiert das Interventionskonzept auf der Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 [184] und QLQ-FA12 [185]. Der QLQ-C30 umfasst fünf Funktionsdimensionen (physical function, role function, emotional function, cognitive function, social function) und neun Symptomskalen (fatigue, nausea, pain, dyspnoe, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhoea, financial difficulties). Zusätzlich definiert der QLQ-FA12 drei Aspekte der Fatigue (physical fatigue = körperliche Erschöpfung, emotional fatigue = Depressivität, cognitive fatigue = kognitive Funktionsfähigkeit) und daraus folgende Belastungen (daily activities, social sequelae)

Bei Verschlechterung der PRO-Scores im individuellen longitudinalen Verlauf und/oder im Vergleich zu zuvor definierten Grenzwerten wird ein Alarm generiert, der dem behandelnden Studienzentrum sowie der PRO B-Studienzentrale angezeigt wird. Eine mögliche klinische Relevanz wird anhand publizierter Informationen zum EORTC QLQ-C30 und anhand von Wahrscheinlichkeiten einer tatsächlichen Veränderung der

latentem Variablen berechnet. Um eine Aggregation mehrerer, klinisch irrelevanter Verschlechterungen über mehrere Wochen zu erkennen, soll außerdem ein Vergleich mit dem Messwert von vier Wochen vorher erfolgen. Ein Alarm muss durch die kooperierenden Studienzentren innerhalb von 48 Stunden (bezogen auf Werkzeuge) quittiert und dokumentiert werden. Das Format der Rückmeldung wird gemeinsam mit den behandelnden Zentren entwickelt. In jedem Fall beinhaltet es explizit die Domänen und das Ausmaß der Veränderung. Auf den Alarm folgt eine Kontaktaufnahme des jeweiligen Zentrums mit der Patientin, um die Verschlechterung ihrer Werte zu spezifizieren und ggf. zu intervenieren. Die auf die Kontaktaufnahme folgende Intervention bzw. Maßnahme durch das Studienzentrum wird durch die PRO B Studie nicht vorgegeben. Die Art der Maßnahmen bleibt somit den behandelnden Ärzt\*innen überlassen.

Insofern testet die Studie nicht eine spezifische therapeutische Intervention bei Brustkrebspatientinnen, sondern eine zeitnahe individualisierte Kontaktaufnahme und die daraus folgenden variablen Interventionen bei Verschlechterung subjektiver Lebensqualitätsparameter. Der Effekt der Intervention ergibt sich vor allem durch die zeitnahe individualisierte Kontaktaufnahme der behandelnden Ärzt\*innen aufgrund alarmierender oder sich alarmierend verschlechternder patientinnenorientierter, lebensqualitätsbezogener Parameter.



## 4 Zusammenfassung

In den obigen Ausführungen konnte gezeigt werden, dass sich die Behandlung des Mammakarzinoms in den vergangenen 50 Jahren radikal verändert hat. Neben den operativen Veränderungen im Sinne einer zunehmenden Reduktion des Eingriffes haben sich gleichzeitig, vor allem bedingt durch medikamentöse Therapiemöglichkeiten, die Heilungschancen bei Brustkrebs im Frühstadium stark verbessert. Auch in der metastasierten Situation hat sich das Überleben deutlich verlängert. Die Hoffnung ist, dass diese Entwicklung weiter anhält.

