

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der
körperlichen, sozialen und emotionalen Funktionalität
von Mammakarzinompatientinnen im Therapieverlauf mittels
Patient-reported outcome-Messungen

Evaluation
of the impact of different breast cancer therapies on
patients' physical, social and emotional functioning with
patient-reported outcome-measures

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Albers

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.11.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Publikation 1: Albers S, Speiser D, Pachal LWR, Pohany LA, Afshar-Bakshloo M, Blohmer JU, Karsten MM. Changes in physical functioning of breast cancer patients following breast-conserving surgery, mastectomy with immediate breast reconstruction and mastectomy alone within the first 18 months after surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020; 80(10): e92-e93. DOI: 10.1055/s-0040-1717834. (*Kongressabstract/Poster zum 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vom 07. bis 10.10.2020 in München*).

Publikation 2: Karsten MM. PROM in Breast Cancer Surgery and Follow up. Präsentation auf der 11th International Charité Mayo Conference am 05.05.2021 in Berlin.

Inhalt	
Inhalt	I
Abbildungen (Verzeichnis)	VI
Tabellen (Verzeichnis)	VII
Abkürzungen (Verzeichnis)	IX
Kurzfassung	X
Abstract	XI
1. Einleitung	1
1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund.....	1
1.2. Das Projekt	1
1.3. Ziel der Arbeit.....	1
1.4. Hypothesen.....	2
1.5. Stellenwert der Lebensqualität in der Onkologie.....	3
1.5.1. Definitionen, Forschungsschwerpunkte und Konzepte im Wandel	4
1.5.2. Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität – PRO-Messungen.....	6
1.5.3. Effekte von PRO-Messungen auf den Krankheitsverlauf und die Mortalität.....	6
1.6. Mammakarzinom.....	10
1.6.1. Epidemiologie	10
1.6.2. Diagnostik.....	10
1.6.3. Klassifikation.....	11
1.6.4. Therapieoptionen	11
1.6.5. Nachsorge	13
1.7. Lebensqualitätsforschung bei Mammakarzinompatientinnen.....	14
1.7.1. Messinstrumente.....	14
1.8. Einflüsse auf die Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen.....	16
1.8.1. Veränderungen der körperlichen Funktionalität.....	17
1.8.2. Veränderungen der sozialen Funktionalität, der Rollenfunktion und der Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten.....	18
1.8.3. Veränderungen der emotionalen Funktionalität.....	18

1.8.4.	Therapieabhängige Einflüsse.....	19
1.8.4.01.	Operative Therapien	20
1.8.4.02.	Radiotherapien	21
1.8.4.03.	Chemotherapien	23
1.8.4.04.	Zielgerichtete Therapien	25
1.8.4.05.	Antihormonelle Therapien.....	26
1.8.5.	Patientinnenabhängige Einflüsse.....	26
1.8.5.01.	Alter	27
1.8.5.02.	Körperliche Aktivität und BMI	27
1.8.5.03.	Komorbiditäten.....	29
1.8.5.04.	Geistig-emotionale Einstellung und vorbekannte Depressionen.....	29
1.8.5.05.	Sozioökonomischer Status.....	30
1.8.5.06.	Soziales Umfeld und soziale Unterstützung.....	31
1.8.5.07.	Dauer der Behandlung.....	32
2.	Patientinnen und Methoden.....	33
2.1.	Rekrutierung und Kollektiv.....	33
2.2.	Ein-/Ausschlusskriterien	34
2.3.	Datenerhebung	35
2.3.1.	Erstbefragung	35
2.3.1.01.	Stichprobencharakteristika aus der Aufnahmebefragung	35
2.3.2.	Klinische Daten.....	36
2.3.2.01.	Stichprobencharakteristika aus dem „ärztlichen Erstbefund“.....	37
2.3.2.02.	Stichprobencharakteristika aus den „post-operativen pathologischen Befunden“	38
2.3.2.03.	Stichprobencharakteristika aus den „Therapieformularen“	39
2.3.3.	Follow-Up-Befragungen nach Therapie.....	39
2.3.3.01.	Befragungsintervalle und Messinstrumente/Fragebogen.....	40
2.3.3.02.	EORTC QLQ-C30 Befragung.....	41
2.3.3.03.	EORTC QLQ-BR23 Befragung	43
2.3.3.04.	Breast-Q Befragung.....	44

2.3.3.05.	„Follow Up Brustkrebs“ Befragung (EORTC QLQ-LM21, FACT-ES)	44
2.3.3.06.	PROMIS-29 Befragung	44
2.3.4.	Endpunkte und Kovariablen	47
2.3.4.01.	Körperliche Funktionalität.....	48
2.3.4.02.	Soziale Funktionalität, Rollenfunktion und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten	49
2.3.4.03.	Emotionale Funktionalität, Angst und Depressivität.....	50
2.4.	Datensatz.....	50
2.5.	Statistische Analyse	51
2.5.1.	Subgruppeneinteilung	51
2.5.2.	Messzeitpunkte	52
2.5.3.	Untersuchung der Stichprobencharakteristika auf Homogenität.....	53
2.5.4.	Lebensqualität im Verlauf – deskriptiv	53
2.5.5.	Lebensqualität im Verlauf – modelliert	54
2.5.5.01.	Berechnung von Einflüssen auf den PRO-Verlauf.....	54
2.5.5.02.	Theoretische Modellpatientinnen und Vorhersage von PRO-Verläufen.....	57
3.	Ergebnisse	58
3.1.	Stichprobencharakteristika	58
3.1.1.	Anamnestische Angaben	58
3.1.2.	Tumoreigenschaften	60
3.1.3.	Therapien.....	62
3.1.4.	Befragungen	64
3.1.5.	Kernaussagen auf einen Blick – Untersuchung der Therapiegruppen auf Homogenität.....	65
3.2.	Lebensqualität im Verlauf – deskriptiv	66
3.2.1.	Zusammenhang zwischen operativer Therapie und körperlicher Funktionalität	67
3.2.2.	Zusammenhang zwischen operativer Therapie und sozialer Funktionalität, Rollenfunktion und der Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten	70

3.2.3.	Zusammenhang zwischen operativer Therapie und emotionaler Funktionalität	75
3.2.4.	Kernaussagen auf einen Blick – Zusammenhang zwischen operativer Therapie und Lebensqualität	79
3.3.	Lebensqualität im Verlauf – modelliert.....	80
3.3.1.	Einflüsse auf die körperliche Funktionalität	80
3.3.2.	Einflüsse auf die soziale Funktionalität, Rollenfunktion und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten	84
3.3.3.	Einflüsse auf die emotionale Funktionalität, Angst und Depressivität	89
3.3.4.	Kernaussagen auf einen Blick – Einflüsse von Kovariablen auf die Lebensqualität im Verlauf.....	94
3.4.	Lebensqualität im Verlauf – Modellpatientinnen	95
4.	Diskussion	97
4.1.	Patientinnen und Methoden.....	97
4.1.1.	Datenerhebung	97
4.1.2.	Aufnahmebefragung	98
4.1.3.	Klinische Daten	98
4.1.4.	Follow-Up-Befragungen	99
4.1.5.	Messinstrumente und Messgrößen	99
4.1.6.	Messzeitpunkte	101
4.2.	Einschätzung der Ergebnisse	101
4.2.1.	Stichprobencharakteristika	101
4.2.2.	Lebensqualität im Verlauf.....	102
4.2.2.01.	Lebensqualität im Verlauf – Körperliche Funktionalität.....	103
4.2.2.02.	Lebensqualität im Verlauf – Soziale Funktionalität, Rollenfunktion und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten	106
4.2.2.03.	Lebensqualität im Verlauf – Emotionale Funktionalität	108
4.2.3.	Modellpatientinnen.....	111
4.3.	Praktische Implikationen und Ausblick.....	111

5. Zusammenfassung	113
6. Summary	114
7. Literaturverzeichnis	115
Anhang	VI
Anhang 1: Einverständniserklärung.....	VI
Anhang 2: Version 4 der online abrufbaren Anamnese Erstaufnahme (E4).....	VII
Anhang 3: EORTC QLQ-C30	XIII
Anhang 4: PROMIS-29 v2.0 SF	XV
Eidesstattliche Versicherung	XVIII
Anteilerklärung	XIX
Lebenslauf	XXI
Publikationsliste	XXIII
Danksagung und Widmung	XXIV
Bescheinigung Statistik	XXV

Abbildungen (Verzeichnis)

Abbildung 1: ICHOM Standard Set for Breast cancer	15
Abbildung 2: Einschlusskriterien	34
Abbildung 3: Auszug aus dem Scoring Manual des EORTC QLQ-C30: Zusammensetzung der Scores (188)	41
Abbildung 4: Auszug aus dem Scoring Manual des EORTC QLQ-C30: Formel zur Berechnung der Scores (188)	42
Abbildung 5: Interpretation des PROMIS T-Scores.....	45
Abbildung 6: Auszug aus dem PROMIS-Interpretationsguide (Adult Profile Instruments)	46
Abbildung 7: Algorithmus zur Gruppenzuteilung von Patientinnen mit ≥ 1 Subgruppen-bestimmenden operativen Therapie	51
Abbildung 8: Berechnung des Einflusses kontinuierlicher Variablen	56
Abbildung 9: Berechnung der wöchentlichen Veränderung der Lebensqualitätsscores	56
Abbildung 10: Kernaussagen auf einen Blick – Untersuchung der Therapiegruppen auf Homogenität.....	65
Abbildung 11: Boxplots der PF2-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen	68
Abbildung 12: Boxplots der „Körperliche Funktionsfähigkeit“-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen	69
Abbildung 13: Boxplots der SF-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen	72
Abbildung 14: Boxplots der TasRA-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen	73
Abbildung 15: Boxplots der RF2-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen.....	74
Abbildung 16: Boxplots der EF-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen	76
Abbildung 17: Boxplots der „Angst“-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen.....	77
Abbildung 18: Boxplots der „Depressivität“-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen	78
Abbildung 19: Kernaussagen auf einen Blick – Zusammenhang zwischen operativer Therapie und Lebensqualität	79
Abbildung 20: Kernaussagen auf einen Blick – Einflüsse von Kovariablen auf die Lebensqualität im Verlauf	94
Abbildung 21: A-H Prognostizierter Verlauf verschiedener Lebensqualitätsscores für Standardpatientinnen.....	95

Tabellen (Verzeichnis)

Tabelle 1:	Mono- oder Bilateralität.....	37
Tabelle 2:	Reoperationen	39
Tabelle 3:	Befragungsintervalle	40
Tabelle 4:	Interpretation von Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Scores auf Basis der Empfehlungen von Osoba, 1998 (189).....	42
Tabelle 5:	Interpretation longitudinaler Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Scores nach Cocks, 2012	43
Tabelle 6:	Endpunkte und Kovariablen	47
Tabelle 7:	Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 PF2-Scores (vgl. Anhang 3, Frage 1-5)	48
Tabelle 8:	Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“-T-Scores (vgl. Anhang 4)	48
Tabelle 9:	Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 RF2-Scores (vgl. Anhang 3, Frage 6-7)	49
Tabelle 10:	Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 SF-Scores (vgl. Anhang 3, Frage 26-27)	49
Tabelle 11:	Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-T-Scores (vgl. Anhang 4)	49
Tabelle 12:	Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 EF-Scores (vgl. Anhang 3, Fragen 21-24)	50
Tabelle 13:	Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Emotionale Belastung - Angst“-T-Scores (vgl. Anhang 4)	50
Tabelle 14:	Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Emotionale Belastung - Depressivität“-T-Scores (vgl. Anhang 4).....	50
Tabelle 15:	Für die deskriptive Auswertung genutzte Messzeitpunkte in Wochen und Monaten	52
Tabelle 16:	Im Modell berücksichtigte Einflüsse ohne und mit Interaktion mit der Zeit.....	54
Tabelle 17:	Referenzkategorien der kategorialen Variablen	55
Tabelle 18:	Standardpatientinnen pro OP-Gruppe zum Vergleich vorhergesagter PRO-Verläufe	57
Tabelle 19:	Anamnestiche Angaben	58
Tabelle 20:	Tumoreigenschaften	61
Tabelle 21:	Therapien	63
Tabelle 22:	Befragungen	64
Tabelle 23:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Physical Functioning“-Scores (PF2-Score)	81

Tabelle 24:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“-Scores.....	82
Tabelle 25:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Physical Functioning“-Score (PF2-Score)	83
Tabelle 26:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“-Score	83
Tabelle 27:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Social Functioning“-Scores (SF-Score).....	85
Tabelle 28:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-Scores	86
Tabelle 29:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Role Functioning“-Scores (RF2-Score).....	87
Tabelle 30:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Social Functioning“-Score (SF-Score)	88
Tabelle 31:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-Score	88
Tabelle 32:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Role Functioning“-Score (RF2-Score).....	88
Tabelle 33:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Emotional Functioning“-Scores (EF-Score).....	90
Tabelle 34:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Angst“-Scores.....	91
Tabelle 35:	Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Depressivität“-Scores	92
Tabelle 36:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Emotional Functioning“-Score (EF-Score)	93
Tabelle 37:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Angst“-Score	93
Tabelle 38:	Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Depressivität“-Score	93

Abkürzungen (Verzeichnis)

BCS	Breast conserving surgery
BEOP	Brusterhaltende Operation
BMI	Body Mass Index
cM	Klinisch diagnostizierter Status der Fernmetastasierung
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EF-Score	EORTC QLQ-C30-„Emotional Functioning“-Score
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ePRO	Elektronische Patient-reported outcome
ICHOM	International Consortium for Health Outcomes Measurement
IQA	Interquartilsabstand
IQR	Interquartile range
KI	Konfidenzintervall
M	Mastektomie bzw. Mastectomy
MSR	Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust
MIBR	Mastectomy with immediate breast reconstruction
NST	Invasives Karzinom vom nicht-speziellen Typ
OP	Operation
PF2-Score	EORTC QLQ-C30-„Physical Functioning“-Score
pN	Pathologisch diagnostizierter Lymphknotenbefall
PRO	Patient-reported outcome
PROM	Patient-reported outcome measure
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
pT	Pathologisch diagnostizierte Ausbreitung des Tumors
RF2-Score	EORTC QLQ-C30-„Role functioning“-Score
SD	Standard deviation
SF	Short form
SF-Score	EORTC QLQ-C30-„Social Functioning“-Score
TNM-Klassifikation	Tissue-Node-Metastase-Klassifikation
TasRA-Score	PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-Score
WHO	World Health Organization

Kurzfassung

Hintergrund: Während sich durch die frühere Detektion und effizientere Therapien die Überlebenszeit von Patientinnen mit Mammakarzinom stetig verbessert hat, sollte der Fokus zunehmend auf die Qualität des verlängerten Überlebens gerichtet werden, um damit eine noch erfolgreichere und gleichzeitig patientinnenzentriertere Behandlung, Betreuung und Beratung zu ermöglichen.

Methoden: In einem Beobachtungszeitraum von maximal 42 Monaten nahmen 325 Mammakarzinompatientinnen, die sich einer brusterhaltenden Operation (BEOP) (n=212), einer Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust (MSR) (n=86) oder einer reinen Mastektomie (M) (n=27) unterzogen, an einem webbasierten Patient-reported outcome (PRO)-Programm des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin teil. Als primäre Endpunkte sollten der Einfluss der drei Operationsmethoden auf die körperliche Funktionalität, die soziale Funktionalität und die Rollenfunktion sowie die emotionale Funktionalität der Patientinnen untersucht werden. Erhoben wurden die entsprechenden Scores hierfür sowohl präoperativ als auch regelmäßig bis zu 24 Monate und darüber hinaus (Median 370 Tage; IQA 526 Tage) postoperativ mittels der EORTC QLQ-C30- und PROMIS-29 v2.0 SF-Befragungen. In Form von sekundären Endpunkten sollten zudem der Einfluss therapieabhängiger Variablen (einzeln und in der Interaktion mit der Zeit) sowie patientinnenabhängiger Variablen auf den PRO-Verlauf analysiert werden. Ausgewertet wurden die Daten sowohl rein deskriptiv als auch in Form eines gemischten Regressionsmodells.

Ergebnisse: In allen untersuchten Scores kam es in den drei Operationsgruppen zu einem postoperativen Abfall der Median-Scores. M-Patientinnen erreichten in allen untersuchten Scores die schlechtesten Werte, während MSR-Patientinnen direkt postoperativ die größten negativen Veränderungen erlebten. Das Wiedererreichen der präoperativen Scores war im zeitlichen Verlauf allen Gruppen in unterschiedlicher Geschwindigkeit möglich, nur die Erholung der Rollenfunktion fiel besonders schwer oder gelang gar nicht. Die reine Mastektomie, Chemotherapien, Komorbiditäten und das Alter konnten anhand des gemischten Regressionsmodells als bedeutendste Einflussfaktoren auf (fast) alle Scores detektiert werden, wobei in der Interaktion mit der Zeit der Einfluss der Chemotherapie auf (fast) alle Scores als einziger Signifikanz ($p < 0,05$) erreichte.

Fazit: Postoperativ erleben Mammakarzinompatientinnen Lebensqualitätsveränderungen, die sowohl therapie- als auch patientinnenabhängig sind. Weitere, international vergleichbare Forschung und die Erstellung von Konzepten zur interdisziplinären sowie individuellen Betreuung der Betroffenen sind notwendig, um die Patientinnen adäquat beraten und begleiten zu können und ihr Leben quantitativ und qualitativ zu verbessern. Der Einsatz von PRO-Messungen könnte eine wichtige Säule zum Erreichen dieser Ziele darstellen.

Abstract

Background: While earlier detection and more efficient therapies have steadily improved the survival of breast cancer patients, the focus should shift to the quality of prolonged survival, enabling thereby even more successful, patient-centered treatment, care and counseling.

Methods: Over a maximum observation period of 42 months, 325 breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery (BCS) (n=212), mastectomy with immediate breast reconstruction (MIBR) (n=86), or mastectomy alone (M) (n=27) participated in a web-based patient-reported outcome (PRO) program of the Breast Center of Charité – Universitätsmedizin Berlin. The primary endpoints investigated were the impact of the three surgical methods on the patients' physical functioning, social functioning, role functioning and emotional functioning. The corresponding scores were collected both preoperatively and regularly up to 24 months and in some cases even longer (median 370 days; IQR 526 days) postoperatively using the EORTC QLQ-C30 and PROMIS-29 v2.0 SF surveys. As secondary endpoints, the impact of therapy-dependent variables (individually and in interaction with time) and patient-dependent variables on PRO progression were also analyzed. The data were analyzed descriptively and as a mixed regression model.

Results: In all scores studied, there was a postoperative decrease in median scores in the three surgical groups. M patients achieved the worst values in all examined scores, while MIBR patients experienced the greatest negative changes immediately postoperatively. Recovery of preoperative scores was possible for all groups at different rates over time, with only role functioning recovery being particularly difficult or unsuccessful. Mastectomy alone, chemotherapies, comorbidities and age could be detected as the most significant influencing factors in (almost) all scores using the mixed regression model, whereby in the interaction with time, only the impact of chemotherapy reached significance ($p < 0.05$) in (almost) all scores.

Conclusion: Postoperatively, breast cancer patients experience changes in quality of life that are both therapy- and patient-dependent. Further internationally comparable research and the creation of concepts for interdisciplinary and individual care of those patients are necessary to be able to adequately advise and accompany them and to improve their lives quantitatively and qualitatively. The use of PRO measurements could be an important instrument to achieve these goals.

1. Einleitung

1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Wenn im Oktober vielerorts pinke Schleifen das Revers oder den Rucksack zieren, ist es wieder so weit: der „Breast Cancer Awareness Month“ beginnt. Der 1985 von der American Cancer Society eingeführte Monat, der eine weltweite Aufmerksamkeit für das Thema Brustkrebs erzeugen soll, impliziert neben der offensichtlichen Solidarität mit den Betroffenen ebenso eine Aufforderung an die Wissenschaft, Prävention, Therapie und Nachsorge stets zu optimieren (1, 2). Welche Fortschritte bis heute sowohl in der frühzeitigen Detektion des Mammakarzinoms als auch in der effizienten Therapie gemacht wurden, spiegelt sich in der hohen relativen 10-Jahres-Überlebenszeitrate der betroffenen Patientinnen in Deutschland in Höhe von 82 % wider (3). Doch verlangt die ermöglichte Steigerung der Lebensquantität immer mehr, den Blick auf die erreichbare Qualität der verlängerten Überlebenszeit zu lenken (4). Denn nicht nur die Therapien selbst, sondern auch die Zeit danach können für die Patientinnen eine enorme physische und psychische Belastung darstellen, wenn sie von Nebenwirkungen, Schmerzen und Ängsten geprägt sind. Dies kann sowohl für die Patientinnen als auch für deren soziales Umfeld äußerst belastend sein (5), weshalb Langzeitbewertungen der erreichten Lebensqualität benötigt werden, um Patientinnen in Therapieentscheidungen unterstützen und ganzheitlich sowie individualisiert behandeln und betreuen zu können (6).

1.2. Das Projekt

Im November 2016 wurde im Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin begonnen, den an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen im Rahmen der Routineversorgung die Möglichkeit anzubieten, an einem webbasierten PRO-Programm teilzunehmen. Abgestimmt auf deren Therapie in domo erhielten diese Patientinnen nach einer digitalen Erstanamnese am Tablet im Brustzentrum in der Folgezeit standardisierte Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und des Gesundheitsstatus in Form von Patient-reported outcome measures (PROMs) per E-Mail, während parallel wichtige klinische Verlaufsdaten systematisch dokumentiert wurden. Langfristig sollten auf diese Weise eine individualisierte und symptomorientierte Beratung, Betreuung und Nachsorge von an Brustkrebs erkrankten Patientinnen ermöglicht werden.

1.3. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels der Analyse der erhobenen Patient-reported outcomes (PROs) zu vergleichen, inwiefern sich unterschiedliche medikamentöse und operative Therapien des Mammakarzinoms auf die körperliche Funktionalität, die soziale Funktionalität, die Rollenfunktion und die emotionale Funktionalität der betroffenen Patientinnen als wichtige Bereiche der Lebensqualität auswirken.

Grundlage für die genannte Fragestellung ist der klinische Eindruck, dass sich die Langzeitbewertung der Lebensqualität (präoperativ im Vergleich zu 2 und 6 Wochen sowie 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten postoperativ sowie darüber hinaus) abhängig davon, ob sich die Patientin einer brusterhaltenden Operation (BEOP), einer Mastektomie (Brustamputation) mit implantatbasierter oder autologer (mit körpereigenem Gewebe) Sofortrekonstruktion der Brust (MSR) oder einer reinen Mastektomie (M) unterzogen hat, signifikant unterscheiden. Da sich die Bereiche soziale Funktionalität und Rollenfunktion in vielerlei Hinsicht überschneiden und neben mentalen bzw. emotionalen Voraussetzungen vor allem die körperliche Funktionsfähigkeit die Basis für die Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten und dem Einnehmen einer bestimmten Rolle darstellt, war es sinnvoll, die genannten Domänen der Lebensqualität gemeinsam innerhalb dieser Promotionsarbeit zu betrachten.

1.4. Hypothesen

Aus den oben genannten Zielen ergeben sich im Detail folgende Hypothesen:

Hypothese 1: Die unterschiedlich starken Veränderungen der körperlichen Funktionalität von Brustkrebspatientinnen im Therapieverlauf stehen im Zusammenhang mit der Art der durchgeführten operativen Therapie (Brusterhaltende Operation/Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust/Mastektomie ohne Rekonstruktion der Brust).

Hypothese 2: Die unterschiedlich starken Veränderungen der emotionalen Funktionalität von Brustkrebspatientinnen im Therapieverlauf stehen im Zusammenhang mit der Art der durchgeführten operativen Therapie (Brusterhaltende Operation/Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust/Mastektomie ohne Rekonstruktion der Brust).

Hypothese 3: Die unterschiedlich starken Veränderungen der sozialen Funktionalität sowie der Rollenfunktion und der Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten von Brustkrebspatientinnen im Therapieverlauf stehen im Zusammenhang mit der Art der durchgeführten operativen Therapie (Brusterhaltende Operation/Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust/Mastektomie ohne Rekonstruktion der Brust).

In Form von sekundären Endpunkten sollte zudem analysiert werden, inwieweit die therapieabhängigen Einflüsse (operativen Therapien, Chemotherapien, zielgerichteten Therapien, Radiotherapien und antihormonelle Therapien) den PRO-Verlauf einzeln sowie in der Interaktion mit der Zeit beeinflussen. Abhängig von der betrachteten Domäne der Lebensqualität sollte außerdem der Einfluss weiterer ausgewählter patientinnenabhängiger Variablen (wie das Alter oder das Vorhandensein von Komorbiditäten) ermittelt werden.

1.5. Stellenwert der Lebensqualität in der Onkologie

Wie auch in anderen Bereichen der Medizin ermöglichte der medizinische sowie technische Fortschritt in Diagnostik, Versorgung und Therapie nicht nur eine Verbesserung der Heilungschancen onkologischer Patient*innen, sondern auch eine stete Ökonomisierung und Leistungssteigerung in der Behandlung und Betreuung. Durch die erreichbare verlängerte Überlebenszeit allerdings gewann der Aspekt, die Behandlungserfolge auch in Form der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität nicht nur anhand von Morbidität, biologischer Funktionsfähigkeit, Sterblichkeitsrate und Überlebensdauer zu messen, spätestens seit den 70er Jahren an Wichtigkeit und rückt seitdem immer weiter in den Fokus (4, 7-11) (s. Kapitel 1.5.1. „Definitionen, Forschungsschwerpunkte und Konzepte im Wandel“).

Welch unterschiedliche Relevanz die Lebensqualität für onkologische Patient*innen hat, zeigen die folgenden Arbeiten exemplarisch: In einer Befragung von adjuvant chemotherapierten Mammakarzinompatientinnen bewerteten etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen, dass für sie bereits eine Lebensverlängerung um nur einen Tag oder 0,1 % ausreichend wäre, um sich erneut einer Chemotherapie zu unterziehen (12). Besonders ausschlaggebend für diese Bewertung waren unter anderem das Vorhandensein von abhängigen Familienmitgliedern (wie beispielsweise noch kleinen Kindern) sowie die Hoffnung, durch das Annehmen der Therapie trotz minimaler Aussichten keine Option ungenutzt gelassen und somit die Überlebenschance erhöht zu haben (12). Anders bewerteten Non-Small-Cell-Lungenkarzinom Patient*innen im fortgeschrittenen Stadium die Situation: Von den Betroffenen, die zum Zeitpunkt der Befragung mindestens einen Chemotherapiezyklus mit Cis-Platin hinter sich gebracht hatten und nun angeben sollten, wie sie eine hypothetisch ebenfalls betroffene Person bezüglich der Wahl zwischen einer Chemotherapie oder einer rein supportiven Therapie beraten würden, riet nur ein Viertel zu der Chemotherapie, wenn der einzige Benefit die verlängerte Überlebenszeit wäre (13). Der Stellenwert der Wiederherstellung bzw. des Erhalts der eigenen Lebensqualität im Vergleich zur reinen Überlebenszeit scheint entsprechend maßgeblich vom Krankheitsstadium, Erfahrungen mit Vortherapien, den Therapieaussichten sowie diversen äußeren und patient*innenabhängigen Faktoren abzuhängen. So empfehlen diverse Studien zur Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen, vor allem in der Behandlung von Patientinnen in hohem Alter oder in einer metastasierten Situation (u. a. wegen des nur limitierten Effekts von systemischen Therapien) unter der Maxime „add life to years and not just years to life“ die Lebensqualität in den Vordergrund der Therapie zu rücken (10, 14-16).

1.5.1. Definitionen, Forschungsschwerpunkte und Konzepte im Wandel

Im weitesten Sinne wurde bereits 1948 durch die Entwicklung des Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale) durch David A. Karnofsky vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York eine Skala geschaffen, um die Messung der Lebensqualität von Patient*innen mit bösartigen Tumoren durch die Bewertung der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung zu ermöglichen (17).

In der wissenschaftlichen Medizin jedoch finden sich die Anfänge der Lebensqualitätsforschung erst in den 1960er Jahren, seitdem jedoch gewinnt die Lebensqualität neben technischem und medizinischem Fortschritt immer mehr an Wichtigkeit in Wissenschaft und Praxis (4, 7-11, 18). Beispielhaft hierfür sei die Implementierung ganzheitlicher palliativmedizinischer Konzepte zu nennen, die sich seit Ende der 1960er Jahre rasant entwickelten und für Patient*innen mit lebenslimitierenden Erkrankungen am Lebensende eine physische, soziale, psychologische und spirituelle Unterstützung der Betroffenen durch ein multidisziplinäres Team vorsehen (19). Zudem wurden neue Konzepte zum Thema Lebensqualität entwickelt, Definitionen erweitert und die Bemühungen intensiviert, Lebensqualität abzufragen, messbar zu machen und gleichzeitig zu erhalten bzw. zu verbessern (4, 7-11, 18).

Da es sich zur standardisierten Bewertung von auf die Lebensqualität bezogenen Behandlungserfolgen am besten eignet, diese aus der Sicht der Betroffenen selber abzubilden (18, 20), wurde mit der Einführung von PRO-Messungen ein weiterer Meilenstein in der Versorgung der Betroffenen und vor allem in der Lebensqualitätsforschung gelegt. PROs sind von den Patient*innen ohne zwischengeschaltete Instanz selbst berichtete Bewertungen ihres Krankheitsverlaufs, ihres Gesundheitszustandes und ihrer Lebensqualität (21), die mittlerweile die Grundlage und akzeptierte Standardmethode für systematische Befragungen zur Lebensqualität darstellen (22). Seit 1976 existiert das Keyword „patient-reported outcome“ in der Suchmaschine MEDLINE der US National Library of Medicine, „quality of life“ hielt erst 1977 als Medical Subject Heading (MeSH-Term) Einzug in die Suchmaschine und das erste Ergebnis unter dem Suchbegriff „health-related quality of life“ findet sich im Jahr 1982 (11, 23). Seitdem allerdings steigt die Anzahl thematisch verwandter wissenschaftlicher Beiträge exponentiell an, was die zunehmende Wichtigkeit von Lebensqualität und Lebensqualitätsforschung auch in der biomedizinischen Literatur widerspiegelt (11, 23).

Mit dem Interesse am Thema Lebensqualität wurde auch die Definition von Lebensqualität zunehmend komplexer. In den 90er Jahren stellte die World Health Organization (WHO) deshalb eine breitgefächerte Definition auf, die Lebensqualität als die „Wahrnehmung von Individuen bezüglich ihrer Position im Leben und im Kontext mit ihrem Kultur- und Wertesystem“ (24) beschreibt und dies „in Relation zu ihren Zielen, Erwartungen, Standards und Vorstellungen“ (24). Lebensqualität wird laut der Definition außerdem „auf komplexe Art und Weise von der physischen Gesundheit, dem psychologischen Status,

dem persönlichen Glauben, sozialen Beziehungen und Beziehungen mit der Umwelt“ (24) beeinflusst, sodass in der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht nur der auf sie wirkende Einfluss von Krankheit und Behandlung betrachtet werden muss, sondern ebenso die Wechselwirkungen zwischen dem Individuum und seinen Umweltfaktoren (8).

Um Patient*innen unter dieser komplexen Prämisse auch im Studiensetting möglichst umfänglich abbilden zu können, galt es Systeme zu entwickeln, möglichst viele Informationen über diese zu erhalten, zu sammeln und zu bündeln. Auch in Bezug auf die Erhebung von PROs wurde und wird sich hierbei die zunehmende Digitalisierung der Medizin zu Nutze gemacht. Diese ermöglicht es durch die Verwendung sogenannter „Real World Data“, die im Rahmen der regulären Gesundheitsversorgung gewonnen werden, den Gesundheitszustand von Patient*innen realistisch abzubilden und so die aktuellen Methoden der klinischen Evidenz maßgeblich zu verbessern. Genutzt werden kann „Real World Data“ beispielsweise aus elektronischen Krankengeschichten, Patient*innenbefragungen oder, wie bereits erwähnt, aus PRO-Messungen (25). Zunehmend werden PROs deshalb direkt als ePROs (elektronische Patient-reported outcomes) erhoben, durch die Patient*innen mittels Computern, Smartphones oder Tablets auch in der krankenhaushausfreien Zeit regelmäßig ihr Befinden rückmelden und Unterstützung erhalten können (26, 27).

Die Reliabilität von ePROs im Vergleich zu in Papierform erhobenen Befragungen konnte in der Vergangenheit mehrfach gezeigt werden (14, 28).

Seit den 2000ern erlebt das Thema „Lebensqualität“ auch im gesundheitsökonomischen Kontext einen Aufschwung. Nichtsdestotrotz steht bis heute international in vielen Gesundheitssystemen weiterhin vornehmlich der „Input“, d.h. die notwendigen Investitionen für Personal, Medikamente und Behandlungen im Verhältnis zu dessen Vergütung im Fokus. Der „Output“ in Form von den langfristigen Ergebnissen der Versorgung hingegen spielt bis heute auch im deutschen Vergütungssystem keine Rolle. Da dies jedoch offensichtlich bereits u. a. durch Phänomene wie den sogenannten „Drehtüreffekt“ den Kollaps des Gesundheitssystems gebahnt hat, beginnt sich zunehmend das Konzept weg von einer „Fee for service“-Vergütung hin zur „Value-based healthcare“ zu etablieren (29). Statt „cure“ geht es immer mehr um „care“ und eine patient*innenzentrierte Medizin, weshalb „Value“ nicht definiert sein soll als die Kosten im Verhältnis zu deren Vergütung, sondern nach dem „outcome over cost“-Prinzip als die Kosten, die zum Erzielen einer bestimmten medizinischen Ergebnisqualität aufgewendet werden müssen (30, 31).

Um jedoch die Grundlage für einen Wandel in den Gesundheitssystemen und -ökonomien hin zu einer „Value-based Healthcare“ zu erreichen, bedarf es einer fundierten, statistisch analysierbaren und international vergleichbaren Lebensqualitätsforschung. Hierfür wiederum sind standardisierte und durch validierte Übersetzungen international anwendbare Messverfahren erforderlich.

Neben dem anfangs genannten 1948 entwickelten Karnofsky-Index und eher individuellen Versuchen Lebensqualität zu erfassen, gab es vor allem in den 80er Jahren eine Welle der Entwicklung strukturierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Krebskranken (4, 10, 11). Um das Wohlbefinden sowie die Funktionsfähigkeit aus subjektiver Sicht der Betroffenen zu quantifizieren, ergab sich daraufhin eine mehr operationale Definition, nach der sich Lebensqualität durch die Messung von mindestens fünf Dimensionen quantifizieren lässt, nämlich der körperlichen, emotionalen und mentalen Gesundheit und Funktionalität sowie der sozialen Funktionalität/Rollenfunktion und Alltagsfunktionalität (10). Weitere Aspekte wie das psychologische Leiden oder Wohlbefinden, der generelle Gesundheitsstatus, körperlicher Schmerz, der Grad an Energie/Fatigue, Schlaf und die kognitive Funktionalität können ebenfalls abgefragt werden (8).

1.5.2. Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität – PRO-Messungen

Um die genannten Komponenten der Lebensqualität messbar zu machen und Patient*innen zu ermöglichen, ohne zwischengeschaltete Instanz zu verschiedenen Zeitpunkten selbst über ihre Symptome, ihren funktionellen Status sowie ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zu berichten, wurden diverse Patient-reported outcome measures (PROMs) entwickelt (32). Einzelne Fragen bzw. Items zur möglichst genauen Definition einer Zieldimensionen werden in PROMs zu Skalen zusammengefasst, zu Subskalen subsumiert und als Indices generiert, um als messbarer Parameter für die Lebensqualität zu fungieren (10).

Von PROMs abzugrenzen, aber dennoch erwähnenswert, sind sogenannte Patient-reported experience measures (PREMs), die ebenfalls die klassischen klinischen Abläufe und Ergebnismessungen ergänzen sollen, aber vor allem die Erfahrungen der Patient*innen im humanen Umgang mit ihnen ermitteln sollen, beispielsweise ob sie mit Würde behandelt wurden und/oder mit langen Wartezeiten konfrontiert waren (2, 32).

1.5.3. Effekte von PRO-Messungen auf den Krankheitsverlauf und die Mortalität

Während PROs anfangs vornehmlich zu Studienzwecken verwendet wurden, besteht mittlerweile ebenfalls ein großes Interesse daran, diese zum individuellen Management von Patient*innen zu nutzen (33). PROs können nicht nur als einmaliges Screeninginstrument, beispielsweise zur frühzeitigen Detektion einer Depression, sondern auch zum dauerhaften Monitoring eingesetzt werden und auf diese Weise einen positiven Beitrag vor allem in der patient*innenzentrierten Versorgung chronisch kranker oder onkologischer Patient*innen leisten (33, 34).

Indem die Betroffenen aufgefordert werden, regelmäßig durch standardisierte Abfragen vor oder zwischen den echten Konsultationen über ihre Symptome zu berichten, besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen und Symptome auch im ambulanten Setting schneller zu detektieren, die Therapien in Echtzeit zu adjustieren und hierdurch sowohl eine Milderung der Symptome als auch eine frühzeitige Identifikation etwaiger Progresse zu erreichen (26, 35-37). Der Einsatz der Befragungen führt außerdem zu einer verbesserten Ärzt*innen-Patient*innen-Kommunikation (38, 39) und möglicherweise auch dazu, dass die Patient*innen durch die Befragungen lernen, sich selbst besser wahrzunehmen, ihre Symptome den Ärzt*innen gegenüber auch im realen Kontakt eindeutiger zu formulieren und auf diese Weise eher auf persönliche, individuelle Prioritäten hinzuweisen (40). Dies wiederum kann eine partizipative Entscheidungsfindung im Behandlungsverlauf begünstigen (34).

Studien konnten außerdem zeigen, dass sowohl Baseline PROs als auch PROs im Verlauf als prognostischer Faktor für die Überlebenszeit genutzt werden können (16, 20, 41, 42).

Neben einer Steigerung der Lebensqualität konnte durch die Erhebung von PROs zusätzlich ein positiver Effekt auf die allgemeine Patient*innenzufriedenheit detektiert werden (38).

Mit richtungsweisenden Ergebnissen zum regelmäßigen Einsatz von PROMs überraschten Basch et al. im Jahr 2016 mit einer Publikation: Laut dieser wiesen onkologische Patient*innen, die regelmäßig mittels PROMs befragt wurden, nach einem Jahr im Vergleich zur „standard of care“-Kontrollgruppe eine verlängerte Überlebenszeit (75 vs. 69 %, $p = 0,05$), eine längere Adhärenz zur Chemotherapie (Mittelwert 8,2 vs. 6,3 Monate, $p = 0,002$), eine reduzierte Hospitalisierungsrate (45 % vs. 49 %, $p = 0,08$), weniger Rettungsstellenbesuche (34 % vs. 41 %, $p = 0,02$) und nach sechs Monaten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf (36). Im Studiensetting wurde den Behandelnden das regelmäßige webbasierte „Self-Reporting“ der Symptome von Patient*innen der Interventionsgruppe im Rahmen des nächsten Termins vorgelegt. In Fällen einer gravierenden Verschlechterung von webbasiert rückgemeldeten Symptomen zwischen den Konsultationen wurde außerdem eine automatische Alarmierung generiert und Interventionen durch das Pflegepersonal initiiert (36). Auch in einer multizentrisch randomisierten Studie von Berry et al. konnte gezeigt werden, dass eine regelmäßige webbasierte Selbsteinschätzung von Symptomen und Lebensqualität außerhalb der geplanten Konsultationen mit anschließenden automatisierten digital übermittelten Lösungsansätzen und Hinweisen, welche spezifischen Angaben die Patient*innen im nächsten direkten Kontakt mit den Behandelnden machen sollten, um gezielte Unterstützung zu erhalten, zu einem verringerten Symptomstress während und nach einer aktiven Krebsbehandlung führen kann (35).

Onkologische Patient*innen der Interventionsgruppe in einer randomisierten klinischen Studie von Denis et al., die ebenfalls ein webbasiertes „Self-Reporting“ von Symptomen nutzten, zeigten im Vergleich zu Kontrollgruppen außerdem eine quantitativ verbesserte Überlebenszeit im fortgeschrittenen Stadium unter Therapie (37).

Deutlich scheint also, dass es gerade im fortgeschrittenen Stadium wichtig ist, longitudinal und häufig die Lebensqualität zu erfassen, um möglichst frühzeitig zusätzliche Symptome bzw. eine Verschlechterung zu erkennen, Dosierungen und Medikamente anzupassen oder psychologische Interventionen anzubieten (26).

Doch nicht nur die Symptomkontrolle, Lebenszeit, Lebensqualität und Ärzt*innen-Patient*innen-Kommunikation kann durch den Einsatz von PROMs verbessert werden, sondern auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit, indem durch den direkten Informationsfluss alle Teammitglieder ohne zwischengeschaltete Instanz das gleiche Feedback von den Patient*innen erhalten (34). Zusätzlich verspricht die Sammlung aller therapie relevanten Befunde in einer gemeinsamen, übersichtlichen, digitalen Akte eine effizientere und umfassendere ambulante Nachsorge. Wissenschaftlich fundierte Kenntnisse über zeitlich begrenzte oder auch nachhaltige Veränderungen der Lebensqualität, abhängig von der gewählten Therapie, könnten unter Nutzung vorhandener Daten auch die Basis dafür sein, Neupatient*innen besser aufzuklären und zu beraten (34).

Die Auswertung von PROs ermöglicht es auch aus Sicht der Behandelnden, vor allem ambulante Patient*innen in den realen Konsultationen effizienter zu beraten, explizit auf die für die Patient*innen relevantesten Themen einzugehen, die sonst vielleicht übersehen worden wären und gleichzeitig Zeit zu sparen (43-45). Boyes et al. beispielsweise publizierten 2006, dass vor allem die onkologischen Patient*innen, die unmittelbar vor der Konsultation mittels ePROMs zu ihren körperlichen Symptomen befragt wurden und deren Auswertung der Befragungen den Behandelnden direkt vor dem Patient*innenkontakt vorgelegt wurden, beim nächsten Besuch im Vergleich zur Kontrollgruppe von einer Symptomreduzierung berichteten (46). Anzunehmen ist, dass hierbei eine bessere Betreuung durch die in Form von PROs offengelegten individuellen Bedürfnissen der Patient*innen ermöglicht wurde. Auch Velikova et al. berichteten, dass Patient*innen, die im Rahmen einer prospektiven Studie regelmäßig und systematisch vor den Konsultationen bezüglich Ihrer Lebensqualität befragt wurden, im Verlauf eine Verbesserung der Lebensqualität zu verzeichnen hatten (44). Seow et al. wiesen in diesem Kontext darauf hin, dass vor allem hohe von onkologischen Patient*innen berichtete Symptomscores dazu führen würden, dass Symptome dokumentiert und entsprechende klinische Schritte eingeleitet würden, während weniger stark belastende Aspekte meist undokumentiert blieben (47).

Dies ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass diverse Untersuchungen belegen konnten, dass medizinisches Personal Symptome mehrheitlich eher unterschätzt, sehr subjektiv und anders als die betroffenen Patient*innen selbst bewertet und auf unterschiedliche Weise dokumentiert (48-51). Diverse randomisierte kontrollierte Studien zeigten allerdings, dass die Verwendung von PROs in der klinischen Praxis zwar dazu führt, dass Probleme erkannt und in der Konsultation eher diskutiert werden, dass sie aber noch wenig Einfluss darauf haben, wie Kliniker*innen mit den von den Patient*innen geschilderten Problemen umgehen (34): Valderas et al. identifizierten in einem Review zu den Auswirkungen von PRO-Messungen im klinischen Alltag 28 Studien, von denen in 14 untersucht wurde, ob die Rückmeldung von PROs an die Behandelnden dazu führt, dass die Beschwerden besser dokumentiert werden. In nur sieben dieser Studien (50 %) wurde eine signifikant verbesserte Dokumentation der Beschwerden festgestellt. Außerdem wurden elf Studien berücksichtigt, in denen bewertet wurde, ob das PRO-Feedback einen signifikanten Einfluss auf Überweisungen zu anderen Fachdisziplinen oder zusätzlichen Konsultationen hat. Unter diesen elf konnten nur zwei identifiziert werden (45). Herausforderungen in der Implementierung von PROs könnten derzeit noch sein, wie PROs in den klinischen Alltag passen (oder eben nicht), wie gut die Ärzt*innen-Patient*innen-Kommunikation ist, wie Kliniker*innen gewohnt sind, Entscheidungen zu treffen und wie die Gesundheitsversorgung insgesamt organisiert ist (34). Die Auswertung von Befragungen zur Lebensqualität im zeitlichen Verlauf und in Zusammenschau mit den durchgeführten Therapien und Befunden birgt dennoch das Potential, die Versorgung von onkologischen Patient*innen patient*innenzentrierter und individualisierter zu gestalten und durch die Nutzung und Auswertung von (e)PROMs wieder mehr Menschlichkeit in unsere ökonomisierte und zunehmend digitalisierte Medizin einziehen zu lassen.

1.6. Mammakarzinom

1.6.1. Epidemiologie

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse. Laut Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts bleibt das Mammakarzinom wie in den Vorjahren, mit fast 69.000 neu erkrankten Patientinnen sowie zusätzlich etwa 6.000 Patientinnen bei denen nicht-invasive (nicht-obligat präkanzerogene so genannte in-situ Tumoren) diagnostiziert wurden, auch im Jahr 2016 die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau in Deutschland (3). Somit „erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs“ (3). „Drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt“ (3).

1.6.2. Diagnostik

Da Mammakarzinome meist erst relativ spät durch optische Veränderungen wie eingezogene Haut, Orangethautbildung, Veränderungen der Brustwarze oder Asymmetrien symptomatisch werden, zählen diverse Früherkennungsmethoden zu den diagnostischen Säulen (52). Neben regelmäßigen Selbstabtastungen der Brust und der Lymphabflusswege durch die Patientinnen selbst und Abtastungen im Rahmen von Routineuntersuchungen durch die ambulanten Gynäkolog*innen stehen zur weiteren Diagnostik bei Auffälligkeiten Ultraschall-, Magnetresonanz- und röntgenologische Mammographie-Untersuchungen zur Verfügung, wobei letztere den Goldstandard bei Verdacht auf ein Mammakarzinom darstellen und bereits zur Detektion von Karzinomvorstufen wie dem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) geeignet sind. Um die Diagnose histologisch zu sichern, ist die Gewinnung einer Gewebeprobe mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie obligat, nur in Ausnahmefällen kommt es primär zu einer offenen Biopsie. Die pathologische Begutachtung des Präparats ist Grundlage für die Prognose und folgende Therapieentscheidungen (52). Histopathologisch ist das invasive Karzinom vom nicht-spezialen Typ (NST) mit 50 bis 80 % der häufigste invasive Tumortyp, während invasiv lobuläre Karzinome ca. 5 bis 15 % der invasiven Mammakarzinome ausmachen (53).

Im Hinblick auf endokrine Therapiemöglichkeiten wird die hormonelle Ansprechbarkeit des Tumors auf Östrogen- und/oder Progesteron durch Nachweis der entsprechenden Rezeptoren getestet, zur Einschätzung der Erfolgchancen einer zytostatischen Therapie wird die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors vor allem durch die Bestimmung von Proliferationsmarkern wie Ki-67 quantifiziert. Standardmäßig wird außerdem der „human epidermal growth factor receptor 2“, kurz HER2/neu-Status, bestimmt, der als Oberflächenmarker vor allem auf sich häufig teilenden Tumorzellen zu finden ist und ebenfalls für ein schnelles und unkontrolliertes Wachstum steht (54). Wird eine Überexpression von HER2-neu nachgewiesen, wird eine zielgerichtete Therapie in die Planung integriert. „Zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen, Genexpressionsanalysen und Multigenanalysen finden seit einiger Zeit immer häufiger Anwendung, da sie eine weitere

Subtypisierung der Tumore oder zusätzliche Therapieprädiktionen ermöglichen und somit die Therapieoptionen und die daraus resultierenden Prognosen der Patientinnen stetig verbessert werden können“ (52).

1.6.3. Klassifikation

Die Schwere einer Mammakarzinomerkrankung wird ebenfalls vor allem durch Begutachtung der Stanzbiopsie oder des Operationspräparats pathologisch klassifiziert (52). Wie alle Tumorerkrankungen wird auch das Mammakarzinom nach der internationalen TNM-Klassifikation eingeteilt, die die Tumorgöße und Eindringtiefe (Tissue), die Anzahl der vom Tumor befallenen Lymphknoten (Nodes) und den Fernmetastasierungsgrad (Metastate) einbezieht. Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes wird außerdem mittels des so genannten Gradings angegeben, wobei hier verschiedene Abstufungen zwischen gut differenziert (wenig bösartig) und nicht differenziert (sehr bösartig) gemacht werden (55).

1.6.4. Therapieoptionen

Basis für eine umfassende und erfolgreiche Therapie eines Mammakarzinoms ist die enge und abgestimmte Zusammenarbeit diverser Fachdisziplinen wie der Gynäkologie, Radiologie, Radiotherapie, plastischen Chirurgie und Psychoonkologie (56). Gemeinsam mit den Patientinnen können so interdisziplinäre Therapieentscheidungen getroffen werden, die neben den oben genannten biologischen Eigenschaften des Tumors, seiner TNM-Klassifikation und Lokalisation auch die Vorgeschichte und das Alter der Betroffenen, ihre Sorgen, Wünsche und ihren Allgemeinzustand berücksichtigen. Im Folgenden werden die Therapieoptionen des lokoregionär begrenzten, nicht metastasierten Mammakarzinoms entsprechend der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wiedergegeben (53):

Grundsätzlich muss zwischen lokalen und systemischen Therapien unterschieden werden.

Die lokalen Therapien stellen zumeist die Basis der Behandlung dar. Primär bestehen diese aus einer operativen Tumorsektion in Form einer brusterhaltenden Operation oder einer vollständigen Entfernung der Brustdrüse (Mastektomie), die die Entfernung des Mamillen-Areolen-Komplexes umfassen kann und/oder mit einer Sofortrekonstruktion der Brust durch Einlage eines Expanders bzw. Implantats oder mit autologem Gewebe einhergehen kann. Der Umfang einer gleichzeitigen axillären Operation zur Entfernung befallener oder verdächtiger Lymphknoten ist befundabhängig.

Die zweite Säule der lokalen Therapie ist die postoperative (adjuvante) Bestrahlung der Brust, des Tumorbetts, sowie falls nötig der Lymphabflusswege und/oder der Thoraxwand.

Bei Vorliegen eines nicht-obligat präkanzerogenen **duktalen Carcinoma in situ** (DCIS) stellt die Lokaltherapie in Form einer vollständigen Exzision mit freiem Resektionsrand und (je nach Befund) anschließender adjuvanter Radiotherapie den Goldstandard dar.

Eine große axilläre Operation mit der Entfernung vieler Lymphnoten aus der Achselhöhle im Sinne einer axillären Dissektion wird bei einem DCIS nicht empfohlen und auch die alleinige Biopsie des Wächterlymphknotens (Sentinel-Node-Biopsie) „soll nur durchgeführt werden, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich“ (53) wäre, z. B. im Falle einer Mastektomie.

Basis der Therapie des **nicht fortgeschrittenen, invasiven Mammakarzinoms** ist ebenfalls die lokale Tumorsektion in sano (53). „Dabei ist eine brusterhaltende Therapie [...] mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust [...] der alleinigen Mastektomie gleichwertig“ (53) bezüglich der Überlebenszeit. Die Entscheidung für eine Mastektomie kann fallen, wenn eine Resektion des Tumors zuvor nur non in sano möglich war und auch durch weitere Nachresektionen keine Tumorrandsfreiheit erreicht werden konnte, wenn ein inflammatorisches Mammakarzinom vorliegt oder Kontraindikationen zur Nachbestrahlung existieren, wenn die Größe und Lage des Tumors eine brusterhaltende Operation unmöglich machen oder wenn die vollständige Entfernung der Brust dem Wunsch der Patientin entspricht. Im Gegensatz zur Therapie des DCIS soll das axilläre Staging definitiver Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms sein (53). Auch gilt es beim invasiven Mammakarzinom die systemischen Therapieoptionen zu berücksichtigen. Diese bestehen je nach den pathologischen Eigenschaften des Tumors und den weiteren zuvor genannten Faktoren aus einer antihormonellen, Anti-HER2-gerichteten Therapie und/oder Chemotherapie. Ebenso können sie den Einsatz neuer, in aktuellen Studien untersuchten Therapieformen wie Immuntherapien oder zielgerichteter Substanzen (u. a. CDK4/6-Inhibitoren) beinhalten (56).

Systemtherapien lassen sich im zeitlichen Bezug zu einer OP in neoadjuvant, postneoadjuvant und adjuvant einteilen. Neoadjuvante Behandlungen umfassen alle Therapien, die die Reduktion der Tumormasse und eine in-vivo Chemosensitivitätstestung vor einem operativen Eingriff zum Ziel haben. Postneoadjuvante Therapien können für Patientinnen geplant werden, die primär eine neoadjuvante Systemtherapie erhalten haben. Am OP-Präparat wird durch den Grad der „pathologischen Komplettremission“ (pCR) die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie geprüft, sodass die postneoadjuvante Systemtherapie entsprechend adjustiert werden kann (56). Zu den adjuvanten Therapien hingegen zählen alle sonstigen postoperativen Therapien.

„Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen, HER2 neu positiven oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen“ (53). Hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit ist die neoadjuvante Chemotherapie der adjuvanten gleichwertig, „die neoadjuvante Therapie kann jedoch zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen“ (53).

Eine adjuvante Chemotherapie soll über einen Zeitraum von 18–24 Wochen durchgeführt werden. Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind gegeben bei

- HER2-positiven Tumoren. Hier wird die Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von einem Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie empfohlen.
- fraglich endokrin oder endokrin nicht sensitiven Tumoren (Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ).
- nodal-positiven Tumoren.
- schlecht differenzierten (G3) Tumoren.
- jungem Erkrankungsalter < 35 Jahren.

Die adjuvante antihormonelle Therapie „soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen“ (53). „Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens fünf Jahre durchgeführt werden“ (53). Postmenopausale Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom sollten eine antihormonelle Therapie mit einem Aromatasehemmer mit oder ohne Tamoxifen erhalten (53).

Auch ein psychoonkologisches Screening und ggfs. psychoonkologische Therapien und Interventionen sollten frühestmöglich und in angemessenen Abständen im Krankheitsverlauf durchgeführt werden (53). Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen sind u.a. Angst, Depression, das Belastungserleben, soziale Beziehungen, die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des funktionellen Status. Eine konsensbasierte Empfehlung in der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sieht vor, dass die „Lebensqualität der Patientin [...] mittels validierter Verfahren (z.B. EORTC QLQ-C30) in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderungen des Erkrankungsstatus“ (53) beurteilt werden sollte.

1.6.5. Nachsorge

Die Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen findet überwiegend ambulant statt. Der Fokus liegt hierbei auf der frühen Erkennung von Rezidiven oder Metastasen, der Verbesserung der Lebensqualität in Folge der durchgeführten Therapien, der Reduktion therapiebedingter Kurz- und Langzeitnebenwirkungen wie z. B. Osteoporose, Herzinsuffizienz, Fatigue, Neurotoxizität, Lymphödemen oder sexueller Dysfunktionen. Neben der rein medizinischen Beratung stellen auch Gespräche bezüglich psychosozialer Aspekte, Lebensplanung, rekonstruktiv/operativ korrigierender Maßnahmen und die Beratung hinsichtlich genetischer und familiärer Belastung wichtige Bereiche der Nachsorge dar (56).

1.7. Lebensqualitätsforschung bei Mammakarzinompatientinnen

Die erste Arbeit zur Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen entstand bereits im Jahr 1974 (5). Wie stark Mammakarzinompatientinnen heute in der Lebensqualitätsforschung vertreten sind, zeigt eine 2015 publizierte Analyse vom Efficace et al., aus der hervorgeht, dass die meisten zwischen 2004 und 2013 publizierten randomisiert-kontrollierten Studien mit PROs als Endpunkten mit Mammakarzinomerkrankten durchgeführt wurden (57). PROs waren hierbei in 24 % aller detektierten 557 randomisiert-kontrollierten Studien mit onkologischen Patient*innen primärer Endpunkt und in 76 % sekundärer Endpunkt (57). Auch Howell et al. stellten in ihrem Review fest, dass PROs vor allem in der Versorgung von Brustkrebspatientinnen genutzt werden und dass PROs in einer jährlich ansteigenden Zahl von Publikationen Anwendung finden (39). Die Implementierung von PRO-Messungen in die klinische Routineversorgung jedoch ist weiterhin Gegenstand internationaler Bemühungen (6).

1.7.1. Messinstrumente

Um von Patient*innen selbst berichtete Informationen systematisch in die Versorgung mit einbinden zu können und ein integratives, modulares Konzept zur Evaluation der Lebensqualität in internationalen Studien zu entwickeln, wurden Institutionen geschaffen, die die Entwicklung und den Einsatz vorhandener und neuer Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität managen und verwalten sollen (32). 2012 wurde in Zusammenarbeit der Harvard Business School in Boston, dem Karolinska Institute in Stockholm und der Boston Consulting Group durch die Gründung der non-profit organization ICHOM ein Meilenstein in der Lebensqualitätsforschung gelegt (58). ICHOM steht für das International Consortium for Health Outcomes Measurement und hat es sich zum Ziel gesetzt, Value-Based-Healthcare-Befragungen durch Zusammenstellung spezifischer Sets für einzelne Erkrankungen international vergleichbar zu machen (6). Für Betroffene, Behandelnde, Forschende und Investierende soll auf diese Weise die bestmögliche Informationslage geschaffen werden, um Entscheidungsprozesse zu erleichtern, die Qualität zu verbessern und Kosten zu reduzieren (59). Auch im Brustzentrum der Charité wurden die Fragebogen entsprechend den Empfehlungen des ICHOM ausgewählt (27), die für Brustkrebspatientinnen eine Zusammenstellung international anwendbarer Fragebogen vorsieht (Abbildung 1). Zusätzlich zu den von der im ICHOM Standardset empfohlenen Fragebogen wurden im Rahmen unseres Projekts noch ein weiteres Messinstrument genutzt: der PROMIS-29. Detaillierte Informationen zu den Fragebogen finden sich im Abschnitt 2.3.3. „Follow-Up-Befragungen nach Therapie“. Vor dem Hintergrund, dass auch von Lebensqualitätsforschenden immer wieder kritisiert wird, dass die Menge und Auswahl an Messinstrumenten, eine internationale Vergleichbarkeit von Studien erschwert (6, 29, 60), wird auf die Vorstellung weiterer, im Rahmen dieser Arbeit nicht genutzter Messinstrumente bewusst verzichtet.

ICHOM Standard Set for

BREAST CANCER

Treatment approach covered

(Reconstructive) Surgery | Radiotherapy | Chemotherapy | Hormonal Therapy | Targeted Therapy

For a complete overview of the ICHOM Standard Set, including definitions for each measure, time points for collection, and associated risk factors, visit ichom.org/medical-conditions/Breast-Cancer



Details

- 1 Complications will be recorded based on the type of therapy needed or action required to correct the complication as described in the Clavien-Dindo Classification and CTCAE v4.0
- 2 Includes depression and anxiety.
- 3, 4 Recommended to track via the EORTC Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30).
- 5 Includes body image and satisfaction with breast(s). Recommended to track via the EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Specific Questionnaire (EORTC QLQ-BR23) and the BREAST-Q - Satisfaction with Breasts.
- 6 Includes arm and breast symptoms. Recommended to track via the EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Specific Questionnaire (EORTC QLQ-BR23)
- 7 Recommended to track via the EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Specific Questionnaire (EORTC QLQ-BR23).
- 8 Recommended to track via a single item from the EORTC Quality of Life Questionnaire - Liver Metastases Colorectal Module (EORTC QLQ-LMC21).
- 9 Recommended to track via a subset of questions from the Endocrine Subscale (ES) of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT).
- 10 Includes sexual functioning and vaginal symptoms. Recommended to track via the EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Specific Questionnaire (EORTC QLQ-BR23) and via a subset of questions from the Endocrine Subscale (ES) of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT).
- 11 Includes physical, emotional, cognitive and social functioning, ability to work and overall well-being. Recommended to track via the EORTC Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30).
- 12 Includes overall and cause-specific survival.



Revised: May 13th, 2016

© 2016 ICHOM. All rights reserved. When using this set of outcomes, or quoting therefrom, in any way, we solely require that you always make a reference to ICHOM as the source so that this organization can continue its work to define more standard outcome sets.

Abbildung 1: ICHOM Standard Set for Breast cancer

(Nutzung mit freundlicher Genehmigung des ICHOM, <http://ichom.org>, Stand 27.10.2021)

1.8. Einflüsse auf die Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen

Wie auch der zuvor genannten Definition der WHO zu entnehmen ist, ist das Konstrukt Lebensqualität so multidimensional und subjektiv, dass es nicht durch einen einzigen Einfluss veränderlich ist, sondern es vielmehr die Gesamtheit an Faktoren ist, die die einzelnen Domänen der Lebensqualität auf unterschiedliche Art und Weise verändern und bestimmen können (18, 24). Sowohl einem bibliographischen Review, das Publikationen von 1974 bis 2007 umfasst (5), als auch in der Folgezeit veröffentlichten Studien ist zu entnehmen, dass nicht nur die Brustkrebsdiagnose selbst, sondern auch die Therapien für viele Patientinnen Einschränkungen in physischer, psychischer und sozialer Hinsicht bedeuten und somit mit Veränderungen der Lebensqualität einhergehen können (61-66). Die Erkrankten sind hierbei abhängig vom Alter, von soziodemographischen und klinischen Variablen, dem Krankheitsstadium und dem zeitlichen Abstand seit der Diagnose unterschiedlich stark betroffen (63, 67), wobei das Vorhandensein von Vulnerabilitätsfaktoren wie Stress, Komorbiditäten und/oder Nikotinkonsum bereits vor der Diagnose als prädiktiv für eine langfristig niedrige Lebensqualität erkannt wurde (68). Brustkrebspatientinnen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen zunächst Unterschiede in den Mittelwerten für fast alle Funktions- und Symptomskalen der Lebensqualität auf, die Skalen verbessern sich jedoch über die Jahre und erreichen letztendlich das gleiche Niveau wie das der Kontrollgruppen (bzw. ein zwar signifikant, aber klinisch nur irrelevant, niedrigeres Niveau) (61, 62, 65, 69-71). Eine Ausnahme bilden Defizite in der kognitiven Funktionalität, finanzielle Schwierigkeiten sowie Schlaflosigkeit, die auch bei Langzeit-Befragten negativ von den Werten der Kontrollgruppen abweichen. Avis et al. erwähnten zwar ebenso, dass die Mehrheit der über zehn Jahre beobachteten Brustkrebsüberlebenden bereits nach zwei Jahren eine ähnlich hohe Lebensqualität wie Nicht-Erkrankte aufweisen, allerdings detektierten sie besondere Subgruppen unter den Überlebenden, die auch zehn Jahre nach der Diagnose noch eine niedrige bzw. eine sich wellenförmig verändernde Lebensqualität haben (68). Die Hypothese, dass sich Patientinnen in sich unterschiedlich verhaltende Gruppen einteilen lassen, die unterschiedlich mit der Erkrankung und den Therapien umgehen und deren Verlauf somit jeweils vorhersehbar ist, unterstützen auch weitere erst kürzlich erschienene Arbeiten (72-74), eine entsprechende Unterteilung findet in der Bearbeitung der Endpunkte dieser Arbeit jedoch nicht statt. Stattdessen werden im Folgenden der aktuelle Stand der Wissenschaft zu den allgemeinen Veränderungen der **körperlichen Funktionalität**, der **sozialen Funktionalität**, **Rollenfunktion**, **Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten** und der **emotionalen Funktionalität**, **Angst** und **Depressivität** im Rahmen der Mammakarzinomkrankung wiedergegeben sowie in der Literatur beschriebene **therapieabhängige** und **patientinnenabhängige Einflüsse** auf die genannten Domänen der Lebensqualität identifiziert und erläutert.

1.8.1. Veränderungen der körperlichen Funktionalität

Die Auswirkungen von körperlichen Symptomen im Rahmen einer Brustkrebserkrankung auf die Lebensqualität untersuchten u.a. de Light et al. und beschrieben als meist genannte Symptome muskuloskelettale (inklusive Schmerzen/Beschwerden der oberen/unteren Extremitäten/Rücken/Nacken; 71 %) und zentralnervöse Symptome (inklusive Konzentrationsmangel, Schwindel, Neuralgien; 66 %) sowie Fatigue (63 %), die alle drei signifikant mit einer geringeren Funktionalität assoziiert waren (70). Auch noch innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Erkrankung werden von über 50 % der Überlebenden außerdem Symptome wie Hitzewallungen, Kurzatmigkeit oder Empfindlichkeit der Brust angegeben, die beiden letzteren vor allem von unter 50-jährigen Patientinnen (71).

Insgesamt sind etwa 39 % der Mammakarzinomüberlebenden in mindestens einer körperlichen Funktion eingeschränkt (75).

Unter „körperlicher Funktionalität“ wird - fasst man die im EORTC QLQ-C30 und PROMIS-29 gestellten Fragen zur Ermittlung der Funktionalitätsscores zusammen (vgl. Kapitel 2.3.4. „Endpunkte und Kovariablen“) - die Fähigkeit verstanden, Alltagsaufgaben nachzukommen (einzukaufen, zu spazieren, die Notwendigkeit von Ruhepausen, Hilfsbedürftigkeit beim Essen, Anziehen, Waschen, Toilettengang, Treppen steigen sowie bei Haus- und Gartenarbeiten).

Da eine verringerte körperliche Funktionalität, also die Fähigkeit, sich zu bewegen, zu einer reduzierten körperlichen Aktivität führen kann, werden die Begriffe körperliche Funktionalität und körperliche Aktivität in der Forschung oft parallel verwendet.

Vor allem zu den Zusammenhängen von körperlicher Aktivität bzw. Sport und Brustkrebs gibt es zahlreiche Studien.

Dass die körperliche Aktivität nach einer Brustkrebsdiagnose und der sich anschließenden Therapie sinkt, zeigten 2012 beispielsweise auch Huy et al.: Sie befragten 1067 deutsche postmenopausale Brustkrebspatientinnen zu ihrer körperlichen Aktivität vor und nach der Diagnose, während der Therapie und ein Jahr nach der Operation. Im Median sank die körperliche Aktivität während der Therapie signifikant von 36 auf 14 MET h/Woche ($p < 0,001$), wobei Patientinnen, die eine Chemo- und/oder Radiotherapie erhielten, verglichen mit den Patientinnen ohne adjuvante Therapien oder reiner Hormontherapie einen besonders starken Abfall zu verzeichnen hatten (76, 77). Auch Littman et al. beobachteten in den ersten 12 Monaten nach der Brustkrebsdiagnose, dass die körperliche Aktivität durchschnittlich um 50 % im Vergleich zur Baseline vor der Diagnose sinkt, dann jedoch in einem Zeitraum von bis zu 30 Monaten nach der Diagnose wieder steigt, im Mittel aber unter dem Ausgangswert bleibt (78). Besonders bedeutend ist dies, da eine hohe körperliche Aktivität insgesamt mit einer verbesserten Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen assoziiert ist (79).

1.8.2. Veränderungen der sozialen Funktionalität, der Rollenfunktion und der Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

Welche soziale Rolle ein Individuum innehat, wird maßgeblich durch die Erwartungen bestimmt, die das soziale Umfeld an dieses hat und berücksichtigt dessen Status, Werte, Handlungsmuster und Verhaltensweisen. Je nachdem, aus welcher Perspektive im sozialen Umfeld eine Patientin vor diesem Hintergrund betrachtet wird, kann sie somit diverse soziale Rollen einnehmen, beispielsweise als Ehepartnerin, Mutter, Freundin, Tochter, Leidensgenossin oder Patientin. Die „soziale Funktionalität“ und „Rollenfunktion“ werden im EORTC QLQ-C30 und PROMIS-29 allerdings hauptsächlich durch die Messung der „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ gemessen. Die eventuell aus dem emotionalen Gefüge entstehenden sozialen Rollen finden dabei kaum Beachtung. So wird neben der Fähigkeit, Arbeit, Hausarbeit oder Freizeitbeschäftigungen nachzugehen im EORTC QLQ-C30 und PROMIS-29 letztlich nur abgefragt, inwiefern die Teilhabe an Unternehmungen mit Familie und Freunden und das Zusammensein mit sozialen Kontakten möglich ist.

Ebenso wie die anderen Funktionalitätsscores sinkt auch die soziale Funktionalität zunächst mit der Krebsdiagnose, kann im Verlauf dann allerdings sogar die Baseline übersteigende Werte erreichen (61, 72). Weitere Studien geben das soziale Wohlbefinden von Brustkrebspatientinnen 6 bis 12 Monaten nach der Diagnose sogar höher an, als das der gesunden Kontrollgruppe (80). Im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Werten erreichen jüngere Brustkrebs- und Kontrollpatientinnen etwa gleich hohe Werte erst 18 Monate nach Diagnose, während ältere Patientinnen teilweise direkt postoperativ eine höhere soziale Funktionalität als zum Diagnosezeitpunkt angeben (80). Vor allem ältere Frauen scheinen also im Rahmen der Brustkrebserkrankung eher an sozialer Funktionalität zu gewinnen.

Die Rollenfunktion hingegen erreicht nach einem starken Abfall auch im 15-Jahres-Follow Up die Baseline nicht wieder und bleibt entsprechend niedrig (61, 72).

Der restlichen Literatur gegenüberstehend, aber dennoch erwähnenswert, ist eine einzelne im Saarland durchgeführte Studie, in der die soziale Funktionalität im 5-Jahres-Follow-Up im Vergleich zu den ein Jahr postoperativ erhobenen Werten in der Gruppe der rein mastektomierten Patientinnen eher absinkt, während der EORTC QLQ-C30-„Rollenfunktion“-Score für alle drei Operationsgruppen als zunehmend beschrieben wird (81).

1.8.3. Veränderungen der emotionalen Funktionalität

Ein Teil der psychologischen Funktionalität ist die in der vorliegenden Arbeit betrachtete emotionale Funktionalität, die anhand der emotionalen Belastung (Stimmung, Anspannung, Angst, Depressivität) ermittelt wird.

Da eine Krebsdiagnose ein einschneidendes Ereignis darstellt, kann sie durch die Angst vor dem Verlust der Gesundheit, der körperlichen Unversehrtheit und Integrität, des psychischen

Wohlbefindens und der Aussicht auf eine verringerte Lebenserwartung zu Traurigkeit führen und auf diese Weise eine Depression auslösen (82). Studien zufolge leiden im ersten Jahr nach der Diagnose bis zu 50 % der Brustkrebspatientinnen an Depressionen, Angst oder beidem (82, 83).

Betrachtet man die Veränderung der emotionalen Belastung von Brustkrebspatientinnen im Verlauf, können auch hier Unterschiede in den Altersgruppen entdeckt werden: In einer im Jahr 2008 in Australien durchgeführten Befragung berichteten jüngere Brustkrebsüberlebende durchweg von einem reduzierteren emotionalen Wohlbefinden, welches auch 18 Monate nach der Diagnose niedriger blieb als das der Kontrollgruppe. Ältere Brustkrebspatientinnen hingegen berichteten im Vergleich zu einer gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe sowohl über ein gleiches körperliches als auch emotionales Wohlbefinden bereits 6 Monate nach der Diagnose (80). Vor allem jüngere Patientinnen scheinen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen also langfristig emotional belasteter zu sein als ältere, während ältere Patientinnen eher in physischer als in psychischer Hinsicht eingeschränkt sind (84).

Im zeitlichen Verlauf muss zudem festgestellt werden, dass es Hinweise darauf gibt, dass mit zunehmender Überlebenszeit die Prävalenz für Angst steigt, während sie für Depressionen sinkt und dass die Prävalenz für Angst und Depressionen bei Brustkrebsüberlebenden höher ist als in der Allgemeinbevölkerung (82, 85, 86).

Eine für Krebspatient*innen spezifische Angst ist die „Fear of Recurrence“. Koch et al. konnten zeigen, dass zwar die Mehrheit (82 %) der untersuchten 2671 Brustkrebspatientinnen nur ein geringes Maß an Rezidivangst aufweist, 11 % allerdings von einer mittleren und 6 % von einer großen Angst berichteten. Ein junges Alter, psychosoziale und soziodemografische Faktoren spielen hier eine größere Rolle als klinische Faktoren. Je größer die „Fear of Recurrence“ war, desto stärker war die Assoziation mit Depressivität und einer geringeren Lebensqualität (87).

1.8.4. Therapieabhängige Einflüsse

Wie dem Kapitel 1.6.4. „Therapieoptionen“ zu entnehmen ist, kann die Therapie einer Brustkrebserkrankung sowohl lokal in Form einer Operation und/oder Radiotherapie als auch systemisch als Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und/oder antihormonelle Therapie erfolgen. Als besonders relevante therapieassoziierte Langzeitfolgen einer Brustkrebserkrankung gelten weniger die lokalen Therapien, sondern vornehmlich systemische Nebenwirkungen wie die Kardiotoxizität in Folge einer systemischen Therapie mit Anthrazyklinen, Trastuzumab oder endokrin wirkenden Medikamenten sowie medikamentös induzierte Ovarialinsuffizienzen mit damit einhergehenden Fertilitätseinschränkungen und vorzeitigen menopausalen Symptomen wie einem erhöhten Osteoporoserisiko oder Hitzewallungen (88, 89).

1.8.4.01. Operative Therapien

Bezüglich der operativen Therapie des nicht fortgeschrittenen Mammakarzinoms sollte stets beachtet werden, dass die erreichte Überlebensrate heutzutage unabhängig davon, ob eine brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung oder eine Mastektomie mit oder ohne Rekonstruktion der Brust durchgeführt wird, sehr hoch ist (90-92). Daraus ergibt sich in der Entscheidungsfindung vor allem andere Faktoren, wie die Lebensqualität der Patientinnen in Folge der verschiedenen Operationen oder das Komplikationsrisiko der einzelnen Eingriffe, zu antizipieren (93). Aktuelle Reviews und Metaanalysen zeigen, dass brusterhaltend oder mit Sofortrekonstruktion der Brust operierte Patientinnen, sowohl mit implantatbasierter als auch autologer Rekonstruktion, allgemein bessere PRO-Werte erreichen als rein mastektomierte Patientinnen (94-96). Auch in einer 2020 publizierten Studie von Kouwenberg et al. mit insgesamt 1871 Brustkrebspatientinnen gaben M-Patientinnen durchweg die niedrigsten funktionellen Scores im QLQ-C30 Fragebogen an (97).

Ebenfalls in der speziellen Betrachtung der für die vorliegende Arbeit relevanten Scores des QLQ-C30 konnte gezeigt werden, dass (ohne Rücksicht auf die seit der Operation vergangene Zeit) die **körperliche Funktionalität** von mastektomierten Patientinnen signifikant niedriger ist verglichen mit der von BEOP- und MSR-Patientinnen (81, 95). Auch im Vergleich einzelner auf die körperliche Funktionalität wirkender Faktoren, konnte die Mastektomie als signifikant negativer Einfluss detektiert werden (93). BEOP und MSR Patientinnen geben zudem eine bessere körperliche Gesundheit im Vergleich zur M-Gruppe an (95).

Weniger Einigkeit besteht darin, einen Vorteil bezüglich der MSR oder der BEOP zu detektieren: Während einige Studien die sofortige Rekonstruktion der Brust mit besseren Ergebnissen in der körperlichen Funktionalität assoziieren (97), geben andere die brusterhaltende Operation als Methode der Wahl an (93). Eine aktuelle Meta-Analyse erkennt überhaupt keine nennenswerten Unterschiede zwischen BEOP und MSR bezüglich der körperlichen Funktionalität (95).

In der Interpretation der Studien zu den Auswirkungen unterschiedlicher Operationstechniken auf die Lebensqualität zu berücksichtigen ist allerdings, dass sich vor allem Frauen jungen Alters, mit hohem Bildungsniveau und guter prätherapeutischer Gesundheit einer Brustrekonstruktion unterziehen und die Ergebnisse somit verzerrt sein können (94).

Zu zwar nur teilweise signifikanten, aber ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der Auswirkungen der operativen Therapien des Mammakarzinoms kommen weitere Studien auch bezüglich der **sozialen Funktionalität und Rollenfunktion**: auch hier gilt die reine Mastektomie als schlechteste Option (81, 97-99). Die MSR und die BEOP hingegen erscheinen hier überlegen, wobei die MSR je nach Studie sogar entweder mit den höchsten Rollenfunktions-Scores assoziiert ist (97, 98, 100) oder Werte gleichauf mit der brusterhaltenden Therapie bringt (99).

Wissenschaftlich große Unstimmigkeiten bestehen bezüglich der **psychosozialen/emotionalen** Folgen der unterschiedlichen operativen Therapien des

Mammakarzinoms. Laut einem aus diversen internationalen Studien zusammengestellten systematischen Review von Zhang et al. konnten beispielsweise keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens von depressiven Symptomen in Folge von M, BEOP oder MSR ein Jahr postoperativ festgestellt werden (101). Nicht speziell auf depressive Symptome beschränkt, sondern eher allgemein auf die emotionale Gesundheit bezogen, findet auch eine aktuelle Meta-Analyse kaum Unterschiede der emotionalen Gesundheit zwischen den Operationsgruppen in Folge der verschiedenen Operationen (95). Andere Reviews und Studien hingegen erkennen Vorteile für autolog rekonstruierte Patientinnen im Vergleich zu mit Implantat rekonstruierten Frauen in ausgewählten psychosozialen Bereichen (97, 102), wobei Metcalfe et al. vertreten, dass Patientinnen unabhängig davon, ob sie nach einer Mastektomie sofort oder zeitversetzt rekonstruktiv operiert werden, auch ein Jahr nach der Operation noch Einschränkungen in der psychosozialen Funktionalität (inklusive Lebensqualität, sexueller Funktionalität, krebsspezifischen Stresses, Körperbild, Depression und Angst) erleben, sodass Frauen nach der Brustkrebsdiagnose unabhängig von der OP-Art psychologische Unterstützung angeboten werden sollte (103). Flanagan et al. wiederum assoziieren mit der BEOP ein höheres psychosoziales Wohlbefinden im Vergleich zur MSR (104).

Physisch und psychisch langfristig ebenso belastend kann die postoperative Entwicklung eines Arm-Lymphödems sein, dessen Auftreten mit steigendem Körpergewicht und der Radikalität der axillären Operation zunimmt: Frauen, die eine axilläre Dissektion erhalten, haben laut einem Review aus dem Jahr 2013 ein vierfach höheres Risiko ein Arm-Lymphödem zu entwickeln als Patientinnen, die sich nur einer Wächterlymphknotenbiopsie unterzogen. Insgesamt leiden bis zu 21 % der Brustkrebspatientinnen postoperativ mit einer Latenz von bis zu zwei Jahren an einem Arm-Lymphödem unterschiedlicher Schwere(-grade) (105), das ebenfalls mit Einschränkungen der körperlichen Funktionalität, sozialen Funktionalität und Rollenfunktion sowie emotionalen Funktionalität einhergehen kann.

1.8.4.02. Radiotherapien

Bezüglich der Auswirkungen von Radiotherapien auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen gibt es bisher nur wenige gezielte Untersuchungen (106). Laut einem aktuellen Review von Marta et al. wurden in den existierenden Studien außerdem die statistischen Methoden und der Zeitpunkt der Auswertung nur selten ausreichend detailliert beschrieben, um daraus richtungsweisende Informationen gewinnen zu können (106).

Zwar sind Bestrahlungen im Vergleich zu systemischen Therapien nebenwirkungsärmer, doch kann es schon innerhalb von Tagen oder Wochen zu **körperlichen Symptomen** wie lokalen Gewebeödemen, Entzündungen und Abschuppungen der Haut kommen (Strahlendermatitis). Spätnebenwirkungen wie Fibrosierungen und Atrophien durch den Ersatz von Fettgewebe

durch Kollagen können auch erst mehrere Monate oder Jahre nach der Strahlentherapie auftreten, dann jedoch sowohl das Erscheinungsbild der Brust verändern als auch die Armfunktionalität der Patientinnen nachhaltig einschränken (107). Vor allem eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ist im Vergleich zur Bestrahlung von Brust und Thoraxwand mit einem erhöhten Risiko für Schwellungen, Schmerzen und Lymphödemen vergesellschaftet (108, 109), die wiederum die Lebensqualität einschränken können (110). Auch eine Bestrahlung der gesamten Brust hat Meattini et al. zufolge negativere Auswirkungen auf die Lebensqualität im Vergleich zu Teilbestrahlungen (111).

Langfristig (nach zehn bis 17 Jahren) jedoch klagt laut Lundstedt et al. nur eine von zwölf Frauen postradiotherapeutisch über wöchentlich auftretende Armschmerzen, die mit der Radiotherapie im Zusammenhang stehen könnten, die das tägliche Leben allerdings nicht signifikant beeinträchtigen, sodass die durch die Bestrahlung erreichte Risikoreduzierung im Hinblick auf Langzeitsymptome für die meisten Frauen zu überwiegen scheint (112). Mittelfristig bestehende Symptome untersuchten Velikova et al.: Sie verglichen die Symptomlast von mastektomierten Patientinnen mit bzw. ohne Bestrahlung und konnten zeigen, dass sich zwar in beiden Gruppen die Symptomlast im zeitlichen Verlauf verringert, eine postoperative Radiotherapie bis zu zwei Jahre posttherapeutisch jedoch etwas häufiger zu lokalen (Brustwand-) Symptomen führt (113).

Nicht unterschätzt werden sollte die **emotionale Belastung** der Patientinnen, sich über bis zu sechs Wochen fast täglich der immer wieder gleichen Therapie unterziehen zu müssen und den im Verlauf absehbaren Nebenwirkungen entgegen zu sehen. Lagendijk et al. berechneten in ihrer multivariablen Analyse sogar, dass das Ausbleiben adjuvanter Radiotherapie einen signifikant positiven Einfluss auf das psychosoziale Wohlbefinden hat (93). Die Durchführung einer Radiotherapie wiederum wird in der Literatur nur mit einer leichten, aber nicht signifikanten Verschlechterung der emotionalen Funktionalitätsscores assoziiert (67).

Bekannt ist, dass Fatigue (Erschöpfung) eines der Hauptsymptome adjuvanter Bestrahlungen ist (114). Die Beziehung zwischen Fatigue, Angst und depressiven Symptomen wiederum ist ebenfalls gut etabliert (115) sowie, dass Fatigue mit einer reduzierten Lebensqualität (d.h. allgemeinen Lebensqualität, Funktionsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit und psychischer Gesundheit) einhergeht (116).

In einer kurzfristigen Verlaufsbetrachtung von Browall et al. konnte festgestellt werden, dass sich vorhandene Angst von der Baselinebefragung bis zwei Wochen nach der Bestrahlung zwar (signifikant) reduziert, der Score für Depressionen aber leicht steigt (67). Zudem wird von Browall et al. eine signifikante Abnahme der allgemeinen Lebensqualität, der Rollenfunktion und körperlichen Funktionalität zwischen dem prätherapeutischen Lebensqualitätsscore und dem Lebensqualitätsscore zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung beschrieben (67), während Versmessen et al. drei Monate postradiotherapeutisch wiederum eine klinisch

signifikante Steigerung für die Scores **soziale Funktion und Rollenfunktion** sowie eine signifikante Reduzierung der Fatigue nach Therapieende ermittelten (117). Naheliegend ist, dass diese kurzfristigen Veränderungen der Lebensqualität im Zusammenhang mit dem Auftreten der „Strahlenkrankheit“ stehen, deren Symptome wie Hautrötungen und -abschuppungen, Haarausfall im Bestrahlungsgebiet oder Fatigue während oder nach der Radiotherapie auftreten können.

Der Zeitraum von zwei Wochen nach Therapiestart bis zwei Wochen nach Therapieende wird auch in weiteren Arbeiten als besonders symptomreich angegeben (67, 118) bzw. wird ein Symptommaximum zum Ende des Bestrahlungszeitraums beschrieben (111, 119), weshalb Veränderungen der Lebensqualität und deren funktioneller Scores nach adjuvanten Bestrahlungen im Rahmen einer Mammakarzinomerkrankung mehrheitlich nur als kurzfristig, transient und klinisch meist nicht signifikant bewertet werden. Eine Verbesserung und Stabilisierung der körperlichen Funktionalität, sozialen Funktionalität, Rollenfunktion und emotionalen Funktionalität ab Therapieende konnte in der Langzeitbeobachtung auch in weiteren Arbeiten beobachtet werden (113, 114, 117, 118, 120-123), wobei insgesamt kaum Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne adjuvante Radiotherapie erkannt wurden (113, 124). Entscheidend für die Detektion von Veränderungen der Lebensqualität durch Radiotherapien scheint es zu sein, dass ein gutes Monitoring möglicher Symptome und Nebenwirkungen und Messungen der Lebensqualität vor allem kurzfristig stattfindet.

Ob eine adjuvante Bestrahlung als ein unabhängiger Prädiktor für PROs gewertet werden muss (104) oder ob die Bestrahlung nicht prädiktiv für funktionelle Unterschiede ist (125), konnte bisher nicht abschließend geklärt werden.

1.8.4.03. Chemotherapien

Chemotherapien stellen eine wichtige Option in der Therapie des Mammakarzinoms dar. Durch ihre systemische Wirkung können sie jedoch abhängig von der Wahl und Kombination der Substanzen sowohl Kurzzeit- als auch Langzeitnebenwirkungen verursachen, die wiederum Einfluss auf die Lebensqualität haben (51, 88, 89, 126): Während beispielsweise die Kombination aus Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid (FEC) Neutropenien und Anämien auslösen kann, erhöht die Gabe von Docetaxel die Gefahr, eine Stomatitis, Alopezie und/oder Übelkeit sowie Erbrechen zu erleiden (126). Die transiente Alopezie wiederum ist mit negativen Effekten auf das psychosoziale Wohlbefinden assoziiert und kann auf diese Weise die Entstehung von Depressionen begünstigen (126, 127). Auch die Ovarien und deren Funktion können durch Chemotherapien beeinträchtigt werden, sodass es neben einer Infertilität und Amenorrhö zu schweren Schäden der Keimzellen und einer Synthesehemmung von Sexualsteroiden kommen kann (126). Dies wiederum kann zu physisch und psychisch

belastenden klimakterischen Symptomen wie Hitzewallungen, Nachtschweißigkeit, Schlafstörungen, Gewichtszunahme und urogenitaler Atrophie führen (126, 128).

In den gesichteten Studien konnten negative Auswirkungen von Chemotherapien auf die Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen eindeutig detektiert werden (51, 67, 126, 129-134): Gezeigt werden konnte, dass adjuvant chemotherapierte Patientinnen (inklusive radiochemotherapeutisch behandelte Patientinnen) während der Therapie eine signifikante Verschlechterung diverser Symptome sowie der **körperlichen Funktionalität, sozialen Funktionalität und Rollenfunktion** erleben und auch der Score für Depressivität während der Chemotherapie signifikant steigt (67, 126, 129, 132, 133). In den Bereichen **emotionale Funktionalität**, Zukunftsperspektive und Angst wurden Veränderungen zur Baseline erkannt, jedoch nur als nicht signifikant gewertet (51, 67).

In der Langzeitbeobachtung konnten diverse Studien mit unterschiedlich langer Follow-Up Zeit allerdings zeigen, dass die Baselinewerte in allen Bereichen der Lebensqualität (mit Ausnahme der kognitiven Funktionalität) nach Ende der Chemotherapie wieder erreicht oder sogar übertroffen werden konnten (130, 131, 134, 135).

Auch Ganz et al. erkannten in ihrer Studie ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie, dass sich die Lebensqualität im Verlauf signifikant verbessert, allerdings konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen adjuvant chemotherapeutisch und nicht chemotherapeutisch behandelten Patientinnen detektiert werden, sodass der Einfluss der Chemotherapie hier eher fraglich scheint (128).

Im Vergleich der Auswirkungen verschiedener adjuvanter Therapien auf die Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen konnte ein signifikant negativerer Einfluss von Chemotherapien (inkl. Radiochemotherapien) im Vergleich zu allen anderen adjuvanter Therapien (wie antihormonellen oder Radiotherapien) gefunden werden (136). Auch zeigte sich, dass Frauen, die vor der Radiotherapie eine Chemotherapie erhielten, zwei Mal so viele Symptome erlebten wie nur bestrahlte Patientinnen (137). Dazu passend ist auch eine Studie von Torres et al., in der reine Bestrahlungen nicht mit einer Steigerung depressiver Symptome assoziiert sind, eine vorherige Chemotherapie allerdings signifikanter Prädiktor für die Entwicklung einer Depression nach der Bestrahlung ist (138).

Wintner et al. publizierten für chemotherapierte Lungenkrebspatient*innen außerdem, dass mit jeder weiteren Therapielinie wegen eines Progresses oder Rezidivs die Lebensqualität sinkt, während innerhalb einer einzelnen Therapielinie die Lebensqualität weitestgehend konstant bleibt. Ob die abnehmende Lebensqualität mit der Veränderung bzw. Verschärfung der Therapie oder dem Progress der Erkrankung zusammenhängt, ist dabei jedoch unklar.

1.8.4.04. Zielgerichtete Therapien

Die zielgerichtete Therapie ist eine vergleichsweise neue Option in der Behandlung von Mammakarzinompatientinnen. In diese Arbeit eingeschlossene Patientinnen wurden, wenn überhaupt, mit den monoklonalen HER2-Antikörpern Pertuzumab und Trastuzumab behandelt, weshalb es im Folgenden nur um wissenschaftliche Beiträge zu diesen gehen soll.

Studien zu Pertuzumab und Trastuzumab wurden bisher hauptsächlich im Rahmen der Erprobung und Zulassung der Medikamente zu Kosten, Nebenwirkungsprofil und Überlebensvorteil gemacht. Die Lebensqualität ist nur selten Gegenstand. Wenn diese in Studien berücksichtigt wurde, dann meistens im weit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadium, die nicht Gegenstand dieser Arbeit sein sollen.

Einem Review aus dem Jahr 2015 zufolge berichten Patientinnen vor allem bei Anwendung anderer Therapeutika als Trastuzumab und bei dualer HER2-Blockade über Nebenwirkungen. Diarrhoen und Hautausschläge waren die häufigsten Symptome, doch auch kardiale Nebenwirkungen wurden beschrieben. Von 66 detektierten Nebenwirkungen wurde das mehrheitliche Auftreten allerdings nur von 1 % der Patientinnen berichtet (139).

Die erste veröffentlichte Studie, die den Einfluss einer Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen untersucht, stammt aus dem Jahr 2013 und zeigt, dass auch eine Therapie mit Trastuzumab mit einer Reduzierung der **körperlichen Funktionalität** einhergeht, sich aber zum Ende der Therapie (nach 12 Monaten) wieder stabilisiert (140). Einer aktuellen Studie zufolge führt allerdings eine Kombination aus Chemo- und zielgerichteter Therapie zu einer stärkeren Reduzierung der Lebensqualität im Behandlungszeitraum im Vergleich zu einer Trastuzumab-Monotherapie. Im Drei-Jahres-Follow-Up jedoch konnten keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, wobei die reine Monotherapie mit Trastuzumab mit einer geringfügig verringerten Überlebenszeit einherging (141).

Bezüglich der **Rollenfunktion** von Mammakarzinompatientinnen deuten Ergebnisse einer Kohortenstudie von Dumas et al. darauf hin, dass Trastuzumab einen unabhängigen Effekt auf die berufliche Wiedereingliederung hat mit signifikant höherem Odds für Nicht-Wiedereingliederung für alle Kombinationen, die Trastuzumab und Chemotherapie (mit oder ohne antihormonelle Therapie) einschließen (142).

1.8.4.05. Antihormonelle Therapien

Leitliniengerecht sollen hormonrezeptorpositive Patientinnen in seltenen Fällen neoadjuvant, immer aber adjuvant antihormonell behandelt werden (53). Die eingesetzten Präparate unterteilen sich unter anderem in GnRH-Analoga, die die Östrogenbildung in den Eierstöcken unterdrücken (therapierelevant nur für prämenopausale Patientinnen), selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) wie Tamoxifen, die den Östrogenrezeptor blockieren und Aromatasehemmer wie Letrozol, die die Bildung von Östrogenen aus Androgenen auch außerhalb der Eierstöcke unterbinden. Die meisten Beschwerden unter antihormoneller Therapie entstehen durch den Entzug der Wirkung von Östrogen, der bei zum Diagnosezeitpunkt prä- und perimenopausalen Patientinnen schlagartig und unnatürlich früh eingeleitet wird und bei postmenopausalen Frauen ebenfalls zu einer Verstärkung der Wechseljahresbeschwerden führen kann. Hierbei handelt es sich vor allem um vasomotorische, gynäkologische und sexuelle Beschwerden, die wiederum eine Reduzierung der Lebensqualität nach sich ziehen können (5, 143, 144), allerdings weniger in den Bereichen **körperliche Funktionalität, soziale Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktionalität** (145). Langfristig kann die Einnahme einiger antihormoneller Präparate das Risiko erhöhen, eine Thrombose, Frakturen oder ein Endometriumkarzinom zu erleiden. Während einige Studien keine nennenswerten Unterschiede der Lebensqualität unter Einnahme antihormoneller Medikamente im Vergleich zu Placebo-Gruppen feststellen (146, 147), erkennen andere gerade zu Beginn der Therapie mit Tamoxifen und Aromataseinhibitoren durch die ausgelösten endokrinen Symptome eine Reduzierung der allgemeinen Lebensqualität. Die endokrinen Symptome stabilisieren oder erholen sich jedoch teilweise innerhalb der Folgejahre bzw. aggravieren zumindest nicht, sodass es im Verlauf tendenziell eher zu einer steten Verbesserung der Lebensqualität kommt (144, 148-151).

1.8.5. Patientinnenabhängige Einflüsse

Aus einer Vielzahl patientinnenabhängiger Einflüsse (Kovariablen) wurde sich in der vorliegenden Arbeit auf den Einfluss des Alters, des physischen Grundzustands (in Form der körperlichen Aktivität, des BMI, des Rauchverhaltens, des Vorhandenseins von Komorbiditäten), der geistig-emotionalen Einstellung (inklusive des Vorliegens einer bereits bekannten Depression), des sozialen Umfelds und des sozioökonomischen Status konzentriert.

1.8.5.01. Alter

Das Alter scheint einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität zu haben - auch unabhängig von einer Mammakarzinomerkrankung. Vor allem sehr junge Brustkrebspatientinnen (≤ 40 Jahre) erleiden einen stärkeren Abfall der physischen Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen, während der Abfall der körperlichen Funktionalität der älteren Patientinnen vor allem dem natürlichen Alterungsprozess zugeschrieben wird (65, 71, 80, 84, 93, 125). Die **körperliche Funktionalität** älterer Brustkrebspatientinnen verschlechtert sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dennoch deutlicher und erholt sich innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose nicht so gut wie die der jüngeren Patientinnen (152, 153).

Reimer et al. weisen in ihrem Review zu Überlegungen zur Lebensqualität bei der Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium bei Älteren jedoch darauf hin, dass für die Mehrheit der älteren Frauen Veränderungen des krebsspezifischen Wohlbefindens und der allgemeine emotionale Gesundheitszustand nach einer Brustkrebsdiagnose nicht wesentlich und wenn, dann auch vornehmlich durch bereits zuvor bestehende Frailty und Komorbiditäten bedingt sind (15). Insgesamt zeigen ältere Frauen allerdings verglichen mit jüngeren in anderen Studien eine schnellere Erholung der allgemeinen Lebensqualität (80), ein höheres emotionales und soziales Wohlbefinden (71, 80), eine bessere mentale Gesundheit sowie eine bessere mentale und **soziale Funktionalität** (125, 154, 155), während jüngere Frauen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sechs Monaten nach der Diagnose ein beeinträchtigtes körperliches und **emotionales Wohlbefinden** aufweisen und sich das emotionale Wohlbefinden im Verlauf nicht maßgeblich verbessert (80). Eine Kohortenstudie mit 10.734 Brustkrebspatientinnen zeigte außerdem, dass vor allem junge Patientinnen im Vergleich zu älteren Patientinnen häufiger unter Depressivität und Angstsymptomen leiden (156).

Für Patientinnen unter 60 Jahren scheinen auch finanzielle Schwierigkeiten eine höhere Relevanz zu haben als für ältere und könnten aus einer reduzierten **Rollenfunktion** in Bezug auf die Fähigkeit zu arbeiten resultieren: Die Krebserkrankung selbst, deren Behandlung, Nebenwirkungen und der zeitliche Aufwand, um die Therapien realisieren zu können, kollidieren oftmals besonders für junge Patientinnen mit nur wenig sozialer Unterstützung mit bestehenden Karriereplänen oder der Kinderversorgung (134).

1.8.5.02. Körperliche Aktivität und BMI

Mit zunehmendem Alter und bei Vorliegen medizinischer Risikofaktoren (76) reduziert sich allgemein hin auch die körperliche Aktivität, die ebenfalls in enger Wechselwirkung mit der Lebensqualität steht. Fong et al. arbeiteten in einer Metanalyse heraus, dass die körperliche Aktivität positive Effekte auf die Physiologie, Körperzusammensetzung, psychologische Outcomes und Lebensqualität von Patientinnen nach der Behandlung ihres

Brustkrebses hat (157). Auch ein hohes Niveau der körperlichen Aktivität vor der Diagnose und das Halten des Körpergewichts im Normalbereich werden mit einer besseren Lebensqualität und einer höheren körperlichen Funktion in Verbindung gebracht (158).

Bradwell et al. konnten in diesem Zusammenhang nach multivariabler Analyse eine verringerte körperliche Lebensqualität mit dem vermehrten Auftreten psychologischer Symptome, schlechterer Schlafqualität und einem höherem BMI assoziieren (159). Ein erhöhter BMI im Zusammenhang mit einer Brustkrebserkrankung muss wiederum aus diversen Perspektiven betrachtet werden: Zum einen kann ein bereits zuvor vorhandenes Übergewicht mit einer Abnahme der körperlichen Aktivität im Rahmen einer Brustkrebserkrankung assoziiert sein (77). Zum anderen könnte es auch sein, dass die Entwicklung einer Adipositas erst im Verlauf einer Brustkrebserkrankung die Folge einer aus der verringerten körperlichen Betätigung resultierenden kompensatorischen Lebensstilveränderung ist (160). Begünstigt werden kann durch eine Adipositas jedoch, unabhängig von ihrer Entstehungsursache, die Entwicklung weiterer Komorbiditäten sowie die vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine (160), was wiederum nicht förderlich für den Genesungsprozess und eine langfristige Gesundheit ist.

Gerade für postmenopausale Patientinnen gilt ein Mangel an körperlicher Aktivität als einer der modifizierbaren Risikofaktoren für die Entwicklung einer (erneuten) Brustkrebserkrankung (161, 162). So unterstützt ebenfalls die kürzlich publizierte Studie von Jung et al. die Vermutung, dass eine hohe körperliche Aktivität prä- und postdiagnostisch mit einer verbesserten Prognose von Brustkrebspatientinnen verbunden ist (163). Durch die Teilnahme an Rehabilitationsmaßnahmen kann die körperliche Aktivität nachweislich gesteigert werden (76). Eine Steigerung der körperlichen Aktivität nach Abschluss der Therapien wiederum kann positive Auswirkungen auf die Lebensqualität sowie auf die wahrgenommene **körperliche und soziale Funktionalität, Angst, Rollenfunktion** und Fatigue haben (79). Möglicherweise führt also eine Zunahme der körperlichen Aktivität zu einer Modifizierung der funktionellen Limitationen (75).

Auch besteht die Annahme, dass eine inverse Beziehung zwischen der körperlichen Aktivität und der Gesamtmortalität sowie der Brustkrebs bedingten Mortalität existiert (162), sodass eine eingeschränkte körperliche Funktionalität bzw. funktionelle Limitationen unabhängig von klinischen, Lifestyle-abhängigen und soziodemographischen Faktoren als Prädiktor für die Überlebenszeit nach einer Brustkrebserkrankung gelten (75, 160, 163, 164). Nach Adjustierung für Kovariablen assoziierten Marinac et al. eine reduzierte körperliche Funktionalität sogar mit einem 50 % höheren Risiko für die Gesamtmortalität sowie einem 40 % höheren Risiko für die brustkrebsspezifische Mortalität (160).

1.8.5.03. Komorbiditäten

Laut dem 2013 veröffentlichten US-amerikanischen „Annual Report to the Nation on the Status of Cancer“ ist die Prävalenz von Komorbiditäten für Brustkrebspatientinnen, die älter als 66 Jahre sind, statistisch zunächst vergleichbar mit der einer onkologisch nicht belasteten Kontrollgruppe (32.2 % vs. 31.8 %) (165, 166), doch scheint es ganz natürlich, dass mit fortschreitendem Alter das Risiko steigt, Komorbiditäten zu entwickeln, die die Lebensqualität einschränken können. Nicht zu vernachlässigen ist jedoch, dass Brustkrebsüberlebende neben dem normalen Effekt des Alterns auch wegen Langzeitnebenwirkungen der Therapien gefährdeter sind, chronische Erkrankungen zu entwickeln (166-168). So weisen ältere Langzeitkrebsüberlebende durchschnittlich doch mehr Komorbiditäten und einen schlechteren physischen Gesundheitsstatus auf als nicht-onkologische Kontrollpatientinnen, während deren mentaler Gesundheitszustand fast gleich ist (169). Despande et al. konnten außerdem zeigen, dass ein Jahr nach der Diagnose Brustkrebsüberlebende mit einer hohen chronischen Krankheitslast eine geringere **körperliche und soziale Funktionsfähigkeit** als Brustkrebsüberlebende ohne chronische Krankheitslast aufwiesen (168). Fu et al. untersuchten zudem, dass die Anzahl der Komorbiditäten negativ mit der Gesamtbewertung der Lebensqualität sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit korreliert (166). Insbesondere Bluthochdruck, Arthritis und Diabetes mellitus waren mit einer schlechteren Lebensqualität in mehreren Bereichen bei Brustkrebsüberlebenden verbunden (166). Auch in einer kürzlich erschienenen Studie von Park et al. hatten Brustkrebsüberlebende mit einem höheren Komorbiditäts-Score wesentlich niedrigere mittlere physische und **psychische** PROMIS-T-Scores im Vergleich zu den Überlebenden ohne Komorbiditäten (42).