Trotz oder auch aufgrund der zunehmenden Reduktion des operativen Vorgehens verbunden mit immer komplexeren individualisierten Therapiemöglichkeiten ist die Zahl an Mammakarzinom-Behandlungsoptionen exponentiell gestiegen. Dies bedeutet gleichzeitig, dass sowohl das medizinische Personal wie auch die betroffene Patientin mit deutlich komplexeren Entscheidungsprozessen konfrontiert werden, für die es neue Beurteilungskriterien braucht. Diese Beurteilungskriterien sind nötig, um die kurz-, mittel- und langfristigen Folgen für die Patientin objektiv aufzeigen zu können. Die Nutzung von PROs bildet das Bindeglied zwischen einer modernen patient\*innen-zentrierten medikamentösen/chirurgischen Therapie und den Wünschen, Vorstellungen und Wertvorstellungen der betroffenen Patientin. PROs können als patient\*innen-zentriertes Symptommonitoring während der Therapie genutzt werden. PRO-Langzeitdaten können Therapieentscheidungen unterstützen und in der Nachsorge als Monitoring genutzt werden. Die Nutzung von PROs hat möglicherweise auch einen positiven Einfluss auf das Überleben von Mammakarzinom-Patientinnen. Ob sich die Ergebnisse von Basch und Denis zum intensivierten Symptommonitoring auch bei der Mammakarzinom-Erkrankung bestätigen, wird die PRO B Studie zeigen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Halsted, W.S., *I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast*. Annals of surgery, 1907. **46**(1): p. 1-19.
2. Chiverton, S.G. and P.M. Perry, *Morbidity after surgery for breast cancer*. Br J Surg, 1987. **74**(12): p. 1166.
3. Arnulf, G., *Lymphoedema of the upper limb after Halsted's operation of radical mastectomy.. Lymphography and phlebography. Therapeutic consequences*. Vasc Surg, 1973. **7**(1): p. 36-44.
4. Patey, D.H. and W.H. Dyson, *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed*. Br J Cancer, 1948. **2**(1): p. 7-13.
5. Crile, G., Jr., *Low incidence and morbidity of local recurrence after conservative operations for cancer of the breast*. Annals of surgery, 1972. **175**(2): p. 249-253.
6. Fisher, B., et al., *Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer*. N Engl J Med, 1985. **312**(11): p. 665-73.
7. Fisher, B., et al., *Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation*. N Engl J Med, 2002. **347**(8): p. 567-75.
8. Veronesi, U., et al., *Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast*. N Engl J Med, 1981. **305**(1): p. 6-11.
9. Fisher, B., et al., *Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17*. J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 441-52.
10. Julien, J.P., et al., *Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group*. Lancet, 2000. **355**(9203): p. 528-33.
11. Fisher, E.R., et al., *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma*. Cancer, 1999. **86**(3): p. 429-38.
12. Donker, M., et al., *Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(32): p. 4054-9.
13. Fleissig, A., et al., *Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2006. **95**(3): p. 279-93.
14. Schrenk, P., et al., *Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma*. Cancer, 2000. **88**(3): p. 608-14.
15. Ververs, J.M., et al., *Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer*. Eur J Cancer, 2001. **37**(8): p. 991-9.
16. Giuliano, A.E., et al., *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. Ann Surg, 1994. **220**(3): p. 391-8; discussion 398-401.
17. Olson, J.A., Jr., et al., *Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3530-5.
18. Krag, D.N., et al., *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 927-33.
19. Orr, R.K., *The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis*. Ann Surg Oncol, 1999. **6**(1): p. 109-16.

20. Rutgers, E.J., *Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases*. J Clin Oncol, 2008. **26**(5): p. 698-702.
  21. Giuliano, A.E., et al., *Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial*. Jama, 2011. **305**(6): p. 569-75.
  22. Giuliano, A.E., et al., *Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **318**(10): p. 918-926.
  23. Heil, J., et al., *Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques*. Br J Cancer, 2015. **113**(11): p. 1565-70.
  24. Heil, J., A. Pfob, and H.M. Kuerer, *De-escalation towards omission is the tipping point of individualizing breast cancer surgery*. Eur J Surg Oncol, 2020. **46**(8): p. 1543-1545.
  25. Kuerer, H.M., et al., *Nonoperative Management for Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Systemic Therapy: Conceptual Basis and Fundamental International Feasibility Clinical Trials*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(10): p. 2855-2862.
  26. Heil, J., et al., *RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 851.
  27. Pfob, A., et al., *Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intelligent vacuum-assisted biopsy*. Eur J Cancer, 2021. **143**: p. 134-146.
  28. Papanicolas, I., L.R. Woskie, and A.K. Jha, *Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries*. Jama, 2018. **319**(10): p. 1024-1039.
  29. McCullough, J.M., et al., *Reduction in US Health Care Spending Required to Meet the Institute of Medicine's 2030 Target*. Am J Public Health, 2020. **110**(12): p. 1735-1740.
  30. Cherny, N.I., et al., *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1*. Annals of Oncology, 2017. **28**(10): p. 2340-2366.
  31. Schnipper, L.E., et al., *American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. **33**(23): p. 2563-2577.
  32. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in, A., in *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. 2001, National Academies Press (US)
- Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).
33. Lee, C.N., et al., *Decision making about surgery for early-stage breast cancer*. J Am Coll Surg, 2012. **214**(1): p. 1-10.
  34. Tórkés, T., et al., *Primary systemic therapy for breast cancer: Does the patient's involvement in decision-making create a new future?* Patient Educ Couns, 2015. **98**(6): p. 695-703.
  35. Durand, M.A., et al., *What matters most: Randomized controlled trial of breast cancer surgery conversation aids across socioeconomic strata*. Cancer, 2021. **127**(3): p. 422-436.
  36. Stacey, D., et al., *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **4**(4): p. Cd001431.
  37. Friese, C.R., et al., *Chemotherapy decisions and patient experience with the recurrence score assay for early-stage breast cancer*. Cancer, 2017. **123**(1): p. 43-51.
  38. Kurian, A.W., et al., *Genetic Testing and Counseling Among Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer*. Jama, 2017. **317**(5): p. 531-534.
  39. Katz, S.J. and S. Hawley, *The value of sharing treatment decision making with patients: expecting too much?* Jama, 2013. **310**(15): p. 1559-60.
  40. Khozin, S., G.M. Blumenthal, and R. Pazdur, *Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology*. J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(11).
  41. Zou, G., A. Simons, and S. Toland, *An exploration of the effects of information giving and information needs of women with newly diagnosed early-stage breast cancer: A mixed-method systematic review*. Nurs Open, 2021.

42. Cady, B., et al., *The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening.* Arch Surg, 1996. **131**(3): p. 301-8.
43. Chan, B.K., et al., *Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions.* Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd009206.
44. Krag, D., et al., *The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study.* N Engl J Med, 1998. **339**(14): p. 941-6.
45. Motomura, K., et al., *Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients.* Jpn J Clin Oncol, 1999. **29**(12): p. 604-7.
46. Shiozawa, M., et al., *Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer.* Breast Cancer, 2013. **20**(3): p. 223-9.
47. Li, N., et al., *Clinical Evaluation of 99mTc-Rituximab for Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients.* J Nucl Med, 2016. **57**(8): p. 1214-20.
48. Man, V., et al., *Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer: Magnetic Tracer as the Only Localizing Agent.* World J Surg, 2019. **43**(8): p. 1991-1996.
49. Alvarado, M.D., et al., *SentimagIC: A Non-inferiority Trial Comparing Superparamagnetic Iron Oxide Versus Technetium-99m and Blue Dye in the Detection of Axillary Sentinel Nodes in Patients with Early-Stage Breast Cancer.* Ann Surg Oncol, 2019. **26**(11): p. 3510-3516.
50. Karakatsanis, A., et al., *The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies.* Breast Cancer Res Treat, 2016. **157**(2): p. 281-294.
51. Mercado, C.L., *BI-RADS update.* Radiol Clin North Am, 2014. **52**(3): p. 481-7.
52. Wu, Z.Y., et al., *Breast Cancer Recurrence in the Nipple-Areola Complex After Nipple-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer.* JAMA Surg, 2019. **154**(11): p. 1030-1037.
53. Mota, B.S., et al., *Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **11**(11): p. Cd008932.
54. Sutton, T.L., et al., *Time to surgery following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer impacts residual cancer burden, recurrence, and survival.* J Surg Oncol, 2020. **122**(8): p. 1761-1769.
55. Matsen, C.B., et al., *Skin Flap Necrosis After Mastectomy With Reconstruction: A Prospective Study.* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(1): p. 257-64.
56. Sue, G.R., C. Long, and G.K. Lee, *Management of Mastectomy Skin Necrosis in Implant Based Breast Reconstruction.* Ann Plast Surg, 2017. **78**(5 Suppl 4): p. S208-s211.
57. Burnier, P., et al., *Indocyanine green applications in plastic surgery: A review of the literature.* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2017. **70**(6): p. 814-827.
58. Parmeshwar, N., et al., *A Systematic Review of the Utility of Indocyanine Angiography in Autologous Breast Reconstruction.* Ann Plast Surg, 2021. **86**(5): p. 601-606.
59. Harless, C.A. and S.R. Jacobson, *Tailoring through Technology: A Retrospective Review of a Single Surgeon's Experience with Implant-Based Breast Reconstruction before and after Implementation of Laser-Assisted Indocyanine Green Angiography.* Breast J, 2016. **22**(3): p. 274-81.
60. Phillips, B.T., et al., *Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: results of a prospective trial.* Plast Reconstr Surg, 2012. **129**(5): p. 778e-788e.
61. Komorowska-Timek, E. and G.C. Gurtner, *Intraoperative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction.* Plast Reconstr Surg, 2010. **125**(4): p. 1065-1073.
62. Sood, M. and P. Glat, *Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction.* Ann Surg Innov Res, 2013. **7**(1): p. 9.
63. Mattison, G.L., et al., *SPY Imaging Use in Postmastectomy Breast Reconstruction Patients: Preventative or Overly Conservative?* Plast Reconstr Surg, 2016. **138**(1): p. 15e-21e.