1.8.5.04. Geistig-emotionale Einstellung und vorbekannte Depressionen

Ein weiterer Faktor, der die Lebensqualität beeinflusst, ist die geistige Einstellung: Onkologische Patient*innen müssen mit der Diagnose einen Kontrollverlust verzeichnen und nehmen eventuell ein Gefühl des „Verlassenwerdens“ vom eigenen Körper wahr. Die Annahme, die Kontrolle zurück zu gewinnen, ist dementsprechend eher mit einer Steigerung der körperlichen Funktionalität sowie einem höheren Maß an geistiger Leistungsfähigkeit, mehr positivem und weniger negativem Affekt assoziiert (170). Weniger Pessimismus kann dementsprechend mit einem höheren Grad an positiver psychischer Gesundheit, ein höherer Grad an Optimismus mit einer besseren **sozialen und mentalen Funktionalität** in Verbindung gebracht werden (154). Es ist außerdem bekannt, dass anhaltende Depressionen, Angstzustände und Schlafstörungen die Genesung der Patientinnen und die Therapietreue sowie die Lebensqualität beeinträchtigen und Symptome verschlimmern (171). Eine schwere depressive Störung ist eine häufige, aber oft unerkannte und unbehandelte Erkrankung bei

Brustkrebspatientinnen, die eine Verstärkung der **körperlichen Symptome**, eine additive Funktionsbeeinträchtigung und eine schlechte Einhaltung von Behandlungsschemata nach sich zieht. Zusammengenommen ist die Gesamtheit der negativen Folgen einer Depression bei Brustkrebspatientinnen für eine signifikante und oft lang anhaltende Abnahme der Lebensqualität verantwortlich (171). Vor allem Brustkrebspatientinnen nach Chemotherapie, prämenopausale Patientinnen, Patientinnen, die jünger als 65 Jahre alt sind oder mit einer Depression in der Vorgeschichte, sind besonders gefährdet, innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose eine Depression zu entwickeln, sodass eine frühe Intervention empfehlenswert ist (171).

Versucht man die für jüngere und ältere Frauen relevanten psychosozialen Aspekte im Zusammenhang mit einer Brustkrebserkrankung wie Campbell et al. detaillierter zu kategorisieren, gelten sowohl der Umgang mit der Krebsdiagnose an sich sowie der Weg durch die Erkrankung und über diese hinaus als wichtig (172). Auch die Themen Fürsorge – und hier vor allem die Selbstfürsorge, die von Frauen oft hinter die Fürsorge gegenüber den Angehörigen gestellt wird – sowie der Umgang mit therapieinduziertem Fruchtbarkeitsverlust und menopausalen Symptomen haben Einfluss auf das psychosoziale Wohlbefinden (172). Optimismus und Coping-Strategien werden hier als starker Prädiktor für die **emotionale Funktionalität** genannt, weniger für die kognitive bzw. körperliche Funktionalität (74).

1.8.5.05. Sozioökonomischer Status

Laut Klein et al. werden die Scores für die **soziale Funktionalität und Rollenfunktion** auch vom sozioökonomischen Status beeinflusst und steigen mit einem steigenden Einkommen (61). Zumindest nach einer US-amerikanischen Studie steht der sozioökonomische Status außerdem mit dem psychosozialen Wohlbefinden im Zusammenhang, sodass soziale, psychologische und emotionale Unterstützung auch nach der anfänglichen Krebsbehandlung gerade für Patientinnen mit niedrigerem sozioökonomischen Status vorteilhaft sein können (173), auch um deren **emotionale Funktionalität** positiv zu beeinflussen. Geringe emotionale Unterstützung, soziale Isolation und eine niedrige soziale Schicht gelten als Risikofaktoren für mehr Angst und Depression (82).

Auch das Alter spielte eine Rolle (82): So scheinen die emotionale und soziale Funktionalität sowie finanzielle Sorgen und Zukunftsängste für junge Patientinnen schlimmer zu sein als für ältere (82, 100). Auch leiden vor allem junge Patientinnen im Vergleich zu älteren Patientinnen unter psychosozialen Nöten bezüglich Arbeit oder Ausbildung (156).

1.8.5.06. Soziales Umfeld und soziale Unterstützung

Wie wichtig das soziale Umfeld für die Patientinnen ist, zeigt eine 2019 erschienene Arbeit von Doege et al., die nach einer Untersuchung und Befragung von 6030 Krebsüberlebenden (inkl. 2645 Brustkrebspatientinnen) feststellten, dass gemeinsame Aktivitäten (z.B. mit Familie, Freunden), Partnerschaft, finanzielle Sicherheit, das Gefühl gebraucht zu werden, Optimismus, Hobbies, Freunde, Humor, Selbstbestimmung, Konversationen/Gespräche und Hoffnung die wichtigsten psychosozialen Ressourcen für Krebserkrankte darstellen und dass mit der Höhe der Anzahl der Ressourcen die Werte der funktionellen Scores steigen (174).

Für die meisten der genannten Ressourcen stellt ein soziales Netzwerk die Basis dar. Passend dazu konnte in einer US-amerikanischen Kohortenstudie mit 9267 Brustkrebspatientinnen gezeigt werden, dass große soziale Netzwerke ein besseres brustkrebspezifisches Überleben und Gesamtüberleben aufwiesen: sozial isolierte Frauen (kleinere Netzwerke) hatten ein höheres Rezidivrisiko, eine höhere brustkrebspezifische Mortalität und eine höhere Gesamtmortalität als sozial integrierte Frauen, sodass auch Informationen über das soziale Netzwerk einer Patientin als prognostische Faktoren genutzt werden könnten (175).

Auch die soziale Unterstützung stellt einen signifikanten Prädiktor für die Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf dar (74).

Betroffene in der Wechselwirkung mit ihrem sozialen Umfeld zu betrachten, ist auch insofern sinnvoll, als dass Frauen im klassischen Familienmodell eine wichtige Rolle als Partnerin, Ehefrau und Mutter spielen. So kann das Auftreten eines Mammakarzinoms nicht nur die Identität der betroffenen Frau selbst, sondern auch die ihrer Familie sowie ihres sozialen Umfelds beeinflussen und auf diese Weise auch zu einer Erkrankung der nur mittelbar Betroffenen werden (5). Mehrere Meta-Analysen bestätigten die positive Assoziation von psychologischem Stress von an Krebs Erkrankten und pflegenden Angehörigen und zeigte auf, dass die Betroffenen ungefähr gleich viel psychologischen Stress empfinden wie der/die jeweils andere, bzw. dass Paare eher als emotionale Systeme statt als Individuen reagieren (176, 177). Auch reduziert auf Brustkrebspatientinnen konnte gezeigt werden, dass diese und ihre unterstützenden Partner*innen bezüglich des psychologischen und physischen Stresses voneinander abhängig sind (176, 178).

Neben privaten Aspekten der Teilhabe an sozialen Rollen stellt die Wiederherstellung des beruflichen Alltags einen weiteren zu beachtenden Aspekt dar. In der Lage zu sein einer Erwerbstätigkeit nachzugehen, kann von großer Wichtigkeit für das Individuum sein, da es eine Form der gesellschaftlichen Normalität darstellt (179), finanzielle Sicherheit bringt und mit einer erhöhten Lebensqualität vor allem in den Bereichen **Rollenfunktion, soziale Funktionalität**, Fatigue und Schmerz einhergeht (180, 181). Auch die **körperliche Funktionalität** ist positiv assoziiert mit der Anzahl der Wochenarbeitsstunden (182).

In einer weiteren Studie von Doege et al. waren Brustkrebsüberlebende im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe jedoch eher weniger in Vollzeitbeschäftigung und mehr (früh-)berentet (65). Der Verlust der Arbeit könnte auch zu Beeinträchtigungen in der sozialen Funktionalität führen, die Doege et al. vor allem unter den Brustkrebsüberlebenden unter 70 Jahren detektierten verglichen zur gesunden Kontrollgruppe (65).

Grundsätzlich wichtig für eine positive **psychologische Funktionalität** sind nach einem 134 Studien umfassenden, 2016 publizierten Review von Casellas-Grau et al. vor allem vier soziodemografische Charakteristika: das Alter, der Familien- und Beziehungsstatus, das Bildungsniveau und der sozioökonomische Status (183). Positive Charaktereigenschaften (Optimismus, Hoffnung und Belastbarkeit), positive subjektive Zustände (Wohlbefinden und Glück) und positive Lebensveränderungen in Folge der Brustkrebserkrankung („posttraumatic growth“, „benefit finding“ und Sinnhaftigkeit) gelten ebenfalls als relevant für eine positive psychologische Funktionalität (183).

1.8.5.07. Dauer der Behandlung

Auch die Dauer der Behandlung wirkt sich auf die Lebensqualität aus: So zeigten Patientinnen, deren Behandlung weniger als sechs Monate dauerte, eine bessere **körperliche Funktionalität** als Patientinnen mit einer längeren Behandlungsdauer (155).

Tran et al. stellten in ihrer Studie hingegen fest, dass sich die Lebensqualität in den Bereichen **emotionale Rolle**, psychische Gesundheit und **soziale Funktionsfähigkeit** umso mehr verbessert, desto länger die Behandlung andauert. Die Autoren erklären sich dieses Phänomen so, dass Patientinnen mit längerer Behandlungsdauer mehr Zeit hatten, mit ihren Beschwerden umzugehen, diese zu bewältigen und zu akzeptieren; sie fühlten sich entsprechend vielleicht weniger geschockt, ängstlich oder verzweifelt als zu Beginn der Behandlung, was im Vergleich zu neu diagnostizierten Patientinnen zu weniger Auswirkungen auf ihr soziales, emotionales und mentales Wohlbefinden führte. Deshalb empfehlen Tran et al. vor allem neu diagnostizierte Patientinnen besonders bezüglich ihres emotionalen und sozialen Wohlergehens zu unterstützen, um sie zu motivieren, die Krankheit zu überwinden, mehr Vertrauen zu haben und frühzeitig eine bessere Lebensqualität zu erreichen (155).

2. Patientinnen und Methoden

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden innerhalb der Routineversorgung prospektiv und explorativ mittels webbasierter PRO-Befragungen im Rahmen der Begleitung und Nachsorge von Mammakarzinompatientinnen erhoben und nicht unter Studienbedingungen. Eine prospektive Fallzahlplanung wurde deshalb nicht realisiert. Im Fokus der Auswertung standen die Unterschiede innerhalb der PRO-Verläufe zwischen den verschiedenen Therapieoptionen, um mögliche Vor- und Nachteile in Bezug auf die Lebensqualität der Patientinnen aufzudecken zu können. Die Nutzung der Daten zu Studienzwecken wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin unter der Antragsnummer EA 4/127/16 genehmigt. Alle Daten wurden anonymisiert ausgewertet.

2.1. Rekrutierung und Kollektiv

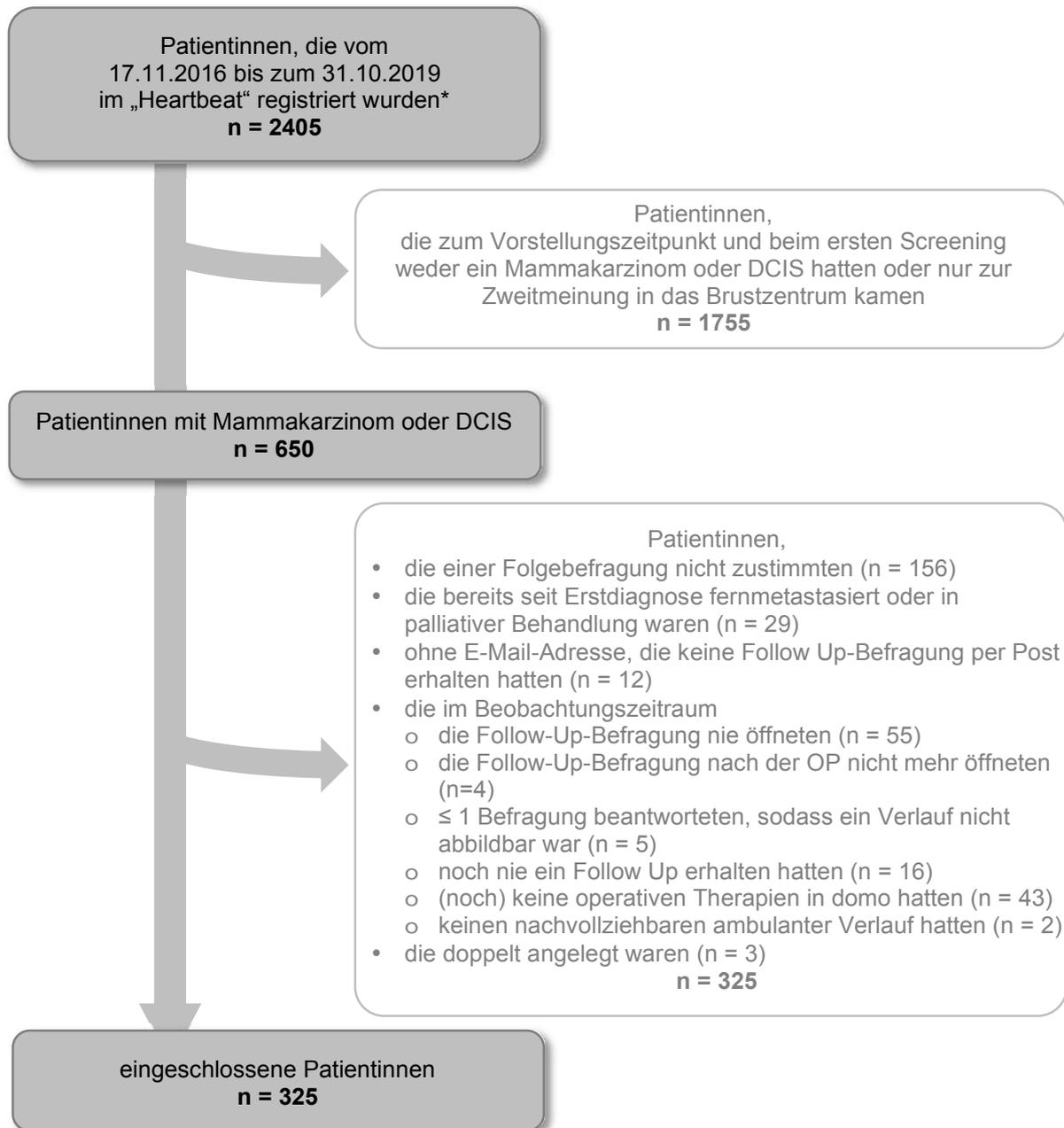
Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte vom 17.11.2016 bis 31.10.2019 durch Integration der Erhebung der ersten Befragung in die Routineversorgung im Brustzentrum der Charité: Allen Patientinnen, die sich mit Beschwerden im Bereich der Brust im oben genannten Zeitraum im Brustzentrum vorstellten, wurde angeboten, nach der Anmeldung vor Ort eine erste Befragung bezüglich ihres Gesundheits- und Lebensqualitätszustandes in Form einer digitalen Erstanamnese („Erstaufnahme“) am Tablet auf der geschützten Webseite <https://heartbeat.charite.de> („Heartbeat“), bereitgestellt von der heartbeat medical solutions GmbH, durchzuführen. Das Einverständnis zur Erhebung einer digitalen Erstanamnese per Tablet sowie zur erneuten webbasierten Kontaktaufnahme vor allem in Form von Befragungen zur Lebensqualität per E-Mail im Verlauf wurde ebenfalls zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Brustzentrum schriftlich eingeholt (s. Anhang). Der Rückzug der Einwilligung konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen und die Löschung der Daten von den Patientinnen veranlasst werden. Auf wöchentlicher Basis wurden die im „Heartbeat“ neu aufgenommenen Patientinnen bezüglich ihrer Diagnose im Abgleich mit Ihren Akten im elektronischen Krankenhausinformationssystem gescreent und so diejenigen herausgefiltert, die histologisch gesichert an einem Mammakarzinom oder DCIS erkrankt waren. Im „Heartbeat“ wurden für diese Patientinnen anschließend alle klinischen Daten (wie Details zum Tumor selbst, abgehaltene Tumorkonferenzen und erfolgte Therapien) dokumentiert, regelmäßig aktualisiert und durch automatisiert wiederkehrende, standardisierte Follow-Up-Befragungen zur Beurteilung der Lebensqualität der Patientinnen im Verlauf ergänzt.

Beobachtet wurden die Mammakarzinompatientinnen vom 17.11.2016 bis 30.04.2020, d.h. maximal 41 Monate, minimal 6 Monate (Median 370 Tage; IQA 526 Tage).

Da das Projekt selbst nicht befristet ist, wurden die Patientinnen auch nach dem 30.04.2020 weiter beobachtet und neue Patientinnen im „Heartbeat“ aufgenommen. Dies allerdings beeinflusst die bis 30.04.2020 erhobenen Daten nicht, sondern ergänzt diese nur für zukünftige Auswertungen mit längerem Beobachtungszeitraum.

2.2. Ein-/Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen, die einer Teilnahme zustimmten und wegen ihrer Mammakarzinom- oder DCIS-Erkrankung im Brustzentrum der Charité operiert wurden. Ausschlusskriterien sind der folgenden Grafik (Abbildung 2) zu entnehmen:



* Gründe für die fehlende Bereitschaft, eine digitale Erstanamnese bei Erstvorstellung im Brustzentrum auszufüllen, werden in einer weiteren Doktorarbeit der AG Karsten-Speiser bearbeitet

Abbildung 2: Einschlusskriterien

Von 2405 im „Heartbeat“ registrierten Patientinnen konnten nach Anwendung der Ausschlusskriterien 325 Patientinnen mit Mammakarzinom und/oder DCIS identifiziert und in die Analyse eingeschlossen werden.

2.3. Datenerhebung

2.3.1. Erstbefragung

Wie einleitend erwähnt, beantworteten die Patientinnen bei der Erstvorstellung im Brustzentrum eine umfassende elektronische Erstbefragung, die sich hauptsächlich aus zwei Anteilen zusammensetzte: Zum einen aus der so genannten „Aufnahmebefragung“ (einem für das Projekt entwickelten Fragen-Set, das an die Erhebung einer klassischen Anamnese erinnert, s. Anhang) und zum anderen aus folgenden standardisierten Fragebogen, die im Verlauf erläutert werden:

- EORTC QLQ-LMC21 (anteilig)
- FACT-ES (anteilig)
- BREAST-Q Mastektomie Modul
- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ BR23
- PROMIS-29

Während die Ergebnisse der im Rahmen der Erstbefragung erhobenen standardisierten Fragebogen als Vergleichsparameter bezüglich der sich im Verlauf eventuell verändernden Lebensqualität der Patientinnen genutzt wurden, fanden die mittels der „Aufnahmebefragung“ erhobenen Daten vorrangig zur Beschreibung der Stichprobencharakteristika Verwendung. Im Rahmen des Projekts wurden die Rechte zur Nutzung der oben genannten Fragebogen eingeholt.

2.3.1.01. Stichprobencharakteristika aus der Aufnahmebefragung

Die der elektronischen „Aufnahmebefragung“ zu entnehmenden Stichprobencharakteristika sind in den Tabellen 19 und 22 mit * markiert.

Das Überspringen von Fragen in der Aufnahmebefragung war nicht möglich, sodass fehlende Werte („unbekannt“) ausschließlich durch das Fehlen der gesamten Aufnahmebefragung begründet sein können oder durch das Nichtvorhandensein der Frage in der der Patientin vorgelegten Version der Aufnahmebefragung. Da die vorliegende Arbeit im Rahmen eines Pilotprojekts, das sich in einem steten Entwicklungsprozess befindet, entstand, erfolgten im Verlauf drei Anpassungen der initial verwendeten Aufnahmebefragung (Version 1: 17.11.2016-31.12.2016, Version 2: 01.01.2017-16.08.2017, Version 3: 16.08.2017-31.03.2018, Version 4: 01.04.2018 - heute). Wegen teils ungenauer Formulierungen der Fragen, Freitextantworten oder veränderter Antwortmöglichkeiten nach Einführung einer neuen Version gab es bezüglich einiger Variablen in der Auswertung folgende Besonderheiten zu beachten: Um das Bildungsniveau der Patientinnen darzustellen, wurden zunächst die unter Nutzung der in der Aufnahmebefragung vorhandenen Antwortmöglichkeiten zum höchsten Schulabschluss in die Kategorien kein, niedrig, mittel, hoch und unbekannt sortiert. Anschließend wurden die

per Freitext angegebenen Antworten zum höchsten Schulabschluss manuell ebenfalls diesen Kategorien zugeordnet, sodass zusammenfassend folgende Kategorisierung erfolgte:

- kein Schulabschluss (= kein Abschluss/Grundschulabschluss)
- niedriger (= Sonderschulabschluss/Hauptschul-/Volksschulabschluss)
- mittlerer (= Realabschluss/Mittlere Reife/Polytechnische Fachschule)
- hoher Schulabschluss (= Fachabitur/Abitur/Fachhochschul-/Hochschulabschluss)
- unbekannter Schulabschluss

Da der Menopausenstatus nur detaillierter in der Aufnahmebefragung abgefragt wurde, wenn die Patientinnen angegeben hatten, dass sie sich „in den Wechseljahren“ befinden, mussten die Antworten auf diese Frage anschließend etwas detaillierter analysiert werden: Zunächst wurde angenommen, dass alle Patientinnen, die die Frage nach den Wechseljahren verneinten, prämenopausal waren. Da allerdings auch postmenopausale Frauen definitionsgemäß „nicht mehr in den Wechseljahren“ sind, sondern diese bereits hinter sich haben, wurden die zunächst als prämenopausal eingestuften Patientinnen anschließend nochmal hinsichtlich ihres Alters betrachtet und alle Frauen, die älter als 60 Jahre waren, in die Gruppe postmenopausal kategorisiert, um eventuelle Missverständnisse der Patientinnen aufgrund der verwendeten Fachtermini auszugleichen.

Ebenfalls Teil der Aufnahmebefragung war eine Frage nach Komorbiditäten inklusive deren Spezifizierung. In der Auswertung sollte jedoch nur beachtet werden, ob Komorbiditäten vorliegen oder nicht, ohne diese weiter zu spezifizieren. Patientinnen, die in der Mehrfachauswahl neben der Antwortmöglichkeit „keine Komorbiditäten“ eine oder mehrere spezifische Komorbiditäten ausgewählt hatten, wurden deshalb manuell der Gruppe „Komorbiditäten vorliegend“ zugeordnet.

2.3.2. Klinische Daten

Um die Patientinnen und ihren Krankheits- bzw. Therapieverlauf möglichst umfassend und auf einheitliche Art und Weise abbilden zu können und in Zusammenschau mit deren Rückmeldungen zur Lebensqualität überblicken zu können, wurden alle relevanten klinischen Informationen über die Patientinnen in der digitalen „Heartbeat“-Akte gesammelt. Zu diesen Informationen gehörten Befunde (im „Heartbeat“ so genannten „Ärztliche Erstbefunde“), „Therapien“, „post-operative Pathologiebefunde“ und „Tumorkonferenzen“, die unter Nutzung vorgegebener Auswahlmöglichkeiten und Dropdown-Menüs im „Heartbeat“ hinterlegt wurden. Erhoben wurden die hierfür benötigten Daten vornehmlich durch das regelmäßige Prüfen der elektronischen Akten im Krankenhausinformationssystem und, falls notwendig, ergänzt durch Nachfragen per E-Mail, Fax oder Telefon bei den Patientinnen selbst oder ihren externen Behandler*innen. Klinische Daten, die nach Eingang der jeweils letzten Follow-Up Befragung der Patientinnen datiert sind, wurden in der Auswertung nicht mehr berücksichtigt.

2.3.2.01. Stichprobencharakteristika aus dem „ärztlichen Erstbefund“

Daten, die zur Charakterisierung der Studienpopulation genutzt wurden und im „Heartbeat“ im „ärztlichen Erstbefund“ dokumentiert wurden, sind in Tabelle 20 mit ** markiert.

Da eine Vielzahl der Patientinnen mehr als eine Tumorentität pro Brust aufwies (oft wurde beispielsweise ein invasives Karzinom von der nicht invasiven Tumorstufe DCIS begleitet), wurden für die Auswertung die Angaben aus dem ärztlichen Erstbefund verwendet, in dem der invasive, ausgedehnteste Tumoranteil dokumentiert worden war. DCIS wurden demnach nur berücksichtigt, wenn kein invasiver Tumoranteil vorlag. Auch andere weniger invasive Tumoranteile oder Zweittumoren fanden in der Auswertung keine Beachtung.

Ob eine Patientin mono- oder bilateral betroffen war, wurde anhand der Anzahl der für die Patientin vorliegenden „ärztlichen Erstbefunde“ rekonstruiert (Tabelle 1), da für jeden Befund ein separater „ärztlicher Erstbefund“ angelegt wurde.

Tabelle 1: Mono- oder Bilateralität

	Vorliegen eines einzelnen „ärztlichen Erstbefundes“ für Mammakarzinom oder DCIS	Vorliegen von mehr als einem „ärztlichen Erstbefund“ für Mammakarzinom oder DCIS
monolateral	Tumoraufreten im „Heartbeat“ dokumentiert als „Primärtumor“ / „neu ipsilateral“ / „Lokalrezidiv“ / „Rezidiv mit Fernmetastasierung“ mit gleicher Seitenangabe	Alle Befunde befinden sich in der gleichen Brust (gleiche Seitenangabe) und Tumoraufreten im „Heartbeat“ dokumentiert als: „Primärtumor“ / „neu ipsilateral“ / „Lokalrezidiv“ / „Rezidiv mit Fernmetastasierung“ mit gleicher Seitenangabe
bilateral	Tumoraufreten im „Heartbeat“ dokumentiert als „neu kontralateral“	<p>≥ 1 Befund(e) befinden sich nicht in der gleichen Brust (unterschiedliche Seitenangabe oder Angabe „beide“)</p> <p>≥ 1 Befund(e) haben das „Tumoraufreten“ „neu kontralateral“ oder „Rezidiv mit Fernmetastasierung“ mit sich unterscheidender Seitenangabe)</p>

Da in der Auswertung sämtliche aufgetretenen Befunde seit Aufnahme der Patientin bis zur Beantwortung ihrer letzten Follow-Up-Befragung beachtet wurden, wurden in der Tabelle 20 auch Patientinnen als bilateral betroffen bezeichnet, die erst im Verlauf beidseitig oder kontralateral erkrankt sind und dies nicht bereits bei der Erstvorstellung im Brustzentrum waren. Um zuzuordnen, ob die Patientinnen in domo wegen eines Erst- oder Zweitkarzinoms behandelt wurden und um auf diese Weise die Patientinnen zu detektieren, die sich bereits in der Vergangenheit gegebenenfalls Therapien unterzogen hatten, wurde das in den „ärztlichen Erstbefunden“ dokumentierte „Tumoraufreten“ verwendet. Nur wenn die Angabe „Primärtumor“ ausgewählt worden war, wurden die Patientinnen der Gruppe „Ersterkrankung“ zugeordnet. Bei Vorhandensein eines ärztlichen Erstbefunds mit dem Tumoraufreten „neu ipsilateral“,

„neu kontralateral“, „Rezidiv mit Fernmetastasierung“ (und Seitenangabe) und „Lokalrezidiv“ wurden die Patientinnen der Gruppe „Zweiterkrankung“ zugeordnet.

Das in der Übersicht zur Charakterisierung der Studienpopulation verwendete Tumorgrading bezieht sich ausschließlich auf den invasivsten Tumoranteil. Nur wenn kein invasiver Tumor vorlag, sondern ausschließlich eine nicht-invasive Vorstufe, wurde das DCIS-Grading abgebildet.

Da die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und des HER-2-Status im Rahmen der postoperativen pathologischen Begutachtung der OP-Präparate nicht immer durchgeführt worden war, wurden in der Tabelle 20 die Ergebnisse der Rezeptorbestimmungen aus der präoperativ durchgeführten Stanzbiopsie genutzt, die im „ärztlichen Erstbefund“ dokumentiert wurden.

Der Grad der Fernmetastasierung (cM) wurde ebenfalls im „ärztlichen Erstbefund“ dokumentiert und diesem entnommen.

2.3.2.02. Stichprobencharakteristika aus den „post-operativen pathologischen Befunden“ Daten, die zur Charakterisierung der Studienpopulation genutzt wurden und im „Heartbeat“ in den „post-operativen Pathologiebefunden“ dokumentiert wurden, sind in den Tabellen 20 und 21 mit *** markiert.

Da die endgültige Tumorausdehnung klinisch präoperativ nur ungenau bestimmt werden kann, wurden sowohl der pT- (Tumorausdehnung) als auch der pN-Status (Lymphknotenbefall) dem „post-operativen pathologischen Befund“ entnommen. Zuvor neoadjuvant therapierte Patientinnen erhielten vor ihrer Tumorformel außerdem den internationalen Richtlinien zur Tumorklassifikation entsprechend das Präfix y, während die Tumorformeln von Patientinnen, die wegen eines Rezidivs in Behandlung waren, mit dem Präfix r gekennzeichnet wurden.

Bei Vorliegen mehrerer „post-operativer pathologischer Befunde“ wurde der zu dem zuvor ausgewählten, bestimmenden „ärztlichen Erstbefund“ gehörende Pathologiebericht genutzt.

Davon ausgenommen war die Angabe zum Resektionsrand, da in vielen Fällen der invasive Tumoranteil bereits in der ersten Operation vollständig entfernt wurde (R0), der nicht invasive Anteil aufgrund der oft nicht eindeutigen Makroskopie allerdings nicht in sano reseziert werden konnte (R1). Weil dies in der Regel zu einer weiteren Operation in Form einer Nachresektion führte, wurde bei Vorliegen mehrerer sich auf eine Operation beziehender „post-operativer Pathologiebefunde“ von denen in einem der Resektionsrand als R1 angegeben war, stets der Pathologiebefund mit dem nicht tumorfreien Resektionsrand ausgewählt, auch wenn sich dieser in seinen sonstigen Angaben nicht auf den invasivsten Tumoranteil bezog.

2.3.2.03. Stichprobencharakteristika aus den „Therapieformularen“

Welchen Therapien sich die Patientinnen neoadjuvant, chirurgisch und adjuvant unterzogen, wurde den in den „Therapieformularen“ im „Heartbeat“ dokumentierten Daten entnommen und in der Tabelle 21 mit **** markiert.

Unter dem Aspekt Reoperationen sind folgende Eingriffe eingeschlossen, die im „Heartbeat“ in Form eines Dropdown-Menüs auswählbar waren (Tabelle 2):

Tabelle 2: Reoperationen

Operationen zur Tumorresektion	Komplikationsbedingte Operationen
<ul style="list-style-type: none"> • Brusterhaltende Operation (mit/ohne Mammoplastik) • Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust (Implantat/autolog) • Mastektomie ohne Rekonstruktion der Brust • Supraklavikuläre Lymphknotenresektion (inkl. Neck Dissection) • Tumorresektion Thoraxwand • Nachresektion • Sekundäre MAK-Entfernung 	<ul style="list-style-type: none"> • Revision • Kapselresektion • Implantatdefekt (mit Implantatwechsel) • Implantatwechsel • Expanderentfernung • Verlust Implantat/Expander
	Rekonstruktive Operationen
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitversetzte Rekonstruktion • Autologe Rekonstruktion
Axilläre Operationen	Operationen auf der Gegenseite
<ul style="list-style-type: none"> • Wächterlymphknotenbiopsie • Axilläre Stichprobe • Axilläre Dissektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaktische Mastektomie ohne Rekonstruktion/mit Sofortrekonstruktion der Brust (direktes Implantat/autolog) • Angleichende Mammareduktion/-augmentation

2.3.3. Follow-Up-Befragungen nach Therapie

Die Befragungen zur Lebensqualität wurden an alle im Brustzentrum der Charité therapierten Patientinnen, die einer Befragung per E-Mail zugestimmt hatten, in definierten zeitlichen Abständen versandt. Abhängig von ihrer letzten Therapie in domo standen folgende Fragebogen-Sets zur Verfügung:

- Brusterhaltende Operation
- Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust
- Mastektomie ohne Rekonstruktion der Brust
- Chemotherapie

Erhielt eine Patientin nach Abschluss einer Therapie eine weitere Therapie im Brustzentrum der Charité, wurde die zunächst ausgelöste Follow-Up-Befragung beendet und eine sich auf die aktuelle Therapie beziehende Befragung gestartet.

2.3.3.01. Befragungsintervalle und Messinstrumente/Fragebogen

Der folgenden tabellarischen Übersicht (Tabelle 3) sind die Befragungsintervalle zu entnehmen, in denen die Patientinnen abhängig von der letzten in domo stattgefundenen Therapie webbasiert ein festgelegtes Set an standardisierten Fragebogen erhielten.

Während die EORTC QLQ-C30- und QLQ-BR23-Befragungen bereits von Projektbeginn an Teil des Sets waren, wurde der PROMIS-29 erst ab dem 01.04.2018 erhoben, weshalb sich die Rücklaufzeiten der Fragebogen unterscheiden. Orientierend wurden die Rücklaufzeiten anhand der übermittelten QLQ-C30-Fragebogen zu den verschiedenen Messzeitpunkten/-räumen ermittelt und in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 3: Befragungsintervalle

Zeitraum postoperativ	Brusterhaltende Operation	Mastektomie mit Sofortrekonstruktion	Mastektomie ohne Rekonstruktion	Chemotherapie
2 Wochen	Breast-Q Conserving QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29	-	-	-
6 Wochen/ 42 Tage	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
3 Monate	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
6 Monate	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
9 Monate	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
1 Jahr	Breast-Q Conserving Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29	Breast-Q Rekonstruktion Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29	Breast-Q Mastektomie Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29
1,5 Jahre	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
2 Jahre	Breast-Q Conserving Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29	Breast-Q Rekonstruktion Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29	Breast-Q Mastektomie Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29
3 Jahre	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
4 Jahre	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
5 Jahre	Follow-Up Brustkrebs QLQ-C30 QLQ-BR23 PROMIS-29			
weiter jährlich (o. Enddatum)				

2.3.3.02. EORTC QLQ-C30 Befragung

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der Kernfragebogen in dem vom ICHOM empfohlenen Standardset für Brustkrebspatientinnen und mittlerweile einer der meistgenutzte Fragebogen in der krebspezifischen Lebensqualitätsforschung (39, 184).

1986 initiierte die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein Forschungsprogramm zur Prüfung ihres Kernfragebogens (185), dessen adäquate Reliabilität, klinische und interkulturelle Validität und Sensitivität für Veränderung über die Zeit in diversen Studien gezeigt werden konnte (186, 187).

Beim QLQ-C30 handelt sich um einen generischen onkologischen Fragebogen, der insgesamt 30 Fragen enthält. Aus diesen ergeben sich neun Multi-Item-Skalen: fünf funktionelle Skalen (**physisch, Rolle, kognitiv, emotional und sozial**), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und eine Global Health-/Lebensqualitätsskala (185). Außerdem integriert sind sechs Single-Item-Symptomskalen, durch die Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten gemessen werden (Abbildung 3) (185).

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised) [†]	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised) [†]	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) [†]	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

* *Item range* is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items; most items take values from 1 to 4, giving *range* = 3.

[†] (revised) scales are those that have been changed since version 1.0, and their short names are indicated in this manual by a suffix "2" – for example, PF2.

Abbildung 3: Auszug aus dem Scoring Manual des EORTC QLQ-C30: Zusammensetzung der Scores (188)

(Nutzung mit freundlicher Genehmigung der EORTC, <https://qol.eortc.org/>, Stand 03.11.2021)

Für alle Fragen gibt es vier ordinale Antwortmöglichkeiten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“, eine Ausnahme bildet die Frage nach der globalen Lebensqualität, für die es sieben Antwortmöglichkeiten gibt. Diese werden nach den folgenden Formeln zunächst in Raw Scores, dann in vergleichbare lineare Scores von 0 bis 100 umgerechnet (Abbildung 4):

For all scales, the *RawScore*, *RS*, is the mean of the component items:

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Then for **Functional scales**:

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

and for **Symptom scales / items** and **Global health status / QoL**:

$$Score = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

Examples:

Emotional functioning	$RawScore = (Q_{21} + Q_{22} + Q_{23} + Q_{24}) / 4$ $EF\ Score = \left\{ 1 - (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$
Fatigue	$RawScore = (Q_{10} + Q_{12} + Q_{18}) / 3$ $FA\ Score = \left\{ (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$

Abbildung 4: Auszug aus dem Scoring Manual des EORTC QLQ-C30: Formel zur Berechnung der Scores (188)
 (Nutzung mit freundlicher Genehmigung der EORTC, <https://qol.eortc.org/>, Stand 03.11.2021)

Für die Funktionsskalen und die Skala für die „globale Lebensqualität“ entsprechen hohe Scores einem hohen Maß an Funktionalität, während hohe Werte in den Symptomskalen eine hohe Symptomlast bedeuten (189). In der Interpretation der QLQ-C30 und QLQ-BR23 Scores ist bereits ein Unterschied von ≥ 5 Punkten auf der 0-100 Skala als klinisch relevant anzusehen (189). Unterschiede von 5-9 Punkten gelten als klein, Unterschiede von 10-19 Punkten als moderat und Unterschiede ≥ 20 Punkte als groß (Tabelle 4) (189).

Tabelle 4: Interpretation von Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Scores auf Basis der Empfehlungen von Osoba, 1998 (189)

Subscale	Either for better or for worse		
	„a little“ change	„moderate“ change	„very much“ change
all	5 to 10	10 to 20	greater than 20

In einer neueren in internationaler Zusammenarbeit erschienenen Richtlinie zur Interpretation von longitudinal erhobenen QLQ-C30-Befragungen wird außerdem berücksichtigt, ob es sich um eine Verbesserung oder Verschlechterung der Punktzahl über die Zeit handelt.

Eine Verbesserung um fünf Punkte für die Unterskalen Rollenfunktion und emotionale Funktionalität wird hierbei als trivial eingestuft, während für alle anderen Unterskalen ein Unterschied dieser Größe als gering eingestuft wurde. Gibt es im Verlauf eine Verschlechterung von fünf Punkten, gilt dies für die Teilskalen Rollenfunktion und soziales Funktionalität ebenfalls als trivial, während diese für die übrigen Teilskalen tatsächlich eine geringe Verschlechterung widerspiegelt (Tabelle 5) (184).

Tabelle 5: Interpretation longitudinaler Veränderungen der EORTC QLQ-C30 Scores nach Cocks, 2012

(nach Table 4; Cocks, King 2012; European Journal of Cancer (184); mit freundlicher Genehmigung von Elsevier vom 7.11.21)

Subscale	Deteriorations			No difference	Improvements		
	Large	Medium	Small	Trivial	Small	Medium	Large
PF-Score	< -17	-17 to -10	-10 to -5	-5 to 2	2-7	> 7	NE
SF-Score	NE	< -11	-11 to -6	-6 to 3	3-8	> 8	NE
RF-Score	< -22	-22 to -14	-14 to -7	-7 to 6	6-12	> 12	NE
EF-Score	NE	< -12	-12 to -3	-3 to 6	6-9	> 9	NE

PF-Score: „Physical Functioning“-Score; SF-Score: „Social functioning“-Score; RF-Score: „Role Functioning“-Score; EF-Score: „Emotional Functioning“-Score
NE, not evaluable (a guideline for that size class was unobtainable)

Für den QLQ-C30 liegen sowohl Normwerte aus der Allgemeinbevölkerung als auch Referenzscores für verschiedene Krebserkrankungen für alle Skalen vor (190). Ein Unterschied zwischen papierbasierten und elektronischen Befragungen besteht kaum (191) bis gar nicht (14, 28).

2.3.3.03. EORTC QLQ-BR23 Befragung

Der EORTC QLQ-BR23 ist als ergänzendes Modul zum EORTC QLQ-C30 ebenso Teil des ICHOM Standardsets für Brustkrebspatientinnen, allerdings handelt es sich hierbei um einen Brustkrebs spezifischen Fragebogen. Mit Hilfe von 23 Fragen werden vier funktionelle Skalen (Körperbild, Sexualfunktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive) und vier Symptomskalen (Nebenwirkungen von Systemtherapien, Brustsymptome, Armsymptome, Einschränkungen durch Haarverlust) generiert (192). Da der QLQ-BR23 beispielsweise nur vier Fragen zum Körperbild erhebt und so nicht das multidimensionale Konstrukt des Körperbildes widerspiegelt, empfehlen Sprangers et al. die solitäre Nutzung des QLQ-BR23 nicht, wohl aber die Kombination mit dem QLQ-C30 (192). Chen et al. stellten in ihrem Review 2010 fest, dass dem QLQ-B23 zwar ein guter Entwicklungs- und Validierungsprozess nachgewiesen werden konnten, der QLQ-BR23 aber vor allem krankheitsspezifisch und nicht operationsspezifisch anwendbar ist, weshalb eine Detektion operationsabhängiger Veränderungen mit diesem Instrument entsprechend schlecht möglich ist (186). Da im QLQ-BR23 keine für diese Arbeit relevanten Scores abgefragt werden, wird auf eine detailliertere Beschreibung verzichtet.

2.3.3.04. Breast-Q Befragung

Der Breast-Q, der auch im ICHOM Standardset für Brustkrebspatientinnen enthalten ist und ebenfalls im Rahmen unseres Projekts abgefragt wurde, hat das Potenzial, Fragen zum operativen Outcome zu beantworten. Der Breast-Q wurde erstmals im Jahre 2009 vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center und der University of British Columbia veröffentlicht, speziell um PROs nach Brustoperationen zu erheben (193). Zwar gibt es Breast-Q Module auch für rekonstruktive Eingriffe wie die Brustaugmentation und -reduktion, im onkologischen Setting allerdings werden zumeist die Module für Brustrekonstruktion, Mastektomie und das erst kürzlich entwickelte Modul für den Einsatz nach brusterhaltenden Operationen verwendet (194). Jedes Modul besteht aus prä- und postoperativen Multiple-Item-Skalen, in denen die Zufriedenheit mit der Brust, das psychologische Wohlbefinden, das sexuelle Wohlbefinden und das körperliche Wohlbefinden abgefragt werden (194), wobei nur die Multi-Item-Skala Zufriedenheit mit der Brust vom ICHOM als Modul für Brustkrebspatientinnen empfohlen wird (193). Deswegen wurde auch nur dieses im Rahmen unseres Projekts abgefragt. Da im Breast-Q keine für diese Arbeit relevanten Scores abgefragt werden, wird hier auf eine detailliertere Beschreibung verzichtet.

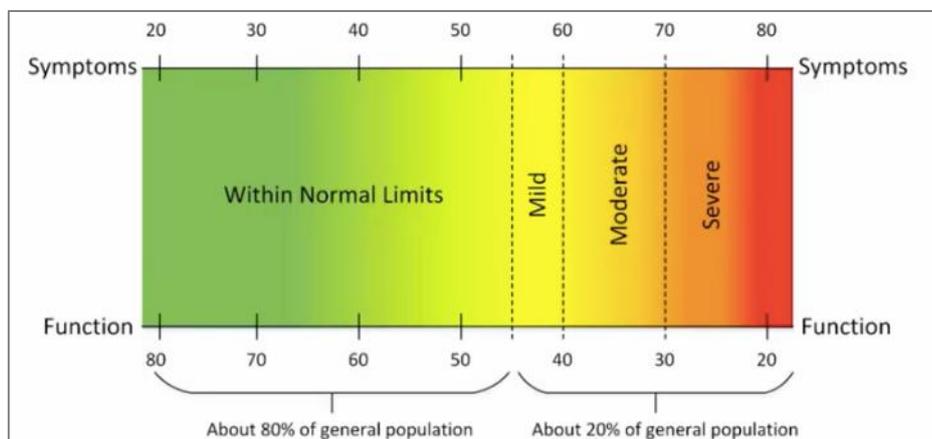
2.3.3.05. „Follow Up Brustkrebs“ Befragung (EORTC QLQ-LM21, FACT-ES)

Im Rahmen unserer Befragungen verschickten wir außerdem ein so genanntes „Follow Up Brustkrebs“. Neben Fragen nach Reoperationen, aktuell laufenden Systemtherapien oder neu aufgetretenen Metastasen zur Aktualisierung der Patientinnenakte beinhaltet dieses anteilig weitere vom ICHOM empfohlene Fragebogen aus dem Standardset für Brustkrebspatientinnen. Hierzu gehören der EORTC QLQ-LMC21, der ebenfalls in Ergänzung zum QLQ-C30 empfohlen wird und ursprünglich zur Erhebung von Symptomen im Rahmen von kolorektalen Lebermetastasen entwickelt wurde sowie der eigentlich 18-Items umfassende FACT-ES („Functional Assessment of Cancer Therapy“ (FACT)-Fragebogen). Dieser entstammt einer seit 1987 wachsenden, von David Cella ins Leben gerufenen Sammlung von Fragebogen zur Erhebung und dem Management der gesundheitsbezogenen Lebensqualität chronisch Kranker (195) und ist besonders für Patientinnen, die unter endokrinen Symptomen (ES) leiden, entwickelt worden. Beide Messinstrumente wurden in unserem „Follow Up Brustkrebs“ nur in Auszügen verwendet, weswegen hier auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet wird.

2.3.3.06. PROMIS-29 Befragung

Zusätzlich zu den von der im ICHOM Standardset empfohlenen Fragebogen, wurden im Rahmen unseres Projekts noch ein weiteres Messinstrument genutzt, der PROMIS-29. Die relevanten Auszüge aus dem zugehörigen Scoring-Manual sind im Fließtext abgebildet (Abbildung 6).

Im Jahre 2004 entschieden die National Institutes of Health der USA, die wichtigsten Forschungsbehörden des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums, in multizentrischer Zusammenarbeit das Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, kurz PROMIS, einzurichten. Hierbei handelt es sich um ein kooperatives Netzwerk, das Befragungstools zur Erhebung von PROs entwickelt und durch Anwendung in diversen Studien validiert (196). Ziel war es, zunächst in Anlehnung an die Definition der WHO von Gesundheit, als körperlichen, mentalen und sozialen Zustand und nicht zwingend als die Abwesenheit von Krankheit oder Gebrechlichkeit, eine validierte und einheitliche Befragung zur Messung von Schlüsselsymptomen chronisch Erkrankter zu entwickeln, unter denen auch Krebspatient*innen subsumiert werden (196). Auf diese Weise sollten aussagekräftige und auswertbare Studiendaten generiert werden (196). Mittlerweile können mit Hilfe von PROMIS über 300 Items abgefragt werden, die je nach Fragebogen unterschiedliche Aspekte der Gesundheit berücksichtigen. Der PROMIS-29-Shortform-Fragebogen, der in der vorliegenden Arbeit Verwendung fand, umfasst die sieben PROMIS-Domänen: Depressivität, Angst, körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerzstörung, Fatigue, Schlafstörungen und die Fähigkeit zur Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten (197), wovon im Rahmen dieser Arbeit **Depressivität, Angst, körperliche Funktionsfähigkeit** und die **Fähigkeit zur Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten** ausgewertet wurden. Jede der ausgewählten Domänen wird durch vier Fragen definiert, die mit fünf Antwortmöglichkeiten mit einem Wert von eins bis fünf beantwortet werden können. Um den RAW-Score der Domäne zu ermitteln, werden die Antwortwerte addiert (minimaler Wert ist demnach $(4 \times 1 =) 4$, maximaler Wert ist $(4 \times 5 =) 20$). Der RAW-Score wird anschließend mithilfe von Umrechnungstabellen in einen T-Score zwischen 0 und 100 umgerechnet (Abbildung 6). Der T-Score ist so skaliert, dass der die US-Allgemeinbevölkerung widerspiegelnde Mittelwert bei 50 mit einer Standardabweichung (SD) von 10 liegt (Abbildung 5), sodass eine leichtere Interpretierbarkeit der Untersuchungsergebnisse ermöglicht wird (198):



© 2021 HealthMeasures

Abbildung 5: Interpretation des PROMIS T-Scores

(Nutzung mit freundlicher Genehmigung von HealthMeasures, <https://www.healthmeasures.net>, Stand 02.11.2021)

Für die vorliegende Arbeit wurde das deutsche PROMIS-29 Profil v2.0 SF (Short Form) für Erwachsene verwendet (199). Inhaltlich umfasst dieses dieselben Skalen wie das Profil v1.0, die Skala „Satisfaction with Participation in Social Roles 4a“ jedoch wurde in „Ability to Participate in Social Roles and Activities 4a“ umbenannt. Für die Skalen können entsprechend die Umrechnungstabellen der Version 1.0 genutzt werden (197):

Adult v1.0 - Physical Function 4a			Adult v1.0 - Ability to Participate in Social Roles and Activities 4a			Adult v1.0 - Anxiety 4a			Adult v1.0 - Depression 4a		
Short Form Conversion Table			Short Form Conversion Table			Short Form Conversion Table			Short Form Conversion Table		
Raw Summed Score	T-score	SE*	Raw Summed Score	T-score	SE*	Raw Summed Score	T-score	SE*	Raw Summed Score	T-score	SE*
4	22.9	3.9	4	27.5	4.1	4	40.3	6.1	4	41.0	6.2
5	26.9	2.7	5	31.8	2.5	5	48.0	3.6	5	49.0	3.2
6	29.1	2.4	6	34.0	2.3	6	51.2	3.1	6	51.8	2.7
7	30.7	2.2	7	35.7	2.2	7	53.7	2.8	7	53.9	2.4
8	32.1	2.2	8	37.3	2.1	8	55.8	2.7	8	55.7	2.3
9	33.3	2.1	9	38.8	2.2	9	57.7	2.6	9	57.3	2.3
10	34.4	2.1	10	40.5	2.3	10	59.5	2.6	10	58.9	2.3
11	35.6	2.1	11	42.3	2.3	11	61.4	2.6	11	60.5	2.3
12	36.7	2.1	12	44.2	2.3	12	63.4	2.6	12	62.2	2.3
13	37.9	2.2	13	46.2	2.3	13	65.3	2.7	13	63.9	2.3
14	39.1	2.2	14	48.1	2.2	14	67.3	2.7	14	65.7	2.3
15	40.4	2.2	15	50.0	2.2	15	69.3	2.7	15	67.5	2.3
16	41.8	2.3	16	51.9	2.2	16	71.2	2.7	16	69.4	2.3
17	43.4	2.4	17	53.7	2.3	17	73.3	2.7	17	71.2	2.4
18	45.3	2.6	18	55.8	2.3	18	75.4	2.7	18	73.3	2.4
19	48.0	3.1	19	58.3	2.7	19	77.9	2.9	19	75.7	2.6
20	56.9	6.7	20	64.2	5.1	20	81.6	3.7	20	79.4	3.6
*SE = Standard Error on T-score metric			*SE = Standard Error on T-score metric			*SE = Standard Error on T-score metric			*SE = Standard Error on T-score metric		
© 2021 HealthMeasures			© 2021 HealthMeasures			© 2021 HealthMeasures			© 2021 HealthMeasures		

Abbildung 6: Auszug aus dem PROMIS-Interpretationsguide (Adult Profile Instruments)

(Nutzung mit freundlicher Genehmigung von HealthMeasures, <https://www.healthmeasures.net>, Stand 02.11.2021)

Obwohl von den Entwickelnden selbst angegeben wird, dass es keinen einheitlichen Schwellenwert für die einzelnen Domänen gibt, die für alle Patient*innen eine bedeutsame Veränderung darstellen, nehmen sie in eigenen Studien eine Veränderung des T-Scores um drei Punkte als „clinically meaningful difference“ an, wobei sich diese nicht speziell auf die von uns verwendeten Short Form (SF) beziehen (198, 200). Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der verwendeten PROMIS-29 v2.0 SF (die v2.1 lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht in validierter deutscher Übersetzung vor) im Rahmen dieser Arbeit nur begleitend betrachtet und der Schwerpunkt auf die Auswertung des EORTC QLQ-C30 gelegt.