64. Carioli, G., et al., *Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe*. *Breast*, 2017. **36**: p. 89-95.
65. Quante, A.S., et al., *Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030*. *Cancer Med*, 2016. **5**(9): p. 2649-56.
66. Jain, V., et al., *Cardiovascular Complications Associated With Novel Cancer Immunotherapies*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017. **19**(5): p. 36.
67. Byun, D.J., et al., *Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies*. *Nat Rev Endocrinol*, 2017. **13**(4): p. 195-207.
68. Gegechkori, N., L. Haines, and J.J. Lin, *Long-Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types*. *Med Clin North Am*, 2017. **101**(6): p. 1053-1073.
69. Chen, J., L. Ou, and S.J. Hollis, *A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting*. *BMC Health Serv Res*, 2013. **13**: p. 211.
70. Pronk, Y., et al., *Response rate and costs for automated patient-reported outcomes collection alone compared to combined automated and manual collection*. *J Patient Rep Outcomes*, 2019. **3**(1): p. 31.
71. *Value in Research: Achieving Validated Outcome Measurements While Mitigating Follow-up Cost*. *J Bone Joint Surg Am*, 2020. **102**(5): p. 419-427.
72. Pusic, A.L., et al., *Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q*. *Plast Reconstr Surg*, 2009. **124**(2): p. 345-353.
73. Cohen, W.A., et al., *The BREAST-Q in surgical research: A review of the literature 2009-2015*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016. **69**(2): p. 149-62.
74. Mundy, L.R., et al., *Breast Cancer and Reconstruction: Normative Data for Interpreting the BREAST-Q*. *Plast Reconstr Surg*, 2017. **139**(5): p. 1046e-1055e.
75. Karanicolas, P.J., et al., *Measurement and interpretation of patient-reported outcomes in surgery: an opportunity for improvement*. *J Gastrointest Surg*, 2011. **15**(4): p. 682-9.
76. Lagendijk, M., et al., *Incorporating Patient-Reported Outcome Measures into Breast Surgical Oncology: Advancing Toward Value-Based Care*. *Oncologist*, 2019.
77. Lagendijk, M., et al., *Patient-Reported Outcome Measures May Add Value in Breast Cancer Surgery*. *Ann Surg Oncol*, 2018. **25**(12): p. 3563-3571.
78. Cordova, L.Z., D.J. Hunter-Smith, and W.M. Rozen, *Patient reported outcome measures (PROMs) following mastectomy with breast reconstruction or without reconstruction: a systematic review*. *Gland Surg*, 2019. **8**(4): p. 441-451.
79. Zehra, S., et al., *Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis*. *Breast Cancer*, 2020. **27**(4): p. 534-566.
80. Kouwenberg, C.A.E., et al., *Long-Term Health-Related Quality of Life after Four Common Surgical Treatment Options for Breast Cancer and the Effect of Complications: A Retrospective Patient-Reported Survey among 1871 Patients*. *Plast Reconstr Surg*, 2020. **146**(1): p. 1-13.
81. Phan, R., D.J. Hunter-Smith, and W.M. Rozen, *The use of Patient Reported Outcome Measures in assessing patient outcomes when comparing autologous to alloplastic breast reconstruction: a systematic review*. *Gland Surg*, 2019. **8**(4): p. 452-460.
82. Epstein, R.M. and R.L. Street, Jr., *The values and value of patient-centered care*. *Ann Fam Med*, 2011. **9**(2): p. 100-3.
83. Porter, M.E., *A strategy for health care reform--toward a value-based system*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(2): p. 109-12.
84. Brown, J.B., M. Stewart, and C.L. McWilliam, *Using the patient-centered method to achieve excellence in care for women with breast cancer*. *Patient Educ Couns*, 1999. **38**(2): p. 121-9.
85. Jourquin, J., et al., *Susan G. Komen Big Data for Breast Cancer Initiative: How Patient Advocacy Organizations Can Facilitate Using Big Data to Improve Patient Outcomes*. *JCO Precis Oncol*, 2019. **3**.
86. Horný, M., et al., *Characteristics of State Policies Impact Health Care Delivery: An Analysis of Mammographic Dense Breast Notification and Insurance Legislation*. *Med Care*, 2018. **56**(9): p. 798-804.

87. Alexander, A., et al., *Survivorship and Advocacy in Inflammatory Breast Cancer*. J Cancer, 2018. **9**(8): p. 1430-1436.
88. Pacik, P.T., *Classification of mastectomy deformity*. Ann Plast Surg, 1986. **16**(1): p. 49-59.
89. Donskaia, L.V. and N.I. Artemkina, [*Work capacity of patients having undergone radical therapy of breast cancer*]. Vopr Onkol, 1984. **30**(5): p. 98-105.
90. Nikkanen, T.A., H. Vanharanta, and H. Helenius-Reunanen, *Swelling of the upper extremity, function and muscle strength of shoulder joint following mastectomy combined with radiotherapy*. Ann Clin Res, 1978. **10**(5): p. 273-9.
91. Battisti, N.M.L., et al., *Pathological complete response to neoadjuvant systemic therapy in 789 early and locally advanced breast cancer patients: The Royal Marsden experience*. Breast Cancer Res Treat, 2020. **179**(1): p. 101-111.
92. Houssami, N., et al., *Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy*. Eur J Cancer, 2012. **48**(18): p. 3342-54.
93. Heil, J., et al., *Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy?* Eur J Cancer, 2016. **69**: p. 142-150.
94. Heil, J., et al., *Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges*. Ann Oncol, 2020. **31**(1): p. 61-71.
95. Morrow, M. and E.P. Winer, *De-escalating Breast Cancer Surgery-Where Is the Tipping Point?* JAMA Oncol, 2020. **6**(2): p. 183-184.
96. Hwang, E.S., et al., *The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS)*. BMJ Open, 2019. **9**(3): p. e026797.
97. Hwang, E.S., A.M. Thompson, and J. Wesseling, *De-Escalating Breast Cancer Surgery for Low-Risk Ductal Carcinoma in Situ*. JAMA Oncol, 2020. **6**(7): p. 1117-1118.
98. Francis, A., et al., *Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial*. Eur J Cancer, 2015. **51**(16): p. 2296-303.
99. Elshof, L.E., et al., *Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study*. Eur J Cancer, 2015. **51**(12): p. 1497-510.
100. Voogd, A.C., et al., *The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: a population-based analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2000. **62**(1): p. 63-9.
101. Verheувel, N.C., et al., *The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(2): p. 409-15.
102. Caudle, A.S., et al., *Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(11): p. 3440-7.
103. Houssami, N., et al., *Preoperative Ultrasound-Guided Needle Biopsy of Axillary Nodes in Invasive Breast Cancer: Meta-Analysis of Its Accuracy and Utility in Staging the Axilla*. Annals of Surgery, 2011. **254**(2): p. 243-251.
104. van der Ploeg, I.M., et al., *Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(12): p. 1277-84.
105. Jozsa, F., et al., *Is sentinel node biopsy necessary in the radiologically negative axilla in breast cancer?* Breast Cancer Res Treat, 2019. **177**(1): p. 1-4.
106. Hennessy, B.T., et al., *Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9304-11.
107. Boughey, J.C., et al., *Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial*. Ann Surg, 2014. **260**(4): p. 608-14; discussion 614-6.