2.3.4. Endpunkte und Kovariablen

In der vorliegenden Arbeit sollte es vornehmlich um die Endpunkte (= abhängigen Variablen) **körperliche Funktionalität, soziale Funktionalität und Rollenfunktion** sowie die **emotionale Funktionalität** gehen, die durch Funktionalitätsscores in den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (187) und PROMIS-29 v2.0 SF (199) abgebildet werden.

Es wurde davon ausgegangen, dass diese wiederum zum einen **therapieabhängigen Einflüssen** (Operationsmethode, Reoperationen, Chemotherapien, Radiotherapien, zielgerichteten Therapien und antihormonellen Therapien) und zum anderen **patientinnenabhängigen Einflüssen** unterliegen. Als patientinnenabhängige Kovariablen wurden unter Berücksichtigung der in der zuvor erfolgten Datenerhebung abgefragten Informationen das Alter, der BMI, das Rauchverhalten und das Vorhandensein von Komorbiditäten zur Einschätzung des physischen Grundzustands gewählt. Zur Einschätzung der geistig-emotionalen Einstellung wurde das Vorliegen einer bereits bekannten Depression genutzt. Die soziale Unterstützung sollte in Form des Beziehungsstatus abgebildet werden und der sozioökonomische Status zumindest oberflächlich anhand des Bildungsniveaus. Um die Effekte der genannten Einflüsse auf die abhängigen Variablen gemeinsam zu untersuchen, wurden entsprechende Regressionsmodelle erstellt (siehe Kapitel 2.5.5. „Lebensqualität im Verlauf – modelliert“). Zusammenfassend sind die im jeweiligen Modell berücksichtigten Kovariablen Tabelle 6 zu entnehmen:

Tabelle 6: Endpunkte und Kovariablen

Endpunkte			Kovariablen	
Abhängige Variable	Fragebogen	Score	Allgemein	Score spezifisch
Körperliche Funktionalität	EORTC QLQ-C30	PF2	Zeit seit Referenzoperation Brusterhaltende Operation	Komorbiditäten BMI Raucherstatus
	PROMIS-29	Körperliche Funktionsfähigkeit		
Rollenfunktion	EORTC QLQ-C30	RF2	Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust Mastektomie ohne Rekonstruktion Chemotherapie Radiotherapie	Beziehungsstatus Komorbiditäten Bildungsniveau
Soziale Funktionalität	EORTC QLQ-C30	SF		
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten	PROMIS-29	Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten		
Emotionale Funktionalität	EORTC QLQ-C30	EF	Reoperationen (andere) Reoperationen (schlimmere) antihormonelle Therapie zielgerichtete Therapie Alter	Beziehungsstatus Depression Bildungsniveau
	PROMIS-29	Emotionale Belastung – Angst		
	PROMIS-29	Emotionale Belastung – Depressivität		

2.3.4.01. Körperliche Funktionalität

Zum detaillierteren Verständnis der Endpunkte werden die Fragen zur Bildung der einzelnen ordinalen Funktionalitätsscores im Folgenden abgebildet:

Inwiefern es den Betroffenen Schwierigkeiten bereitet, Alltagsaufgaben nachzukommen (Einkaufen, Spazieren, Notwendigkeit von Ruhepausen, Hilfsbedürftigkeit beim Essen, Anziehen, Waschen, Toilettengang), wird im EORTC QLQ-C30 abgefragt. Alle fünf Fragen können mit: „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“ beantwortet werden (Tabelle 7). Aus ihnen wird der „Physical Functioning“-Score (**PF2-Score**) gebildet.

Tabelle 7: Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 PF2-Scores (vgl. Anhang 3, Frage 1-5)

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Genauso wird die „**körperliche Funktionsfähigkeit**“ im PROMIS-29 abgefragt. Hier werden Schwierigkeiten Haus- und Gartenarbeiten zu erledigen, Treppen zu steigen, spazieren zu gehen und Besorgungen alleine zu erledigen erhoben. Die vier Fragen können mit: „ohne“, „geringe“, „einige“, „große Schwierigkeiten“ oder „gar nicht möglich“ beantwortet werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“-T-Scores (vgl. Anhang 4)

	Ohne jede Schwierigkeiten	Mit geringen Schwierigkeiten	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Kann ich gar nicht
3. Können Sie Hausarbeiten erledigen, z.B. Staubsaugen oder Gartenarbeit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Können Sie mit normaler Geschwindigkeit Treppen hoch- und runtergehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Können Sie mindestens 15 Minuten lang spazieren gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Können Sie Besorgungen machen und einkaufen gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.3.4.02. Soziale Funktionalität, Rollenfunktion

und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

Um die Rollenfunktion und die soziale Funktionalität und damit die Scores **RF2** und **SF** im EORTC QLQ-C30 zu ermitteln, werden zu beiden Aspekten jeweils zwei Fragen gestellt. Im RF2 wird abgefragt, ob sich die Patientinnen bei ihrer Arbeit, ihren alltäglichen Beschäftigungen oder in ihren Freizeitbeschäftigungen in den letzten sieben Tagen eingeschränkt gefühlt haben (Tabelle 9). Zur Ermittlung des SF steht im Vordergrund, ob der körperliche Zustand oder die medizinische Behandlung das Familienleben oder Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt haben (Tabelle 10). Im PROMIS-29 werden die gleichen Aspekte in Form von vier Fragen gestellt, die im Score „**Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten**“ subsumiert werden (Tabelle 11).

Tabelle 9: Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 RF2-Scores (vgl. Anhang 3, Frage 6-7)

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabelle 10: Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 SF-Scores (vgl. Anhang 3, Frage 26-27)

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabelle 11: Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-T-Scores (vgl. Anhang 4)

	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
1. Es fällt mir schwer, allen meinen regelmäßigen Freizeitaktivitäten mit anderen nachzugehen.	<input type="checkbox"/>				
2. Es fällt mir schwer, allen Aktivitäten nachzugehen, die ich mit meiner Familie machen möchte.	<input type="checkbox"/>				
3. Es fällt mir schwer, meine gewohnte Arbeit zu erledigen (einschließlich der Arbeit zuhause).	<input type="checkbox"/>				
4. Es fällt mir schwer, allen Aktivitäten nachzugehen, die ich mit meinen Freunden machen möchte.	<input type="checkbox"/>				

2.3.4.03. Emotionale Funktionalität, Angst und Depressivität

Vier Fragen im EORTC QLQ-C30 werden zur Errechnung des „Emotional Functioning“-Scores (**EF-Score**) genutzt. Gefragt wird, ob die Patientinnen bezogen auf die vergangenen sieben Tage angespannt, sorgenvoll, reizbar oder niedergeschlagen waren (Tabelle 12). Im PROMIS-29 wird die emotionale Belastung zum einen durch vier Fragen zur „**Angst**“ und zum anderen durch vier Fragen zur Ermittlung der „**Depressivität**“, jeweils ebenfalls bezogen auf die vergangenen sieben Tage, gemessen (Tabelle 13 und 14).

Tabelle 12: Fragen zur Berechnung des EORTC QLQ-C30 EF-Scores (vgl. Anhang 3, Fragen 21-24)

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
21. Fühlten Sie sich angespannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Waren Sie reizbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabelle 13: Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Emotionale Belastung - Angst“-T-Scores (vgl. Anhang 4)

	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
1. Ich fürchte mich.	<input type="checkbox"/>				
2. Ich fand es schwer, auf etwas anderes zu achten als auf meine Angst.	<input type="checkbox"/>				
3. Meine Sorgen haben mich überwältigt.	<input type="checkbox"/>				
4. Ich fühle mich unruhig.	<input type="checkbox"/>				

Tabelle 14: Fragen zur Berechnung des PROMIS-29 „Emotionale Belastung - Depressivität“-T-Scores (vgl. Anhang 4)

	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
5. Ich fühlte mich wertlos.	<input type="checkbox"/>				
6. Ich fühlte mich hilflos.	<input type="checkbox"/>				
7. Ich fühlte mich niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/>				
8. Ich fühlte mich hoffnungslos.	<input type="checkbox"/>				

2.4. Datensatz

Am 22.06.2020 wurde aus der auf der Webseite der heartbeat medical solutions GmbH angelegten Datenbank „Heartbeat“ ein Auszug im Excel-Format gezogen, der alle in der Datenbank hinterlegten Informationen über die oben genannten Patientinnen enthielt und auf dem entsprechenden Server der Charité – Universitätsmedizin Berlin abgelegt wurde.

2.5. Statistische Analyse

Der Datensatz wurde mit R (201) in eine SPSS-fähige Datei umgewandelt und sowohl mit Hilfe dieses Programms als auch mit SPSS der Version 26.0 (202) ausgewertet.

2.5.1. Subgruppeneinteilung

Um die erhobenen Daten der Patientinnen nach Therapiegruppen auswerten zu können, wurden die Patientinnen zunächst der Gruppe ihrer initialen operativen Therapie in Zusammenhang mit der aktuellen Mammakarzinomkrankung zugeteilt. Da einige Patientinnen eine Folgebefragung allerdings erst im Anschluss an eine invasivere Operation ausgefüllt hatten, wurden diese Patientinnen zu Beginn der Auswertung detektiert und letztlich nicht ihrer initialen, sondern von vornherein der invasiveren Operationsgruppe (Referenzoperations-Gruppe) zugeordnet (Abbildung 7). Wurden Patientinnen zeitgleich, aber mit unterschiedlichen Methoden, an beiden Brüsten operiert, wurden sie dem invasiveren Eingriff zugeordnet.

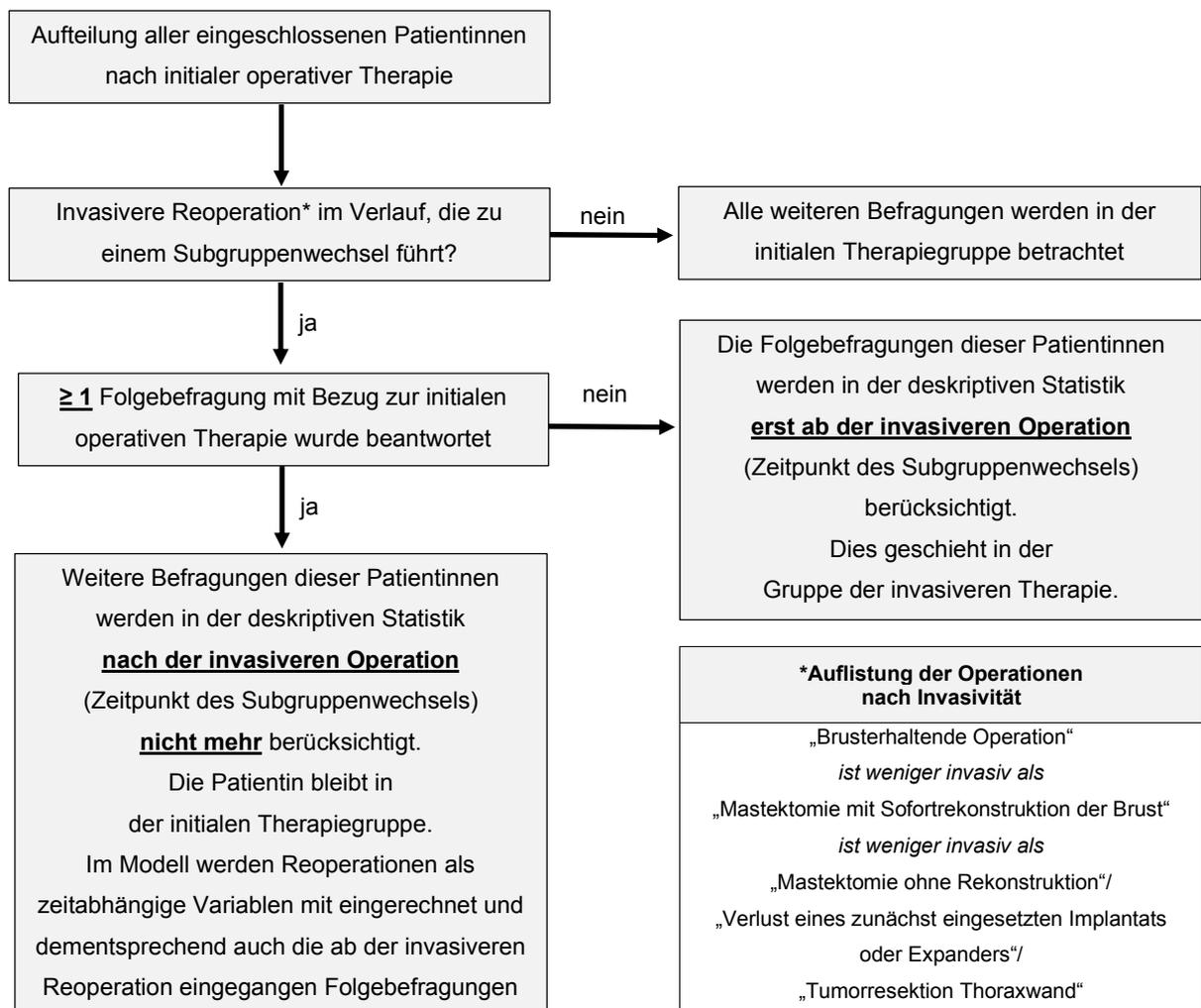


Abbildung 7: Algorithmus zur Gruppenzuteilung von Patientinnen mit ≥ 1 Subgruppen-bestimmenden operativen Therapie

2.5.2. Messzeitpunkte

Festgelegt wurden insgesamt zwölf Messzeitpunkte, die sich an den im Kapitel 2.3.3.01. „Befragungsintervalle und Messinstrumente/Fragebogen“ abgebildeten Befragungsintervallen orientieren. Die T0-Befragung musste hierbei zeitlich vor der festgelegten Referenzoperation (s. Kapitel 2.5.1. „Subgruppeneinteilung“) liegen. Unabhängig davon, wie weit vor oder nach der Referenzoperation die Erstbefragung erhoben wurde, wurden die anamnestischen Details trotzdem zur Charakterisierung der Stichprobe mit einbezogen. Die im Rahmen einer erst nachträglich erhobenen Aufnahmebefragung beantworteten standardisierten Fragebogen (EORTC QLQ-C30 etc.) wurden in der Auswertung wie Folgebefragungen behandelt und je nach zeitlichem Abstand den Zeitpunkten T1 bis T11 zugeordnet. Ob für die Patientinnen eine Aufnahmebefragung vorlag oder nicht, wird in der tabellarischen Übersicht über die Response Rates zu den verschiedenen Zeitpunkten deutlich (Tabelle 22).

Lagen zwischen der Erstbefragung und der Referenzoperation (beispielweise aufgrund einer neoadjuvanten Chemotherapie) weitere Befragungen, wurden diese nicht berücksichtigt.

Die Zeitpunkte der Folgebefragung (T1-T11) wurden entsprechend der Befragungsintervalle gewählt. Da den Patientinnen zur Beantwortung der versandten Follow-Up-Befragungen allerdings kein Zeitfenster vorgegeben wurde, wurden die einem Zeitpunkt zugeordneten Intervalle relativ groß gehalten und die Zeitpunkte T7, T9 und T11 nachträglich definiert, um alle beantworteten Follow-Up-Befragungen einschließen zu können (Tabelle 15).

Lagen in einem Befragungsintervall mehrere Rückmeldungen der Patientinnen vor, wurden diese gemittelt, sodass in der Auswertung für jede Patientin maximal eine Befragung pro Zeitpunkt ausgewertet wurde.

Tabelle 15: Für die deskriptive Auswertung genutzte Messzeitpunkte in Wochen und Monaten

Zeitpunkt	Abstand zur Operation		Inkludierter Zeitraum in Wochen
	in Monaten	☒ in Wochen	
T0	bis 0	bis 0	bis 0
T1	1	4	0-4 (Δ 4)
T2	1,5	6,5	5-8 (Δ 4)
T3	3	13	9-19 (Δ 11)
T4	6	26	20-32 (Δ 13)
T5	9	39	33-45 (Δ 13)
T6	12	52	46-58 (Δ 13)
T7	15	65	59-71 (Δ 13)
T8	18	78	72-84 (Δ 13)
T9	21	91	85-97 (Δ 13)
T10	24	104	98-110 (Δ 13)
T11	>25,3	>110	>110

2.5.3. Untersuchung der Stichprobencharakteristika auf Homogenität

Die Daten zur Auswertung der Patientinnencharakteristika wurden zum einen aus der elektronischen Aufnahmebefragung, die den Patientinnen zum eigenständigen Ausfüllen bei Aufnahme im Brustzentrum auf dem Tablet vorgelegt wurde, zum anderen aus den manuell zusammengestellten „Heartbeat“-Dokumentationen gewonnen.

Die metrischen Variablen wurden zunächst sowohl grafisch in Form von Histogrammen und Q-Q-Plots als auch rechnerisch mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet.

Anschließend erfolgte je nach Messniveau der Variablen für metrische, normalverteilte Variablen die einfaktorielle ANOVA, für metrische, nicht-normalverteilte Variablen der Kruskal-Wallis-Test und für ordinale sowie nominale Variablen der χ^2 -Homogenitätstest, um die gleichmäßige Ausprägung der einzelnen Variablen in den drei Therapiegruppen zu prüfen.

War die Anwendung des χ^2 -Homogenitätstest durch eine erwartete Häufigkeit < 5 in mehr als 20 % der Zellen nicht möglich, wurde zusätzlich der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Im Falle signifikanter Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen nach einfaktorieller ANOVA wurde nach Prüfung auf Gleichheit der Varianzen zwischen den Gruppen, bei ausschließlich gleichen Varianzen aber ungleichen Gruppengrößen der Tukey-Kramer-Test als Post-hoc-Test angeschlossen.

Da alle per Kruskal-Wallis-Test Test geprüften Variablen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen, wurde kein anschließender Post-hoc-Test notwendig.

Im Falle signifikanter Unterschiede nach χ^2 -Test wurden paarweise Vergleiche zwischen den Gruppen in Form von z-Tests für Spaltenanteile angeschlossen.

War der exakte Test nach Fisher signifikant, wurde der paarweise Vergleich mittels exaktem Test nach Fisher angeschlossen.

2.5.4. Lebensqualität im Verlauf – deskriptiv

Zur Untersuchung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf wurden verschiedene Methoden angewendet. Zum einen erfolgte eine rein deskriptive Analyse der Daten, in der die oben genannten Scores pro OP-Gruppe in Boxplots abgebildet und die Mediane der Scores zu den unterschiedlichen Befragungszeitpunkten errechnet und verglichen wurden. Bezüglich der Aussagekraft der Differenzen zwischen den Median-Scores in der deskriptiven Auswertung zu beachten ist, dass zu den einzelnen Zeitpunkten nicht immer die gleichen Patientinnen betrachtet wurden, sondern eben nur solche, die zu den jeweiligen Messzeitpunkten die Befragung zurückgeschickt hatten.

2.5.5. Lebensqualität im Verlauf – modelliert

Durch das Institut für Biometrie und Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde auf Grundlage der erhobenen Daten zum anderen eine Regressionsanalyse in Form eines gemischten Regressionsmodells durchgeführt.

Die Regressionsanalyse ermöglichte es nicht nur, Zusammenhänge in den Daten zu beschreiben und zu analysieren, sondern auch mit Hilfe des gemischten Modells rechnerisch Vorhersagen zur Lebensqualität im zeitlichen Verlauf zu treffen. Aus dem Modell geht außerdem hervor, welche Einflüsse ausgewählte Variablen im Einzelnen und unabhängig voneinander auf die Lebensqualität der Patientinnen haben und wie sich einzelne Therapien in der Interaktion mit der Zeit langfristig auf die Lebensqualität auswirken.

Das gemischte Modell berücksichtigt sowohl feste als auch zufällige Effekte. Während feste Effekte (beispielsweise der Einfluss einer Chemotherapie) hierbei als für alle Patientinnen gleich angenommen werden, werden zufällige Effekte als für jede Patientin individuell angenommen und im Modell gemittelt. Hierdurch wird den Mehrfachmessungen der Patientinnen Rechnung getragen. Als zufällige Effekte wurden der Intercept (theoretischer Wert des Scores zum Zeitpunkt der Referenzoperation) und die Zeit seit Referenzoperation (in Wochen) angenommen. Eine Besonderheit des Modells ist, dass man vereinfachend davon ausgeht, dass Patientinnen ab einem definierten Zeitpunkt dauerhaft einem Einfluss unterstehen, während in der Realität beispielsweise eine Radiotherapie nur drei bis sechs Wochen dauert und man davon ausgehen könnte, dass diese ab dem Therapieende keinen bzw. einen abnehmenden Einfluss auf die Lebensqualität hat.

2.5.5.01. Berechnung von Einflüssen auf den PRO-Verlauf

Im Modell wurden zwei Arten von Einflüssen berücksichtigt: Zum einen wurden Einflüsse festgelegt, die als nicht veränderlich durch den Einfluss der Zeit definiert wurden, zum anderen Einflüsse, deren Effekt sich in der Interaktion mit der Zeit verändern kann (Tabelle 16).

Tabelle 16: Im Modell berücksichtigte Einflüsse ohne und mit Interaktion mit der Zeit

Einflüsse	
ohne Interaktion mit der Zeit	mit Interaktion mit der Zeit
<ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt der Referenzoperation • präoperativer BMI • präoperatives Rauchverhalten • präoperativ bekannte Komorbiditäten • präoperativ bekannte Depression • präoperativer Beziehungsstatus • präoperatives Bildungsniveau 	<ul style="list-style-type: none"> • Brusterhaltende Operation • Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust • Mastektomie ohne Rekonstruktion • Reoperation (invasivere) • Reoperation (andere) • Chemotherapie • Radiotherapie • Antihormonelle Therapie • Zielgerichtete Therapie

Zur besseren Einordnung der Score-Veränderungen durch die einzelnen Einflüsse und als für die weitere Modellberechnung notwendiger Wert wurde als theoretischer Vergleichswert der **Intercept** berechnet. Der Intercept entspricht im Modell einem nicht erreichbaren Score-Wert, den man erwarten würde, wenn alle kontinuierlichen Variablen (Alter, BMI) auf „0“ gesetzt wären und alle kategorialen Variablen (BEOP, Chemotherapie, Radiotherapie etc.) der Referenzkategorie entsprechen würden. Die Referenzkategorien sind der Tabelle 17 zu entnehmen. Die dem Intercept zugrunde liegende theoretische Patientin, die „keinem“ Einfluss unterliegt, wäre entsprechend 0 Jahre alt, hätte einen BMI von 0, hätte keine Therapien erhalten, würde unter keinen Komorbiditäten leiden etc.

Tabelle 17: Referenzkategorien der kategorialen Variablen

Variable	Referenzkategorie	möglicher Einfluss
Rauchverhalten	Nichtraucherin	Raucherin
Komorbiditäten	< 1 Komorbiditäten	≥ 1 Komorbiditäten
Depression	keine bekannte Depression	bekannte Depression
Beziehungsstatus	verheiratet/Lebensgemeinschaft	keine Beziehung/geschieden/getrennt/verwitwet
Bildungsniveau	hohes Bildungsniveau	mittleres bis niedriges Bildungsniveau
BEOP	keine BEOP	BEOP
MSR	keine MSR	MSR
M	keine M	M
Reoperation (invasivere)	keine invasivere Reoperation	≥ 1 invasivere Reoperation
Reoperation (andere)	keine andere Reoperation	≥ 1 andere Reoperation
Chemotherapie	keine Chemotherapie	Chemotherapie
Radiotherapie	keine Radiotherapie	Radiotherapie
Antihormonelle Therapie	keine antihormonelle Therapie	antihormonelle Therapie
Zielgerichtete Therapie	keine zielgerichtete Therapie	zielgerichtete Therapie

BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust; M: Mastektomie ohne Rekonstruktion der Brust

Anschließend wurde in Form von Schätzern (**Estimates**) berechnet, welche positive oder negative Score-Veränderung die untersuchten Einzeleinflüsse unabhängig voneinander auf die Lebensqualitätsscores verursachen, wenn sie nicht der Referenzkategorie entsprechen.

Der Estimate gibt somit beispielsweise die Punktwertveränderung des Scores einer Patientin an, die dem Einfluss einer Chemotherapie untersteht im Vergleich zu einer Patientin, die dem Einfluss einer Chemotherapie nicht untersteht.

Die Estimates der Parameter **ohne Interaktion mit der Zeit** (BMI, Alter, Komorbiditäten etc.) sind als Änderung des Scores unabhängig vom Zeitpunkt zu interpretieren, wobei sich der Einfluss des Alters auf die Veränderung pro Lebensjahr und der Einfluss des BMI auf die Veränderung pro BMI-Punkt bezieht.

Um für eine nicht in der Interaktion mit der Zeit stehende, kontinuierliche Variable wie dem Alter beispielsweise zu schätzen, welchen Einfluss Altersunterschiede auf die Scores hätten, muss der Estimate für das Alter mit dem zu untersuchenden Altersunterschied in Jahren multipliziert werden (Abbildung 8):

-0,30 Punkte	x	20	=	-6,00 Punkte
Einfluss des Alters auf C30 PF2-Score		Jahre Altersunterschied		Weisen zwei sonst gleiche Patientinnen einen Altersunterschied von 20 Jahren auf, erreicht die ältere 6,00 Punkte weniger im PF2-Score als die jüngere

Abbildung 8: Berechnung des Einflusses kontinuierlicher Variablen

Für Einflüsse, die in der **Interaktion mit der Zeit** stehen, wurden zweierlei Effekte betrachtet: Die Haupteffekte und die Interaktionseffekte. Die **Haupteffekte** entsprechen hierbei den Score-Veränderungen in Punkten bei Vorliegen des Einflusses zum Zeitpunkt der Referenzoperation („Zeitpunkt Null“).

Um Veränderungen der Scores über die Zeit unter dem Einfluss einer mit der Zeit interagierenden Variablen zu berechnen, müssen die Interaktionseffekte und der Zeittrend gemeinsam betrachtet werden. Beim **Zeittrend** handelt es sich ebenfalls um einen theoretischen Wert, der die Veränderung des jeweiligen Scores pro Woche angibt, wenn eine Patientin keiner der Variablen mit Interaktion mit der Zeit (\cong keiner Therapie) unterliegt. Die zugehörigen **Interaktionseffekte** geben die Punktwertveränderung des wöchentlichen Zeittrends an, ab dem eine bestimmte Therapie durchgeführt wird. Um zu schätzen, welchen Einfluss eine Therapie über die Zeit hat, muss deshalb der Einzeleinfluss der Zeit mit der Interaktion der Therapie über die Zeit addiert werden (Abbildung 9).

0,07 Punkte	+	0,19 Punkte	=	0,26 Punkte
Einfluss des Zeittrends auf C30 PF2-Score		Interaktion der Chemotherapie mit dem Zeittrend		wöchentliche Veränderung des PF2-Scores seitdem die Patientin unter dem Einfluss der Chemotherapie steht

Abbildung 9: Berechnung der wöchentlichen Veränderung der Lebensqualitätsscores

Als Maß für den Anteil der durch das Modell erklärbaren Varianz des Lebensqualitätsscores wurde zusätzlich das so genannte R^2 berechnet. Für die einzelnen Variablen wurde außerdem ein anteiliges R^2 („partial R^2 “) ermittelt, das veranschaulicht, welche Relevanz die einzelnen Einflüsse der Variablen für den jeweiligen Lebensqualitätsscore haben. Vertiefende statistische Details zur Modellgenauigkeit sind der Vollständigkeit halber zusätzlich zu den Ergebnistabellen ebenfalls Kapitel 3.3. „Lebensqualität im Verlauf – modelliert“ zu entnehmen.

Zur graphischen Darstellung des gemischten Modells wurde in der vorliegenden Arbeit das „Random Intercept & Random Slope“-Modell verwendet, das mittlere Unterschiede der Cluster im Outcome (y-Achsen-Abschnitte = Intercepts) und unterschiedliche Anstiege (Steigungen = Slope) in den Clustern erlaubt (Abbildung 21).

2.5.5.02. Theoretische Modellpatientinnen und Vorhersage von PRO-Verläufen

Durch Auswahl und Kombination von Einzelvariablen konnten anhand des Modells außerdem theoretische Modellpatientinnen erstellt und der Verlauf der Lebensqualität für diese vorhergesagt werden (s. Kapitel 3.4. „Lebensqualität im Verlauf – Modellpatientinnen“).

Im ersten Schritt wurden die zur Charakterisierung der Modellpatientinnen aus klinischer Sicht relevantesten Variablen ausgewählt. Anhand der deskriptiv ausgewerteten Daten wurden anschließend Standardwerte für die einzelnen Variablen festgelegt, um je eine „Standardpatientin“ pro Operationsgruppe zu modellieren. Die Standardpatientinnen für die drei Subgruppen wurden entsprechend der Ergebnisse aus der deskriptiven Analyse der Stichprobencharakteristika wie in Tabelle 18 abgebildet definiert.

Tabelle 18: Standardpatientinnen pro OP-Gruppe zum Vergleich vorhergesagter PRO-Verläufe

Die Patientin untersteht folgenden Einflüssen:	Standard-BEOP-Patientin	Standard-MSR-Patientin	Standard-M-Patientin	Zeitpunkt im Abstand zur Referenzoperation ab dem die Patientin dem Einfluss untersteht
BEOP	ja	nein	nein	0
MSR	nein	ja	nein	0
M	nein	nein	ja	0
Reoperation (invasivere)	nein	nein	nein	84 Tage = 3 Monate
Reoperation (andere)	nein	nein	nein	30 Tage = 1 Monat
Chemotherapie	nein	ja	nein	-150 Tage = -5 Monate
Radiotherapie	ja	nein	ja	42 Tage = 1,5 Monate
Antihormonelle Therapie	ja	ja	ja	70 Tage = 2,5 Monate
Zielgerichtete Therapie	nein	nein	nein	0
Alter (in Jahren)	54,9	47,1	65,2	0
Rauchen	nein	nein	nein	0
Body Mass Index (in kg/m ²)	24	23	25,5	0
Komorbiditäten	nein	ja	ja	0
Depression	nein	nein	nein	0
Beziehungsstatus	verheiratet/ Lebens- gemeinschaft	verheiratet/ Lebens- gemeinschaft	verheiratet/ Lebens- gemeinschaft	0
Bildungsniveau	hoch	hoch	hoch	0

BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust; M: Mastektomie ohne Rekonstruktion

3. Ergebnisse

3.1. Stichprobencharakteristika

3.1.1. Anamnestische Angaben

Tabelle 19 sind die anamnestischen Charakteristika der Kohorte zu entnehmen. Bis auf das Alter zur ersten Operation und den Menopausenstatus unterschieden sich die drei Operationsgruppen demnach nicht signifikant. Während Patientinnen, die sich einer Mastektomie unterzogen, im Mittel 65,2 Jahre (SD 12,0) alt waren, wiesen brusterhaltend operierte Patientinnen im Mittel ein Alter von 54,9 Jahren (SD 11,1) auf. Sofort rekonstruktiv operierte Patientinnen waren mit einem mittleren Alter von 47,1 Jahren (SD 10,9) durchschnittlich am jüngsten ($p < 0,001$). Während 17/23 mastektomierte Patientinnen (73,9 %) und 118/199 brusterhaltend operierte Patientinnen (59,3 %) überwiegend postmenopausal waren, waren sofort rekonstruktiv operierte Patientinnen nur zu 38,0 % (30/79) postmenopausal ($p = 0,001$).

Im BMI, höchsten Schulabschluss, Beziehungsstatus, Nikotin- und Alkoholkonsum, in dem Vorhandensein von Komorbiditäten und bezüglich regelmäßiger Medikamenteneinnahme unterschieden sich die Gruppen ein wenig, aber nicht signifikant.

Tabelle 19: Anamnestische Angaben

Variable	Ausprägung	Total n=325	Brusterhaltende Operation n=212 (65,2 %)	Mastektomie mit Sofort- rekonstruktion n=86 (26,5 %)	Mastektomie ohne Rekonstruktion n=27 (8,3 %)	p-Wert
Alter zur Referenz-operation in Jahren*	Mittelwert (SD)	53,7 (12,1)	54,9 _a (11,1)	47,1 _b (10,9)	65,2 _c (12,0)	<0,001*
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Alter zur Referenz-operation in Gruppen*	≤ 30	7	3 _a (1,4 %)	4 _a (4,7 %)	0 _a (0 %)	<0,001 ◊ 8 Zellen (38,1 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05. Aufgrund technischer Probleme bei der Berechnung des exakten Fisher-Tests wurde auf den Chi²-Test zurückgegriffen.
	31-40	37	18 _a (8,5 %)	19 _b (22,1 %)	0 _a (0 %)	
	41-50	98	59 _a (27,8 %)	35 _b (40,7 %)	4 _a (14,8 %)	
	51-60	87	66 _a (31,1 %)	18 _{a, b} (20,9 %)	3 _b (11,1 %)	
	61-70	63	47 _a (22,2 %)	7 _b (8,1 %)	9 _a (33,3 %)	
	71-80	32	19 _a (9,0 %)	3 _a (3,5 %)	10 _b (37 %)	
	> 80	1	0 _a (0 %)	0 _{a, b} (0 %)	1 _b (3,7 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Body Mass Index in kg/m ^{2*}	Median (IQA)	24,0 (5,6)	24,2 (5,9)	22,9 (5,3)	25,5 (6,1)	0,118 [◊]
	gültige Anzahl	301 (92,6 %)	199	79	23	
Body Mass Index in kg/m ² in Gruppen*	< 18,5 kg/m ²	10	6 (3,0 %)	3 (3,8 %)	1 (4,3 %)	0,397* 3 Zellen (25,0 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	18,5-24,9 kg/m ²	174	113 (56,8 %)	51 (64,6 %)	10 (43,5 %)	
	25-29,9 kg/m ²	84	58 (29,1 %)	16 (20,3 %)	10 (43,5 %)	
	≥ 30 kg/m ²	33	22 (11,1 %)	9 (11,4 %)	2 (8,7 %)	
	gültige Anzahl	301 (92,6 %)	199	79	23	

Variable	Ausprägung	Total n=325	Brusterhaltende Operation n=212 (65,2 %)	Mastektomie mit Sofort- rekonstruktion n=86 (26,5 %)	Mastektomie ohne Rekonstruktion n=27 (8,3 %)	p-Wert
Schulabschluss*	keiner (kein Abschluss/ Grundschulabschluss)	4	3 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (4,3 %)	0,624* 5 Zellen (41,7 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	niedrig (Sonderschul-/ Hauptschul-/ Volksschulabschluss)	14	10 (5,1 %)	3 (3,8 %)	1 (4,3 %)	
	mittel (Realabschluss/ Mittlere Reife/ Polytechnische Fachschule)	66	45 (23,0 %)	15 (19,0 %)	6 (26,1 %)	
	hoch (Fachabitur/Abitur/ Fachhochschul- abschluss/ Hochschulabschluss)	214	138 (70,4 %)	61 (77,2 %)	15 (65,2 %)	
	gültige Anzahl	298 (91,7 %)	196	79	23	
Beziehungs- status*	keine Beziehung	34	23 (13,1 %)	9 (12,9 %)	2 (9,5 %)	0,731* 5 Zellen (41,7 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	verheiratet/ Lebens- gemeinschaft	203	131 (74,4 %)	56 (80 %)	16 (76,2 %)	
	geschieden/getrennt	19	14 (8,0 %)	4 (5,7 %)	1 (4,8 %)	
	verwitwet	11	8 (4,5 %)	1 (1,4 %)	2 (9,5 %)	
	gültige Anzahl	267 (82,2 %)	176	70	21	
Rauchverhalten*	Nichtraucherin	227	151 (75,9 %)	59 (74,7 %)	17 (73,9 %)	0,237* 2 Zellen (22,2 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	Raucherin	39	30 (15,1 %)	7 (8,9 %)	2 (8,7 %)	
	ehem. Raucherin	35	18 (9,0 %)	13 (16,5 %)	4 (17,4 %)	
	gültige Anzahl	301 (92,6 %)	199	79	23	
	Alkoholkonsum*	kein	79	52 (26,1 %)	21 (26,6 %)	
gelegentlich	174	112 (56,3 %)	48 (60,8 %)	14 (60,9 %)		
wöchentlich	38	27 (13,6 %)	9 (11,4 %)	2 (8,7 %)		
täglich	10	8 (4 %)	1 (1,3 %)	1 (4,3 %)		
gültige Anzahl	301 (92,6 %)	199	79	23		
Komorbiditäten*	keine	154	106 (53,3 %)	38 (48,1 %)	10 (43,5 %)	0,551 [◇]
	≥1	147	93 (46,7 %)	41 (51,9 %)	13 (56,5 %)	
	gültige Anzahl	301 (92,6 %)	199	79	23	
Depression als Komorbidität*	nein/keine Angabe	305	197 (92,9 %)	82 (95,3 %)	26 (96,3 %)	0,629 [◇]
	ja	20	15 (7,1 %)	4 (4,7 %)	1 (3,7 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
regelmäßige Medikamenten- einnahme*	nein	137	94 (47,2 %)	36 (45,6 %)	7 (30,4 %)	0,309 [◇]
	ja	164	105 (52,8 %)	43 (54,4 %)	16 (69,6 %)	
	gültige Anzahl	301 (92,6 %)	199	79	23	
Menopausen- status*	postmenopausal	165	118 _a (59,3 %)	30 _b (38,0 %)	17 _a (73,9 %)	0,001 [◇]
	prämenopausal	136	81 _a (40,7 %)	49 _b (62,0 %)	6 _a (26,1 %)	
	gültige Anzahl	301 (92,6 %)	199	79	23	
◆ Tukey-HSD ◇ Chi ² -Homogenitätstest (asymptotische Signifikanz (zweiseitig)) → Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile ◇ Kruskal-Wallis * exakter Test nach Fisher, da ≥20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit < 0,05 haben → Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile			* Angaben aus „Aufnahmebefragung“ tiefgestellte Buchstaben: Ergebnis des z-Tests für Spaltenanteile; geben eine Teilmenge der Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem 0,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden. IQA: Interquartilsabstand; SD: Standarddeviation hellgelb hinterlegt: p < 0,05			

3.1.2. Tumoreigenschaften

Tabelle 20 bildet die Verteilung der Tumoreigenschaften der Stichprobe ab. Fast alle brusterhaltend operierten Patientinnen (194/212; 91,5 %) ließen sich wegen eines erstmalig aufgefallenen Mammakarzinoms behandeln, von den Patientinnen, die nach Mastektomie eine Sofortrekonstruktion der Brust erhielten, waren es nur 82,6 % (71/86). Die rein mastektomierten Patientinnen stellten sich sogar nur zu 59,3 % (16/27) wegen einer Ersterkrankung und folglich zu 40,7 % (11/27) mit einem Lokalrezidiv oder Rezidiv mit Fernmetastasierung bzw. einem neuen ipsi- oder kontralateralen Mammakarzinom vor. Vorherrschendes Grading des NST-Tumoranteils war in allen drei Therapiegruppen G2, gefolgt von G3 und schließlich G1. Nichtsdestotrotz waren die Verhältnisse in den drei Therapiegruppen signifikant unterschiedlich: Während 111/175 brusterhaltend operierte (63,4 %) und 16/21 mastektomierte Patientinnen (76,2 %) einen G2-Tumor aufwiesen, zeigte sich dies in der Gruppe der Patientinnen mit Sofortrekonstruktion nach Mastektomie nur zu 47,3 % (35/74), wobei hier bei 41,9 % (31/74) der Betroffenen ein G3-Tumor diagnostiziert wurde.

Das Verhältnis Östrogenrezeptor positiver Tumoren in der Gruppe der brusterhaltend operierten und rein mastektomierten Patientinnen war gleich (82,6 % Östrogenrezeptor positiv (BEOP 166/201; M 19/23), 17,4 % Östrogenrezeptor negativ (BEOP 35/201; M 4/23)). Die MSR-Patientinnen unterschieden sich hingegen signifikant, da nur 63,7 % (51/80) der Betroffenen einen Östrogenrezeptor positiven Befund aufwiesen, während 36,3 % (29/80) der Tumoren als Östrogenrezeptor negativ befundet wurden.

Auch in der postoperativen pathologischen Befundung des Operationspräparats im Hinblick auf die Größe und die Infiltration des Tumors unterschieden sich die drei Therapiegruppen signifikant: Patientinnen der BEOP-Gruppen wiesen vornehmlich einen pT1- (97/212; 45,8 %) oder pT2-Status (50/212; 23,6 %) auf, während die Tumoren der Patientinnen mit einer Sofortrekonstruktion nach Mastektomie etwas seltener als pT1 (33/84; 39,3 %) und häufiger als pT0 (21/84; 25 %) klassifiziert wurden. Mastektomierte Frauen ohne Sofortrekonstruktion der Brust jedoch hatten mehrheitlich einen pT2- (10/27; 37 %) oder pT3-Status (7/27; 25,9 %).

Alle drei Therapiegruppen hatten laut der postoperativen Befunde am häufigsten einen pN0-Status, d.h. keinen Befall der axillären Lymphknoten. Trotzdem gab es signifikante Unterschiede zwischen der prozentualen Gewichtung der pN-Stadien in den Gruppen: Während in der Gruppe der brusterhaltend und sofort rekonstruktiv operierten Patientinnen pN0, pN1 und pN2 in einem Verhältnis von 73,1 %/12,7 %/3,8 % bzw. 63,1 %/20,2 %/4,8 % auftraten, hatten mastektomierte Frauen ohne Sofortrekonstruktion nur in 44,4 % (12/27) der Fälle einen pN0-Befund, dafür aber zu jeweils 18,5 % (5/27) einen ausgeprägteren Lymphknotenbefall in Form eines pN1- oder pN2-Status. Der pN3-Status kam insgesamt nur in der Gruppe der rein mastektomierten Patientinnen vor.

Tabelle 20: Tumoreigenschaften

Variable	Ausprägung	Total n=325	Brusterhaltende Operation n=212 (65,2 %)	Mastektomie mit Sofort- rekonstruktion n=86 (26,5 %)	Mastektomie ohne Rekonstruktion n=27 (8,3 %)	p-Wert
Erst-/Zweit- erkrankung**	Ersterkrankung (Primärtumor)	281	194 _a (91,5 %)	71 _b (82,6 %)	16 _c (59,3 %)	<0,001 [◇]
	Zweiterkrankung (Lokalrezidiv/ Rezidiv mit Fernmetastasie- rung/ neu ipsilateral/ kontralateral)	44	18 _a (8,5 %)	15 _b (17,4 %)	11 _c (40,7 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Lateralität**	monolateral	301	199 (93,9 %)	80 (93,0 %)	22 (81,5 %)	0,067 [◇]
	bilateral	24	13 (6,1 %)	6 (7,0 %)	5 (18,5 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Histologischer Typ (nach invasivstem Tumoranteil)***	DCIS	33	23 (11,0 %)	8 (9,4 %)	2 (7,4 %)	0,633* 3 Zellen (25,0 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	Invasiv-duktales Karzinom	226	142 (67,6 %)	66 (77,6 %)	18 (66,7 %)	
	Invasiv-lobuläres Karzinom	39	28 (13,3 %)	7 (8,2 %)	4 (14,8 %)	
	Anderer	24	17 (8,1 %)	4 (4,7 %)	3 (11,1 %)	
gültige Anzahl	322 (99,1 %)	210	85	27		
Tumorentität und Grading bei Erstdiagnose (des invasivsten Tumoranteils)**	DCIS G1	6	4 (16,7 %)	2 (28,6 %)	0 (0 %)	0,910* 7 Zellen (77,8 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	G2	12	9 (37,5 %)	2 (28,6 %)	1 (50,0 %)	
	G3	15	11 (45,8 %)	3 (42,9 %)	1 (50,0 %)	
	gültige Anzahl	33 (10,2 %)	24	7	2	
	invasiv G1	35	26 _a (14,9 %)	8 _a (10,8 %)	1 _a (4,8 %)	0,009 [◇]
	G2	162	111 _a (63,4 %)	35 _b (47,3 %)	16 _a (76,2 %)	
G3	73	38 _a (21,7 %)	31 _b (41,9 %)	4 _{a, b} (19 %)		
gültige Anzahl	270 (83,1 %)	175	74	21		
Östrogen- rezeptor- status**	negativ	68	35 _a (17,4 %)	29 _b (36,3 %)	4 _{a, b} (17,4 %)	0,002 [◇]
	positiv	236	166 _a (82,6 %)	51 _b (63,7 %)	19 _{a, b} (82,6 %)	
	gültige Anzahl	304 (93,5 %)	201	80	23	
Progesteron- rezeptor- status**	negativ	104	61 (30,3 %)	34 (42,5 %)	9 (39,1 %)	0,134 [◇]
	positiv	200	140 (69,7 %)	46 (57,5 %)	14 (60,9 %)	
	gültige Anzahl	304 (93,5 %)	201	80	23	
HER-Rezeptor- Status**	negativ	225	150 (83,3 %)	59 (78,7 %)	16 (69,6 %)	0,087* 2 Zellen (22,2 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	positiv	33	19 (10,6 %)	12 (16,0 %)	2 (8,7 %)	
	mehrdeutig	20	11 (6,1 %)	4 (5,3 %)	5 (21,7 %)	
	gültige Anzahl	278 (85,5 %)	180	75	23	
pT (inkl. rpT und ypT)***	pTx	6	4 _a (1,9 %)	1 _a (1,2 %)	1 _a (3,7 %)	<0,001 [◇] 6 Zellen (33,3 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05. Aufgrund technischer Probleme bei der Berechnung des exakten Fisher-Tests wurde auf den Chi ² -Test zurückgegriffen.
	pT0 / ypT0	49	25 _a (11,8 %)	21 _b (25 %)	3 _{a, b} (11,1 %)	
	pTis / ypTis	38	27 _a (12,7 %)	9 _a (10,7 %)	2 _a (7,4 %)	
	pT1 / ypT1	134	97 _a (45,8 %)	33 _a (39,3 %)	4 _b (14,8 %)	
	pT2 / ypT2	75	50 _{a, b} (23,6 %)	15 _b (17,9 %)	10 _a (37 %)	
	pT3 / ypT3	2	9 _a (4,2 %)	5 _a (6 %)	7 _b (25,9 %)	
	gültige Anzahl	323 (99,4 %)	212	84	27	
pN (inkl. rpN und ypT)***	pNx / rpNx / ypNx	36	22 _a (10,4 %)	10 _a (11,9 %)	4 _a (14,8 %)	0,006* 7 Zellen (46,7 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	pN0 / rpN0 / ypN0	220	155 _a (73,1 %)	53 _{a, b} (63,1 %)	12 _b (44,4 %)	
	pN1 / rpN1 / ypN1	49	27 _a (12,7 %)	17 _a (20,2 %)	5 _a (18,5 %)	
	pN2 / rpN2 / ypN2	17	8 _a (3,8 %)	4 _a (4,8 %)	5 _b (18,5 %)	
	pN3 / rpN3 / ypN3	1	0 _a (0 %)	0 _{a, b} (0 %)	1 _b (3,7 %)	
	gültige Anzahl	323 (99,4 %)	212	84	27	
cM**	Mx	126	89 (42,0 %)	28 (32,6 %)	9 (33,3 %)	0,267 [◇]
	M0	199	123 (58,0 %)	58 (67,4 %)	18 (66,7 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	

<p>◇ Chi²-Homogenitätstest (asymptotische Signifikanz (zweiseitig)) → Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile</p> <p>✦ exakter Test nach Fisher, da ≥20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit < 0,05 haben → Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile</p>	<p>** Angaben aus „ärztlichem Erstbefund“ *** Angaben aus „post-operativem Pathologiebefund“</p> <p>tiefgestellte Buchstaben: Ergebnis des z-Tests für Spaltenanteile; geben eine Teilmenge der Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem 0,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.</p> <p>hellgelb hinterlegt: p < 0,05</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.1.3. Therapien

Details zu den erfolgten Therapien der Stichprobe sind Tabelle 21 zu entnehmen. 65,2 % (212/325) der Patientinnen konnte eine BEOP als Referenzoperation zugeordnet werden, 26,5 % (86/325) eine MSR und 8,3 % (27/325) eine Mastektomie ohne Rekonstruktion der Brust.

Im Gegensatz zu den rein mastektomierten Patientinnen, bei denen die Ränder des OP-Präparats in 100,0 % der Fälle tumorfrei (R0) waren, war dies bei Patientinnen der BEOP- und MSR-Gruppe nach der Referenzoperation nur zu 77,0 % (161/209) bzw. 85,2 % (69/81) der Fall, woraus sich signifikante Gruppenunterschiede ergeben.

Ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen gab es bezüglich durchgeführter Reoperationen: Während rein mastektomierte Patientinnen zu 88,9 % (24/27) nur einmalig operiert wurden, waren es nur 71,2 % (151/212) der brusterhaltend und 61,6 % (53/86) der sofort rekonstruierten Patientinnen. Neun Patientinnen, die in der deskriptiven Auswertung der MSR-Gruppe zugeordnet wurden und vier Patientinnen, die der M-Gruppe zugeordnet wurden, hatten kurz zuvor eine weniger invasive Operation.

Auch bezüglich der invasivsten axillären OP unterschieden sich die Gruppen signifikant, da BEOP- und MSR-Patientinnen mehrheitlich nur eine Sentinel-Node-Biopsie erhielten (71,7 % (152/212) bzw. 64,0 % (55/86)), rein mastektomierte Patientinnen jedoch zu 51,9 % (14/27) die Durchführung der eine axilläre Dissektion (invasivste Form der axillären OP) benötigten. Das Verhältnis von Patientinnen, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie durchlaufen hatten, war in der Gruppe brusterhaltend operierter und rein mastektomierter Patientinnen sehr ähnlich (BEOP 36,8 % (78/212), M 40,7 % (11/27)), wohingegen das Verhältnis in der Gruppe der sofort rekonstruktiv operierten Patientinnen sich genau entgegengesetzt zeigte (hier erhielten 62,8 % (54/86) der Patientinnen eine (neo-)adjuvante Chemotherapie). Leitliniengerecht unterzogen sich 82,5 % (175/212) der brusterhaltend operierten Patientinnen postoperativ einer Strahlentherapie, sofort nach Mastektomie rekonstruierte Patientinnen erhielten diese hingegen nur in 23,3 % (20/86) der Fälle und rein mastektomierte Patientinnen in einem etwa 50 zu 50-Verhältnis (ja: 48,1 % vs. nein: 51,9 %). Bezogen auf die Anwendung einer zielgerichteten oder antihormonellen Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen. Zwar nicht signifikant, aber dennoch erwähnenswert sei, dass im Therapieverlauf 15 Patientinnen der BEOP-Gruppe und vier Patientinnen der MSR-Gruppe wegen einer invasiveren Operation in

einer anderen Gruppe hätten weiter betrachtet werden müssen. Diese Patientinnen wurden der besseren Auswertbarkeit halber deshalb in der deskriptiven Statistik nur bis zum Zeitpunkt der invasiveren Operation berücksichtigt.