108. Boughey, J.C., et al., *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial*. *Jama*, 2013. **310**(14): p. 1455-61.
109. Kuehn, T., et al., *Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(7): p. 609-18.
110. Caudle, A.S., et al., *Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(10): p. 1072-8.
111. Kuemmel, S., et al., *A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients*. *Ann Surg*, 2020.
112. Donker, M., et al., *Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(12): p. 1303-10.
113. Koolen, B.B., et al., *Combined PET-CT and axillary lymph node marking with radioactive iodine seeds (MARI procedure) for tailored axillary treatment in node-positive breast cancer after neoadjuvant therapy*. *Br J Surg*, 2017. **104**(9): p. 1188-1196.
114. Banys-Paluchowski, M., et al., *Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(7).
115. Eriksen, J., P. Bertelsen, and A. Bygholm, *The Digital Transformation of Patient-Reported Outcomes' (PROs) Functionality Within Healthcare*. *Stud Health Technol Inform*, 2020. **270**: p. 1051-1055.
116. Garg, S., et al., *Clinical Integration of Digital Solutions in Health Care: An Overview of the Current Landscape of Digital Technologies in Cancer Care*. *JCO Clin Cancer Inform*, 2018. **2**: p. 1-9.
117. Basch, E., et al., *Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(6): p. 557-65.
118. Denis, F., et al., *Improving Survival in Patients Treated for a Lung Cancer Using Self-Evaluated Symptoms Reported Through a Web Application*. *Am J Clin Oncol*, 2017. **40**(5): p. 464-469.
119. Gnanasakthy, A., et al., *A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016)*. *Value Health*, 2019. **22**(2): p. 203-209.
120. Kieffer, C.M., et al., *FDA Reported Use of Patient Experience Data in 2018 Drug Approvals*. *Ther Innov Regul Sci*, 2020. **54**(3): p. 709-716.
121. King-Kallimanis, B.L., et al., *Patient reported outcomes in anti-PD-1/PD-L1 inhibitor immunotherapy registration trials: FDA analysis of data submitted and future directions*. *Clin Trials*, 2019. **16**(3): p. 322-326.
122. van El, C.G., et al., *Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics*. *Eur J Hum Genet*, 2013. **21**(6): p. 580-4.
123. Aluttis, C., T. Bishaw, and M.W. Frank, *The workforce for health in a globalized context--global shortages and international migration*. *Glob Health Action*, 2014. **7**: p. 23611.
124. Tan, S.S. and N. Goonawardene, *Internet Health Information Seeking and the Patient-Physician Relationship: A Systematic Review*. *J Med Internet Res*, 2017. **19**(1): p. e9.
125. Ahmad, F., et al., *Are physicians ready for patients with Internet-based health information?* *J Med Internet Res*, 2006. **8**(3): p. e22.
126. Langford, A.T., et al., *Impact of the Internet on Patient-Physician Communication*. *Eur Urol Focus*, 2020. **6**(3): p. 440-444.
127. Bardes, C.L., *Defining "patient-centered medicine"*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(9): p. 782-3.
128. Laine, C. and F. Davidoff, *Patient-Centered Medicine: A Professional Evolution*. *JAMA*, 1996. **275**(2): p. 152-156.
129. Marshall, M. and J. Bibby, *Supporting patients to make the best decisions*. *Bmj*, 2011. **342**: p. d2117.

130. Greenhalgh, J., et al., *How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? A realist synthesis*. Journal of Patient-Reported Outcomes, 2018. **2**(1): p. 42.
131. Velikova, G., et al., *Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial*. J Clin Oncol, 2004. **22**(4): p. 714-24.
132. Efficace, F., et al., *Quality of patient-reported outcome reporting across cancer randomized controlled trials according to the CONSORT patient-reported outcome extension: A pooled analysis of 557 trials*. Cancer, 2015. **121**(18): p. 3335-42.
133. Tevis, S.E., et al., *Patient-Reported Outcomes for Breast Cancer*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(10): p. 2839-2845.
134. *Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 79.
135. Hong, Y.D., E. Villalonga-Olives, and E.M. Peretto, *Patient-Reported Outcomes in Orphan Drug Labels Approved by the US Food and Drug Administration*. Value in Health, 2019. **22**(8): p. 925-930.
136. Hao, Y., et al., *Patient-reported outcomes in advanced breast cancer: inside the label and approval documents*. Expert Review of Quality of Life in Cancer Care, 2016. **1**(3): p. 197-205.
137. DeMuro, C., et al., *Reasons for Rejection of Patient-Reported Outcome Label Claims: A Compilation Based on a Review of Patient-Reported Outcome Use among New Molecular Entities and Biologic License Applications, 2006–2010*. Value in Health, 2012. **15**(3): p. 443-448.
138. Rothman, M.L., et al., *Patient-reported outcomes: conceptual issues*. Value Health, 2007. **10** Suppl 2: p. S66-75.
139. Karsten, M.M., et al., *Web-Based Patient-Reported Outcomes Using the International Consortium for Health Outcome Measurement Dataset in a Major German University Hospital: Observational Study*. JMIR Cancer, 2018. **4**(2): p. e11373.
140. Greenhalgh, J., *The applications of PROs in clinical practice: what are they, do they work, and why?* Qual Life Res, 2009. **18**(1): p. 115-23.
141. Valderas, J.M., et al., *The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature*. Qual Life Res, 2008. **17**(2): p. 179-93.
142. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt (Abgerufen am 21.06.2020. Letzte Aktualisierung am 17.12.2019). [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).*
143. Ganz, P.A., et al., *Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning*. J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 501-14.
144. Braithwaite, D., et al., *Long-term prognostic role of functional limitations among women with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(19): p. 1468-77.
145. Stein, K.D., K.L. Syrjala, and M.A. Andrykowski, *Physical and psychological long-term and late effects of cancer*. Cancer, 2008. **112**(11 Suppl): p. 2577-92.
146. Kroenke, C.H., et al., *Functional impact of breast cancer by age at diagnosis*. J Clin Oncol, 2004. **22**(10): p. 1849-56.
147. Michael, Y.L., et al., *The persistent impact of breast carcinoma on functional health status: prospective evidence from the Nurses' Health Study*. Cancer, 2000. **89**(11): p. 2176-86.
148. Lagendijk, M., et al., *Incorporating Patient-Reported Outcome Measures into Breast Surgical Oncology: Advancing Toward Value-Based Care*. Oncologist, 2020. **25**(5): p. 384-390.
149. Cella, D.F., *Quality of life: concepts and definition*. J Pain Symptom Manage, 1994. **9**(3): p. 186-92.
150. Wallwiener, M., et al., *Implementation and Feasibility of Electronic Patient-Reported Outcome (ePRO) Data Entry in the PRAEGNANT Real-Time Advanced and Metastatic Breast Cancer Registry*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2017. **77**(8): p. 870-878.



151. Zeleke, A.A., et al., *Data Quality and Cost-Effectiveness Analyses of Electronic and Paper-Based Interviewer-Administered Public Health Surveys: Protocol for a Systematic Review*. JMIR Res Protoc, 2019. **8**(1): p. e10678.
152. Gwaltney, C.J., A.L. Shields, and S. Shiffman, *Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review*. Value Health, 2008. **11**(2): p. 322-33.
153. Jibb, L.A., et al., *Electronic Data Capture Versus Conventional Data Collection Methods in Clinical Pain Studies: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Med Internet Res, 2020. **22**(6): p. e16480.
154. Lavalley, D.C., et al., *Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care*. Health Aff (Millwood), 2016. **35**(4): p. 575-82.
155. Devine, E.B., et al., *A model for incorporating patient and stakeholder voices in a learning health care network: Washington State's Comparative Effectiveness Research Translation Network*. J Clin Epidemiol, 2013. **66**(8 Suppl): p. S122-9.
156. de Ligt, K.M., et al., *Patient-reported health problems and healthcare use after treatment for early-stage breast cancer*. Breast, 2019. **46**: p. 4-11.
157. Kofoed, S., et al., *Benefits of remote real-time side-effect monitoring systems for patients receiving cancer treatment*. Oncol Rev, 2012. **6**(1): p. e7.
158. Warrington, L., et al., *Electronic Systems for Patients to Report and Manage Side Effects of Cancer Treatment: Systematic Review*. J Med Internet Res, 2019. **21**(1): p. e10875.
159. Warrington, L., et al., *Online tool for monitoring adverse events in patients with cancer during treatment (eRAPID): field testing in a clinical setting*. BMJ Open, 2019. **9**(1): p. e025185.
160. Snyder, C.F. and N.K. Aaronson, *Use of patient-reported outcomes in clinical practice*. Lancet, 2009. **374**(9687): p. 369-70.
161. Wintner, L.M., et al., *Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines*. Br J Cancer, 2013. **109**(9): p. 2301-8.
162. Feldman-Stewart, D. and M.D. Brundage, *A conceptual framework for patient-provider communication: a tool in the PRO research tool box*. Qual Life Res, 2009. **18**(1): p. 109-14.
163. Berry, D.L., et al., *Enhancing patient-provider communication with the electronic self-report assessment for cancer: a randomized trial*. J Clin Oncol, 2011. **29**(8): p. 1029-35.
164. Lindberg-Scharf, P., et al., *Long-term improvement of quality of life in patients with breast cancer: supporting patient-physician communication by an electronic tool for inpatient and outpatient care*. Support Care Cancer, 2021.
165. Detmar, S.B., et al., *Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial*. Jama, 2002. **288**(23): p. 3027-34.
166. Laugsand, E.A., et al., *Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study*. Health Qual Life Outcomes, 2010. **8**: p. 104.
167. Pakhomov, S.V., et al., *Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record*. Am J Manag Care, 2008. **14**(8): p. 530-9.
168. Fromme, E.K., et al., *How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30*. J Clin Oncol, 2004. **22**(17): p. 3485-90.
169. Atkinson, T.M., et al., *Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians*. Qual Life Res, 2012. **21**(7): p. 1159-64.
170. Groenvold, M., et al., *Breast cancer patients on adjuvant chemotherapy report a wide range of problems not identified by health-care staff*. Breast Cancer Res Treat, 2007. **103**(2): p. 185-95.
171. Reilly, C.M., et al., *A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment*. Support Care Cancer, 2013. **21**(6): p. 1525-50.
172. Fridriksdottir, N., et al., *Effects of web-based interventions on cancer patients' symptoms: review of randomized trials*. Support Care Cancer, 2018. **26**(2): p. 337-351.
173. Fromme, E.K., et al., *How Accurate Is Clinician Reporting of Chemotherapy Adverse Effects? A Comparison With Patient-Reported Symptoms From the Quality-of-Life Questionnaire C30*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(17): p. 3485-3490.