Tabelle 21: Therapien

Variable	Ausprägung	Total n=325	Brusterhaltende Operation n=212 (65,2 %)	Mastektomie mit Sofort- rekonstruktion n=86 (26,5 %)	Mastektomie ohne Rekonstruktion n=27 (8,3 %)	p-Wert
R-Status nach Referenz- operation***	R0	257	161 _a (77,0 %)	69 _a (85,2 %)	27 _b (100 %)	0,009 ◊
	R1	60	48 _a (23,0 %)	12 _a (14,8 %)	0 _b (0 %)	
	gültige Anzahl	317 (97,5 %)	209	81	27	
Reoperationen****	0	228	151 _{a,b} (71,2 %)	53 _b (61,6 %)	24 _a (88,9 %)	0,022 ◊
	≥1	97	61 _{a,b} (28,8 %)	33 _b (38,4 %)	3 _a (11,1 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Gruppenswitch (wegen invasiverer Operation) vor erster Follow-Up Beantwortung****	nein	312	212 _a (100 %)	77 _b (89,5 %)	23 _b (85,2 %)	<0,001 * 2 Zellen (33,3 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	ja	13	0 _a (0 %)	9 _b (10,5 %)	4 _b (14,8 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Gruppenswitch (wegen invasiverer Operation) im Verlauf****	nein	306	197 (92,9 %)	82 (95,3 %)	27 (100 %)	0,298◊
	ja	19	15 (7,1 %)	4 (4,7 %)	0 (0 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
invasivste axilläre Operation****	Sentinel-Node-Biopsie	215	152 _a (71,7 %)	55 _a (64 %)	8 _b (29,6 %)	<0,001 * 5 Zellen (41,7 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	Axilläre Stichprobe	4	2 _a (0,9 %)	1 _a (1,2 %)	1 _a (3,7 %)	
	Axilläre Dissektion	56	24 _a (11,3 %)	18 _b (20,9 %)	14 _c (51,9 %)	
	keine axilläre OP	50	34 _a (16,0 %)	12 _a (14,0 %)	4 _a (14,8 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Chemotherapie****	ja	143	78 _a (36,8 %)	54 _b (62,8 %)	11 _a (40,7 %)	<0,001 ◊
	<i>nur neoadjuvant</i>	80	43 (55,1 %)	32 (59,3 %)	5 (45,5 %)	
	<i>nur adjuvant</i>	54	30 (38,5 %)	19 (35,2 %)	5 (45,5 %)	
	<i>neoadjuvant und adjuvant</i>	9	5 (6,4 %)	3 (5,6 %)	1 (9,1 %)	
	nein	182	134 _a (63,2 %)	32 _b (37,2 %)	16 _a (59,3 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
zielgerichtete Therapie****	ja	42	22 (10,4 %)	17 (19,8 %)	3 (11,1 %)	0,087◊
	<i>nur neoadjuvant</i>	6	2 (9,1 %)	4 (23,5 %)	0 (0 %)	
	<i>nur adjuvant</i>	11	5 (22,7 %)	6 (35,3 %)	0 (0 %)	
	<i>neoadjuvant und adjuvant</i>	25	15 (68,2 %)	7 (41,2 %)	3 (100 %)	
	nein	283	190 (89,6 %)	69 (80,2 %)	24 (88,9 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
Strahlentherapie****	ja	208	175 _a (82,5 %)	20 _b (23,3 %)	13 _c (48,1 %)	<0,001 ◊
	nein	117	37 _a (17,5 %)	66 _b (76,7 %)	14 _c (51,9 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	
antihormonelle Therapie****	ja	195	127 (59,9 %)	53 (61,6 %)	15 (55,6 %)	0,853◊
	<i>nur neoadjuvant</i>	7	6 (4,7 %)	1 (1,9 %)	0 (0 %)	
	<i>nur adjuvant</i>	167	109 (85,8 %)	44 (83 %)	14 (93,3 %)	
	<i>neoadjuvant und adjuvant</i>	21	12 (9,4 %)	8 (15,1 %)	1 (6,7 %)	
	nein	130	85 (40,1 %)	33 (38,4 %)	12 (44,4 %)	
	gültige Anzahl	325	212	86	27	

◊ Chi²-Homogenitätstest (asymptotische Signifikanz (zweiseitig))
→ Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile

* exakter Test nach Fisher, da ≥20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit < 0,05 haben
→ Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile

*** Angaben aus „post-operativem Pathologiebefund“
**** Angaben aus „Therapieformularen“

tiefgestellte Buchstaben: Ergebnis des z-Tests für Spaltenanteile; geben eine Teilmenge der Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem 0,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

hellgelb hinterlegt: p < 0,05

3.1.4. Befragungen

Bezüglich der Befragungszeitpunkte (Tabelle 22) unterschieden sich die Gruppen nur zu den Zeitpunkten T1 und T8 signifikant. Unmittelbar postoperativ (T1) antworteten 52,8 % (112/212) der brusterhaltend Operierten, während dies nur 18,6 % (16/86) der Patientinnen mit Sofortrekonstruktion der Brust nach Mastektomie bzw. 14,8 % (4/27) der rein mastektomierten Patientinnen taten. Zum Zeitpunkt T8 hingegen unterschied sich die Rücklafrate signifikant zwischen der BEOP-Gruppe (69/212; 32,5 %) und der MSR-Gruppe (40/86; 46,5 %).

Tabelle 22: Befragungen

Variable	Ausprägung	Total n=325	Brusterhaltende Operation n=212 (65,2 %)	Mastektomie mit Sofort- rekonstruktion n=86 (26,5 %)	Mastektomie ohne Rekonstruktion n=27 (8,3 %)	p-Wert	
Aufnahme- befragung	vorliegend	301 (92,6 %)	199 (93,9 %)	79 (91,9 %)	23 (85,2 %)	0,254 [◇]	
Rücklafrate nach operativer Referenztherapie (exemplarisch für EORTC QLQ- C30)	T0 (präoperativ)	217 (66,8 %)	138 (65,1 %)	61 (70,9 %)	18 (66,7 %)	0,625 [◇]	
	T1 (1 M)	132 (40,6 %)	112 _a (52,8 %)	16 _b (18,6 %)	4 _b (14,8 %)	<0,001 [◇]	
	T2 (1.5 M)	208 (64,0 %)	138 (65,1 %)	52 (60,5 %)	18 (66,7 %)	0,719 [◇]	
	T3 (3 M)	209 (64,3 %)	131 (61,8 %)	60 (69,8 %)	18 (66,7 %)	0,413 [◇]	
	T4 (6 M)	229 (70,5 %)	142 (67,0 %)	65 (75,6 %)	22 (81,5 %)	0,143 [◇]	
	T5 (9 M)	186 (57,2 %)	122 (57,5 %)	46 (53,5 %)	18 (66,7 %)	0,476 [◇]	
	T6 (12 M)	169 (52,0 %)	105 (49,5 %)	49 (57,0 %)	15 (55,6 %)	0,470 [◇]	
	T7 (15 M)	19 (5,8 %)	16 (7,5 %)	3 (3,5 %)	0 (0 %)	0,160 [◇]	
	T8 (18 M)	116 (35,7 %)	69 _a (32,5 %)	40 _b (46,5 %)	7 _{a, b} (25,9 %)	0,040 [◇]	
	T9 (21 M)	6 (1,8 %)	6 (2,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,298 [*] 3 Zellen (50,0 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05	
	T10 (24 M)	81 (24,9 %)	54 (25,5 %)	22 (25,6 %)	5 (18,5 %)	0,724 [◇]	
T11 (>25,3 M)	18 (5,5 %)	14 (6,6 %)	4 (4,7 %)	0 (0 %)	0,428 [*] 2 Zellen (33,3 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05		
durchschnittliche Folgebefragungs- dauer in Tagen	Median (IQA) gültige Anzahl	370 (526,0) 325	369,5 (540,0) 212	505 (521,3) 86	366 (376,0) 27	0,416 [◇]	
Leichtigkeit beim Ausfüllen des Fragebogens*	mühe-los	1	117 (39,4 %)	79 (40,1 %)	25 (32,5 %)	13 (56,5 %)	0,366 [*] 8 Zellen (44,4 %) mit erwarteter Häufigkeit < 0,05
	2	100 (33,7 %)	69 (35,0 %)	28 (36,4 %)	3 (13,0 %)		
	3	52 (17,5 %)	32 (16,2 %)	15 (19,5 %)	5 (21,7 %)		
	4	22 (7,4 %)	12 (6,1 %)	8 (10,4 %)	2 (8,7 %)		
	5	3 (1 %)	2 (1 %)	1 (1,3 %)	0 (0 %)		
	mit großen Schwierig- keiten	6	3 (1 %)	3 (1,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
	gültige Anzahl	297 (91,4 %)	197 (100 %)	77 (100 %)	23 (100 %)		
Fragebogen in Papierform bevorzugt?*	nein	245	160 (81,2 %)	66 (85,7 %)	19 (82,6 %)	0,679 [◇]	
	ja	52	37 (18,8 %)	11 (14,3 %)	4 (17,4 %)		
	gültige Anzahl	297 (91,4 %)	197 (100 %)	77 (100 %)	23 (100 %)		
[◇] Chi ² -Homogenitätstest (asymptotische Signifikanz (zweiseitig)) → Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile [◇] Kruskal-Wallis [*] exakter Test nach Fisher, da ≥20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit < 0,05 haben → Bei p-Werten < 0,05 anschließende Durchführung des z-Tests für Spaltenanteile			[*] Angaben aus „Aufnahmebefragung“ tiefgestellte Buchstaben: Ergebnis des z-Tests für Spaltenanteile; geben eine Teilmenge der Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem 0,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden. IQA: Interquartilsabstand hellgelb hinterlegt: p < 0,05				

3.1.5. Kernaussagen auf einen Blick –

Untersuchung der Therapiegruppen auf Homogenität

Kernaussagen auf einen Blick

- MSR-Patientinnen
 - am jüngsten (Mittelwert 41,1 Jahre (SD 10,9))
 - prozentual eher prämenopausal (62,0 %) (im Gegensatz zu sonst vor allem postmenopausalen Frauen in der BEOP- (59,3 %) und M-Gruppe (73,9 %))
 - 41,9 % der Patientinnen mit schlecht-differenziertem Tumortyp (G3) (in den anderen Gruppen war das vorherrschende Grading mehrheitlich G2 (BEOP: 63,1 %, M: 76,2 %))
 - 25,0 % der Patientinnen hatten pT0-Status (inkl. ypT0) (wahrscheinlich wegen großer Zahl neoadjuvanter Chemotherapien (s.u.))
 - überwiegend pN0 (63,1 %) und SNB (64,0 %), dennoch mehr pN1 (20,2 %) als bei BEOP (12,7 %)
 - 60 % der MSR-Patientinnen hatten Chemotherapie (Verhältnis bei M- und BEOP-Gruppe diametral entgegengesetzt)
 - häufig ≥ 1 Reoperation (38,4 %)

- M-Patientinnen
 - am ältesten (Mittelwert 65,2 Jahre (SD (12,0)))
 - fast in der Hälfte der Fälle handelte es sich um eine Zweiterkrankung (40,7 %)
 - OP-Präparate von mastektomierten Patientinnen hatten die größte Ausdehnung und Infiltrationstiefe,
 - nur 44,4 % pN0, ansonsten pN1 (18,5 %) oder 2 (18,5 %) und nur in dieser Gruppe pN3 (3,7 %)
 - Axilläre Dissektion bei 51,9 % (bei BEOP und MSR vor allem Sentinel-Node-Biopsie (BEOP 71,7 %; MSR 64,0 %))
 - alle R0 (BEOP und MSR nur zu ca. 80 %)

- BEOP-Patientinnen
 - Lymphknotenbefall mehrheitlich pN0 (73,1 %)
 - geringste Ausdehnung und Infiltrationstiefe
 - 82,5 % unterzogen sich einer Strahlentherapie (MSR-Patientinnen nur in 23,3 % der Fälle, M-Patientinnen in einem ca. 50/50-Verhältnis (ja: 48,1 % vs. nein: 51,9 %))

Abbildung 10: Kernaussagen auf einen Blick – Untersuchung der Therapiegruppen auf Homogenität

3.2. Lebensqualität im Verlauf – deskriptiv

Die rein deskriptive Auswertung der verschiedenen Parameter der Lebensqualität soll ausschließlich einer Orientierung dienen und einen Eindruck vermitteln, wie sich die Gruppen eingeteilt nach initialer bzw. Referenzoperation (s. Kapitel 2.5.1. „Subgruppeneinteilung“) im zeitlichen Verlauf in der Realität verhielten. Ungeachtet bleiben an dieser Stelle sowohl mögliche therapieabhängige, dynamische Einflussfaktoren wie beispielsweise adjuvante Therapien oder Reoperationen als auch mögliche patientinnenabhängige, statische Confounder wie beispielsweise Altersunterschiede zwischen den Gruppen. Diese finden erst im Kapitel 3.3. „Lebensqualität im Verlauf – modelliert“ Beachtung.

Zum Studium dieses Kapitels sei außerdem zu erwähnen, dass die nachträglich definierten zusätzlichen Befragungszeitpunkte T7 (15 Monate), T9 (21 Monate) und T11 (>25 Monate) zwar in den Grafiken abgebildet, in der Auswertung jedoch nicht berücksichtigt werden, da zu diesen Zeitpunkten im Verhältnis zu der Teilnehmerinnenzahl pro Gruppe nur sehr wenig oder gar keine Fragebogen beantwortet wurden. Die nachträglich definierten zusätzlichen Befragungszeitpunkte dienen letztlich nur der Absicherung, alle Befragungen berücksichtigt zu haben. Ausgewertet werden diese ausschließlich im Modell, da in diesem nicht von festen Zeitpunkten ausgegangen wird, sondern die Patientinnen kontinuierlich wochenweise betrachtet werden. In der folgenden, rein deskriptiven Auswertung wird auf die Analyse dieser Befragungen aus Gründen der mangelnden Repräsentativität verzichtet.

3.2.1. Zusammenhang zwischen operativer Therapie und körperlicher Funktionalität

Der Verlauf des „**Physical Functioning**“-Scores (PF2-Score) ist in Abbildung 11 dargestellt. Rein mastektomierte Patientinnen zeigten bereits präoperativ mit einem niedrigeren PF2-Median-Score einen kleinen klinischen Unterschied im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen und im Verlauf zu fast allen weiteren Befragungszeitpunkten einen klinisch moderaten Unterschied durch einen um 10 bis 13 Punkte niedrigeren PF2-Median-Score.

Brusterhaltend und sofort rekonstruktiv operierte Patientinnen starteten gleichermaßen mit höheren präoperativen PF2-Scores. Postoperativ fiel der Median-Score der rein mastektomierten und sofort rekonstruktiv operierten Patientinnen auf den gleichen absoluten Wert, durch die unterschiedlichen präoperativen Ausgangswerte jedoch ist der Verlust an körperlicher Funktionalität für die Patientinnen mit Sofortrekonstruktion der Brust nach Mastektomie im Vergleich am größten (-23,33) und entsprechend den Interpretations-Guidelines von Cocks et al. (184) als großer klinischer Unterschied einzuordnen. Im zeitlichen Verlauf fiel der PF2-Median Score der rein mastektomierten Patientinnen im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen zum nächsten Befragungszeitpunkt 1,5 Monate postoperativ (T2) nochmals um 4 Punkte, ihren Baselinewert (T0) erreichten sie im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen allerdings am schnellsten (nach 9 Monaten (T5), gefolgt von den MSR-Patientinnen, die ihren Baselinewert nach 18 Monaten (T8) erreichten.

Brusterhaltend operierte Patientinnen hatten postoperativ nur einen klinisch moderaten Einbruch des PF2-Median-Scores und hielten sich im zeitlichen Verlauf eher konstant, weshalb der präoperative Score erst nach 24 Monaten (T10) wieder erreicht wurde.

Die Auswertung des PROMIS-29 „**Körperliche Funktionsfähigkeit**“-Scores ergab sehr ähnliche Ergebnisse. Diese sind in Abbildung 12 dargestellt. Unterschiede zeigten sich u.a. darin, dass brusterhaltend operierte Frauen präoperativ den eindeutig höchsten Median Score von 56,9 (IQA 8,9) Punkten erreichten und MSR-Patientinnen mit einem Score von 52,5 (IQA 11,6) Punkten folgten. Rein mastektomierte Patientinnen wiesen präoperativ ebenfalls den geringsten Median-Score (45,3; IQA 9,9) auf.

Im Vergleich der Fragebogen war auffällig, dass die Veränderungen des Median-Scores der rein mastektomierten Patientinnen nur minimal war, während die Differenzen im EORTC QLQ-C30 eindeutiger erschienen.

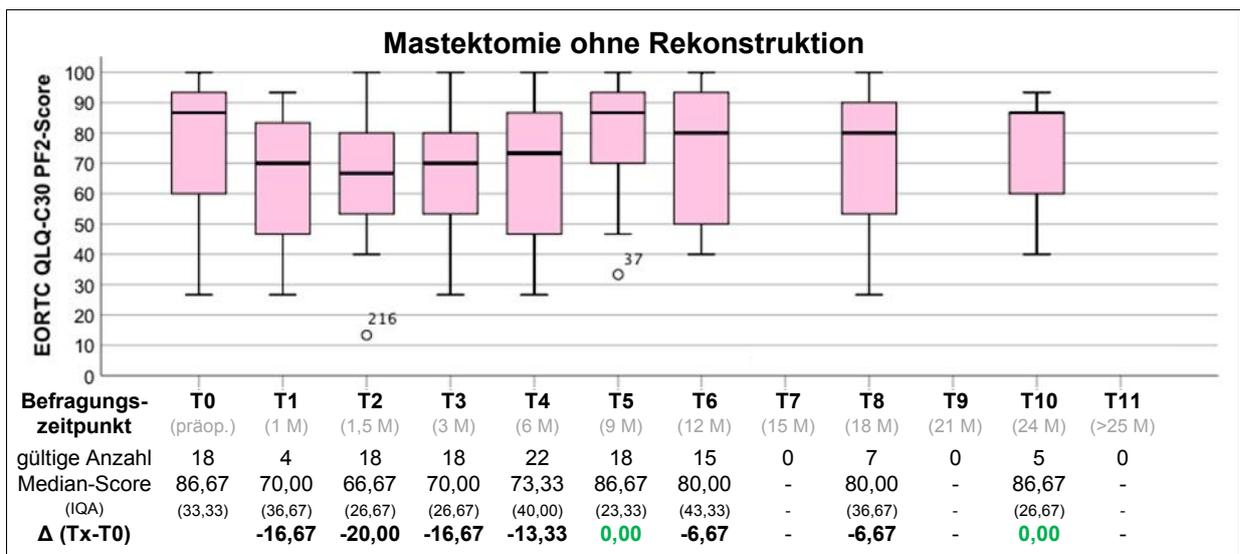
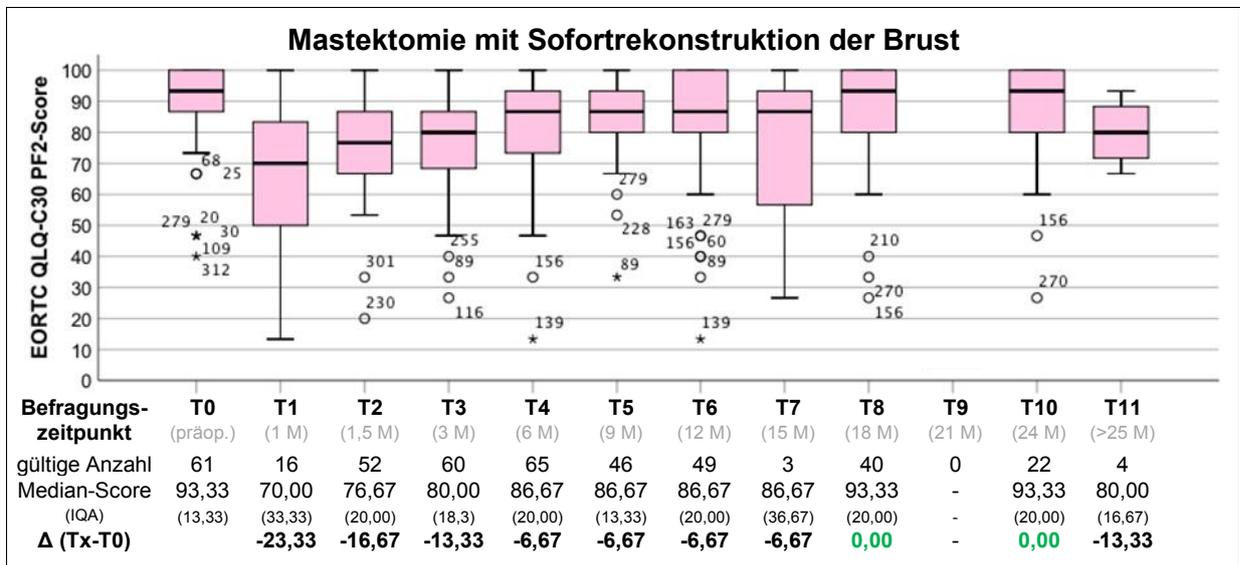
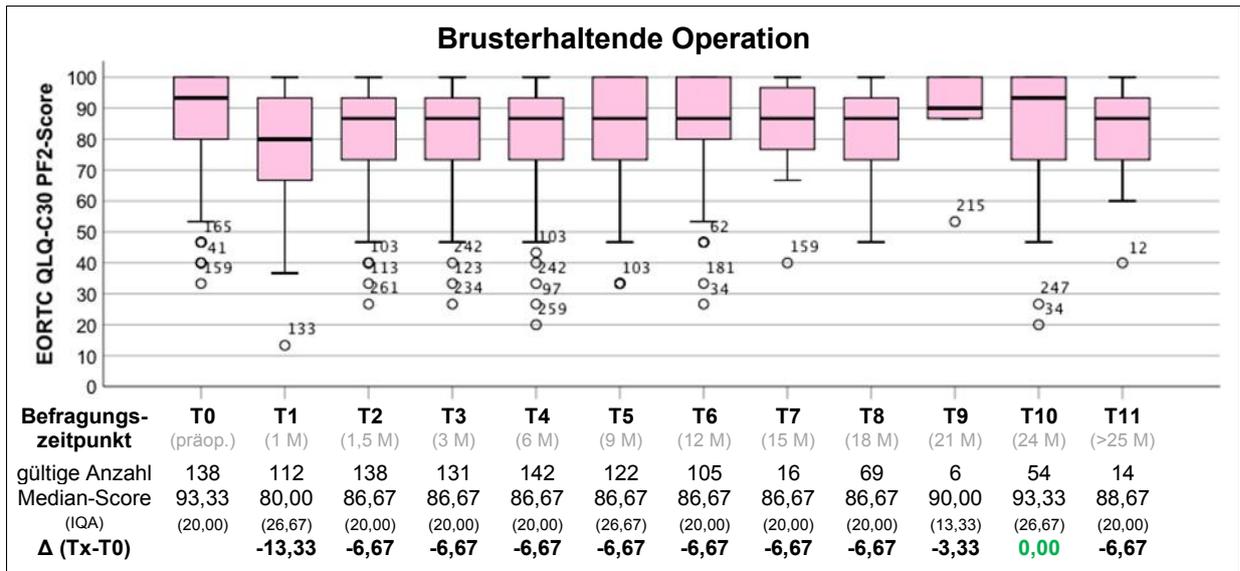


Abbildung 11: Boxplots der PF2-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare Scorewerte: 0-100; Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;

○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;

* : extreme Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil > 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;

Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;

grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; PF: Physical Functioning; OP: Operation; M: Monate; IQA: Interquartilsabstand; präop.: präoperativ.

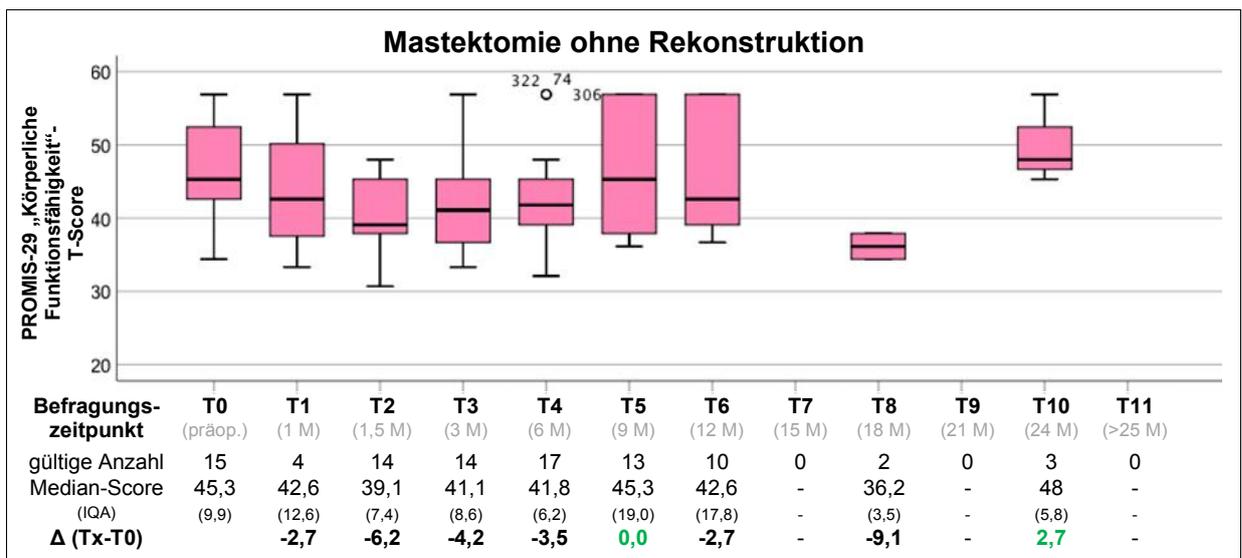
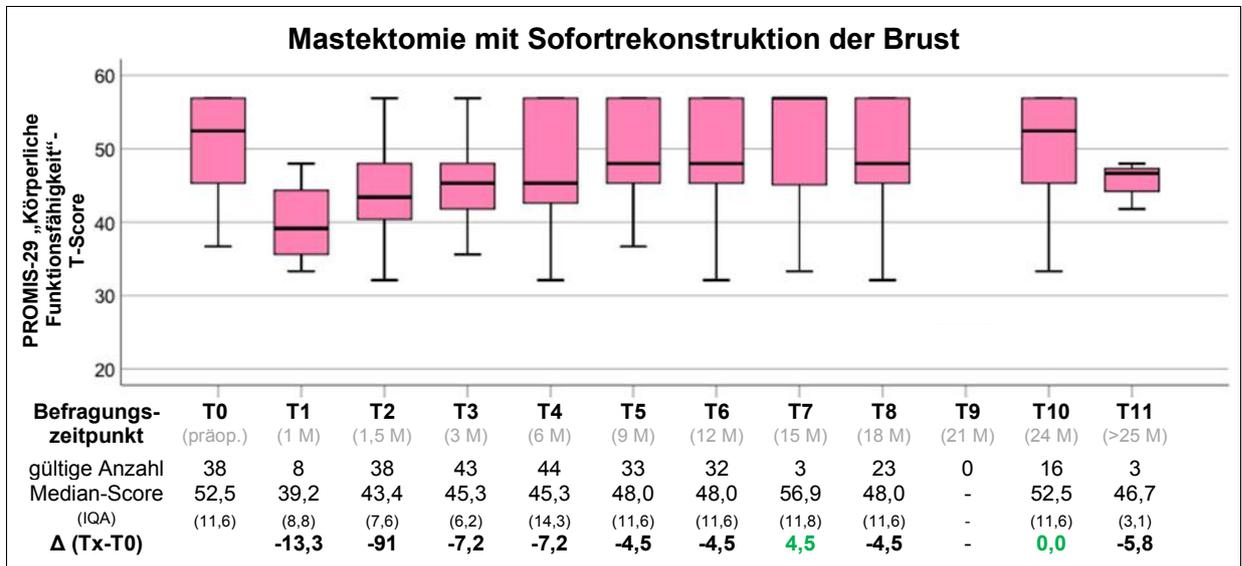
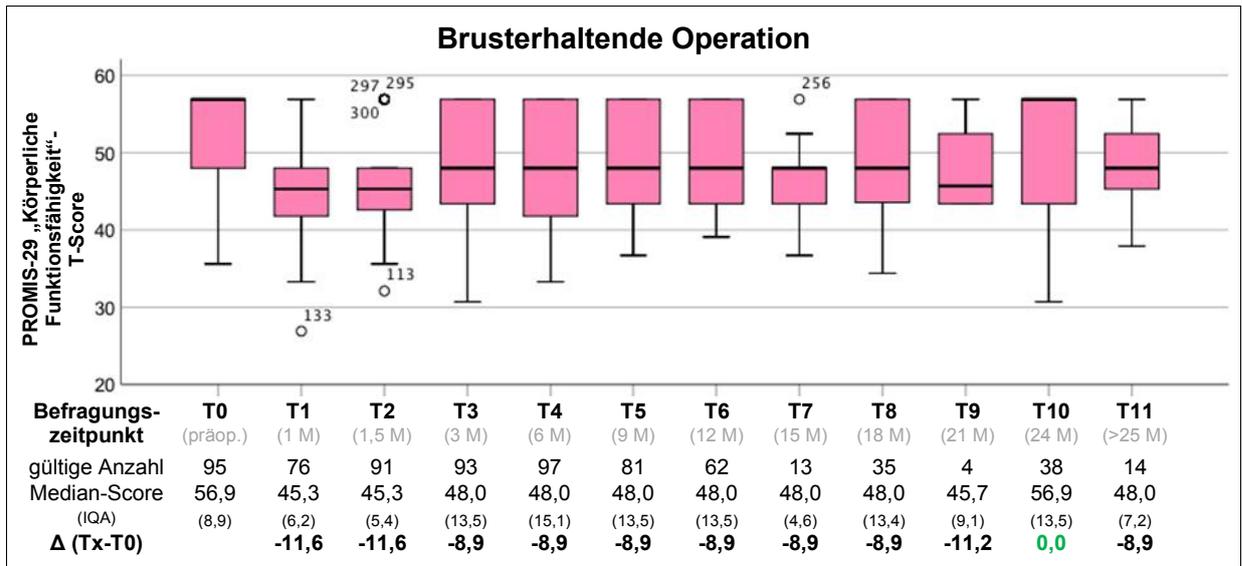


Abbildung 12: Boxplots der „Körperliche Funktionsfähigkeit“-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare T-Score-Werte: 22,9 - 56,9; Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;
 ○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;
 grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; OP: Operation; M: Monate; IQA: Interquartilsabstand; präop.: präoperativ.

3.2.2. Zusammenhang zwischen operativer Therapie und sozialer Funktionalität, Rollenfunktion und der Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

Der Verlauf des „**Social Functioning**“-Scores (SF-Score) ist in Abbildung 13 dargestellt. Präoperativ (T0) wiesen alle drei Therapiegruppen im SF-Score den gleichen Ausgangsscore-Median auf.

Vor allem die Patientinnen, die anschließend eine Mastektomie mit Sofortrekonstruktion erhielten, boten bereits präoperativ ein breites Bild an Scores mit großem Interquartilsabstand. Dieser Eindruck setzte sich auch in der Verlaufsbeobachtung fort: während brusterhaltend und rein mastektomierte Patientinnen zu den meisten Befragungszeitpunkten nur einzelne Ausreißer aufwiesen, lagen vor allem die unteren Ausreißer der MSR-Gruppe in der Mehrzahl der Beobachtungszeitpunkte wegen des großen Interquartilsabstands noch innerhalb des unteren Whiskers.

Postoperativ fiel der Median-Score am stärksten in der MSR-Gruppe ab (-25,00 = großer klinischer Unterschied zu T1 im Vergleich zu T0), während sich die BEOP- und die M-Gruppe etwa gleichermaßen verschlechterten (-16,67 = moderater klinischer Unterschied zu T1 im Vergleich zu T0).

Die brusterhaltend operierten Patientinnen erholten sich vergleichsweise schnell und erreichten bereits nach 3 Monaten (T3) wieder den präoperativ gemessenen Median-Score. Übertroffen wurde dieser sogar ab der Befragung nach 21 Monaten (T9). Die M- und die MSR-Gruppe hingegen stagnierten postoperativ weitestgehend, erreichten die präoperativen Werte erst nach 12 Monaten (T6) wieder, blieben dann aber konstant.

Im PROMIS-29 „**Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten**“-Score (TasRA-Score) (Abbildung 14) zeigten alle drei Gruppen präoperativ etwa den gleichen Score. Einen Monat postoperativ (T1) erlitten sofort rekonstruktiv operierte Patientinnen die größte Reduzierung des TasRA-Scores (-12,2), erlebten in der Folge allerdings eine kontinuierliche Verbesserung und erreichten nach 15 Monaten (T4) den präoperativen Ausgangswert wieder. Die BEOP-Gruppe hingegen erlebte postoperativ nur eine kleine negative Veränderung, erreichte bereits nach 3 Monaten (T3) die präoperativen Werte wieder und blieb dann konstant, sodass die Boxplots zu T6 und T8 sogar identisch zu T0 erscheinen.

Außerdem von klinischer Relevanz war die postoperative Reduzierung des TasRA-Scores in der Gruppe der rein mastektomierten Patientinnen. Im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen sank der mediane TasRA-Score 1,5 Monate postoperativ (T2) sogar noch einmal um weitere 4 Punkte und erholte sich nur wenig, erreichte jedoch den präoperativen Ausgangswert erst 24 Monate postoperativ (T10). Insgesamt blieben die Werte der M-Gruppe dauerhaft niedriger als die der anderen beiden OP-Gruppen, die BEOP-Patientinnen stellten sich als am stabilsten dar.

Der Verlauf des „**Role Functioning**“-Score (RF2-Score) ist in Abbildung 15 dargestellt. Der mediane RF2-Score erreichte in der Gruppe der anschließend brusterhaltend bzw. sofort rekonstruktiv operierten Patientinnen präoperativ den Maximalwert von 100 Punkten. Auch einzelne Patientinnen der M-Gruppe hatten präoperativ einen Score in Höhe von 100, im Median allerdings wurde nur ein Score in Höhe von 66,67 (IQA 50,00) Punkten erreicht. Die Differenz der Mediane entspricht einem großen klinischen Unterschied zwischen den Gruppen. Einen Monat postoperativ (T1) erfuhren alle drei Therapiegruppen einen Abfall des RF2-Medians. Mit einem schlechteren präoperativen Wert startend, erlitten die M-Patientinnen den geringsten Abfall (-16,67), gefolgt von den BEOP-Patientinnen (-33,33). In der Gruppe der Patientinnen mit Sofortrekonstruktion nach Mastektomie halbierte sich der Median-Score sogar im Vergleich zum präoperativen Wert um 50 Punkte auf 50 Punkte, sodass rein mastektomierte und Patientinnen mit Sofortrekonstruktion zu T1 den gleichen Score erreichten. Zu T2 (nach 1,5 Monaten) sank der Median Score in der MSR-Gruppe sogar noch einmal um weitere 16,67 Punkte, während sie die Werte in der BEOP- und M-Gruppe konstant hielten. Bemerkenswert ist die breite Streuung der Werte ab T1: Vor allem unter den sofort rekonstruktiv operierten, aber ebenso unter den rein mastektomierten Patientinnen stellten sich zu den Befragungszeitpunkten häufig der Maximalwert von 100 Punkten als oberer Whisker und der minimalst zu erreichende Wert 0 als untere Whisker dar. Eine Veränderung des RF2-Scores in der BEOP-Gruppe war im Verlauf kaum sichtbar, der präoperative Wert wurde erst nach 24 Monaten (T10) wieder erreicht. Nach dem starken postoperativen Abfall des medianen RF2-Scores der MSR-Patientinnen, erlebten diese eine Verbesserung bis zur 12-Monats-Befragung (T6), danach erschwerten eine breite Streuung und die reduzierte Teilnehmerinnenzahl die Auswertung. Der präoperative Wert wurde im Beobachtungszeitraum nicht wieder erreicht. Die rein mastektomierten Patientinnen erreichten ihren niedrigen Ausgangswert bereits nach 6 Monaten (T4) wieder und konnten diesen dann sogar übertreffen. Insgesamt muss für alle drei Gruppen festgestellt werden, dass sich große Unterschiede zwischen den prä- und postoperativ gemessenen Scores zeigten und eine vollständige Erholung des RF2-Scores erst spät oder gar nicht zu verzeichnen war, wobei die BEOP-Gruppe den konstantesten Eindruck vermittelte.

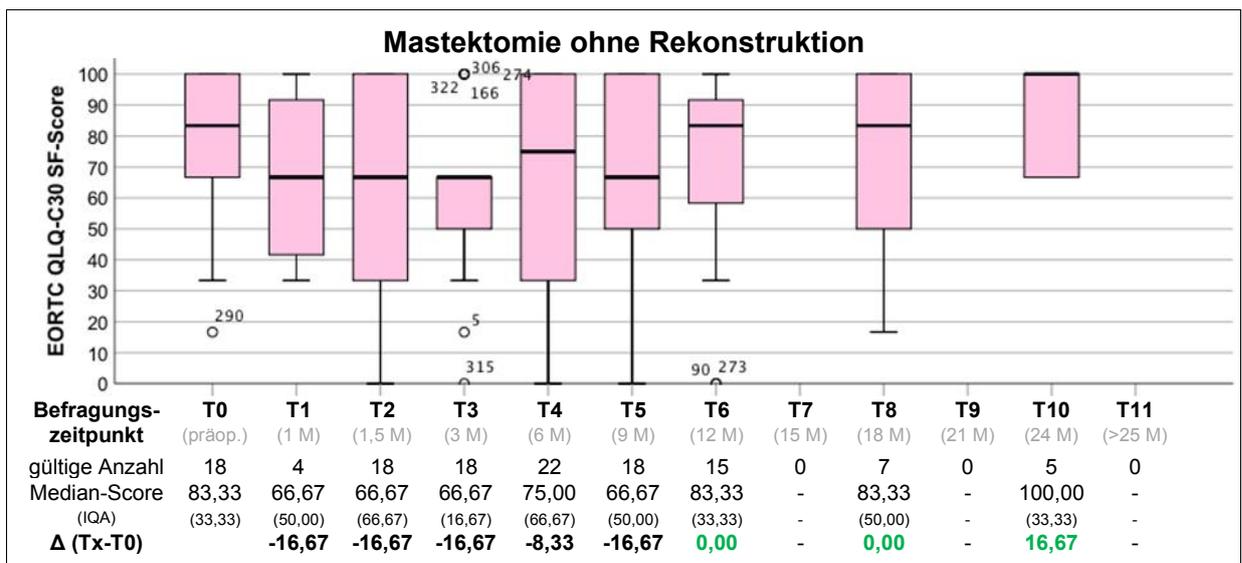
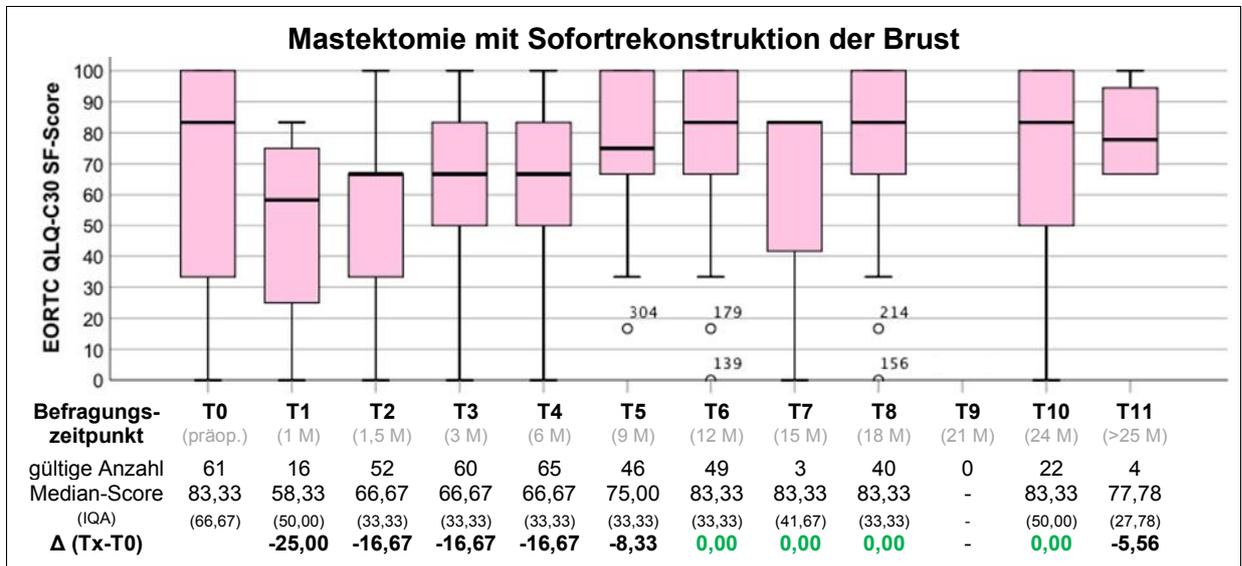
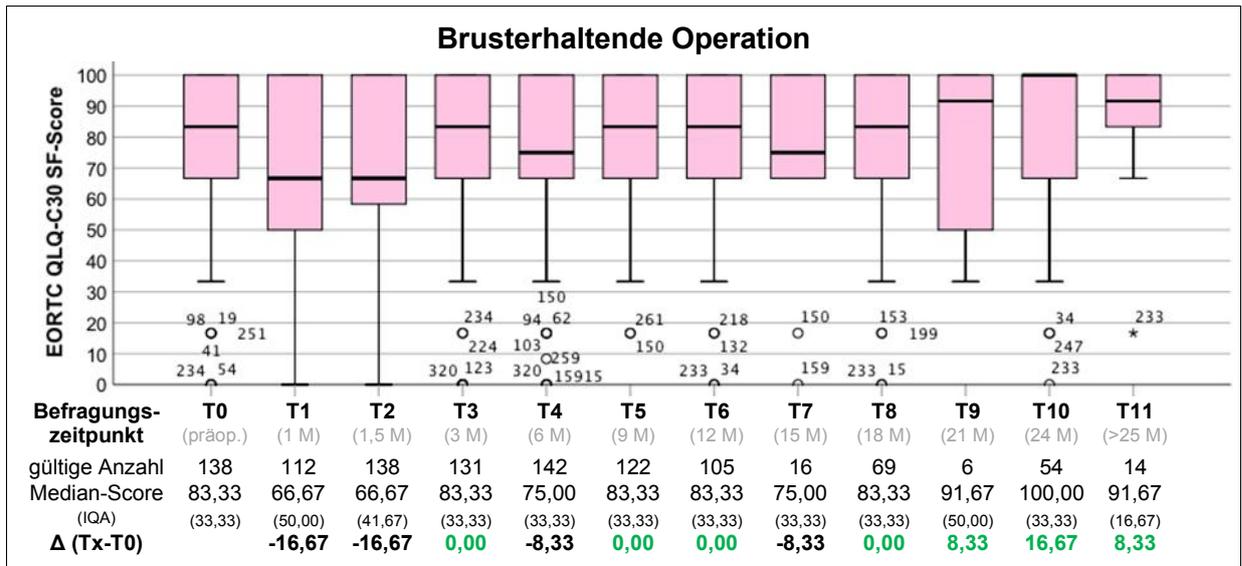


Abbildung 13: Boxplots der SF-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare Scorewerte: 0-100; Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;
 ○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 * : extreme Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil > 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;
 grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; SF: Social Functioning; OP: Operation; M: Monate; IQA: Interquartilsabstand; präop.: präoperativ.

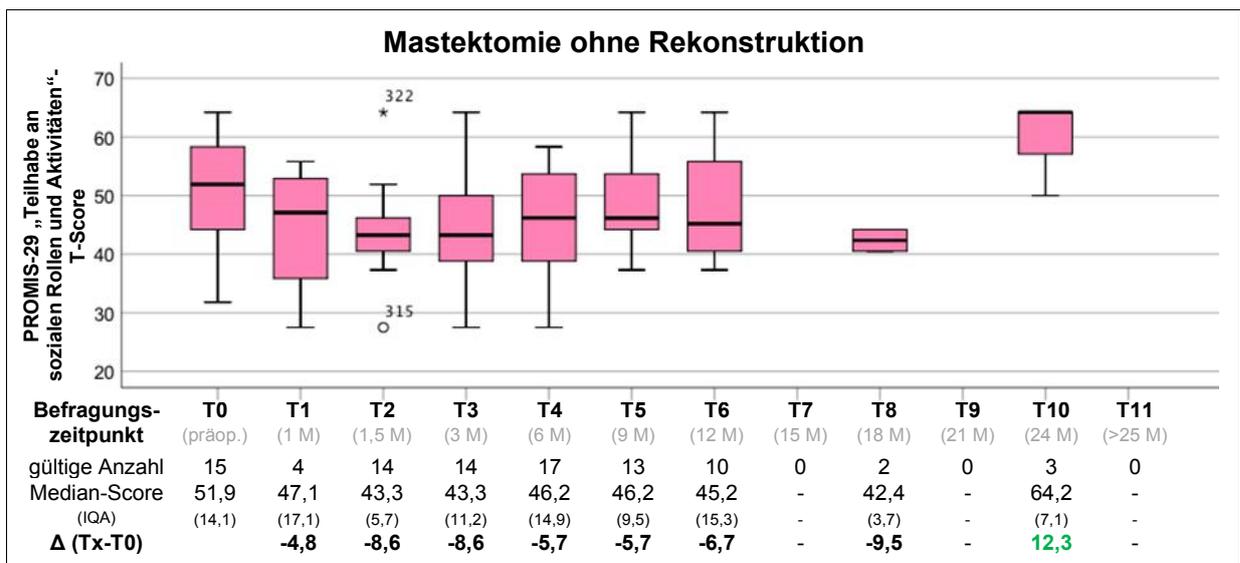
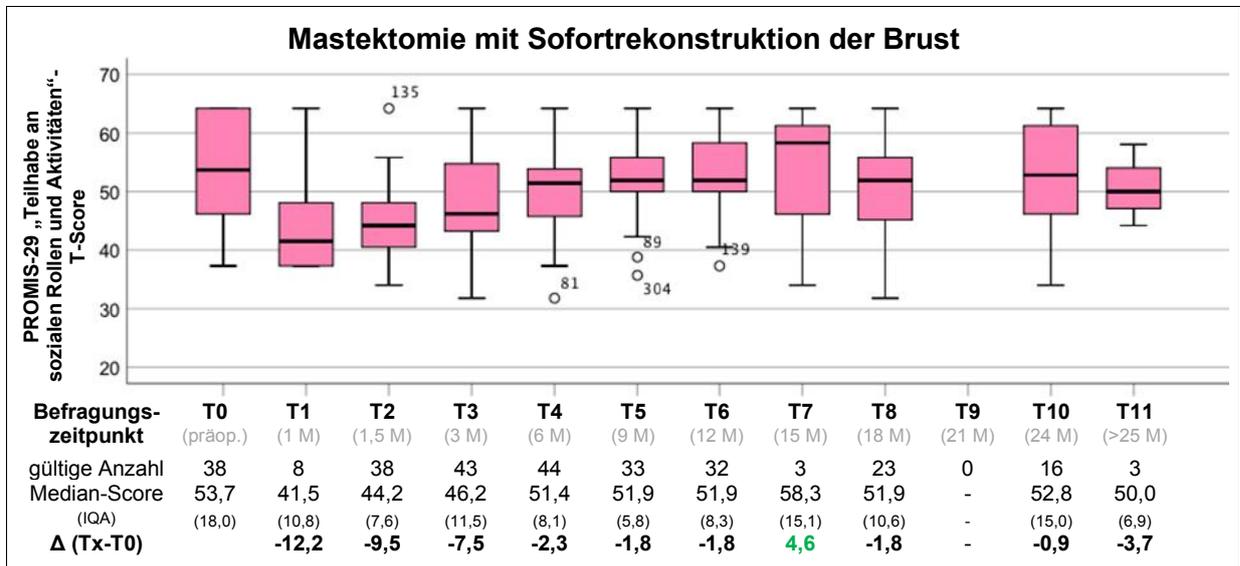
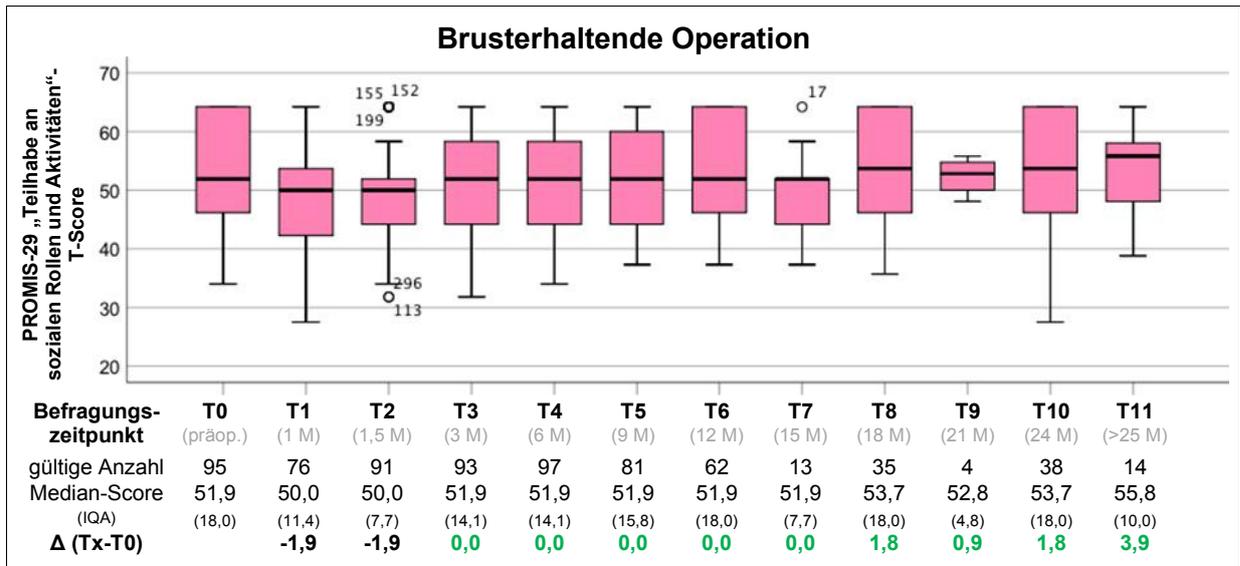


Abbildung 14: Boxplots der TasRA-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare T-Score-Werte: 27,5 – 64,2; Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;
 ○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;
 grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; OP: Operation; M: Monate; IQA: Interquartilsabstand; präop.: präoperativ.

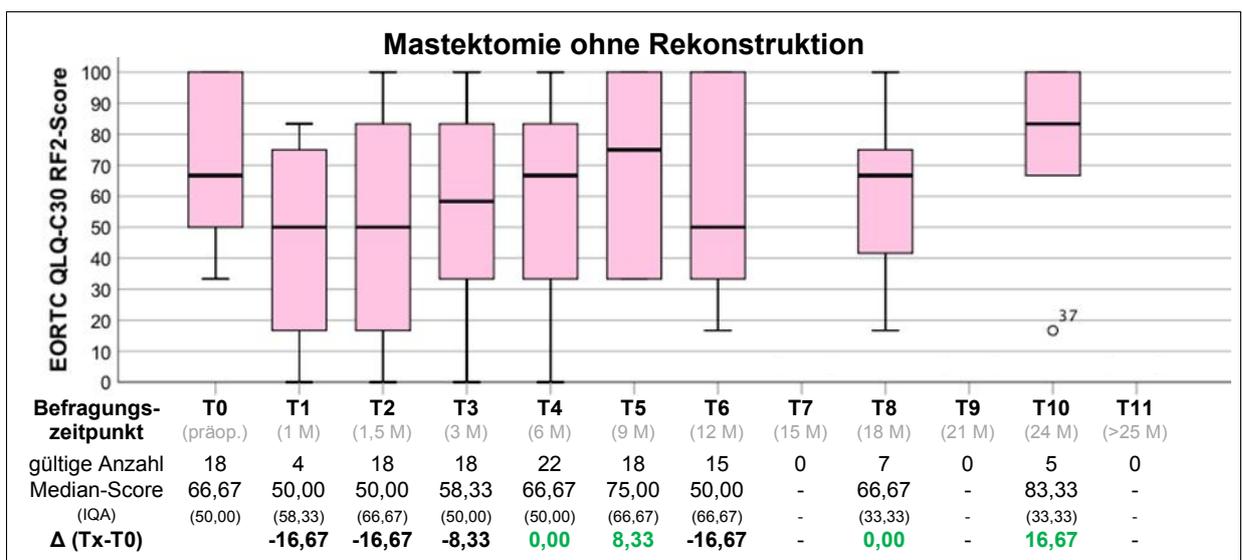
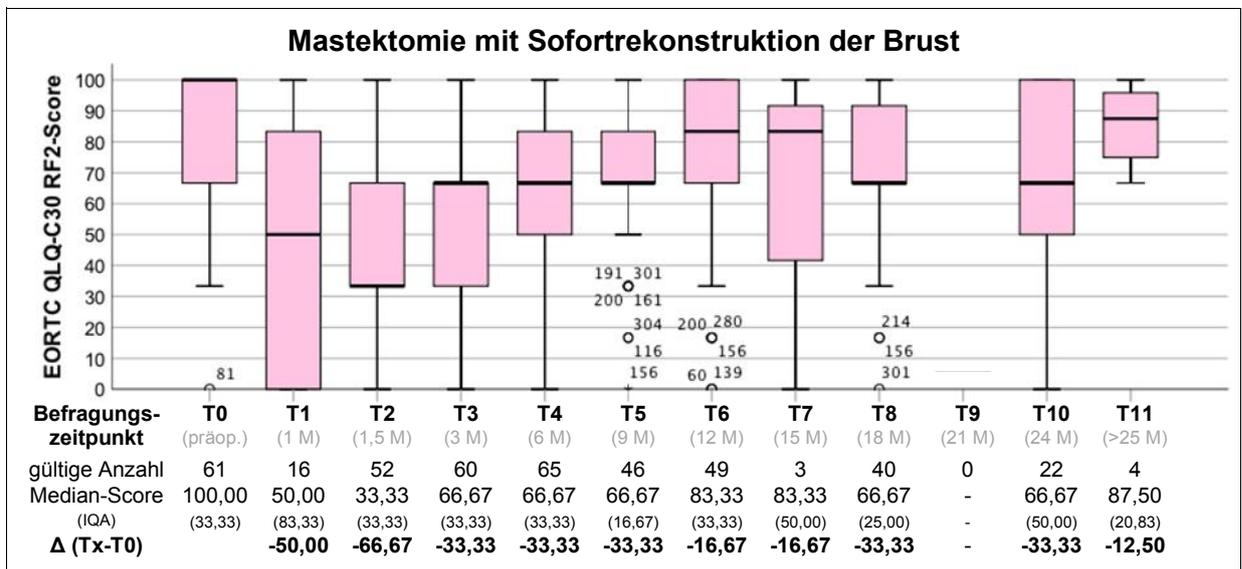
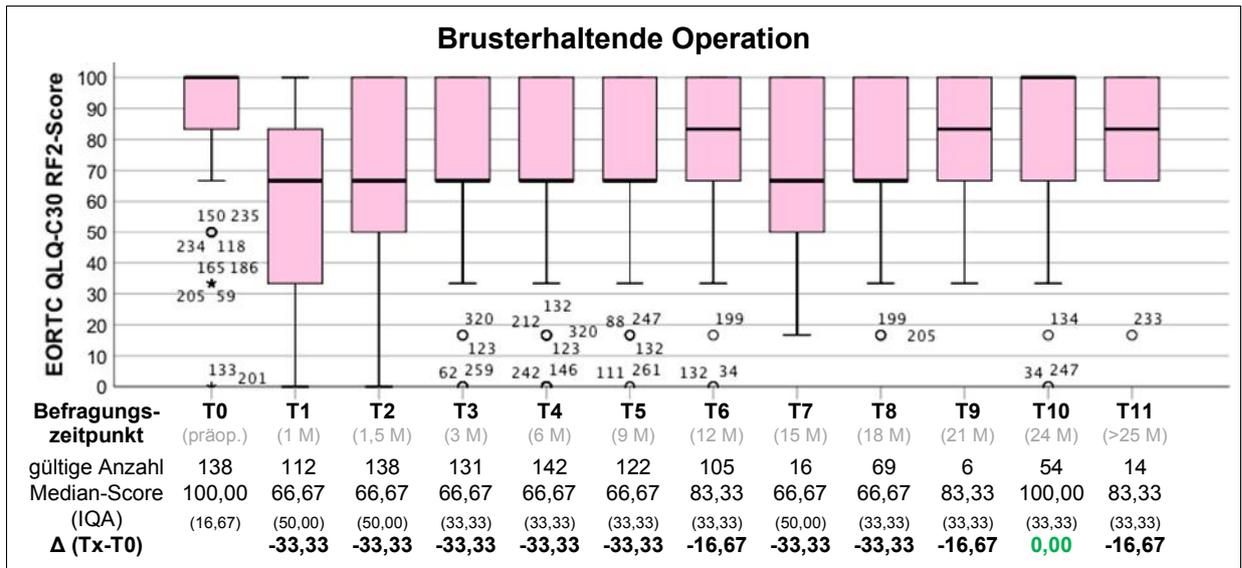


Abbildung 15: Boxplots der RF2-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare Scorewerte: 0-100. Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;
 ○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 * : extreme Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil > 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;
 grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; RF2: Role Functioning; OP: Operation; M: Monate; IQA: Interquartilsabstand; präop.: präoperativ.

3.2.3. Zusammenhang zwischen operativer Therapie und emotionaler Funktionalität

Der Verlauf des EORTC QLQ-C30 „**Emotional Functioning**“-Score (EF-Score) ist in Abbildung 16 dargestellt. Alle drei Operationsgruppen boten präoperativ (T0) den gleichen niedrigen Median im EF-Score in Höhe von 58,33 (IQA: BEOP 33,33; MSR 41,67; M 50,00) Punkten. Der mediane EF-Score der sofort rekonstruktiv operierten und rein mastektomierten Patientinnen verringerte sich einen Monat postoperativ negativ: Während sich der Median-Score der MSR-Patientinnen fast halbierte (-20,83 \cong klinisch großer Unterschied), verloren die rein mastektomierten Patientinnen nur an 8,33 im Median-Score (\cong kleiner klinischer Unterschied). In der Gruppe der brusterhaltend operierten Patientinnen verbesserte sich der Median-Score mit kleiner klinischer Relevanz hingegen innerhalb eines Monats (T1).

Ab 1,5 Monaten postoperativ (T2) zeigten dann alle drei Behandlungsgruppen ähnlich hohe, den präoperativen Score stets übersteigende Werte. Dass die gemessenen Werte allerdings in allen drei Behandlungsgruppen stark gestreut waren, wurde in der Betrachtung der Whisker deutlich: der obere Whisker entsprach zu fast allen Zeitpunkten dem Maximalwert von 100, der untere Whisker mehrheitlich dem minimalen Wert 0.

Auch im PROMIS-29 „**Angst**“-Score (s. Abbildung 17) wiesen die Patientinnen der drei Operationsgruppen einen fast gleichen Median auf, wobei die Streuung in der BEOP- und M-Gruppe größer war als in der MSR-Gruppe. Bis auf die M-Gruppe, in der der Median „Angst“-Score einen Monat postoperativ ein wenig, aber klinisch nicht relevant anstieg, reduzierte sich der „Angst“-Score im zeitlichen Verlauf in allen Gruppen etwas und blieb konstant unter dem präoperativ gemessenen Wert. Alle für den Zeitraum bis zu einem Jahr postoperativ angefertigten Boxplots enthielten als unteren Whisker den minimalen „Angst“-Score von 40,3 Punkten.

In der Betrachtung des PROMIS-29 „**Depressivität**“-Scores (s. Abbildung 18) zeigten sofort rekonstruktiv operierte Patientinnen präoperativ einen ein wenig höheren Median-Score, was einen kleinen klinischen Unterschied im Vergleich zu den anderen beiden Therapiegruppen implizierte. Im Verlauf jedoch gab es auch in der MSR-Gruppe im Vergleich die größte Abnahme des „Depressivität“-Scores – ebenfalls mit kleiner klinischer Relevanz. Trotzdem lagen die Median-Scores der MSR-Gruppe stets über denen der BEOP-Gruppe, die nur eine geringe, klinisch irrelevante Reduzierung des „Depressivität“-Scores zu verzeichnen hatte. Sogar eine Zunahme des „Depressivität“-Scores erlebten direkt postoperativ und auch noch einmal 3 Monate postoperativ (T3) rein mastektomierte Patientinnen.

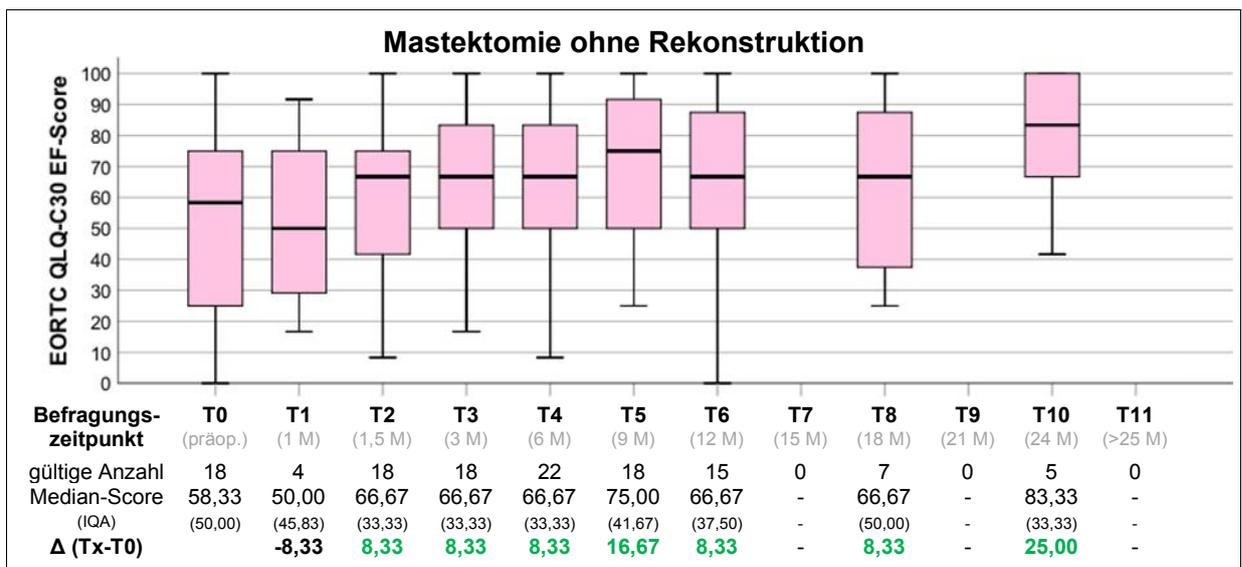
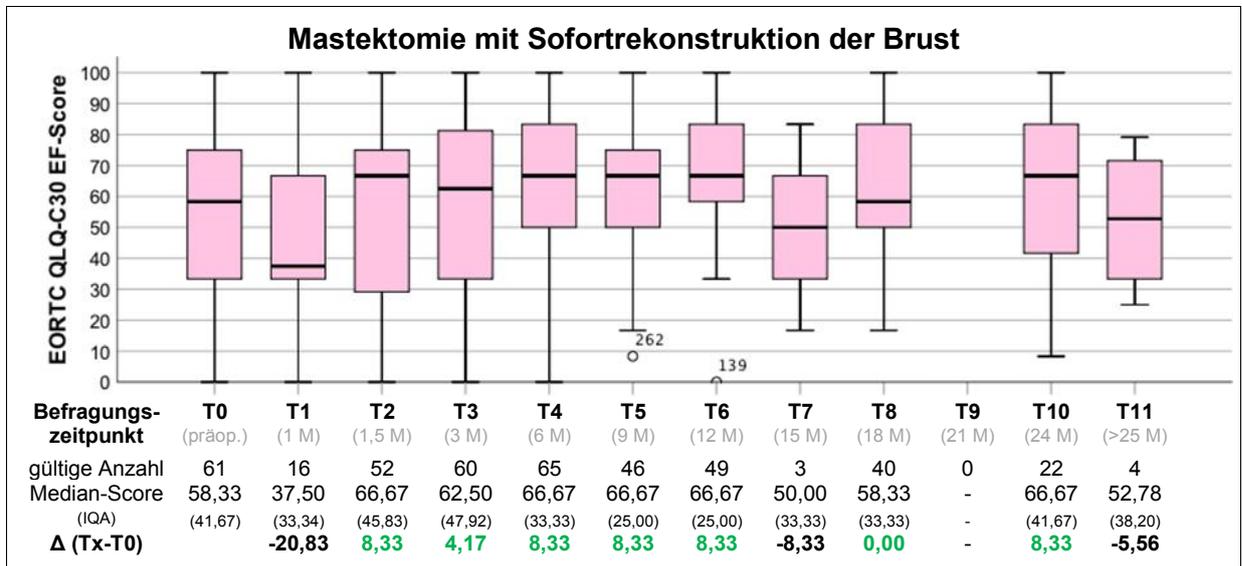
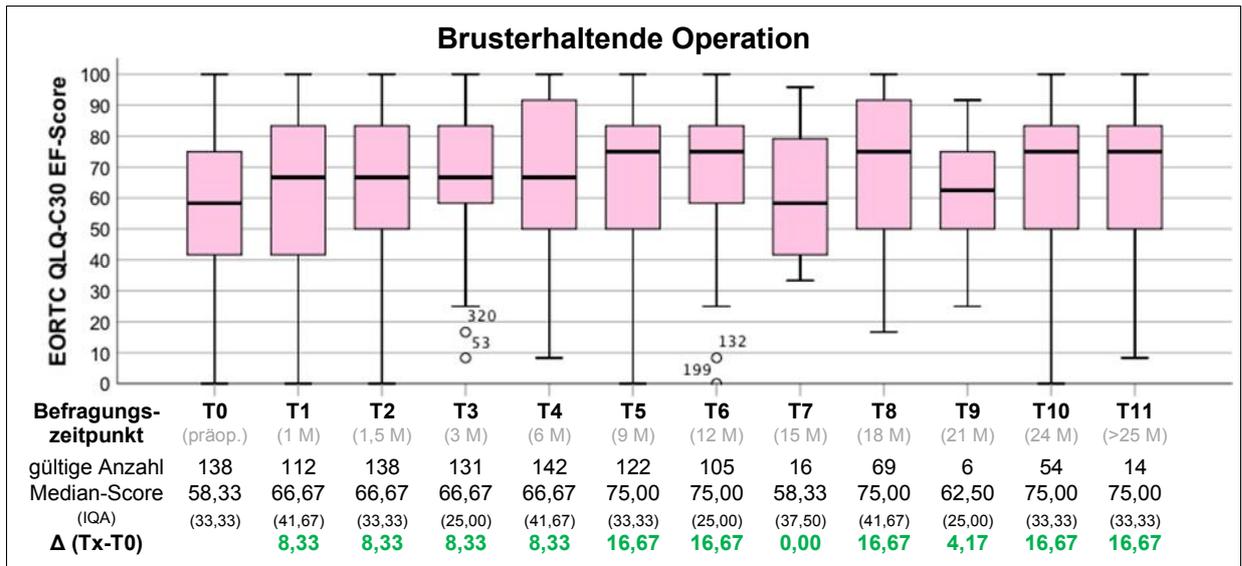


Abbildung 16: Boxplots der EF-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare Scorewerte: 0-100. Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;
 ○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;
 grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; EF: Emotional Functioning; OP: Operation; M: Monate; IQA: Interquartilsabstand; präop.: präoperativ.

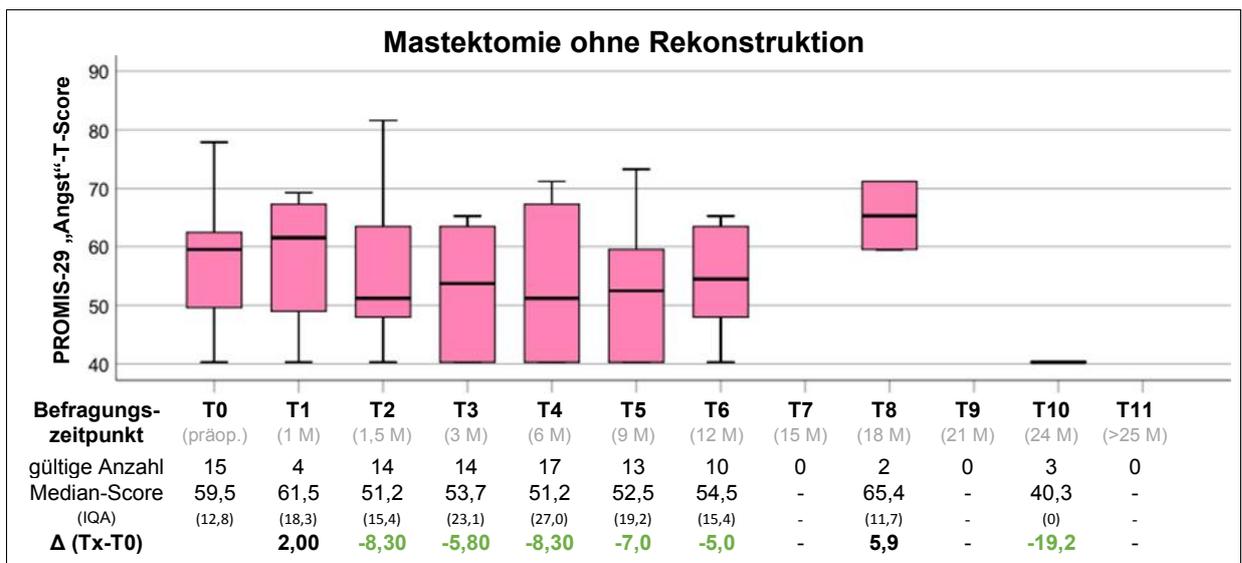
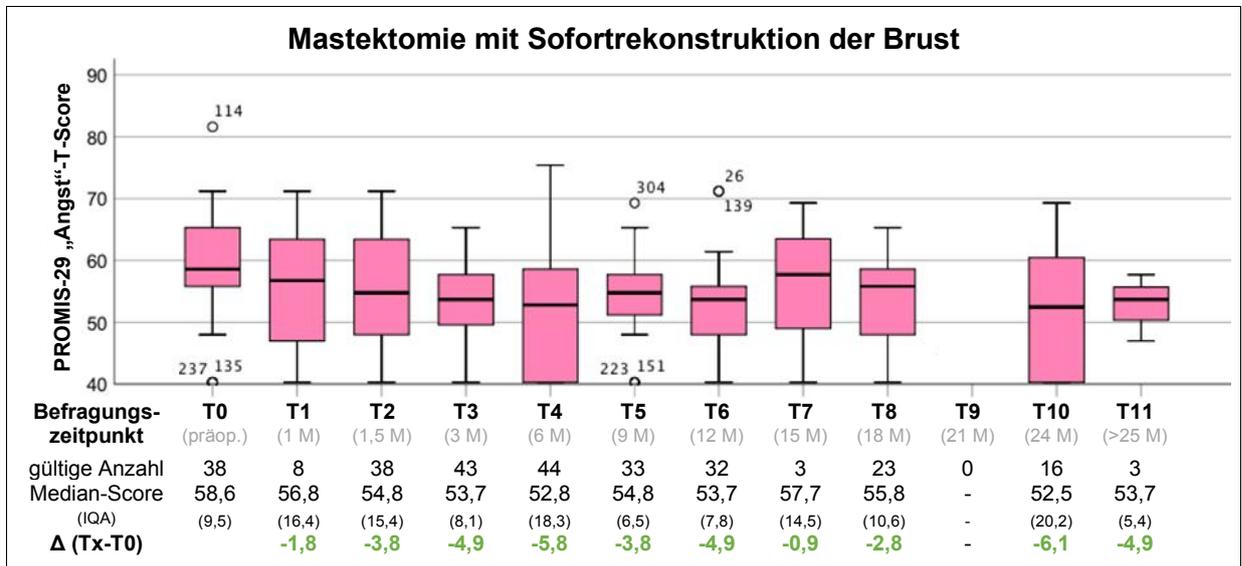
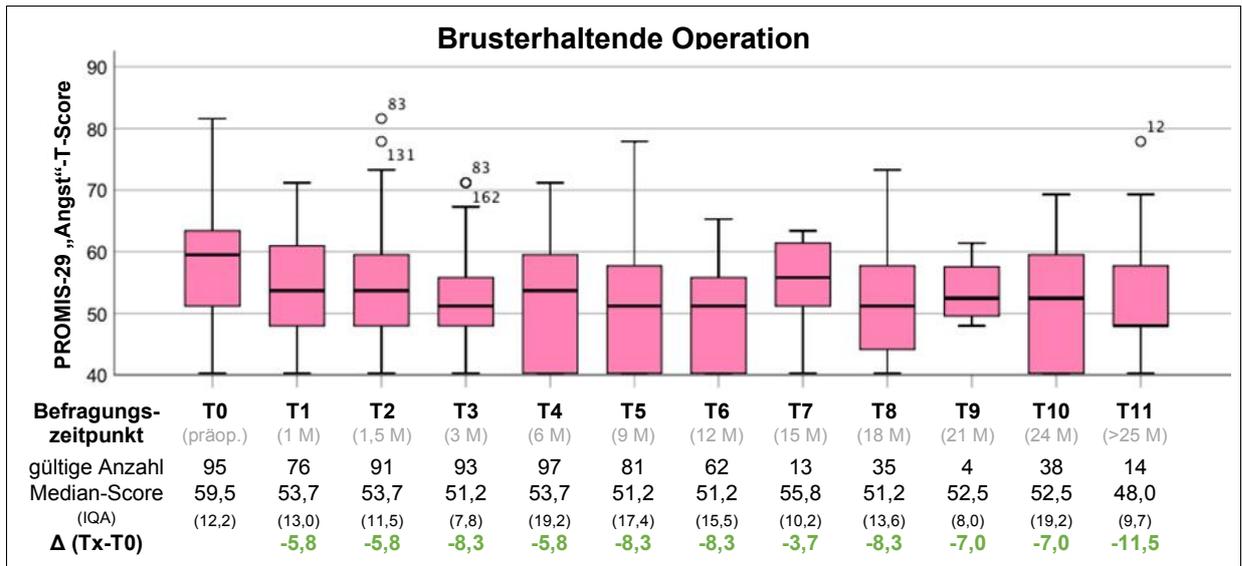


Abbildung 17: Boxplots der „Angst“-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare T-Score-Werte: 40,3 – 81,6. Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;
 ○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;
 grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; OP: Operation; M: Monate; präop.: präoperativ.

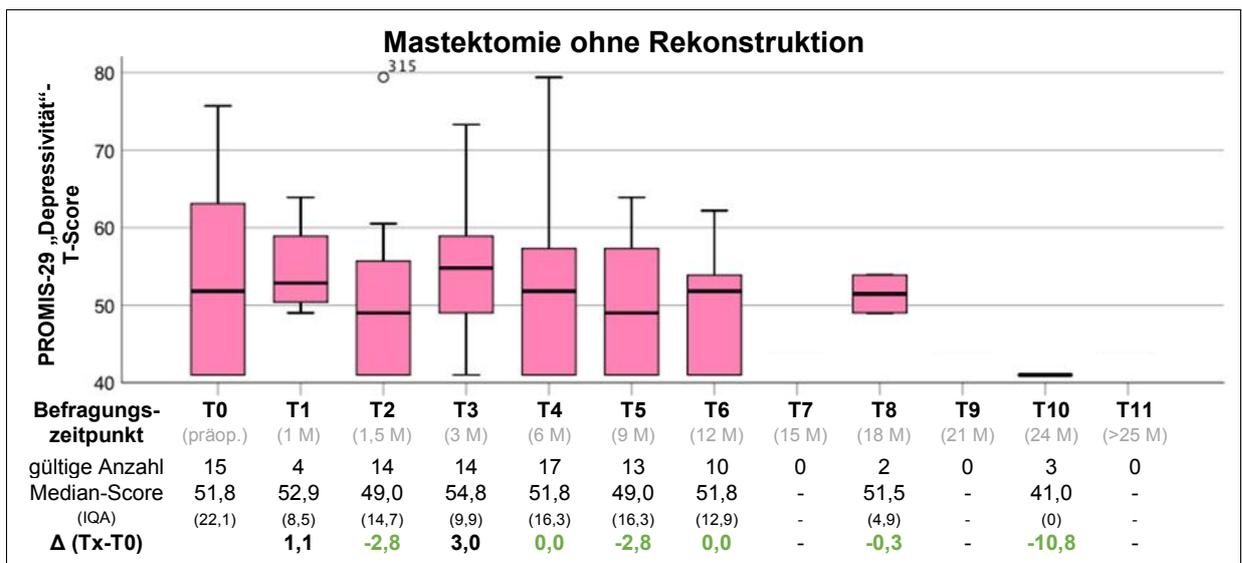
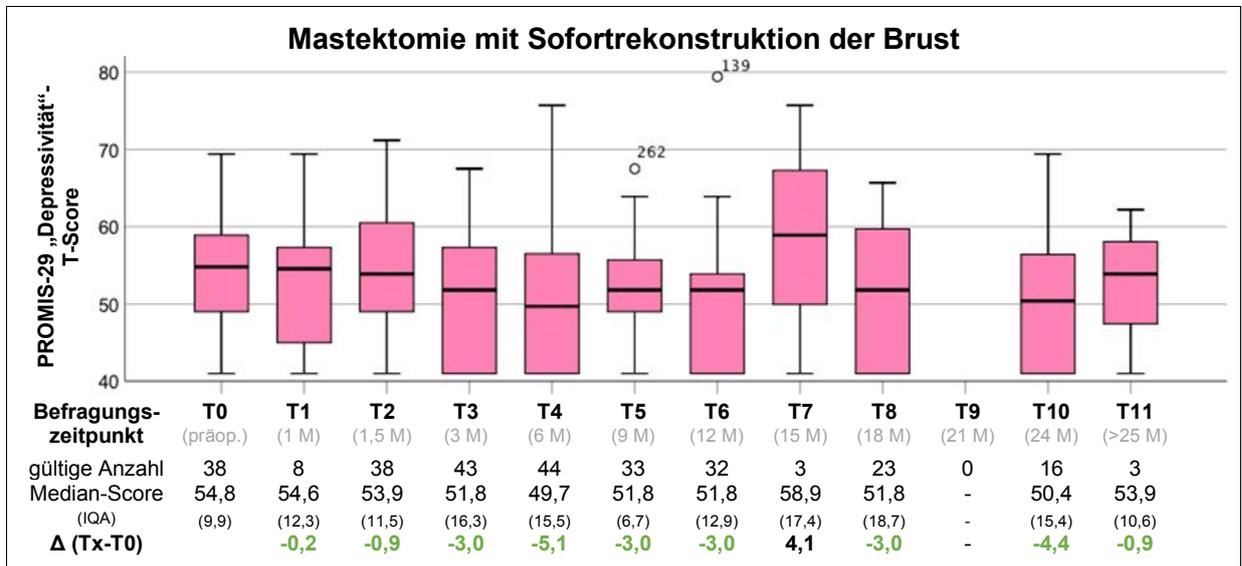
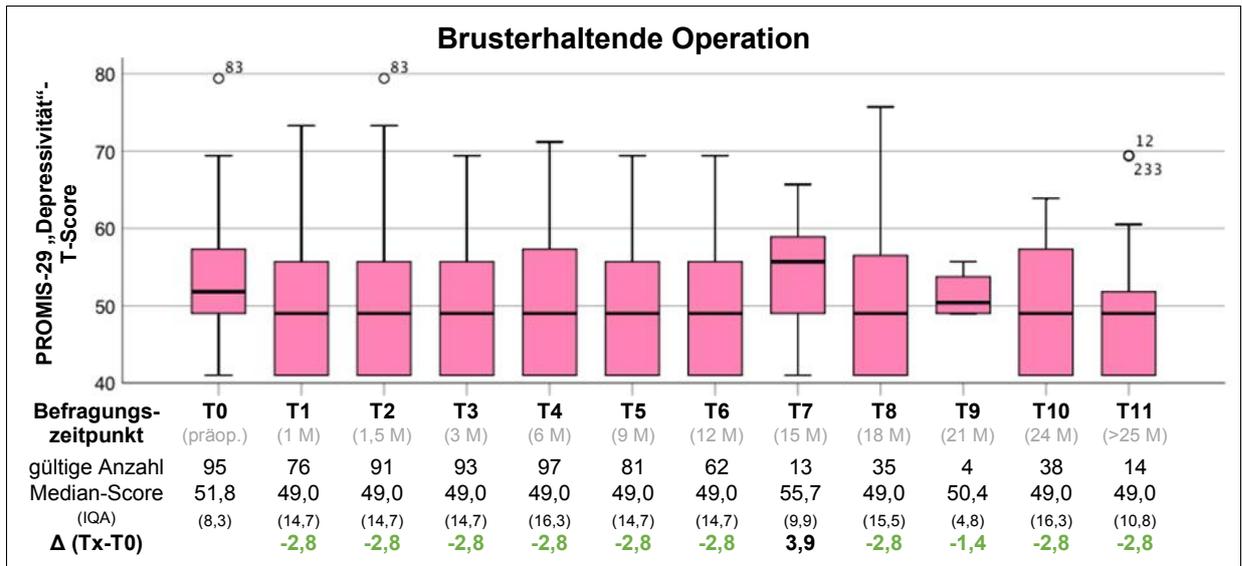


Abbildung 18: Boxplots der „Depressivität“-T-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen

Erreichbare T-Score-Werte: 41,0 – 71,4. Breiter schwarzer Strich im Boxplot: Median-Score;
 ○ : milde Ausreißer (Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5 x Interquartilsabstand bis 3,0 x Interquartilsabstand) mit Fallnummer;
 Δ (Tx-T0): Punktwertveränderung im Vergleich zur präoperativen Messung;
 grün: Erreichen/Übertreffen der präoperativen Werte; OP: Operation; M: Monate; präop.: präoperativ.

3.2.4. Kernaussagen auf einen Blick – Zusammenhang zwischen operativer Therapie und Lebensqualität

Kernaussagen auf einen Blick

- Körperliche Funktionalität
 - höhere präoperative Scores in BEOP- und MSR-Gruppe
 - stärkster Abfall in der MSR-Gruppe, ab T4 aber gleiche Median-Scores wie BEOP
 - konstantester Verlauf und langsamste Erholung in der BEOP-Gruppe
 - niedrigste Werte insgesamt, aber schnellere Erholung in der M-Gruppe
 - Erreichen der präoperativen Werte war in allen Gruppen möglich

- Soziale Funktionalität/Rollenfunktion/Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten
 - größte Unterschiede zwischen Score präoperativ und 1 bzw. 1,5 Monate postoperativ
 - stärkster Abfall in der MSR-Gruppe
 - konstantester Verlauf in der BEOP-Gruppe
 - niedrigste Werte insgesamt in der M-Gruppe
 - Erholung der sozialen Funktionalität eher möglich als Erholung der Rollenfunktion

- Emotionale Funktionalität, Angst, Depressivität
 - sehr ähnliche präoperative Werte in allen Scores zwischen den drei Gruppen
 - breite Streuung der Werte, Whisker entsprechen oft minimalen/maximalen Werten
 - kaum Veränderungen in der BEOP-Gruppe
 - starker postoperativer Einbruch des EF-Scores in der MSR-Gruppe
 - Verbesserung des EF-Scores/Reduzierung von Angst/Depressivität in allen drei Gruppen über die Zeit

Abbildung 19: Kernaussagen auf einen Blick – Zusammenhang zwischen operativer Therapie und Lebensqualität

3.3. Lebensqualität im Verlauf – modelliert

3.3.1. Einflüsse auf die körperliche Funktionalität

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Physical Functioning“-Scores (**PF2-Score**). In der Betrachtung des reinen Einflusses der Zeit unabhängig von zusätzlichen Therapien auf den PF2-Score im Verlauf, deutet eine geschätzte Verbesserung von 0,07 Punkten pro Woche an, dass sich die körperliche Funktionalität zwar nicht signifikant (95 %-KI (-0,1) – 0,25; $p = 0,4207$), aber dennoch positiv verändert bzw. weitestgehend stabil bleibt. Unter Berücksichtigung der operationsartspezifischen Variablen jedoch zeigte sich, dass Patientinnen, die sich einer MSR unterziehen, eine langsamere Regeneration ($0,07 + (-0,03) = 0,04$ Punkte pro Woche) erleben als BEOP- ($0,07 + 0,03 = 0,1$ pro Woche) und M-Patientinnen ($0,07 + 0,04 = 0,11$ Punkte pro Woche). Auch als einzelne Einflüsse ohne Berücksichtigung von Interaktionen mit der Zeit wirken reine Mastektomien (-13,43 Punkte; 95 %-KI (-19,9) – (-6,97)) und Mastektomien mit Sofortrekonstruktion (-4,75 Punkte; 95 %-KI (-9,44) – (-0,07)) signifikant negativ auf den PF2-Score. Die BEOP zeigt sich nur im PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“ als signifikanter Einzeleinfluss.

Sowohl als einzelner Effekt als auch im zeitlichen Verlauf hat die Durchführung einer Chemotherapie signifikanten Einfluss auf den PF2-Score. Als einzelner Faktor betrachtet führt die Chemotherapie zum Zeitpunkt des Beginns zu einem Abfall des PF2-Scores um 15,8 Punkte (95 %-KI (-18,57) – (-13,03); $p \leq 0,0001$), was einem moderaten klinischen Unterschied entspricht (189). Im zeitlichen Verlauf jedoch führt sie zu einer anschließenden Erholung in Form einer Steigerung um 0,26 Punkten pro Woche ($0,07 + 0,19 = 0,26$; $p \leq 0,0001$), weshalb von einer Regeneration erst nach etwa 15 Monaten auszugehen ist.

Die Durchführung einer Radiotherapie hingegen führt zunächst zu einer signifikanten Steigerung des PF2-Scores (4,61 Punkte; 95 %-KI 2,16 – 7,06), geht dann allerdings mit einer signifikanten Verschlechterung von 0,09 Punkten pro Woche ($0,07 + (-0,16) = (-0,09)$; $p \leq 0,0001$) einher. Ebenso verhält es sich mit antihormonellen Therapien (zunächst Steigerung um 3,22 Punkte; 95 %-KI 0,76 – 5,67; im Verlauf signifikante Abnahme des PF2-Scores um 0,02 Punkten pro Woche ($0,07 + (-0,09) = (-0,02)$; $p = 0,0108$)).

Auch das Vorhandensein von Komorbiditäten (-6,28 Punkte; 95 %-KI (-9,44) – (-3,13)), Nikotinabusus (-5,54 Punkte; 95 %-KI (-10,12) – (-0,93)), der BMI pro Punkt (-0,53 Punkte; 95 %-KI (-0,89) – (-0,17)) und das Alter zum Zeitpunkt der Referenzoperation (-0,3 Punkte; 95 %-KI (-0,44) – (-0,16)) haben laut der Regressionsanalyse signifikanten Einfluss auf den PF2-Score. Neben Chemotherapien (-15,8 Punkte) machen auch reine Mastektomien (-13,43 Punkte) einen moderaten Unterschied aus, während bestehende Komorbiditäten (-6,28 Punkte) sowie Nikotinabusus (-5,54 Punkte) nur einen kleinen klinischen, aber signifikanten Unterschied bewirken. Die Auswertung des PROMIS-29 „**Körperliche Funktion**“-Scores (Tabelle 24) zeigt ähnliche Tendenzen, wobei das Rauchverhalten keinen signifikanten Einfluss darstellt.

Tabelle 23: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Physical Functioning“-Scores (PF2-Score)

EORTC QLQ-C30 PF2-Score	Estimate	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	R ²	Untere	Obere
	Zur Modellberechnung notwendiger, theoretischer Score-Wert zum Zeitpunkt "Null", wenn eine Patientin keinem Einfluss unterliegt und BMI und Alter auf 0 gesetzt sind.		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
Intercept	120,66	5,47	109,93	131,39	1338	22,06	≤0.0001	29,3	26,6	33,4
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
	Theoretische Punktwertänderung unabhängig vom Zeitpunkt, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen ohne Interaktion mit der Zeit unterliegt.		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
Alter (pro Jahr)	-0,30	0,07	-0,44	-0,16	296	-4,27	≤0.0001	4,6	2,8	6,7
BMI (pro BMI-Punkt)	-0,53	0,18	-0,89	-0,17	296	-2,90	0,004	2,3	1,1	3,9
Rauchen ≥ 1 Komorbiditäten	-5,54 -6,28	2,34 1,60	-10,14 -9,44	-0,93 -3,13	296 296	-2,37 -3,93	0,0187 ≤0.0001	1,5 4,5	0,6 2,8	2,9 6,7
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
	Theoretische Punktwertänderung zum Zeitpunkt der Referenzoperation, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
BEOP	-4,03	2,11	-8,17	0,11	1338	-1,91	0,0564	0,2	0	0,9
MSR	-4,75	2,39	-9,44	-0,07	1338	-1,99	0,0466	0,3	0	1
M	-13,43	3,30	-19,90	-6,97	1338	-4,08	≤0.0001	1,2	0,4	2,5
Re-OP (andere)	-2,72	2,01	-6,66	1,22	1338	-1,35	0,1757	0,2	0	0,8
Re-OP (invasivere)	-0,91	3,85	-8,46	6,64	1338	-0,24	0,8137	0	0	0,3
Chemotherapie	-15,80	1,41	-18,57	-13,03	1338	-11,20	≤0.0001	10,9	8,3	13,8
Radiotherapie	4,61	1,25	2,16	7,06	1338	3,69	0,0002	0,7	0,1	1,8
AHT	3,22	1,25	0,76	5,67	1338	2,57	0,0103	0,4	0	1,3
ZG	0,58	2,37	-4,08	5,24	1338	0,25	0,8059	0	0	0,3
Zeittrend	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
	Wöchentliche Punktwertänderung, wenn eine Patientin keiner der Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
wöchentlicher Zeittrend	0,07	0,09	-0,10	0,25	1338	0,81	0,4207	0	0	0,5
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
	Punktwertveränderung des wöchentlichen Zeittrends (additiv), wenn eine Patientin einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
• BEOP	0,03	0,10	-0,17	0,23	1338	0,31	0,7564	0	0	0,3
• MSR	-0,03	0,10	-0,23	0,17	1338	-0,29	0,7689	0	0	0,3
• M	0,04	0,12	-0,19	0,27	1338	0,36	0,7204	0	0	0,3
• Re-OP (andere)	0,05	0,05	-0,04	0,14	1338	1,03	0,3031	0,1	0	0,7
• Re-OP (invasivere)	-0,04	0,07	-0,18	0,11	1338	-0,52	0,6041	0	0	0,4
• Chemotherapie	0,19	0,03	0,12	0,25	1338	5,81	≤0.0001	3,2	1,8	5,1
• Radiotherapie	-0,14	0,04	-0,21	-0,06	1338	-3,58	0,0004	1,2	0,4	2,5
• AHT	-0,08	0,03	-0,15	-0,01	1338	-2,39	0,0171	0,6	0,1	1,5
• ZG	-0,01	0,04	-0,09	0,07	1338	-0,29	0,7703	0	0	0,3

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: p ≤ 0,05; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie
*Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktwertveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 24: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“-Scores

PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“	Estimate	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	R ²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
Intercept	61,87	2,24	57,48	66,26	855	27,64	≤0,0001	28,5	25,4	33,6
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate*	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
Alter (pro Jahr)	-0,06	0,03	-0,12	-0,0038	258	-2,10	0,0368	1,1	0,2	2,6
BMI (pro BMI-Punkt)	-0,24	0,07	-0,38	-0,10	258	-3,30	0,0011	2,7	1,1	4,8
Rauchen	-1,60	0,95	-3,47	0,28	258	-1,68	0,095	0,8	0,1	2,1
≥ 1 Komorbiditäten	-3,23	0,66	-4,53	-1,92	258	-4,87	≤0,0001	6,3	3,9	9,3
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate*	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
BEOP	-2,65	1,19	-4,98	-0,31	855	-2,23	0,0263	0,5	0	1,6
MSR	-2,91	1,25	-5,37	-0,46	855	-2,33	0,02	0,5	0	1,7
M	-6,02	1,55	-9,06	-2,97	855	-3,88	≤0,0001	1,4	0,4	3,1
Re-OP (andere)	-2,02	1,11	-4,20	0,16	855	-1,82	0,0695	0,4	0	1,4
Re-OP (invasivere)	-1,10	2,32	-5,66	3,45	855	-0,47	0,635	0	0	0,5
Chemotherapie	-5,13	0,63	-6,38	-3,89	855	-8,10	≤0,0001	7,2	4,6	10,3
Radiotherapie	1,80	0,60	0,62	2,97	855	3,00	0,0028	0,6	0	1,9
AHT	1,48	0,61	0,28	2,68	855	2,43	0,0154	0,5	0	1,7
ZG	-0,45	1,09	-2,60	1,69	855	-0,41	0,6787	0	0	0,6
Zeittrend	Estimate*	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
wöchentlicher Zeittrend	0,03	0,04	-0,05	0,10	855	0,62	0,5342	0	0	0,6
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate*	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
• BEOP	0,03	0,05	-0,07	0,12	855	0,59	0,5532	0	0	0,6
• MSR	0,01	0,05	-0,08	0,11	855	0,26	0,795	0	0	0,5
• M	0,05	0,06	-0,06	0,16	855	0,82	0,4137	0,1	0	0,7
• Re-OP (andere)	0,04	0,02	-0,01	0,09	855	1,71	0,0879	0,4	0	1,5
• Re-OP (invasivere)	-0,0016	0,04	-0,08	0,08	855	-0,04	0,9683	0	0	0,4
• Chemotherapie	0,06	0,02	0,03	0,09	855	3,55	0,0004	1,8	0,6	3,6
• Radiotherapie	-0,05	0,02	-0,09	-0,01	855	-2,51	0,0124	0,9	0,1	2,4
• AHT	-0,05	0,02	-0,08	-0,01	855	-2,75	0,006	1,2	0,2	2,7
• ZG	0,01	0,02	-0,04	0,05	855	0,34	0,7363	0	0	0,5

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: p ≤ 0,05; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie
*Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktwertveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 25: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Physical Functioning“-Score (PF2-Score)

Modellgenauigkeit	Estimate	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
SD Intercept	12,07	10,88	13,39
SD Zeit wöchentlich	0,13	0,1	0,16
Korrelation Intercept, Zeit	0,01	-0,09	0,12
Residuum	11	10,55	11,46

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1658	301	13444,18

Tabelle 26: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Körperliche Funktionsfähigkeit“-Score

Modellgenauigkeit	Varianz	Standardfehler	Korrelation
Intercept	17,16	4,14	Intercept
Zeit wöchentlich	0,0039	0,062	-0,01
Residuum	19,02	4,36	

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1137	263	7197,61

3.3.2. Einflüsse auf die soziale Funktionalität, Rollenfunktion

und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

In der Analyse der sozialen Funktionalität und Rollenfunktion wurden der SF-Score (Tabelle 27), der TasRA-Score (Tabelle 28) und der RF2-Score (Tabelle 29) ausgewertet. Für alle drei Scores konnte eine stabile bzw. leicht positive Entwicklung über die Zeit geschätzt werden, wobei im Vergleich der QLQ-C30 Scores der SF-Score einen schnelleren Anstieg (0,18 Punkte pro Woche) zeigte als der RF2-Score (0,03 Punkte pro Woche).

Als statistisch signifikante Einflüsse auf den **SF-Score** jeweils mit klinisch mindestens moderater Bedeutung zeigten sich die Durchführung einer Chemotherapie mit einem Abfall von 18,37 Punkten (95 %-KI 23,26 – 13,49; $p \leq 0,0001$), die reine Mastektomie mit einem Abfall von 12,51 Punkten (95 %-KI 24,05 – 0,98; $p = 0,0335$) sowie der Einfluss von vorhandenen Komorbiditäten mit einem Abfall von 11,17 Punkten (95 %-KI 16,02 – 6,31; $p \leq 0,0001$). Auch der Einfluss des Alters zur Referenzoperation (0,32,95 %-KI 0,1 – 0,54; $p = 0,0039$) erreichte statistische Signifikanz. Einflüsse anderer Therapien (inklusive der BEOP und MSR), Reoperationen sowie des Partnerschafts- oder Bildungsstatus hingegen erwiesen sich als nicht signifikant. In der Interaktion der Therapievariablen im zeitlichen Verlauf zeigte sich als einziger signifikanter Einfluss die Chemotherapie ($0,18 + 0,21 = 0,39$, $p = 0,0008$). Die Auswertung des „**Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten**“-Scores zeigte ähnliche Ergebnisse, wobei der Einfluss von Radiotherapien hierbei zusätzlich signifikant war (2,00 Punkte; 95 %-KI 0,48 – 3,53; $p = 0,01$) und eine Steigerung der sozialen Funktionalität anzeigte, während der Einfluss des Alters zur Referenzoperation keine Signifikanz aufwies.

Mehr signifikante Einflüsse zeigten sich in der Auswertung des **RF2-Scores**: Sowohl die reine Mastektomie (-28,48 Punkte \triangleq großer klinischer Unterschied; 95 %-KI (-39,94) – (-17,03)), als auch die MSR (-19,57 Punkte \triangleq moderater klinischer Unterschied; 95 %-KI (-27,97) – (-11,17)) sowie die BEOP (-16,22 Punkte \triangleq moderater klinischer Unterschied; 95 %-KI (-23,57) – (8,88)) führen zu einem signifikanten ($p \leq 0,0001$) Abfall des RF2-Scores. Zu einem ebenfalls signifikanten Abfall führen die Durchführung einer Chemotherapie (-19,74 Punkte; 95 %-KI (-24,51) – (-14,96); $p \leq 0,0001$) und das Vorhandensein von Komorbiditäten (-10,6 Punkte; 95 %-KI (-15,17) – (-6,02); $p \leq 0,0001$), während die Durchführung einer Radiotherapie mit einer Steigerung um 9,23 Punkte (95 %-KI 4,6 – 13,87; $p \leq 0,0001$) einhergeht. In der Interaktion mit der Zeit jedoch verursacht die Durchführung einer Radiotherapie einen signifikanten Abfall ($0,03 + (-0,22) = -0,19$ Punkte) des RF2-Scores pro Woche, wodurch die beschriebene Score-Steigerung relativiert wird. Als einzige weitere signifikant mit der Zeit interagierende Variable erwies sich die Chemotherapie, die langfristig zu einer Steigerung ($0,03 + 0,28 = 0,31$, $p \leq 0,0001$) der RF2 führt, wobei erst nach knapp fünf Monaten eine kleine klinische Verbesserung zu erwarten ist ($6 \triangleq$ nach Cocks et al. kleinem klinischen Unterschied; $6 : 0,31 = 19,35$ Wochen \approx 5 Monate) (184).