174. Howlader, N., et al., *Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(20): p. 1584-98.
175. Mariotto, A.B., et al., *Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(6): p. 809-815.
176. Caswell-Jin, J.L., et al., *Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review*. JNCI Cancer Spectr, 2018. **2**(4): p. pky062.
177. Park, I.H., K.S. Lee, and J. Ro, *Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer*. Clin Breast Cancer, 2015. **15**(1): p. e55-62.
178. Raskin, W., et al., *Prognosis, Treatment Benefit and Goals of Care: What do Oncologists Discuss with Patients who have Incurable Cancer?* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016. **28**(3): p. 209-14.
179. Schwartz, K.L., et al., *Clinical and economic burden associated with stage III to IV triple-negative breast cancer: A SEER-Medicare historical cohort study in elderly women in the United States*. Cancer, 2018. **124**(10): p. 2104-2114.
180. Sorensen, S.V., et al., *Incidence-based cost-of-illness model for metastatic breast cancer in the United States*. Int J Technol Assess Health Care, 2012. **28**(1): p. 12-21.
181. Basch, E., et al., *Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment*. Jama, 2017. **318**(2): p. 197-198.
182. Denis, F., et al., *Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer*. Jama, 2019. **321**(3): p. 306-307.
183. Karsten, M.M., et al., *PRO B: evaluating the effect of an alarm-based patient-reported outcome monitoring compared with usual care in metastatic breast cancer patients-study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2021. **22**(1): p. 666.
184. Cocks, K., et al., *Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials*. Eur J Cancer, 2008. **44**(13): p. 1793-8.
185. Weis, J., et al., *Sensitivity to change of the EORTC quality of life module measuring cancer-related fatigue (EORTC QIQ-Fa12): Results from the international psychometric validation*. Psychooncology, 2019. **28**(8): p. 1753-1761.

## Danksagung

Zunächst möchte ich meinen Dank an meine wissenschaftlichen Förderer und Mentoren richten. Hier ist zuerst Prof. Dr. Stefan Endres zu nennen, der mir durch sein exzellentes Vorbild, sein Wirken und seine stetige Unterstützung eine große Hilfe war und weiterhin Inspiration ist. Mein Dank geht an Prof. Dr. Blohmer, der mir durch seine Unterstützung und Förderung die Möglichkeit gegeben hat, Projekte und Ideen in seiner Klinik umzusetzen, damit aus Forschungsfragestellungen Forschungsprojekte werden konnten.

Mein Dank geht weiter an meine Kollegin und Arbeitsgruppen Co-Leiterin Frau PD Dr. Speiser, die in Ihrer ruhigen und besonnenen Art immer die richtige Gesprächspartnerin war und ist und mich dadurch in vielerlei Hinsicht unterstützt hat. Dank geht auch an meine ehemalige Kollegin und Freundin PD Dr. Julia Knabl, mit der ich die eigenen ersten „Gehversuche“ auf wissenschaftlichem Boden und eine erste Arbeitsgruppe gestartet habe und die mich durch alle Höhen und Tiefen des wissenschaftlichen Lebens begleitet hat. Dank gilt auch den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe sowie allen Doktorandinnen und Doktoranden. Durch ihre Arbeit und Unterstützung werden viele Ideen zur Realität. Bedanken möchte ich mich auch bei unseren Patientinnen, die durch die Teilnahme an unseren Studien diese erst möglich gemacht haben.

Mein ganz besonderer Dank aber geht an meine Familie. An meine Eltern und Geschwister, die den langen Weg immer unterstützt und gefördert sowie es mir ermöglicht haben, den Wunsch, als Ärztin zu arbeiten, zu realisieren. Zuletzt möchte ich der Person danken, ohne die all dies nicht möglich wäre – meinem Mann Dr. Andreas Karsten. Durch seine bedingungslose Unterstützung und Hilfe wird meine Arbeit erst möglich. Ihm ist die Arbeit gewidmet.

#### **5.1.1.1.1.1 Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der  
Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