Tabelle 27: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Social Functioning“-Scores (SF-Score)

EORTC QLQ-C30 SF-Score	Estimate	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	R ²	Untere	Obere
	Zur Modellberechnung notwendiger, theoretischer Score-Wert zum Zeitpunkt "Null", wenn eine Patientin keinem Einfluss unterliegt und BMI und Alter auf 0 gesetzt sind.		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
Intercept	62,95	7,33	48,56	77,33	1166	8,59	≤0.0001	21	18,5	25,5
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung unabhängig vom Zeitpunkt, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen ohne Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
Alter (pro Jahr)	0,32	0,11	0,10	0,54	259	2,91	0,0039	1,9	0,8	3,5
Partnerschaft	1,96	2,84	-3,63	7,56	259	0,69	0,4903	0,1	0	0,7
≥ 1 Komorbiditäten	-11,17	2,47	-16,02	-6,31	259	-4,53	≤0.0001	4,9	3	7,3
Bildungsniveau	-0,59	2,77	-6,05	4,87	259	-0,21	0,831	0	0	0,4
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung zum Zeitpunkt der Referenzoperation, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
BEOP	-0,14	3,75	-7,50	7,23	1166	-0,04	0,9709	0	0	0,4
MSR	-1,31	4,29	-9,72	7,11	1166	-0,31	0,7603	0	0	0,4
M	-12,51	5,88	-24,05	-0,98	1166	-2,13	0,0335	0,4	0	1,3
Re-OP (andere)	-5,95	3,55	-12,91	1,01	1166	-1,68	0,0938	0,3	0	1
Re-OP (invasivere)	-2,90	7,25	-17,13	11,33	1166	-0,40	0,6892	0	0	0,4
Chemotherapie	-18,37	2,49	-23,26	-13,49	1166	-7,38	≤0.0001	5,5	3,5	8
Radiotherapie	3,88	2,35	-0,72	8,48	1166	1,65	0,0986	0,2	0	0,9
AHT	2,71	2,32	-1,84	7,25	1166	1,17	0,243	0,1	0	0,7
ZG	1,31	4,19	-6,92	9,54	1166	0,31	0,7549	0	0	0,4
Zeittrend	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Wöchentliche Punktveränderung, wenn eine Patientin keiner der Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
wöchentlicher Zeittrend	0,18	0,16	-0,13	0,50	1166	1,14	0,2553	0,1	0	0,7
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Punktveränderung des wöchentlichen Zeittrends (additiv), wenn eine Patientin einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
• BEOP	-0,17	0,19	-0,54	0,19	1166	-0,92	0,3559	0,1	0	0,6
• MSR	-0,02	0,19	-0,39	0,35	1166	-0,11	0,9151	0	0	0,4
• M	-0,12	0,22	-0,56	0,31	1166	-0,56	0,5736	0	0	0,5
• Re-OP (andere)	0,05	0,09	-0,13	0,22	1166	0,51	0,6136	0	0	0,5
• Re-OP (invasivere)	0,02	0,14	-0,26	0,31	1166	0,16	0,8715	0	0	0,4
• Chemotherapie	0,21	0,06	0,09	0,33	1166	3,37	0,0008	1,3	0,4	2,7
• Radiotherapie	0,05	0,08	-0,10	0,20	1166	0,69	0,4902	0	0	0,5
• AHT	-0,07	0,06	-0,19	0,06	1166	-1,03	0,3019	0,1	0	0,7
• ZG	-0,01	0,08	-0,18	0,15	1166	-0,14	0,8857	0	0	0,4

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: p ≤ 0,05; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie

*Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 28: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-Scores

PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-Score	Estimate Zur Modellberechnung notwendiger, theoretischer Score-Wert zum Zeitpunkt "Null", wenn eine Patientin keinem Einfluss unterliegt und BMI und Alter auf 0 gesetzt sind.	Stan- dard- fehler	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	R²	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze
Intercept	52,68	2,62	47,55	57,82	835	20,14	≤0.0001	20,4	17,8	25,8
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate* Theoretische Punktveränderung unabhängig vom Zeitpunkt, wenn eine Patientin dem Einfluss einer <u>Variablen ohne Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt.	Stan- dard- fehler	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze
Alter (pro Jahr)	0,02	0,04	-0,06	0,10	242	0,48	0,6313	0,1	0	0,7
Partnerschaft	1,59	1,05	-0,48	3,66	242	1,51	0,1315	0,8	0,1	2,1
≥ 1 Komorbiditäten	-3,71	0,93	-5,54	-1,88	242	-3,99	≤0.0001	5,3	3	8,1
Bildungsniveau	0,41	1,02	-1,60	2,43	242	0,40	0,6861	0,1	0	0,7
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate* Theoretische Punktveränderung zum Zeitpunkt der Referenzoperation, wenn eine Patientin dem Einfluss einer <u>Variablen mit Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt.	Stan- dard- fehler	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze
BEOP	-1,67	1,55	-4,71	1,38	835	-1,07	0,2832	0,1	0	0,9
MSR	-2,57	1,63	-5,76	0,62	835	-1,58	0,1148	0,2	0	1,2
M	-4,48	2,01	-8,43	-0,53	835	-2,23	0,0264	0,5	0	1,7
Re-OP (andere)	-1,69	1,45	-4,54	1,16	835	-1,16	0,2452	0,2	0	1
Re-OP (invasivere)	-1,42	3,07	-7,44	4,60	835	-0,46	0,6435	0	0	0,5
Chemotherapie	-5,98	0,84	-7,63	-4,32	835	-7,08	≤0.0001	6,3	3,8	9,3
Radiotherapie	2,00	0,78	0,48	3,53	835	2,58	0,01	0,5	0	1,7
AHT	0,68	0,80	-0,88	2,24	835	0,86	0,392	0,1	0	0,7
ZG	0,04	1,47	-2,84	2,92	835	0,03	0,9783	0	0	0,5
Zeittrend	Estimate* Wöchentliche Punktveränderung, wenn eine Patientin <u>keiner der Variablen mit Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt.	Stan- dard- fehler	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze
wöchentlicher Zeittrend	0,0044	0,05	-0,10	0,11	835	0,08	0,9345	0	0	0,5
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate* Punktveränderung des wöchentlichen Zeittrends (additiv), wenn eine Patientin einer Variablen mit <u>Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt	Stan- dard- fehler	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %- KI- Grenze	Obere 95 %- KI- Grenze
• BEOP	-0,01	0,06	-0,13	0,12	835	-0,10	0,9226	0	0	0,5
• MSR	0,02	0,06	-0,11	0,14	835	0,30	0,7647	0	0	0,5
• M	-0,01	0,07	-0,16	0,13	835	-0,20	0,8454	0	0	0,5
• Re-OP (andere)	0,05	0,03	-0,02	0,11	835	1,45	0,1464	0,3	0	1,2
• Re-OP (invasivere)	0,03	0,06	-0,08	0,14	835	0,58	0,5593	0	0	0,6
• Chemotherapie	0,06	0,02	0,02	0,10	835	2,83	0,0047	1,1	0,2	2,6
• Radiotherapie	-0,01	0,03	-0,06	0,04	835	-0,33	0,7397	0	0	0,5
• AHT	-0,03	0,02	-0,07	0,02	835	-1,18	0,2393	0,2	0	1,1
• ZG	0,03	0,03	-0,03	0,09	835	1,08	0,2787	0,1	0	1

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: p ≤ 0,05; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation;
MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie
*Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 29: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Role Functioning“-Scores (RF2-Score)

EORTC QLQ-C30 RF2-Score	Estimate	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	R ²	Untere	Obere
	Zur Modellberechnung notwendiger, theoretischer Score-Wert zum Zeitpunkt "Null", wenn eine Patientin keinem Einfluss unterliegt und BMI und Alter auf 0 gesetzt sind.		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
Intercept	75,64	6,94	62,03	89,25	1166	10,90	≤0.0001	23,2	20,6	27,8
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung unabhängig vom Zeitpunkt, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen ohne Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
Alter (pro Jahr)	0,18	0,10	-0,03	0,38	259	1,69	0,0921	0,6	0,1	1,6
Partnerschaft	4,81	2,68	-0,47	10,08	259	1,79	0,0739	0,7	0,1	1,8
≥ 1 Komorbiditäten	-10,60	2,32	-15,17	-6,02	259	-4,56	≤0.0001	4,4	2,6	6,7
Bildungsniveau	2,16	2,61	-2,98	7,29	259	0,83	0,4084	0,1	0	0,8
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung zum Zeitpunkt der Referenzoperation, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
BEOP	-16,22	3,74	-23,57	-8,88	1166	-4,33	≤0.0001	1,4	0,4	2,8
MSR	-19,57	4,28	-27,97	-11,17	1166	-4,57	≤0.0001	1,6	0,5	3,1
M	-28,48	5,84	-39,94	-17,03	1166	-4,88	≤0.0001	1,9	0,8	3,6
Re-OP (andere)	-5,28	3,51	-12,16	1,61	1166	-1,50	0,1327	0,2	0	0,9
Re-OP (invasivere)	-5,52	7,31	-19,86	8,82	1166	-0,76	0,4503	0	0	0,5
Chemotherapie	-19,74	2,43	-24,51	-14,96	1166	-8,12	≤0.0001	6,3	4,1	8,9
Radiotherapie	9,23	2,36	4,60	13,87	1166	3,91	≤0.0001	1	0,2	2,3
AHT	2,98	2,30	-1,53	7,50	1166	1,30	0,1952	0,1	0	0,8
ZG	3,83	4,04	-4,11	11,76	1166	0,95	0,3443	0,1	0	0,7
Zeittrend	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Wöchentliche Punktveränderung, wenn eine Patientin keiner der Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
wöchentlicher Zeittrend	0,03	0,16	-0,28	0,34	1166	0,18	0,8537	0	0	0,4
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Punktveränderung des wöchentlichen Zeittrends (additiv), wenn eine Patientin einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
• BEOP	0,27	0,18	-0,09	0,62	1166	1,48	0,1379	0,2	0	0,8
• MSR	0,26	0,18	-0,09	0,61	1166	1,47	0,143	0,2	0	0,8
• M	0,31	0,21	-0,10	0,73	1166	1,48	0,1381	0,2	0	0,8
• Re-OP (andere)	-0,05	0,08	-0,21	0,12	1166	-0,57	0,5707	0	0	0,5
• Re-OP (invasivere)	-0,08	0,14	-0,35	0,19	1166	-0,59	0,5572	0	0	0,5
• Chemotherapie	0,28	0,06	0,17	0,39	1166	4,88	≤0.0001	2,3	1	4,1
• Radiotherapie	-0,22	0,07	-0,36	-0,07	1166	-2,97	0,003	0,8	0,1	2
• AHT	-0,06	0,06	-0,18	0,06	1166	-1,03	0,3012	0,1	0	0,7
• ZG	-0,02	0,08	-0,18	0,13	1166	-0,31	0,7545	0	0	0,4

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: p ≤ 0,05; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie

*Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 30: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Social Functioning“-Score (SF-Score)

Modellgenauigkeit	Estimate	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
SD Intercept	17,05	14,9	19,52
SD Zeit wöchentlich	0,22	0,16	0,29
Korrelation Intercept, Zeit	-0,16	-0,42	0,12
Residuum	19,53	18,67	20,43

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1449	264	13263,58

Tabelle 31: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“-Score

Modellgenauigkeit	Estimate	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
SD Intercept	6,03	5,27	6,9
SD Zeit wöchentlich	0,08	0,06	0,1
Korrelation Intercept, Zeit	-0,12	-0,38	0,15
Residuum	5,5	5,21	5,81

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1101	247	7482,9

Tabelle 32: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Role Functioning“-Score (RF2-Score)

Modellgenauigkeit	Estimate	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
SD Intercept	14,95	12,93	17,29
SD Zeit wöchentlich	0,16	0,1	0,25
Korrelation Intercept, Zeit	0,09	-0,34	0,49
Residuum	20,26	19,39	21,18

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1449	264	13279,1

3.3.3. Einflüsse auf die emotionale Funktionalität, Angst und Depressivität

Die Auswertung der Zeittrends des **EF-Score** (Tabelle 33) und PROMIS-29 „**Depressivität**“-**Score** (Tabelle 35) zeigten sehr ähnliche Ergebnisse: eine Steigerung der emotionalen Funktionalität und eine Abnahme des „Depressivität“-Scores. Während sich keine Therapie in der Interaktion mit der Zeit als signifikant zeigte, konnten für den EF-Score das Vorliegen einer Depression (-18,26; 95 %-KI (-27,55) – (-8,96); $p \leq 0,0001$) als verschlimmernder Faktor mit großer klinischer Relevanz und Radiotherapien (5,83; 95 %-KI 1,87 – 9,79; $p = 0,0039$) sowie das Alter zur Referenzoperation (0,31; 95 %-KI 0,10 – 0,52; $p = 0,0038$) als signifikante, positive Einflüsse (jedoch nach Cocks et al. ohne klinische Relevanz (184)) detektiert werden. Die Durchführung von Reoperationen und Chemotherapien war der Regressionsanalyse nach ebenfalls mit einer Steigerung des EF-Scores einhergehend. Für den PROMIS-29 „Depressivität“ zeigte sich im Gegensatz dazu die Hormontherapie als signifikanter, die Angst verstärkender Einfluss (1,6 Punkte; 95 %-KI 0,18 – 3,02; $p = 0,0272$), wobei auch dieser nach Cocks et al. als klinisch irrelevant klein gilt (184). Die Radiotherapie galt als nicht signifikanter Einfluss. Eine größere Anzahl signifikanter Einflüsse zeigte die Analyse des PROMIS-29 „**Angst**“-**Score** (Tabelle 34). Während sich als verschlimmernder Faktor als einziger eine vorliegende Depression erwies (7,24; 95 %-KI 3,28 – 11,2; $p = 0,0004$), führten die Durchführung einer Chemotherapie (-3,76; 95 %-KI (-5,43) – (-2,1); $p \leq 0,0001$), einer Radiotherapie (-1,55; 95 %-KI (-3,02) – (-0,07); $p = 0,0398$) sowie das Alter zur Referenzoperation (-0,16; 95 %-KI (-0,24) – (-0,07); $p = 0,0002$) zu einer signifikanten Reduktion des „Angst“-Scores. In der Interaktion mit der Zeit als signifikant stellte sich als einzige Variable die Chemotherapie heraus, wobei sich beide Einflüsse ausnullten ($-0,08 + 0,08 = 0$; $p \leq 0,0001$) es im Verlauf entsprechend weder zu einer Regeneration noch einer Aggravation kommt. Der Einfluss der Operationsmethode sowie des Bildungs- und Partnerschaftsstatus erreichte in keinem der Scores statistische Signifikanz.

Tabelle 33: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Emotional Functioning“-Scores (EF-Score)

EORTC QLQ-C30 EF-Score	Estimate Zur Modellberechnung notwendiger, theoretischer Score-Wert zum Zeitpunkt "Null", wenn eine Patientin keinem Einfluss unterliegt und BMI und Alter auf 0 gesetzt sind.	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	R²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
Intercept	38,49	7,11	24,54	52,43	1166	5,42	≤0,0001	13,3	11,4	17,8
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate* Theoretische Punktveränderung unabhängig vom Zeitpunkt, wenn eine Patientin dem Einfluss einer <u>Variablen ohne Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt.	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
Alter (pro Jahr)	0,31	0,11	0,10	0,52	259	2,92	0,0038	2,3	1	4,1
Partnerschaft	0,62	2,78	-4,85	6,10	259	0,22	0,8224	0	0	0,4
Depression	-18,26	4,72	-27,55	-8,96	259	-3,87	≤0,0001	4,1	2,3	6,3
Bildungsniveau	3,28	2,69	-2,02	8,58	259	1,22	0,2234	0,5	0	1,4
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate* Theoretische Punktveränderung zum Zeitpunkt der Referenzoperation, wenn eine Patientin dem Einfluss einer <u>Variablen mit Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt.	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
BEOP	1,32	3,28	-5,11	7,76	1166	0,40	0,6869	0	0	0,4
MSR	-0,55	3,75	-7,91	6,80	1166	-0,15	0,8824	0	0	0,4
M	-0,92	5,18	-11,08	9,24	1166	-0,18	0,8595	0	0	0,4
Re-OP (andere)	2,27	3,13	-3,87	8,41	1166	0,73	0,4678	0	0	0,5
Re-OP (invasivere)	10,50	6,26	-1,79	22,79	1166	1,68	0,094	0,2	0	0,9
Chemotherapie	2,50	2,22	-1,87	6,86	1166	1,12	0,2619	0,1	0	0,8
Radiotherapie	5,83	2,02	1,87	9,79	1166	2,89	0,0039	0,5	0	1,5
AHT	-0,26	2,01	-4,21	3,69	1166	-0,13	0,8971	0	0	0,4
ZG	-2,82	3,81	-10,30	4,67	1166	-0,74	0,4605	0,1	0	0,6
Zeittrend	Estimate* Wöchentliche Punktveränderung, wenn eine Patientin keiner der <u>Variablen mit Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt.	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
wöchentlicher Zeittrend	0,15	0,14	-0,13	0,43	1166	1,06	0,2913	0,1	0	0,6
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate* Punktveränderung des wöchentlichen Zeittrends (additiv), wenn eine Patientin einer Variablen mit <u>Interaktion mit der Zeit</u> unterliegt	Standardfehler	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze	FG	t-Wert	p-Wert	partial R²	Untere 95 %-KI-Grenze	Obere 95 %-KI-Grenze
• BEOP	-0,08	0,16	-0,41	0,24	1166	-0,51	0,6097	0	0	0,4
• MSR	0,07	0,16	-0,25	0,39	1166	0,44	0,6622	0	0	0,4
• M	-0,06	0,19	-0,44	0,32	1166	-0,30	0,7622	0	0	0,4
• Re-OP (andere)	0,0018	0,08	-0,16	0,16	1166	0,02	0,9818	0	0	0,4
• Re-OP (invasivere)	-0,01	0,13	-0,26	0,24	1166	-0,06	0,9498	0	0	0,4
• Chemotherapie	-0,07	0,05	-0,18	0,04	1166	-1,27	0,2059	0,2	0	0,9
• Radiotherapie	-0,01	0,07	-0,15	0,12	1166	-0,15	0,8778	0	0	0,4
• AHT	-0,03	0,06	-0,14	0,08	1166	-0,56	0,5763	0	0	0,5
• ZG	-0,05	0,07	-0,19	0,10	1166	-0,63	0,528	0	0	0,5

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: p ≤ 0,05; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie
*Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 34: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Angst“-Scores

PROMIS-29 „Angst“-Score	Estimate	Standardfehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	R ²	Untere	Obere
	Zur Modellberechnung notwendiger, theoretischer Score-Wert zum Zeitpunkt "Null", wenn eine Patientin keinem Einfluss unterliegt und BMI und Alter auf 0 gesetzt sind.		95 %-KI-Grenze	95 %-KI-Grenze					95 %-KI-Grenze	95 %-KI-Grenze
Intercept	66,38	2,78	60,93	71,83	835	23,89	≤0,0001	19,7	17,1	25,1
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate*	Standardfehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung unabhängig vom Zeitpunkt, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen ohne Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %-KI-Grenze		95 %-KI-Grenze	95 %-KI-Grenze					95 %-KI-Grenze	
Alter (pro Jahr)	-0,16	0,04	-0,24	-0,07	242	-3,73	0,0002	4,8	2,7	7,6
Partnerschaft	0,16	1,11	-2,03	2,35	242	0,15	0,8846	0	0	0,5
Depression	7,24	2,01	3,28	11,20	242	3,60	0,0004	4,6	2,5	7,3
Bildungsniveau	-1,39	1,08	-3,52	0,73	242	-1,29	0,1979	0,7	0	2
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate*	Standardfehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung zum Zeitpunkt der Referenzoperation, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %-KI-Grenze		95 %-KI-Grenze	95 %-KI-Grenze					95 %-KI-Grenze	
BEOP	-1,31	1,53	-4,31	1,68	835	-0,86	0,3899	0,1	0	0,7
MSR	-1,67	1,59	-4,79	1,46	835	-1,05	0,2951	0,1	0	0,8
M	1,39	1,97	-2,49	5,26	835	0,70	0,4825	0	0	0,7
Re-OP (andere)	-0,69	1,44	-3,50	2,13	835	-0,48	0,6323	0	0	0,6
Re-OP (invasivere)	-4,54	2,97	-10,38	1,30	835	-1,53	0,1276	0,2	0	1,1
Chemotherapie	-3,76	0,85	-5,42	-2,10	835	-4,45	≤0,0001	2,7	1,1	4,8
Radiotherapie	-1,55	0,75	-3,02	-0,07	835	-2,06	0,0398	0,3	0	1,3
AHT	-0,60	0,78	-2,13	0,93	835	-0,77	0,4428	0,1	0	0,7
ZG	2,05	1,48	-0,86	4,96	835	1,38	0,167	0,3	0	1,3
Zeittrend	Estimate*	Standardfehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Wöchentliche Punktveränderung, wenn eine Patientin keiner der Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %-KI-Grenze		95 %-KI-Grenze	95 %-KI-Grenze					95 %-KI-Grenze	
wöchentlicher Zeittrend	-0,08	0,05	-0,19	0,02	835	-1,57	0,1157	0,2	0	1,1
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate*	Standardfehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Punktveränderung des wöchentlichen Zeittrends (additiv), wenn eine Patientin einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt	95 %-KI-Grenze		95 %-KI-Grenze	95 %-KI-Grenze					95 %-KI-Grenze	
• BEOP	0,06	0,06	-0,07	0,18	835	0,90	0,3703	0,1	0	0,8
• MSR	0,01	0,06	-0,12	0,14	835	0,15	0,877	0	0	0,5
• M	0,03	0,07	-0,12	0,17	835	0,37	0,7095	0	0	0,5
• Re-OP (andere)	-0,02	0,03	-0,08	0,05	835	-0,54	0,5868	0	0	0,6
• Re-OP (invasivere)	-0,0013	0,06	-0,11	0,11	835	-0,02	0,9811	0	0	0,5
• Chemotherapie	0,08	0,02	0,04	0,12	835	3,94	≤0,0001	2,2	0,8	4,3
• Radiotherapie	-0,01	0,03	-0,06	0,04	835	-0,35	0,7249	0	0	0,5
• AHT	0,03	0,02	-0,02	0,07	835	1,27	0,2055	0,2	0	1,2
• ZG	0,01	0,03	-0,05	0,06	835	0,23	0,8168	0	0	0,5

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: p ≤ 0,05; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie
 *Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 35: Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des PROMIS-29 „Depressivität“-Scores

PROMIS-29 "Depressivität"-Score	Estimate	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	R ²	Untere	Obere
	Zur Modellberechnung notwendiger, theoretischer Score-Wert zum Zeitpunkt "Null", wenn eine Patientin keinem Einfluss unterliegt und BMI und Alter auf 0 gesetzt sind.		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze
Intercept	59,52	2,60	54,42	64,61	835	22,91	≤0,0001	16,1	13,8	21,5
Variablen ohne Interaktion mit der Zeit (= Einfluss unabhängig vom Zeitpunkt)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung unabhängig vom Zeitpunkt, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen ohne Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
Alter (pro Jahr)	-0,12	0,04	-0,19	-0,04	242	-2,95	0,0035	3,1	1,4	5,4
Partnerschaft	-0,75	1,04	-2,80	1,30	242	-0,72	0,4708	0,2	0	1,1
Depression	8,99	1,88	5,29	12,70	242	4,78	≤0,0001	7,9	5,2	11,2
Bildungsniveau	-1,03	1,01	-3,02	0,96	242	-1,02	0,3074	0,4	0	1,5
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Haupteffekt (= Einfluss zum Zeitpunkt der Referenzoperation)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Theoretische Punktveränderung zum Zeitpunkt der Referenzoperation, wenn eine Patientin dem Einfluss einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
BEOP	-0,89	1,41	-3,66	1,89	835	-0,63	0,5311	0	0	0,6
MSR	-0,54	1,47	-3,43	2,35	835	-0,37	0,7132	0	0	0,5
M	1,27	1,82	-2,31	4,84	835	0,70	0,4871	0	0	0,7
Re-OP (andere)	-0,46	1,33	-3,07	2,14	835	-0,35	0,7271	0	0	0,5
Re-OP (invasivere)	-0,93	2,76	-6,34	4,48	835	-0,34	0,7350	0	0	0,5
Chemotherapie	-1,28	0,78	-2,82	0,26	835	-1,63	0,1032	0,4	0	1,4
Radiotherapie	-1,02	0,69	-2,39	0,34	835	-1,47	0,1421	0,1	0	1
AHT	1,60	0,72	0,18	3,02	835	2,21	0,0272	0,4	0	1,6
ZG	2,18	1,37	-0,52	4,87	835	1,58	0,1137	0,4	0	1,5
Zeittrend	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Wöchentliche Punktveränderung, wenn eine Patientin keiner der Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt.	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
wöchentlicher Zeittrend	-0,01	0,05	-0,11	0,09	835	-0,19	0,8466	0	0	0,5
Variablen mit Interaktion mit der Zeit - Interaktionseffekt (= Veränderung des wöchentlichen Zeittrends)	Estimate*	Standard- fehler	Untere	Obere	FG	t-Wert	p-Wert	partial R ²	Untere	Obere
Punktveränderung des wöchentlichen Zeittrends (additiv), wenn eine Patientin einer Variablen mit Interaktion mit der Zeit unterliegt	95 %- KI- Grenze		95 %- KI- Grenze	95 %- KI- Grenze					95 %- KI- Grenze	
• BEOP	0,01	0,06	-0,11	0,13	835	0,12	0,9071	0	0	0,5
• MSR	-0,04	0,06	-0,16	0,07	835	-0,73	0,4661	0,1	0	0,7
• M	-0,03	0,07	-0,17	0,10	835	-0,46	0,6467	0	0	0,6
• Re-OP (andere)	-0,01	0,03	-0,07	0,05	835	-0,34	0,7324	0	0	0,5
• Re-OP (invasivere)	0,0023	0,05	-0,10	0,11	835	0,04	0,9667	0	0	0,5
• Chemotherapie	0,02	0,02	-0,02	0,06	835	1,06	0,2903	0,2	0	1
• Radiotherapie	-0,02	0,03	-0,07	0,03	835	-0,95	0,3403	0,1	0	0,9
• AHT	0,02	0,02	-0,02	0,06	835	0,98	0,3285	0,1	0	1
• ZG	0,01	0,03	-0,05	0,06	835	0,18	0,8558	0	0	0,5

rot: signifikanter Abfall; grün: signifikante Steigerung; fett: $p \leq 0,05$; FG: Freiheitsgrade; KI: Konfidenzintervall; BEOP: Brusterhaltende Operation; MSR: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion; M: Mastektomie; Re-OP: Reoperation; AHT: Antihormonelle Therapie; ZG: Zielgerichtete Therapie

*Alle Estimates der kategorialen Variablen beziehen sich auf die Punktveränderung bei Vorliegen des Einflusses im Vergleich zum Nichtvorliegen des Einflusses.

Tabelle 36: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit EORTC QLQ-C30 „Emotional Functioning“-Score (EF-Score)

Modellgenauigkeit	Estimate	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
SD Intercept	17,21	15,27	19,39
SD Zeit wöchentlich	0,21	0,16	0,27
Korrelation Intercept, Zeit	-0,12	-0,36	0,14
Residuum	16,54	15,82	17,3

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1449	264	12880,6

Tabelle 37: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Angst“-Score

Modellgenauigkeit	Estimate	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
SD Intercept	6,79	5,98	7,7
SD Zeit wöchentlich	0,09	0,07	0,11
Korrelation Intercept, Zeit	-0,29	-0,5	-0,05
Residuum	5,2	4,93	5,48

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1101	247	7438,05

Tabelle 38: Zusätzliche statistische Details zur Modellgenauigkeit PROMIS-29 „Depressivität“-Score

Modellgenauigkeit	Estimate	Unteres 95 %-KI	Oberes 95 %-KI
SD Intercept	6,34	5,59	7,18
SD Zeit wöchentlich	0,09	0,07	0,11
Korrelation Intercept, Zeit	-0,28	-0,48	-0,05
Residuum	4,77	4,52	5,03

SD: Standard Deviation (Standardabweichung); KI: Konfidenzintervall

Beobachtungen	Gruppen	Akaike-Information-Criterion
1101	247	7276,74

3.3.4. Kernaussagen auf einen Blick –

Einflüsse von Kovariablen auf die Lebensqualität im Verlauf

Kernaussagen auf einen Blick	
Variable	Einfluss
Zeit	nicht signifikanter, weitestgehend stabiler bis positiver Einfluss auf alle Scores
Operations-technik	reine Mastektomie ist für alle Scores ein negativer Einflussfaktor und für körperliche und soziale Funktionalitätsscores/Rollenfunktionsscores signifikanter Einflussfaktor; emotionale Scores werden nicht signifikant von der Operationsmethode beeinflusst; Einfluss der BEOP ist insgesamt geringer als der der MSR
Reoperationen	nicht signifikanter, zumeist negativer Einfluss auf die Scores, jedoch positiver Einfluss auf emotionale Scores
Chemotherapie	signifikanter negativer Einflussfaktor für körperliche und soziale Funktionalitätsscores/Rollenfunktionsscores, dafür aber den Angst-Score signifikant verbessernd; in der Interaktion mit der Zeit betrachtet einzige Variable, die in allen Scores (bis auf EF-Score und Depressivität-Score) Signifikanz erreicht
Radiotherapie	zunächst positiver Einzeleinfluss auf alle Scores (teilweise signifikant), in der Interaktion mit der Zeit langfristig jedoch eher Score reduzierend
Antihormonelle Therapie	nicht signifikanter, positiver Einfluss auf SF-, RF2-, TasRA- Score; signifikanter, positiver Einfluss auf körperliche Scores; nicht signifikanter, negativer Einfluss auf EF-Score, Angst und Depressivität
Zielgerichtete Therapie	nicht signifikanter, positiver Einfluss auf PF2-, SF-, RF2-, TasRA-Score; nicht signifikanter, negativer Einfluss auf PROMIS-KF, -Depressivität, -Angst und EF-Score
BMI	signifikanter, negativer Einfluss auf körperliche Scores
Alter	signifikanter, negativer Einfluss auf körperliche Scores; signifikanter, positiver Einfluss auf emotionale Scores sowie SF-Score
Komorbiditäten (inkl. Depression)	signifikanter negativer Einflussfaktor in allen Scores
Partner	nicht signifikanter positiver Einfluss auf SF-, RF2-, TasRA-, EF-, Angst-Score; nicht signifikanter negativer Einfluss auf Depressivitäts-Score
Ausbildung	nicht signifikanter positiver Einfluss auf RF2-, TasRA- und emotionale Scores; nicht signifikanter negativer Einfluss auf SF-Score

Abbildung 20: Kernaussagen auf einen Blick – Einflüsse von Kovariablen auf die Lebensqualität im Verlauf

3.4. Lebensqualität im Verlauf – Modellpatientinnen

Abbildung 21 (für diese Promotion durch das Institut für Biometrie und Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf Grundlage der Überlegungen aus Kapitel 2.5.5. „Lebensqualität im Verlauf – modelliert“ erstellt) ist der prognostizierte Verlauf der einzelnen Lebensqualitätsscores für jeweils eine Standardpatientin der einzelnen Operationsgruppen zu entnehmen.

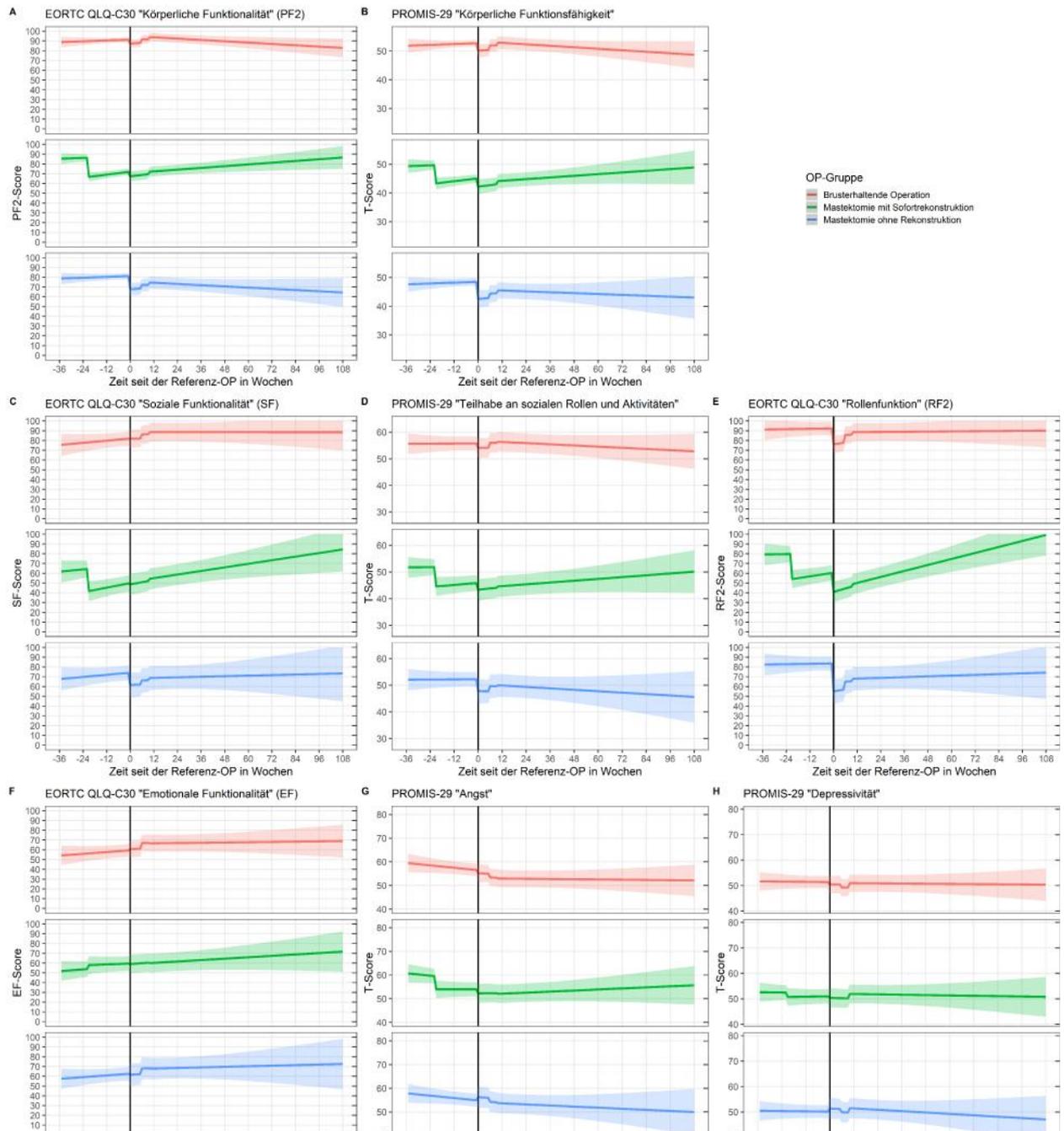


Abbildung 21: A-H Prognostizierter Verlauf verschiedener Lebensqualitätsscores für Standardpatientinnen

Schwarze Linie: Zeitpunkt der Referenzoperation; Schraffierte Fläche: 95 %-Konfidenzintervall;

Charakteristika der Standardpatientinnen:

Brusterhaltende Operation: 54,9 Jahre alt; BMI 24 kg/m²; Radiotherapie; antihormonelle Therapie; keine Komorbiditäten
 Mastektomie mit Sofortrekonstruktion: 47,1 Jahre alt; BMI 23 kg/m²; neoadjuvante Chemotherapie; antihormonelle Therapie; ≥ 1 Komorbidität
 Mastektomie ohne Rekonstruktion: 65,2 Jahre alt; BMI 25,5 kg/m²; Radiotherapie; antihormonelle Therapie; ≥ 1 Komorbidität

Die Standardpatientinnen sind für jede Operationsgruppe entsprechend der deskriptiven Analyse in ihren Eigenschaften individuell zusammengestellt (s. Kapitel 2.5.5.02. „Theoretische Modellpatientinnen und Vorhersage von PRO-Verläufen“).

Während vor allem die nicht in der zeitlichen Interaktion stehenden Variablen die unterschiedlichen Intercepts der Patientinnen zu Beginn des Beobachtungszeitraums bedingen, haben neoadjuvante und adjuvante Therapien die in den Abbildungen abrupten prä- und postoperativen Veränderungen der Verläufe zur Folge.

Nochmal deutlich wird in den Abbildungen, dass die Standardpatientinnen in den drei Operationsgruppen mit unterschiedlichen Ausgangswerten starten. Insgesamt macht es rein optisch den Eindruck, als erlebten die sofort rekonstruktiv operierten Patientinnen insgesamt die positivste Entwicklung, während die Steigerung der einzelnen Scores für die BEOP- und M-Patientinnen unter Berücksichtigung der diversen in das Modell einfließenden Variablen langfristig eher eine negative, teilweise konstante Entwicklung zu verzeichnen haben. In der Betrachtung nochmals zu beachten sei jedoch, dass das Modell die Einflüsse ab dem Zeitpunkt, ab dem sie wirken, als dauerhaft annimmt und dass auch ein reines Zurückkehren auf das Ausgangsniveau, wenn man „zu weit“ vorhersagt, optisch wie ein weiterer Abfall wirkt.

4. Diskussion

Innerhalb der gesichteten Literatur konnte keine Arbeit gefunden werden, in der die Patientinnen longitudinal sowohl präoperativ als auch im Verlauf befragt und gleichzeitig die Wirkung diverserer Einflüsse im Einzelnen und in der Interaktion mit der Zeit untersucht wurden. Ähnlich im Design und in der statistischen Analyse, jedoch mit strengerem Fokus und damit weniger umfänglich, zeigten sich nur wenige Studien (76, 78, 93, 104, 113, 123, 131). In der Mehrzahl wird jedoch nur ein bestimmter Aspekt, wie der Einfluss des Alters oder einzelner adjuvanter Therapien untersucht, während andere Einflüsse außer Acht gelassen werden. Zum Teil lassen Tabellen zu den Charakteristika der Stichprobe vermuten, welche Parameter ebenfalls Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen gehabt haben könnten, eine rechnerische Auswertung findet sich jedoch nur in den wenigen Studien (s.o.). Entsprechend wertvoll und impulsgebend könnte die vorliegende Arbeit in der langfristigen Versorgung von Mammakarzinompatientinnen sein.

4.1. Patientinnen und Methoden

4.1.1. Datenerhebung

Zugleich Hauptstärke und -schwäche dieser Arbeit ist, dass die zugrunde liegenden Daten monozentrisch im Rahmen der Routineversorgung und nicht in Form eines klassischen Studiensettings erhoben wurden. Die Stichprobe bildet die Realität somit zwar sehr gut ab, die Auswertung zeigte sich jedoch durch die Heterogenität, die sehr individuellen Vorgeschichten und Verläufe der Patientinnen (inklusive des Auftretens von Rezidiven oder Metastasen im Verlauf) sowie die bewusst geringe Zahl an Ausschlussgründen erschwert. Die Auswertung nach längerer Projektdauer, damit größerer Stichprobe und polyzentrisch, würde sicherlich einen Qualitätsgewinn bedeuten, wenn man daraufhin einzelne Subgruppen mit den gleichen Eigenschaften vergleichen könnte. Dauplat et al. zufolge scheitern viele Studien zur Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen daran, dass in ihnen versucht wird, Patientinnen mit unterschiedlichen Profilen abzubilden, die beispielsweise altersbedingt völlig unterschiedliche Prioritäten und Vorstellungen von Lebensqualität haben. Es wäre demnach notwendig, Patient*innen nach ähnlichen klinischen und demografischen Profilen für die Analysen zu gruppieren, allerdings ohne Randomisierung und mit ausreichend großer Teilnehmer*innenzahl (96). Ähnliches schreiben auch Lopes-Conceição et al., Goyal et al. und Durá-Ferrandis et al., die die Patientinnen in ihrer Analyse Lebensqualitätskurven zuordnen und in dieser Zuteilung untersuchen (72-74).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit stellt sich außerdem die Frage, ob trotz der liberalen Ausschlusskriterien vielleicht nur Patientinnen einer Befragung zur Lebensqualität im Verlauf zugestimmt haben, denen es per se „nicht so schlecht“ ging (32)?

Da Gründe für die Nichteinwilligung im Rahmen des Projekts nicht erfasst wurden, ist eine weitere Doktorarbeit der Arbeitsgruppe Karsten-Speiser der Beantwortung dieser Hypothese gewidmet.

Zur Rekrutierung der Patientinnen wurde im Projekt nur bei der ersten Befragung geprüft, welche Diagnose den Patientinnen zugeordnet werden kann. Dies wurde zwar drei Monate nach der Erstvorstellung auch bei unauffälligem Befund wiederholt, ob eine Patientin jedoch danach einen malignen Tumor auf Basis eines zuvor als benigne gewerteten Befundes entwickelt hat, bleibt unbekannt. Bei längerer Beobachtung zunächst nicht einschließbarer Patientinnen hätte man evtl. noch mehr Probandinnen rekrutieren können, wobei die hierfür aufzuwendende Zeit bei aktuell noch manueller Umsetzung nicht im Verhältnis zum Informationsgewinn gestanden hätte.

4.1.2. Aufnahmebefragung

Als größte Herausforderung in der Auswertung der Aufnahmebefragungen stellte sich die mangelnde Überführung der Versionen der Aufnahmebefragungen ineinander dar. Defizite im Datenmanagement der heartbeat medical solutions GmbH führten zur unterschiedlichen Codierung gleicher Variablen und erschwerten die Auswertung des Datensatzes massiv. Zum Teil wurden zwischen den Versionen auch einzelne Fragen im Wortlaut verändert, gestrichen oder hinzugefügt mit der Folge, dass nicht für alle Patientinnen die gleichen anamnestischen Daten abgefragt wurden. Durch einen enormen Mehraufwand in der Aufarbeitung der Daten konnten die Defizite ausgeglichen werden, strukturiertere Versionierungswechsel wären hier jedoch zukünftig wünschenswert. Weiterhin erhielten einige Patientinnen durch die Erhebung im Rahmen der Routineversorgung nie die Möglichkeit, eine Aufnahmebefragung zu beantworten oder innerhalb ihrer Wartezeit bzw. Zuhause zu beenden. Auch für diese Patientinnen fehlen anamnestische Angaben, wodurch die Aussagekraft dieser Variablen teilweise etwas reduziert ist.

4.1.3. Klinische Daten

Trotz der digitalisierten Dokumentation sei als Schwäche der vorliegenden Arbeit zu erwähnen, dass die klinischen Daten nicht systematisch von den Behandelnden direkt in „Heartbeat“ eingepflegt wurden, sondern stets manuell durch Dritte. Zur Dokumentation lagen zumeist die im elektronischen Krankenhaussystem hinterlegten, von den unterschiedlichsten internen und externen Untersuchenden und Behandelnden verfassten Befunde vor. Diese jedoch unterschieden sich teilweise in ihrer Einschätzung, sodass sich letztendlich die Dokumentierenden für eine der Einschätzungen entscheiden mussten. Bei Nichtvorliegen entsprechender Befunde wurden die Patientinnen direkt befragt. Eine Prüfung der Validität der Angaben war hier jedoch nicht möglich. Die Schaffung eines Systems, welches direkt in der

Klinik von den Behandelnden und Betreuenden zur Dokumentation genutzt und ebenfalls unter allen anderen ambulanten oder externen Therapierenden Verwendung finden könnte, würde eine lückenlosere Datenerhebung ermöglichen, wobei die Umsetzung zunächst zumindest im klinikinternen Rahmen realistisch erscheint.

4.1.4. Follow-Up-Befragungen

Ein weiterer diskutabler Aspekt bezüglich der durchgeführten PRO-Befragungen ist, dass diese zwar parallel, aber ebenfalls abgekoppelt von der klinischen Dokumentation erhoben wurden. Da der Versand eines Fragebogen-Sets mit automatisierter Wiederholung manuell ausgelöst wurde und bei Therapieänderung ebenfalls manuell auf ein anderes Set umgestellt werden musste, mangelte es teilweise an der Aktualisierung der Befragungs-Sets und Neustart der Befragungsintervalle. Auf diese Weise wurde die Auswertung der Befragungen in Bezug auf ein bestimmtes Ereignis erschwert und führte dazu, dass nachträglich die erwähnten zusätzlichen Messzeitpunkte (T7 (15 Monate), T9 (21 Monate), T11 (>25 Monate)) implementiert werden mussten, um alle eingegangenen Befragungen berücksichtigen zu können. Die Implementierung einer Schnittstelle zwischen dem elektronischen Krankenhausinformationssystem, die automatische Meldungen generiert, sobald im Krankenhausinformationssystem eine Veränderung der Patientinnenakte stattgefunden hat, könnte an dieser Stelle Abhilfe schaffen, wurde bis zur Vollendung dieser Arbeit allerdings nicht eingerichtet.

Rezidivierende technische Schwierigkeiten der heartbeat medical solutions GmbH führten außerdem dazu, dass nach Rücksendung durch die Patientinnen teilweise nicht alle zu einem Standardset gehörenden digitalen Fragebogen erfasst wurden. Dies führte zu einer unterschiedlichen Stichprobengröße in der Auswertung des PROMIS-29 und des EORTC QLQ-C30. Im Vergleich der Scores zu beachten ist außerdem, dass der PROMIS-29 wie oben erwähnt erst im Projektverlauf Teil der Befragung wurde, weshalb mehr EORTC QLQ-C30-Befragungen vorlagen.

4.1.5. Messinstrumente und Messgrößen

Vor der Bewertung der in der vorliegenden Arbeit genutzten Messinstrumente, sei zu erwähnen, dass die Lebensqualitätsforschung im Allgemeinen und ihre Implementierung in den klinischen Alltag noch vor diversen konzeptionellen und methodischen Herausforderungen steht (2, 6, 29, 32, 60, 186): Einer der Hauptkritikpunkte in einem von Haraldstedt et al. verfassten Review zum Thema ist die bereits zu Anfang dieser Arbeit aufgezeigte fehlende Klarheit bzw. Definition des Konzepts von Lebensqualität (9, 60). So wird „Lebensqualität“ dem Review nach auch in vielen Studien nicht eindeutig definiert. Hinzu kommt die immense Menge an Befragungsinstrumenten - für jede Erkrankung scheint es diverse eigene Messinstrumente zu geben (60).

Bezüglich der PRO-Instrumente für Brustkrebspatientinnen stellten Chen et al. in ihrem Review zudem fest, dass verlässliche und validierte PRO-Instrumente für Brustkrebspatientinnen zwar existieren, dass allerdings auch das beste Instrument nach Meinung der Autoren nicht alle wichtigen operationsspezifischen und psychometrischen Aspekte der onkologischen Brustchirurgie abdeckt (186). Zudem lassen sich laut Bullinger et al. auch im komplexesten Versuch, die Lebensqualität umfassend abzubilden, individuelle Charakteristika wie die Persönlichkeit, genutzte Verarbeitungsstrategien, strukturelle Merkmale wie Lebensbedingungen und Schichtzugehörigkeit und viele weitere Einflussfaktoren nicht berücksichtigen, weshalb der Schluss voreiliger Zusammenhänge vermieden werden sollte (10). Gerade vor diesem Hintergrund ergibt sich die Frage, inwiefern sich Lebensqualität, trotz aller Bemühungen, durch standardisierte Befragungen überhaupt abbilden lässt. Die Herausforderung ist es laut Haraldstedt et al. auch, sich zum Erreichen einer internationalen Vergleichbarkeit aus einer großen Auswahl auf den Einsatz einzelner Instrumente zu einigen, die vielseitig eingesetzt werden können und zudem international validiert sind (60), anstatt sich auf die Erstellung neuer Tools zu konzentrieren (5).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tools EORTC QLQ-C30 und PROMIS-29 gehören zwar dazu, doch stellen sie eben auch nur zwei von vielen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität dar. Während der C30 ein lange etablierter Fragebogen ist, sind für die verwendete Shortform des PROMIS-29 „minimal important differences“ noch nicht ausreichend beschrieben, weshalb der PROMIS-29 in dieser Arbeit nur begleitend betrachtet wurde.

Erschwert wird die Einordnung der gewonnenen Ergebnisse und die internationale Vergleichbarkeit außerdem durch weitere Aspekte wie kulturelle Unterschiede oder verschiedene Zugangsmöglichkeiten zum Gesundheitssystem. Erfreulicherweise gibt es bereits eine Vielzahl von internationalen Studiengruppen, die sich mit dem Thema Lebensqualität auseinandersetzen. Die meisten Publikationen zur Lebensqualität stammen jedoch aus Europa, den USA und China. Entwicklungsschwache Länder hingegen sind hier unterrepräsentiert (60). Ob eine deutsche Studie zur Lebensqualität von an Brustkrebs erkrankten Frauen allerdings mit einer ähnlich konzipierten in Japan, Saudi-Arabien, China oder Äthiopien durchgeführten Studie vergleichbar ist, bleibt fraglich. Auch inwiefern allgemeingültige Messinstrumente kulturelle Unterschiede und, im Fall von Mammakarzinompatientinnen, Frauenbildern berücksichtigen können, bleibt eine Herausforderung. Auch nicht trivial scheint es, beispielsweise die Rollenfunktion im EORTC QLQ-C30 nur anhand von zwei Fragen zu ermitteln, die auf Einschränkungen bei der Arbeit, tagtäglichen Beschäftigungen, Hobbys oder Freizeitbeschäftigungen abzielen, jedoch keine weiteren Aspekte, wie u.a. die Rolle der Patientin als (Sexual-)Partnerin, Mutter oder Tochter beleuchten. Auch weitere Scores ergeben sich aus nur zwei Fragen – wie aussagekräftig können diese überhaupt sein?

4.1.6. Messzeitpunkte

Die zur Auswertung gewählten Messzeitpunkte entsprechen den Versandzeitpunkten der Follow-Up-Befragungen. Abgesehen von dem zuvor genannten Aspekt, dass sich die Befragungsintervalle wegen Therapieänderungen und versäumter Aktualisierung des Befragungsstarts teilweise verschoben, erschwerte die Auswertung, dass es den Patientinnen freigestellt war, wann sie die Follow-Up Befragungen nach Erhalt beantworteten. Zukünftig wäre es sicherlich sinnvoll, die Befragung nur für einen bestimmten Zeitraum aktiv zu lassen, um hierdurch eine große Streuung der Rücklaufzeiten zu vermeiden.

4.2. Einschätzung der Ergebnisse

4.2.1. Stichprobencharakteristika

Bereits ein erster Blick in die Tabelle zu den Stichprobencharakteristika verrät, dass es klare Unterschiede zwischen den drei Subgruppen gab, was wiederum deren Vergleichbarkeit beeinflusst. So wirken sich alleine die unterschiedlichen Gruppengrößen (BEOP = 212; MSR = 86; M = 27) auf die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse aus.

Außerdem waren Patientinnen, die eine reine Mastektomie erhielten, durchschnittlich älter, zu über 50 % bereits zweiterkrank und am stärksten betroffen (große, infiltrierende Tumoren, fortgeschrittene Lymphknotenstadien, invasive axilläre Operationen (axilläre Dissektion)). Unter der Annahme, dass besonders große Befunde großflächig reseziert werden müssen, sodass bei einer normal großen oder kleinen Brust kein umliegendes Gewebe mehr verbleibt, erscheint der Zusammenhang von Tumorgröße und Mastektomie einleuchtend.

Patientinnen mit Sofortrekonstruktion der Brust nach Mastektomie hingegen waren durchschnittlich am jüngsten, damit erwartungsgemäß zumeist prämenopausal, hatten zu einem großen Anteil (41,9 %) die schlecht differenziertesten Tumoren (G3) und unterzogen sich in 62,8 % der Fälle einer Chemotherapie. Gerade bei Krankheitsbeginn im jungen Alter und dem damit einhergehenden Ziel, die krebsfreie Überlebenszeit maximal zu extendieren, ist der große Anteil chemotherapierter Patientinnen erklärbar. Der Komplexität der Operation entsprechend, mussten sich vor allem sofort rekonstruktiv operierte Patientinnen außerdem mindestens einer Reoperation im Verlauf unterziehen.

Auffällig in der Deskription der brusterhaltend operierten Patientinnen war einzig, dass sie mehrheitlich nur einen pN0 Befund im postoperativen pathologischen Bericht aufwiesen und entgegen den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der Behandlung des Mammakarzinoms nicht in allen, sondern nur in 82,5 % der Fälle eine Strahlentherapie erhielten (MSR-Patientinnen nur in 23,3 % der Fälle, M-Patientinnen in einem ca. 50/50-Verhältnis (ja: 48,1 % vs. nein: 51,9 %)). Gründe hierfür waren unter anderem, dass zu den brusterhaltend Operierten auch Patientinnen zählten, die nur ein DCIS hatten, für die eine Radiotherapie leitliniengerecht nicht obligat, sondern nur in Abhängigkeit vom

individuellen Risikoprofil angeboten wird (53). Weitere Patientinnen der BEOP-Gruppe wurden nicht bestrahlt, weil sie sich wegen eines in der pathologischen Begutachtung des Operationspräparats doch ausgedehnteren Befundes bereits vor der vorgesehenen Radiotherapie einer invasiveren Reoperation unterziehen mussten und Therapien nach einem invasiveren Eingriff in der deskriptiven Auswertung nicht mehr berücksichtigt wurden. Auch gab es Fälle, in denen brusterhaltend operierte Patientinnen die Radiotherapie erst nach der letzten beantworteten Folgebefragung begannen. Diese Therapien wurden in der deskriptiven Auswertung auch nicht mehr berücksichtigt.

Für mastektomierte Patientinnen ist die dieser Arbeit zugrunde Anzahl bestrahlter Patientinnen hingegen ungewöhnlich hoch.

Die signifikanten Unterschiede in der Rücklaufquote der Befragungen nach vier Wochen (T1) lässt sich damit erklären, dass die BEOP-Patientinnen im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen bereits zwei Wochen postoperativ eine erste Befragung erhielten. Bezüglich der Rücklaufquoten der Befragungen im Laufe der Zeit konnte in der vorliegenden Arbeit eine stete Abnahme beobachtet werden. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass die Patientinnen alle unterschiedlich lange beobachtet wurden, da es sich um ein laufendes Projekt handelt. So hatten beispielsweise erst kürzlich eingeschlossene Patientinnen gar nicht die Möglichkeit ein 24-Monats-Follow-Up zu beantworten, was die abnehmende prozentuale Antwortrate widerspiegelt. Trotzdem ergibt sich die Frage, welche Gründe die Patientinnen dazu bewegt haben könnten, im Verlauf nicht mehr zu antworten. Vielleicht verschlechterte sich ihr Zustand so sehr, dass sie nicht mehr antworten konnten oder wollten, vielleicht waren sie aber auch so zufrieden, dass sie eine Rückmeldung für unnützlich erachteten? Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Daten zu Gründen für einen Abbruch der Befragung erhoben wurden, beschäftigt sich eine andere Doktorarbeit der Arbeitsgruppe Karsten-Speiser mit dieser Frage.

4.2.2. Lebensqualität im Verlauf

Die Zeit als einzigen auf die postoperative Lebensqualität wirkenden Faktor abgekoppelt von äußeren Einflüssen anzusehen, würde nicht nur ein unrealistisches Bild zeichnen, sondern auch der Komplexität der eingeschlossenen Patientinnen nicht gerecht werden. Gerade bei Nachfragen im direkten Kontakt mit den teilnehmenden Patientinnen stellte sich heraus, dass in diversen Fällen nicht die Brustkrebserkrankung oder deren Therapien verantwortlich für die gemachten Angaben zur Lebensqualität waren, sondern private Belastungen oder andere Erkrankungen, die im Rahmen des Projekts allerdings nicht systematisiert abgefragt wurden. Unter der Prämisse, eine zu verallgemeinernde Aussage zur postoperativen Entwicklung der Lebensqualität treffen zu wollen, ist es jedoch unmöglich und wahrscheinlich auch wenig zielführend, diese individuellen Parameter statistisch abzubilden. Deshalb wurde sich in der vorliegenden Arbeit darauf beschränkt, zum einen ganz pauschal und rein deskriptiv die

Veränderungen der Lebensqualität der „breiten Masse“ über die Zeit darzustellen und anschließend zum anderen im Modell den Einfluss ausgewählter Faktoren einzeln und in der Interaktion mit der Zeit zu betrachten. Bezüglich der Interpretation der Einflüsse der Kovariablen sei zu erwähnen, dass im Modell nur eine überschaubare Anzahl von Kovariablen berücksichtigt werden konnte. Weitere, in dieser Arbeit nicht abgebildete Analysen zeigten jedoch, dass bereits der Austausch einer Kovariablen gegen eine andere zu einer veränderten Wichtung der berücksichtigten Einflussfaktoren führt.

Herausforderungen in der Modellerstellung ergaben sich unter anderem außerdem, weil die anamnestischen Daten nicht für alle Patientinnen gleichermaßen vorlagen. Da der Anteil fehlender Daten jedoch überschaubar war und das Fehlen vornehmlich in der unterschiedlichen Zusammenstellung der Versionen der Aufnahmebefragung begründet war und nicht an den Werten selbst lag, kann davon ausgegangen werden, dass die Missings (sogenannten „Missings completely at random“) bis auf eine reduzierte Fallzahl keinen Einfluss auf die Berechnungen hatten. Die durch technische Schwierigkeiten entstandene unterschiedliche Anzahl an Rückmeldungen pro Score bzw. Fragebogen beeinflusste am ehesten in geringem Maße die Genauigkeit der Schätzer (Estimates) und damit die Breite der 95 %-Konfidenzintervalle.

4.2.2.01. Lebensqualität im Verlauf – Körperliche Funktionalität

Die Hypothese, dass die unterschiedlich starken Veränderungen der körperlichen Funktionalität von Brustkrebspatientinnen im Therapieverlauf im Zusammenhang mit der Art der durchgeführten operativen Therapie (Brusterhaltende Operation/Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust/Mastektomie ohne Sofortrekonstruktion der Brust) stehen, konnte anhand der Regressionsanalyse bestätigt werden. In der Interpretation nicht außer Acht zu lassen ist jedoch, dass sich diverse weitere Einflussfaktoren als signifikant in der Auswirkung auf die körperliche Funktionalität gezeigt haben, sodass Veränderungen der Lebensqualität nicht ausschließlich von der Operationsmethode abzuhängen scheinen.

Bereits präoperativ wurden in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Kollektiv höhere Scores der körperlichen Funktionalität der anschließend brusterhaltend und der sofort rekonstruktiv operierten Patientinnen gemessen. Auch in der Baseline von Dauplat et al. wiesen MSR-Patientinnen bessere präoperative Werte in allen EORTC QLQ-C30 Scores als M-Patientinnen auf (96).

Beeinflusst könnten diese Unterschiede von der Altersstruktur der drei Gruppen gewesen sein, die aufzeigt, dass die rein mastektomierten Patientinnen, wie auch in weiteren in einem Review von Cordova et al. 2019 zusammengefassten Studien, die ältesten waren (94). Ähnlich große Altersunterschiede zwischen den Gruppen finden sich auch in der retrospektiven Studie von Lagendijk et al. zur postoperativen Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen (93). Ebenso das Kollektiv von Kouwenberg et al. zeigte in der Altersverteilung ähnliche Tendenzen, allerdings

mit weniger stark ausgeprägten Unterschieden (97) und Metcalfe et al. untersuchten nur MSR- und M-Patientinnen, doch ebenfalls waren die rein mastektomierten Patientinnen signifikant älter als die mit Sofortrekonstruktion der Brust versorgten Patientinnen (103).

Unser gemischtes Regressionsmodell spiegelte das Alter außerdem als signifikanten Einflussfaktor auf die körperliche Funktionalität wider. Dies entspricht dem wissenschaftlichen Tenor, denn auch die multivariable Analyse von Lagendijk et al. sowie weitere Studien und Reviews zeigten, dass ein höheres Alter grundsätzlich mit einer niedrigeren körperlichen Funktionalität assoziiert ist bzw. dass dieses einen signifikant negativen Einfluss auf den PF2-Score hat (65, 84, 93, 125, 152, 153).

Postoperativ wurde unabhängig von der operativen Prozedur in allen drei Gruppen ein Abfall der körperlichen Funktionalität gesehen. Dieser wird ebenfalls in der Literatur beschrieben (76-78). Der deskriptiven Analyse nach erlebten im Gruppenvergleich direkt postoperativ die MSR-Patientinnen den größten Verlust an körperlicher Funktionalität. Dies könnte ebenfalls durch das vergleichsweise junge Alter der Gruppe erklärt werden und einem damit gegebenenfalls höheren subjektiven Aktivitätsniveau bzw. -bedürfnis. Außerdem nicht zu vernachlässigen ist, dass die präoperativ im Rahmen des Projekts erhobenen Scores sowohl genutzt wurden, wenn sie unmittelbar präoperativ erhoben wurden als auch, wenn sie bereits vor bzw. während einer neoadjuvanten Therapie erhoben wurden. Da 40,7 % der MSR-Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten (im Vergleich zu nur 22,6 % der BEOP- und 22,2 % der M-Patientinnen) könnte auch dies zu dem starken postoperativen und damit auch postchemotherapeutisch gemessenen Abfall der körperlichen Funktionalität geführt haben. Die konstantesten PF2-Werte wurden in der BEOP-Gruppe gemessen, eventuell korrelierend mit der vergleichsweise geringen Invasivität der Operation.

Sowohl prä- als auch postoperativ die niedrigsten Scores präsentierten die rein mastektomierten Patientinnen. Vor diesem Hintergrund nicht verwunderlich ist, dass die M-Gruppe im Verlauf die schnellste Erholung in Form des Erreichens der niedrigen präoperativen Werte erfuhr. Neben der Invasivität der operativen Prozedur sollte auch hier wieder die Altersverteilung des Kollektivs beachtet werden.

Dass die reine Mastektomie jedoch auch an sich einen großen Effekt auf die körperliche Funktionalität hat, konnte ebenfalls anhand des gemischten Regressionsmodells gezeigt werden: im C30 geht eine reine Mastektomie mit einem Abfall der körperlichen Funktionalität um 13,43 Punkten ($p \leq 0.0001$) einher, was der Interpretationsempfehlung von Cocks et al. nach einem moderaten klinischen Unterschied entspricht (184). Die BEOP und die MSR hingegen führen dem Modell nach nur zu einem Abfall um knapp 5 Punkte (-4,03 ($p = 0,0564$); -4,75 ($p = 0,0466$)). Auch Lagendijk et al. errechneten für die reine Mastektomie einen signifikant negativen Einfluss auf den PF2-Score (93) und auch weitere Arbeiten geben die

postoperative körperliche Gesundheit bzw. Funktionalität von mastektomierten Patientinnen als (signifikant) niedriger an verglichen mit der von BEOP- und MSR-Patientinnen (81, 95, 97).

Der in der deskriptiven Analyse gesehene bemerkenswert starke Abfall der MSR-Patientinnen direkt postoperativ geht aus unserem Modell nicht hervor.

Im Verlauf betrachtet war das Erreichen des präoperativen Median-Scores für die körperliche Funktionalität in allen drei Gruppen möglich: in der M-Gruppe bereits nach 9 Monaten (T5), in der MSR-Gruppe nach 15 bis 18 Monaten (T7/T8) und in der BEOP-Gruppe nach 24 Monaten (T10), wobei sich der Median-Score der BEOP-Gruppe zuvor relativ konstant nur minimal unter dem Ausgangsscore bewegte.

Zu beachten sei jedoch, dass die Auswertung langfristiger Veränderungen der Lebensqualität durch mögliche Verschiebungen in der subjektiven Wahrnehmung der Patientinnen (Response Shift) erschwert werden kann, da das Leben mit der Krankheit und deren Therapien zu einer Rekalibrierung interner Standards, zur Neuverteilung von Prioritäten und Schaffung neuer persönlicher Konzepte führen kann (203). Ähnliches beschreiben Tran et al. auch in Bezug auf die Auswirkungen einer Brustkrebserkrankung auf das soziale, emotionale und mentale Wohlbefinden, das mit längerer Behandlungsdauer steigt, vermutlich da die Patientinnen mehr Zeit haben, mit ihren Beschwerden umzugehen, diese zu bewältigen und zu akzeptieren und sich deshalb im Verlauf weniger geschockt, ängstlich oder verzweifelt als zu Beginn der Behandlung fühlen (155). Es ergibt sich also die Frage, ob sich die Lebensqualität über die Zeit tatsächlich objektiv verändert oder ob die Patientinnen nur lernen, mit der Erkrankung umzugehen (155, 203). Da Lebensqualität trotz aller Definitionsversuche meines Erachtens nach jedoch zu jedem Zeitpunkt etwas sehr Individuelles und Subjektives ist, sei dieser Aspekt nur am Rande erwähnt.

Interessanterweise stellte sich anhand des Modells heraus, dass der entscheidendste Einflussfaktor auf die körperliche Funktionalität gar nicht die operative Prozedur, sondern mit einem (partial) R^2 von 11,1 die Durchführung einer Chemotherapie ist, die zu einem Abfall von 15,80 Punkten ($p \leq 0.0001$) führt. Der negative Einfluss von Chemotherapien auf die körperliche Funktionalität von Mammakarzinompatientinnen wird auch in der Literatur beschrieben (67, 126, 129, 133). Dass die Chemotherapie (inkl. Radiochemotherapien) im Vergleich zu anderen (neo-) adjuvanten Therapien, die auch in unserem Modell einen signifikanten Einfluss auf die körperliche Funktionalität der Patientinnen hatten, einen negativeren Einfluss auf die Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen hat, zeigten auch Galalae et al. (136). Hofsø et al. arbeiteten in diesem Zusammenhang außerdem heraus, dass Frauen, die vor der Radiotherapie eine Chemotherapie erhielten, zwei Mal so viele Symptome erlebten wie nur bestrahlte Patientinnen (137).

Unter der Annahme, dass ein gesunder Lifestyle mit einer guten körperlichen Aktivität und damit auch körperlichen Funktionalität assoziiert ist, erscheint es wenig überraschend, dass neben

dem Alter weitere die körperliche Funktionalität reduzierenden patientinnenabhängige Faktoren anhand unseres gemischten Regressionsmodells wie das Rauchverhalten, der BMI und das Vorhandensein von Komorbiditäten als signifikante negative Einflüsse detektiert wurden. Dies ist so ebenfalls in der Literatur beschrieben (159, 166, 168).

Diverse Studien zur körperlichen Aktivität von Mammakarzinompatientinnen zeigten allerdings auch, dass eine eingeschränkte körperliche Funktionalität als Prädiktor für die Überlebenszeit nach einer Brustkrebserkrankung unabhängig von klinischen, Lifestyle-abhängigen und soziodemographischen Faktoren anzunehmen (75, 160, 163, 164) und eine inverse Beziehung zwischen der körperlichen Aktivität und der Gesamtmortalität sowie der Brustkrebs bedingten Mortalität existiert (162). Hierzu passend ist auch die Annahme von Dauplat et al., dass das anfängliche Niveau der Lebensqualität die Hauptdeterminante für ihre langfristige Entwicklung ist, unabhängig vom chirurgischen Verfahren (96).

4.2.2.02. Lebensqualität im Verlauf – Soziale Funktionalität, Rollenfunktion und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

Die Hypothese, dass die unterschiedlich starken Veränderungen der sozialen Funktionalität, Rollenfunktion und die Fähigkeit zur Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten von Brustkrebspatientinnen im Therapieverlauf im Zusammenhang mit der Art der durchgeführten operativen Therapie (Brusterhaltende Operation/Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust/Mastektomie ohne Sofortrekonstruktion der Brust) stehen, konnte mittels der Regressionsanalyse nur teilweise bestätigt werden. Dem gemischten Regressionsmodell nach stellen im Gegensatz zu den anderen Operationsverfahren nur die reine Mastektomie mit einem signifikanten Abfall von 12,51 Punkten ($p = 0,0335$), die Chemotherapie mit einem Abfall von 18,37 Punkten ($p \leq 0,0001$) und das Vorhandensein von Komorbiditäten (-11,17 Punkte; $p \leq 0,0001$) die Haupteinflussfaktoren mit mindestens moderater klinischer Relevanz auf die soziale Funktionalität der Patientinnen dar. Der gravierende Einfluss von Chemotherapien auf die soziale Funktionalität wird auch in weiteren Arbeiten beschrieben (67, 126, 129, 133). Im Zusammenhang mit dem SF-Score kritisch zu hinterfragen sei jedoch, dass der Berechnung nur zwei Fragen zu Einschränkungen im Zusammensein mit Familie und Freunden sowie dem Nachgehen von Freizeitaktivitäten zu Grunde liegen. So liegt es auf der Hand, dass nicht nur die potentiell sowohl akut als auch langfristig nebenwirkungsreiche, über Monate dauernde Chemotherapie, sondern beispielsweise, wie ebenfalls von Deshpande et al. beobachtet, auch Komorbiditäten verhindern, an Unternehmungen oder Verabredungen teilzunehmen, unabhängig von der durchgeführten operativen Therapie (168).

Nichtsdestotrotz sahen wir die in der Literatur beschriebene Abnahme der sozialen Funktionalität mit der Krebsdiagnose in Form eines starken Abfalls postoperativ ebenfalls in unserem Kollektiv (61, 72). Die größten Unterschiede zeigten sich zwischen dem präoperativen

Score und dem 1 bzw. 1,5 Monate postoperativ gemessenen. Wie auch in der Analyse der Scores zur körperlichen Funktionalität wurde der stärkste Abfall in der MSR-Gruppe beobachtet, während BEOP-Patientinnen einen relativ konstanten Verlauf präsentierten und M-Patientinnen die insgesamt niedrigsten Werte zeigten.

Eine Erholung des Median SF-Scores der BEOP-Patientinnen konnte in der vorliegenden Arbeit bereits nach 3 Monaten (T3) erreicht werden, während M- und MSR-Patientinnen diese erst nach etwa 12 Monaten (T6) erfuhren. Anschließend war zumeist sogar ein Übertreffen des präoperativ gemessenen Scores zu beobachten. Dies korreliert mit einer vorhergehenden Studien von DiSipio et al., in der das soziale Wohlbefinden von Brustkrebspatientinnen 6 bis 12 Monaten nach der Diagnose höher angegeben wurde, als das der gesunden Kontrollgruppe (80). Der Eindruck, dass sich ältere Patientinnen in ihrem sozialen Wohlbefinden schneller erholen als jüngere Patientinnen, eine bessere soziale Funktionalität aufweisen (125, 154, 155) oder im Verlauf sogar die präoperativ gemessenen Werte übertreffen (80), konnte wir in unserer Analyse aufgrund anderer Endpunktsetzung zwar nicht explizit beobachten, doch zeigt unser gemischtes Regressionsmodell, dass das Alter zumindest im C30 einen signifikant positiven Einfluss (0,32; $p = 0,0039$) auf die Entwicklung des SF-Scores hat. Vor allem ältere Frauen scheinen also im Rahmen der Brustkrebserkrankung eher an sozialer Funktionalität zu gewinnen.

Anders verhält es sich mit dem RF2-Score. Auch in anderen Arbeiten mit längerem Follow-Up konnte gezeigt werden, dass die Rollenfunktion nach einem starken Abfall postoperativ auch im 15-Jahres-Follow Up die präoperativen Werte nicht wieder erreicht und in vielen Fällen entsprechend niedrig bleibt (61, 72). Auch in unserem Kollektiv wurden die präoperativen Werte nur in der von einem ohnehin sehr niedrigen Niveau startenden M-Gruppe erreicht.

Im gemischten Regressionsmodell erwiesen sich alle drei operativen Prozeduren als signifikante Einflüsse auf die Rollenfunktion ($p \leq 0,0001$). Im Gegensatz zu allen anderen im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Scores hat die reine Mastektomie (sogar im Vergleich zur Chemotherapie) den höchsten negativen Einfluss auf die Rollenfunktion (-28,48; $p \leq 0,0001$). Auffällig in der deskriptiven Analyse des RF2-Scores war vor allem, dass BEOP- und MSR-Patientinnen mit einem präoperativen Median-Score von 100 Punkten starteten, während M-Patientinnen einen Ausgangsmedian von nur 66,67 Punkten angaben. Entsprechend gab es bereits präoperativ enorme Unterschiede zwischen den Gruppen. Des Weiteren zeigte sich ein extremer Abfall des Median-Scores in der MSR-Gruppe unmittelbar postoperativ um 50 Punkte. Da der RF2-Score im QLQ-C30 die Möglichkeit widerspiegelt, inwiefern es den Patientinnen möglich ist, ihren alltäglichen Pflichten nachzukommen, könnte man vermuten, dass vor allem die vergleichsweise jungen Patientinnen der MSR-Gruppe in Bezug auf ihre Rolle als aktive Arbeitnehmerin und Mutter nicht erwachsener Kinder einen subjektiv besonders großen Einschnitt erleben (134).

Nichtsdestotrotz zeigen auch weitere Arbeiten, dass die reine Mastektomie im Vergleich zu den anderen operativen Therapien sowohl kurz- als auch langfristig den negativsten Einfluss auf die Rollenfunktion hat (97-99). Die MSR und die BEOP hingegen erscheinen hier überlegen, wobei die MSR mittel- bis langfristig je nach Studie sogar entweder mit den höchsten Rollenfunktions-Scores assoziiert ist (97, 98, 100) oder Werte gleichauf mit der BEOP erreicht (99). Dies zeigte sich ebenso in unserer Analyse.

Als weiteren signifikanten Einflussfaktor auf die Rollenfunktion ergab sich im gemischten Regressionsmodell die Chemotherapie mit einem Abfall um 19,74 Punkten (moderater klinischer Unterschied; $p \leq 0,0001$), deren extrem negativer Einfluss auf die Rollenfunktion auch von Tiezzi et al. beobachtet wurde (126). Ebenso detektierten Binotto et al. negative Auswirkungen von Chemotherapien auf den RF2-Score (129).

Die Radiotherapie hingegen ging mit einem positiven Einfluss von 9,23 Punkten ($p \leq 0,0001$) einher, über die Zeit hinweg betrachtet jedoch mit einer signifikanten Abnahme von 0,19 Punkten ($-0,22 + 0,03 = 0,19$) pro Woche. Diese langfristig negative Auswirkung von Radiotherapien widerspricht den in der Literatur gefundenen Angaben, in der der Einfluss von Radiotherapien als nur transient und klinisch langfristig nicht relevant eingeordnet wird (113, 114, 117, 118, 120-123).

Die von Klein et al. postulierte Wechselwirkung zwischen den Scores für die soziale Funktionalität und Rollenfunktion mit dem sozioökonomischen Status (61) wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Zur Berechnung des PROMIS-29 „Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten“ werden letztendlich vier Fragen, die zuvor zum einen zur Bildung des SF-Scores und zum anderen des RF2-Scores abgefragt wurden, vermischt und als ein Score betrachtet. Sowohl deskriptiv als auch modelliert entsprechen die Tendenzen allerdings eher dem im SF-Score gesehenen.

4.2.2.03. Lebensqualität im Verlauf – Emotionale Funktionalität

Die Hypothese, dass die unterschiedlich starken Veränderungen der emotionalen Funktionalität, der Angst und der Depressivität von Brustkrebspatientinnen im Therapieverlauf im Zusammenhang mit der Art der durchgeführten operativen Therapie (Brusterhaltende Operation/Mastektomie mit Sofortrekonstruktion der Brust/Mastektomie ohne Sofortrekonstruktion der Brust) stehen, konnten mittels der Regressionsanalyse nicht bestätigt werden. Auffällig in der Betrachtung des EF-Scores über die Zeit, waren die niedrigen präoperativen Median-Scores, mit denen die Patientinnen aller drei Therapiegruppen in die Befragung starteten und die weit unter den für die körperliche Funktionalität oder soziale Funktionalität berechneten Median-Scores lagen. Von einer entsprechend starken, von der operativen Therapie unabhängigen emotionalen Belastung ist folglich auszugehen. Eine frühzeitige Detektion und der richtige Umgang mit psychischen und posttraumatischen

Belastungen scheinen deshalb essenziell für einzelne Mammakarzinompatientinnen zu sein, um deren Lebensqualität durch eine optimale klinische und psychologische Unterstützung langfristig positiv zu verändern (64, 74).

Wie subjektiv der Umgang mit einer Mammakarzinomerkrankung jedoch ist, wird durch die breite Streuung der Werte für die Whisker in der deskriptiven Analyse des EF-Scores deutlich, die zu fast allen Zeitpunkten den minimal und maximal zu erreichenden Werten entsprachen.

In unserem Kollektiv zeigte sich über die Zeit in allen Gruppen eine Steigerung der emotionalen Funktionalität und eine Abnahme der Depressivitäts- und Angst-Scores.

Ebenso wie in der Meta-Analyse von Zang et. zeigte sich die Operationsmethode in unserer Untersuchung nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die Depressivität (101). In der Literatur wird dennoch angegeben, dass im ersten Jahr nach der Diagnose bis zu 50 % der Brustkrebspatientinnen an Depressionen, Angst oder beidem leiden (82, 83) und dass im zeitlichen Verlauf und mit zunehmender Überlebenszeit die Prävalenz für Angst steigt, während sie für Depressionen sinkt (82, 85, 86). Eventuell wäre zur Unterstützung dieser Annahme durch die vorliegende Arbeit ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig gewesen.

Obwohl präoperativ nur knapp 6 % der eingeschlossenen Patientinnen angaben, an einer Depression zu leiden, wurde der Einfluss einer anamnestisch angegebenen Depression im Regressionsmodell berechnet und mit einem Abfall um 18,26 Punkte ($p \leq 0,0001$) im EF-Score zu dem entscheidendsten Einflussfaktor unter den für die drei emotionalen Scores gemessenen.

Ebenfalls für alle drei Scores erreichte die Variable „Alter“ statistische Signifikanz: Mit steigendem Alter stieg die Punktzahl des EF-Scores und die Angst- und Depressivitäts-Scores fielen. Auch in einer im Jahr 2008 in Australien durchgeführten Befragung berichteten jüngere Brustkrebsüberlebende durchweg von einem schlechteren emotionalen Wohlbefinden, welches auch 18 Monate nach der Diagnose niedriger blieb als das der Kontrollgruppe. Ältere Brustkrebspatientinnen hingegen berichteten im Vergleich zu einer gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe sowohl über ein gleiches körperliches als auch emotionales Wohlbefinden bereits 6 Monate nach der Diagnose (80). Vor allem jüngere Patientinnen scheinen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen also langfristig emotional belasteter zu sein als ältere. Auch eine weitere Studie zeigte, dass vor allem junge Patientinnen im Vergleich zu älteren Patientinnen häufiger unter depressiven und Angstsymptomen leiden (156).

Während die BEOP die emotional am wenigsten belastende Therapie zu sein scheint, zeigten Patientinnen der MSR-Gruppe erneut den größten postoperativen Abfall in der deskriptiven Analyse. Nichtsdestotrotz konnte im gemischten Regressionsmodell keine der operativen Therapien als signifikanter Einflussfaktor detektiert werden und auch insgesamt erreichten nur wenige der untersuchten Variablen statistische Signifikanz.

Adjuvante Therapien hatten in den drei Scores jeweils unterschiedliche Einflüsse. Im Vergleich der Auswirkungen verschiedener adjuvanter Therapien auf die emotionale Funktionalität von Mammakarzinompatientinnen wurde von Galalae et al. ein signifikant negativerer Einfluss von Chemotherapien (inkl. Radiochemotherapien) im Vergleich zu antihormonellen oder Radiotherapien erkannt (136). Da die Entscheidung zur Chemotherapie mit dem Schweregrad der Erkrankung und damit schlechterer Prognose assoziiert ist, könnte dies ein Grund für die in anderen Studien beobachtete Niedergeschlagenheit der Patientinnen sein (51) und auch für den in anderen Studien gemessenen Abfall der emotionalen Funktionalität im Verlauf der Chemotherapie (129). Browall et al. beobachteten im Verlauf der Chemotherapie eine Abnahme der Angst, gleichzeitig allerdings eine Zunahme der Depressivität (67) und auch Hwang et al. detektierten signifikante Unterschiede bezüglich Depressivität und emotionalem Wohlbefinden zwischen chemotherapierten und nicht-chemotherapierten Patientinnen (132).

In einer Studie von Torres et al., in der reine Bestrahlungen nicht mit einer Steigerung depressiver Symptome assoziiert waren, stellte sich eine vorherige Chemotherapie als signifikanter Prädiktor für die Entwicklung einer Depression nach der Bestrahlung heraus (138). Während wir in unserem Kollektiv sogar einen positiven (auf den EF-Score signifikanten) Einfluss von Radiotherapien erkannten, zeigte sich jedoch, dass auch die Durchführung von Chemotherapien und Reoperationen eher positiv auf die emotionalen Scores wirkt. Deshalb könnte man auch interpretieren, dass jede zusätzliche Therapie und damit „jede weitere Waffe im Kampf gegen den Krebs“ die Angst reduziert und dass die meisten Patientinnen emotional deshalb verhältnismäßig gut mit der belastenden Behandlung zurechtkommen, weil sie hoffen, durch zusätzliche Therapien das Risiko eines Rückfalls zu verringern (51).

Die Vermutung, dass das Leben in einer Partnerschaft als wichtige emotionale und soziale Ressource (174) die Depressivität reduziert, aber eventuell zu einer Steigerung der Angst durch die Sorge um belastete Angehörige führt (176, 178), konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwar tendenziell gesehen werden, erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

Der Einfluss des sozioökonomischen Status, der in der Literatur ebenfalls mit dem psychosozialen Wohlbefinden in Zusammenhang gebracht wird (173), wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Da eine geringe emotionale Unterstützung, soziale Isolation und eine niedrige soziale Schicht jedoch auch als Risikofaktoren für Angst und Depression gelten (82), wäre die Erhebung entsprechender Daten im Verlauf des dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Pilotprojekts sicherlich sinnvoll.

4.2.3. Modellpatientinnen

Die Erstellung der Modellpatientinnen ermöglichte, die Entwicklung der Lebensqualität für Patientinnen mit bestimmten Eigenschaften vorherzusagen und sich anschließend auch graphisch einen Eindruck über potentielle Verläufe zu verschaffen. Zunächst rein hypothetisch wäre es denkbar, ein digitales Programm zur Nutzung in der Sprechstunde zu entwickeln, in dem die Behandelnden die Patientinnencharakteristika eingeben, auf dieser Basis eine Abbildung zu potentiellen Veränderungen der Lebensqualität erstellt wird und auf diese Weise eine noch individuellere Beratung durchgeführt werden könnten.

4.3. Praktische Implikationen und Ausblick

Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Brustkrebserkrankung und deren Therapien Auswirkungen auf diverse Bereiche der Lebensqualität haben. Unsere Analyse zeigte jedoch, dass für die verschiedenen Domänen der Lebensqualität unterschiedliche Einflüsse entscheidend sind. Während die reine Mastektomie und die Durchführung von Chemotherapien die relevantesten Einflüsse auf die körperliche und soziale Funktionalität sowie die Rollenfunktion zu sein scheinen, konnten für die emotionale Funktionalität sowie das Erleben von Angst und Depressivität das Vorliegen einer Depression und das Alter der Patientinnen als besonders relevante Einflüsse herausgearbeitet werden. Aufgrund der Vielzahl und Diversität der Einflüsse unterstützt auch die vorliegende Arbeit, dass ein engmaschiges, individuelles Monitoring und eine daraufhin individualisierte und gegebenenfalls intensivierete Betreuung und Nachsorge eine entscheidende Verbesserung in der Versorgung von Brustkrebspatientinnen darstellen könnten. Durch eine große digitale Akte, in der sämtliche relevanten Informationen über die Patientin und ihre Erkrankung gesammelt werden, könnte außerdem die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen ambulant und stationär Behandelnden vereinfacht und verbessert werden.

Ideale Voraussetzung dafür wäre die Einführung einer standardisierten Tumordokumentation mit wohl überlegtem Datenmanagement, auf die alle beteiligten Parteien Zugriff hätten mit integrierten, automatisierten PRO-Befragungen, die regelmäßig von geschultem Personal ausgewertet werden.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt zur Sammlung aller Unterlagen und zur Bereitstellung von weiterem Informationsmaterial für onkologische Patient*innen im englischsprachigen Raum bereits die Erstellung des papierbasierten so genannten „ASCO Cancer Treatment and Survivorship Care Plans“ (204). Eine Erleichterung wäre es sicher, diesen angepasst und datenschutzkonform in elektronischer Form zu etablieren und in ähnlicher Form flächendeckend und standardisiert in Deutschland einzuführen.

Wie sinnvoll der Einsatz von PRO-Messungen im klinischen Alltag ist, hängt jedoch auch davon ab, welche Instrumente zur Messung genutzt werden, wie und wann die Patient*innen die PRO-Befragungen beantworten, wer die erhobenen Informationen erhält, wie oft die Zuständigen die Rückmeldungen erhalten und inwiefern sie geschult sind, diese zu nutzen und zu interpretieren (34, 45).

So gibt es bezüglich der Einführung von PRO-Befragungen in den klinischen Alltag vor allem folgende Prioritäten: Erstens muss sich durch Kombination der bisher eher getrennt entwickelten PRO-Instrumente und gemeinsame Initiativen auf einheitliche Messmethoden geeinigt werden. Zweitens sollten neue Datenerfassungstechnologien gefördert werden, um PROs in die tägliche Versorgung integrieren zu können. Drittens müssen Krankheitsbilder und Behandlungen definiert werden, für die ein Einsatz von PROs sinnvoll ist, statt zu versuchen, PROs für jegliche Art von Fragestellung anzuwenden. Viertens müssen methodische Herausforderungen angegangen werden, um sicherzustellen, dass PROs überhaupt bzw. korrekt eingesetzt und genutzt werden. Und schließlich braucht es Vorreiter und eine Übergangszeit, um - ohne die derzeitige medizinische Versorgung zu beeinträchtigen oder große finanzielle Einbußen zu riskieren - die Gelegenheit zu nutzen, durch den Einsatz von PROs, den Weg in die Value-Based-Healthcare zu ebnen (6, 32).

5. Zusammenfassung

Die aufwändige Auswertung der erhobenen Daten im Rahmen der Routineversorgung und die vielseitigen Ergebnisse zeigen, wie komplex und individuell sowohl die Therapie von Mammakarzinomkrankungen als auch die betroffenen Patientinnen selber sind. Dass es postoperativ zu Veränderungen der Lebensqualität in den Domänen körperliche Funktionalität, soziale Funktionalität, Rollenfunktion und emotionale Funktionalität kommt, wird in dieser Arbeit deutlich. Ob diese vorrangig demographisch, befund- oder therapiebedingt begründet sind, kann im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht abschließend geklärt werden.

Insgesamt kann man feststellen, dass rein mastektomierte Patientinnen in allen untersuchten Scores sowohl prä- als auch postoperativ die schlechtesten Werte erreichten, während sofort rekonstruktiv operierte Patientinnen unmittelbar postoperativ die größten negativen Veränderungen erlebten.

Zwar konnten im zeitlichen Verlauf die präoperativen Scores in allen Gruppen in unterschiedlicher Geschwindigkeit wieder erreicht werden, eine Erholung der Rollenfunktion fiel allerdings besonders schwer oder gelang gar nicht. Anhand des gemischten Regressionsmodells konnten als bedeutendste Einflussfaktoren in (fast) allen Scores die untersuchten Kovariablen Mastektomie, Chemotherapien, Komorbiditäten und Alter detektiert werden. In der Interaktion mit der Zeit jedoch erreichte nur der Einfluss der Chemotherapie in (fast) allen Scores statistische Signifikanz.

Weitere international vergleichbare Forschung zur Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen und die Erstellung von Konzepten zur interdisziplinären sowie individuellen Behandlung der Betroffenen sind notwendig, um eine patientinnenzentrierte Betreuung sowohl im direkten Kontakt mit den Behandelnden als auch zwischen den Konsultationen zu gewährleisten und das Leben der Betroffenen auf diese Weise kurz- sowie langfristig quantitativ und qualitativ zu verbessern. Der weitere Einsatz von PRO-Messungen, auch im Rahmen des PRO-Programms des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin, könnte hierzu zukünftig weiterhin einen wichtigen Beitrag leisten.

6. Summary

The intricate evaluation of the collected data in the context of routine care and the multifaceted results show the complexity and individuality of breast cancer therapy and the affected patients themselves. The occurrence of postoperative changes in quality of life in the realms of physical functioning, social functioning, role functioning, and emotional functioning is clearly demonstrated in this work. However, whether these changes are primarily demographic, tumor-related or therapy-related cannot be conclusively inferred in the context of this study.

Overall, purely mastectomized patients achieved the worst values in all scores examined, both preoperatively and postoperatively, while patients who underwent immediate reconstructive surgery experienced the greatest negative changes immediately postoperatively.

Although preoperative scores were regained at different paces in all groups over time, recovery of role functioning was particularly difficult or did not occur at all. Using the mixed regression model, the investigated covariates of mastectomy, chemotherapies, comorbidities and age were detected as the most significant influencing factors in (almost) all scores. In the interaction with time, however, only the influence of chemotherapy reached statistical significance in (almost) all scores.

Further internationally comparable research on the quality of life of breast cancer patients and the creation of concepts for their interdisciplinary and individual treatment are necessary to ensure patient-centered care both in direct contact with physicians and between consultations, thus improving the lives of female patients quantitatively and qualitatively, both in the short and long term. Further use of PRO measurements, including within the PRO program of the Breast Center of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, could continue making an important contribution to this effort in the future.

7. Literaturverzeichnis

1. National Breast Cancer Foundation, Inc. Breast Cancer Awareness Month. 2019. <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-awareness-month>. Abgerufen am 21.06.2020.
2. Sharma R, Shulman LN, James T. The Future of Quality Improvement in Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes. *Am J Med Qual*. 2017;32(5):469-71.
3. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile. Abgerufen am 23.03.2020.
4. Pennacchini M, Bertolaso M, Elvira MM, De Marinis MG. A brief history of the Quality of Life: its use in medicine and in philosophy. *Clin Ter*. 2011;162(3):e99-e103.
5. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:32.
6. Lagendijk M, Mittendorf E, King TA, Gibbons C, Pusic A, Dominici LS. Incorporating Patient-Reported Outcome Measures into Breast Surgical Oncology: Advancing Toward Value-Based Care. *Oncologist*. 2020;25(5):384-90.
7. Bergner M. Measurement of health status. *Med Care*. 1985;23(5):696-704.
8. Ware JE, Jr. The status of health assessment 1994. *Annu Rev Public Health*. 1995;16:327-54.
9. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645-9.
10. Bullinger M. [The concept of quality of life in medicine: its history and current relevance]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108(2-3):97-103.
11. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol*. 1999;52(4):355-63.
12. Duric VM, Butow PN, Sharpe L, Boyle F, Beith J, Wilcken NR, Heritier S, Coates AS, John Simes R, Stockler MR. Psychosocial factors and patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Psychooncology*. 2007;16(1):48-59.
13. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Bmj*. 1998;317(7161):771-5.
14. Wallwiener M, Matthies L, Simoes E, Keilmann L, Hartkopf AD, Sokolov AN, Walter CB, Sickenberger N, Wallwiener S, Feisst M, Gass P, Fasching PA, Lux MP, Wallwiener D, Taran FA, Rom J, Schneeweiss A, Graf J, Brucker SY. Reliability of an e-PRO Tool of EORTC QLQ-C30 for Measurement of Health-Related Quality of Life in Patients With Breast Cancer: Prospective Randomized Trial. *J Med Internet Res*. 2017;19(9):e322.

15. Reimer T, Gerber B. Quality-of-life considerations in the treatment of early-stage breast cancer in the elderly. *Drugs Aging*. 2010;27(10):791-800.
16. Coates A, GebSKI V, Signorini D, Murray P, McNeil D, Byrne M, Forbes JF. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(12):1833-8.
17. Unbekannter Autor. Karnofsky-Index. 2020. <https://de.wikipedia.org/wiki/Karnofsky-Index>. Abgerufen am 23.03.2020.
18. Cella DF. Quality of life: concepts and definition. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9(3):186-92.
19. Clark D. From margins to centre: a review of the history of palliative care in cancer. *Lancet Oncol*. 2007;8(5):430-8.
20. Staren ED, Gupta D, Braun DP. The prognostic role of quality of life assessment in breast cancer. *Breast J*. 2011;17(6):571-8.
21. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures—Use in medical product development to support labeling claims. 2009. <https://www.fda.gov/media/77832/download>. Abgerufen am 30.07.2020.
22. Basch E. Patient-reported outcomes in drug safety evaluation. *Ann Oncol*. 2009;20(12):1905-6.
23. Burke L. History of Patient-Reported Outcome Measurement at FDA: My Perspective. 2014. https://mapi-trust.org/pro_newsletter/history-patient-reported-outcome-measurement-fda-perspective/. Abgerufen am 25.03.2020.
24. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8.
25. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(11).
26. Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G, Hilbe W, Holzner B. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. *Br J Cancer*. 2013;109(9):2301-8.
27. Karsten MM, Speiser D, Hartmann C, Zeuschner N, Lippold K, Kiver V, Gocke P, Kirchberger 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;4(2):e11373.
28. Gwaltney CJ, Shields AL, Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. *Value Health*. 2008;11(2):322-33.
29. Tevis SE, James TA, Kuerer HM, Pusic AL, Yao KA, Merlino J, Dietz J. Patient-Reported Outcomes for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2839-45.

30. Deerberg-Wittram J. „Value Based Health Care“ – Gesundheit vergüten. 2019. <https://healthcare-in-europe.com/de/news/value-based-health-care-gesundheit-vergueten.html>. Abgerufen am 23.07.2020.
31. Ärztekammer Berlin. Kongressbroschüre des 1. Deutschen Kongress Value Based Healthcare am 18.05.2016. 2016. https://www.aerztekammer-berlin.de/50ueberUns/51_Kongresse/09_Value-Based-Health-Care/Kongressbroschuere_VBHC.pdf. Abgerufen am 23.07.2020.
32. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *Bmj*. 2013;346:f167.
33. Snyder CF, Aaronson NK. Use of patient-reported outcomes in clinical practice. *Lancet*. 2009;374(9687):369-70.
34. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: what are they, do they work, and why? *Qual Life Res*. 2009;18(1):115-23.
35. Berry DL, Hong F, Halpenny B, Partridge AH, Fann JR, Wolpin S, Lober WB, Bush NE, Parvathaneni U, Back AL, Amtmann D, Ford R. Electronic self-report assessment for cancer and self-care support: results of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):199-205.
36. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):557-65.
37. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, Bourgeois H, Senellart H, Trémolières P, Lizée T, Bennouna J, Urban T, El Khouri C, Charron A, Septans AL, Balavoine M, Landry S, Solal-Céligny P, Letellier C. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
38. Chen J, Ou L, Hollis SJ. 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;13:211.
39. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, Green E, Orchard K, Wang K, Liberty J. Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1846-58.
40. Feldman-Stewart D, Brundage MD. A conceptual framework for patient-provider communication: a tool in the PRO research tool box. *Qual Life Res*. 2009;18(1):109-14.
41. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-63.

42. Park J, Rodriguez JL, O'Brien KM, Nichols HB, Hodgson ME, Weinberg CR, Sandler DP. Health-related quality of life outcomes among breast cancer survivors. *Cancer*. 2020.
43. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(23):3027-34.
44. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):714-24.
45. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, Revicki DA, Symonds T, Parada A, Alonso J. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*. 2008;17(2):179-93.
46. Boyes A, Newell S, Girgis A, McElduff P, Sanson-Fisher R. Does routine assessment and real-time feedback improve cancer patients' psychosocial well-being? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15(2):163-71.
47. Seow H, Sussman J, Martelli-Reid L, Pond G, Bainbridge D. Do high symptom scores trigger clinical actions? An audit after implementing electronic symptom screening. *J Oncol Pract*. 2012;8(6):e142-8.
48. Laugsand EA, Sprangers MA, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:104.
49. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM. 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):3485-90.
50. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW, Sit L, Shaw M, Lavene D, Bennett AV, Fruscione M, Rogak L, Hay J, Gönen M, Schrag D, Basch E. Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1159-64.
51. Groenvold M, Fayers PM, Petersen MA, Sprangers MA, Aaronson NK, Mouridsen HT. 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):185-95.
52. Schmoeckel E, Kanitz V, Mayr D. Pathologie: Aktuelle Standards und weitere Optionen in der Diagnostik des Mammakarzinoms. *Onkologie heute* 05/19. 2019:10-5.
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Abgerufen am 25.06.2020.

54. Roche Deutschland Holding GmbH. HER2-Diagnostik beim Brustkrebs. 2019. <https://www.roche.de/service/impressum.htm>. Abgerufen am 23.06.2020.
55. ONKO-Internetportal/dkg-web GmbH. Klassifikation von Tumoren (TNM-System & Grading). 2015. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>. Abgerufen am 23.06.2020.
56. Degenhardt T., Harbeck N., R. Wr. Medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms. *Onkologie heute* 05/19. 2019:16-29.
57. Efficace F, Fayers P, Pusic A, Cemal Y, Yanagawa J, Jacobs M, la Sala A, Cafaro V, Whale K, Rees J, Blazeby J. 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):3335-42.
58. ICHOM. FAQs. 2020. <https://www.ichom.org/faqs/>. Abgerufen am 04.04.2020.
59. ICHOM. Our Mission. 2020. <https://www.ichom.org/mission/#mission>. Abgerufen am 04.07.2020.
60. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019;28(10):2641-50.
61. Klein D, Mercier M, Abeillard E, Puyraveau M, Danzon A, Dalstein V, Pozet A, Guizard AV, Henry-Amar M, Velten M. Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(1):125-34.
62. Hsu T, Ennis M, Hood N, Graham M, Goodwin PJ. Quality of life in long-term breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3540-8.
63. Feiten S, Dünnebacke J, Heymanns J, Köppler H, Thomalla J, van Roye C, Wey D, Weide R. Breast cancer morbidity: questionnaire survey of patients on the long term effects of disease and adjuvant therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(31-32):537-44.
64. Wittmann V, Látos M, Horváth Z, Simonka Z, Paszt A, Lázár G, Csabai M. What contributes to long-term quality of life in breast cancer patients who are undergoing surgery? Results of a multidimensional study. *Qual Life Res*. 2017;26(8):2189-99.
65. Doege D, Thong MS, Koch-Gallenkamp L, Bertram H, Eberle A, Hollecsek B, Pritzkeleit R, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Zeissig SR, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Health-related quality of life in long-term disease-free breast cancer survivors versus female population controls in Germany. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(2):499-510.
66. Devi KM, Hegney DG. Quality of life in women during and after treatment for breast cancer: a systematic review of qualitative evidence. *JBI Libr Syst Rev*. 2011;9(58):2533-71.

67. Browall M, Ahlberg K, Karlsson P, Danielson E, Persson LO, Gaston-Johansson F. Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. *Eur J Oncol Nurs*. 2008;12(3):180-9.
68. Avis NE, Levine B, Goyal N, Crawford SL, Hess R, Colvin A, Bromberger JT, Greendale GA. Health-related quality of life among breast cancer survivors and noncancer controls over 10 years: Pink SWAN. *Cancer*. 2020;126(10):2296-304.
69. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Moller S, Groenvold M, Christiansen P, Eriksen J, Sjogren P. Health-related quality of life in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;104(1):39-46.
70. de Ligt KM, Heins M, Verloop J, Ezendam NPM, Smorenburg CH, Korevaar JC, Siesling S. The impact of health symptoms on health-related quality of life in early-stage breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(3):703-11.
71. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):501-14.
72. Lopes-Conceição L, Brandão M, Araújo N, Severo M, Dias T, Peleteiro B, Fontes F, Pereira S, Lunet N. Quality of life trajectories during the first three years after diagnosis of breast cancer: the NEON-BC study. *J Public Health (Oxf)*. 2019.
73. Goyal NG, Levine BJ, Van Zee KJ, Naftalis E, Avis NE. Trajectories of quality of life following breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(1):163-73.
74. Durá-Ferrandis E, Mandelblatt JS, Clapp J, Luta G, Faul L, Kimmick G, Cohen HJ, Yung RL, Hurria A. Personality, coping, and social support as predictors of long-term quality-of-life trajectories in older breast cancer survivors: CALGB protocol 369901 (Alliance). *Psychooncology*. 2017;26(11):1914-21.
75. Braithwaite D, Satariano WA, Sternfeld B, Hiatt RA, Ganz PA, Kerlikowske K, Moore DH, Slattery ML, Tammemagi M, Castillo A, Melisko M, Esserman L, Weltzien EK, Caan BJ. Long-term prognostic role of functional limitations among women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(19):1468-77.
76. Huy C, Schmidt ME, Vrieling A, Chang-Claude J, Steindorf K. Physical activity in a German breast cancer patient cohort: one-year trends and characteristics associated with change in activity level. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):297-304.
77. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland FD, Kriska A, Ballard-Barbash R. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer*. 2003;97(7):1746-57.
78. Littman AJ, Tang MT, Rossing MA. Longitudinal study of recreational physical activity in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):119-27.

79. Penttinen H, Utriainen M, Kellokumpu-Lehtinen PL, Raitanen J, Sievanen H, Nikander R, Blomqvist C, Huovinen R, Vehmanen L, Saarto T. Effectiveness of a 12-month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-year Results of the BREX-study. *In Vivo*. 2019;33(3):881-8.
80. DiSipio T, Hayes S, Newman B, Janda M. Health-related quality of life 18 months after breast cancer: comparison with the general population of Queensland, Australia. *Support Care Cancer*. 2008;16(10):1141-50.
81. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(12):1311-8.
82. Puigpinós-Riera R, Graells-Sans A, Serral G, Continente X, Bargalló X, Domènech M, Espinosa-Bravo M, Grau J, Macià F, Manzanera R, Pla M, Quintana MJ, Sala M, Vidal E. Anxiety and depression in women with breast cancer: Social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA cohort). *Cancer Epidemiol*. 2018;55:123-9.
83. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Bmj*. 2005;330(7493):702.
84. Avis NE, Deimling GT. Cancer survivorship and aging. *Cancer*. 2008;113(12 Suppl):3519-29.
85. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):721-32.
86. Maass SW, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PF, de Bock GH. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review. *Maturitas*. 2015;82(1):100-8.
87. Koch L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors--still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the cancer survivorship--a multi-regional population-based study. *Psychooncology*. 2014;23(5):547-54.
88. Nardin S, Mora E, Varughese FM, D'Avanzo F, Vachanaram AR, Rossi V, Saggia C, Rubinelli S, Gennari A. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol*. 2020;10:864.
89. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001(30):135-42.

90. Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, Strobbe LJA, Poortmans PMP, Koppert LB, Tilanus-Linthorst MMA, Siesling S. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int J Cancer*. 2018;142(1):165-75.
91. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
92. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):412-9.
93. Lagendijk M, van Egdorn LSE, van Veen FEE, Vos EL, Mureau MAM, van Leeuwen N, Hazelzet JA, Lingsma HF, Koppert LB. Patient-Reported Outcome Measures May Add Value in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3563-71.
94. Cordova LZ, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Patient reported outcome measures (PROMs) following mastectomy with breast reconstruction or without reconstruction: a systematic review. *Gland Surg*. 2019;8(4):441-51.
95. Zehra S, Doyle F, Barry M, Walsh S, Kell MR. 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):534-66.
96. Dauplat J, Kwiatkowski F, Rouanet P, Delay E, Clough K, Verhaeghe JL, Raoust I, Houvenaeghel G, Lemasurier P, Thivat E, Pomel C. Quality of life after mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *Br J Surg*. 2017;104(9):1197-206.
97. Kouwenberg CAE, de Ligt KM, Kranenburg LW, Rakhorst H, de Leeuw D, Siesling S, Busschbach JJ, Mureau MAM. 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):1-13.
98. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, Bower JE, Belin TR. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(5):376-87.
99. Kim MK, Kim T, Moon HG, Jin US, Kim K, Kim J, Lee JW, Kim J, Lee E, Yoo TK, Noh DY, Minn KW, Han W. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):426-32.
100. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J*. 2004;10(3):223-31.

101. Zhang C, Hu G, Biskup E, Qiu X, Zhang H, Zhang H. Depression Induced by Total Mastectomy, Breast Conserving Surgery and Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2018;42(7):2076-85.
102. Phan R, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. 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):452-60.
103. Metcalfe KA, Semple J, Quan ML, Vadaparampil ST, Holloway C, Brown M, Bower B, Sun P, Narod SA. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):233-41.
104. Flanagan MR, Zabor EC, Romanoff A, Fuzesi S, Stempel M, Mehrara BJ, Morrow M, Pusic AL, Gemignani ML. A Comparison of Patient-Reported Outcomes After Breast-Conserving Surgery and Mastectomy with Implant Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3133-40.
105. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-15.
106. Marta GN, Moraes FY, Leite ETT, Chow E, Cella D, Bottomley A. A critical evaluation of quality of life in clinical trials of breast cancer patients treated with radiation therapy. *Ann Palliat Med.* 2017;6(Suppl 2):S223-s32.
107. Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M, Soergel P, Kundu S, Klapdor R, Hillemanns P, Henkenberens C. Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy : Risk-modifying factors. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(1):8-16.
108. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, Shenouda MN, O'Toole JA, MacDonald SM, Specht MC, Taghian AG. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):565-71.
109. Fekrmandi F, Panzarella T, Dinniwel RE, Helou J, Levin W. Predictive factors for persistent and late radiation complications in breast cancer survivors. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(3):360-9.
110. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE, LaMorte WW, Kavanah MT. Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137(11):1253-7.
111. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, Marrazzo L, Pallotta S, Meacci F, Muntoni C, Bendinelli B, Sanchez LJ, Bernini M, Orzalesi L, Nori J, Bianchi S, Livi L. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2017;76:17-26.

112. Lundstedt D, Gustafsson M, Malmström P, Johansson KA, Alsadius D, Sundberg A, Wilderäng U, Holmberg E, Anderson H, Steineck G, Karlsson P. Symptoms 10-17 years after breast cancer radiotherapy data from the randomised SWEBORG91-RT trial. *Radiother Oncol*. 2010;97(2):281-7.
113. Velikova G, Williams LJ, Willis S, Dixon JM, Loncaster J, Hatton M, Clarke J, Kunkler IH, Russell NS. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1516-29.
114. Noal S, Levy C, Hardouin A, Rieux C, Heutte N, Segura C, Collet F, Allouache D, Switers O, Delcambre C, Delozier T, Henry-Amar M, Joly F. One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):795-803.
115. Wan BA, Pidduck W, Zhang L, Nolen A, Drost L, Yee C, Chow S, Chan S, Soliman H, Leung E, Sousa P, Lewis D, DeAngelis C, Taylor P, Chow E. Patient-reported fatigue in breast cancer patients receiving radiation therapy. *Breast*. 2019;47:10-5.
116. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Verhagen C, Knoop H. The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018;63:1-11.
117. Versmessen H, Vinh-Hung V, Van Parijs H, Miedema G, Voordeckers M, Adriaenssens N, Storme G, De Ridder M. Health-related quality of life in survivors of stage I-II breast cancer: randomized trial of post-operative conventional radiotherapy and hypofractionated tomotherapy. *BMC Cancer*. 2012;12:495.
118. Wengström Y, Häggmark C, Strander H, Forsberg C. Perceived symptoms and quality of life in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2000;4(2):78-88; discussion 9-90.
119. Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, Mustian K, Okunieff P. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(5):433-42.
120. Williams LJ, Kunkler IH, King CC, Jack W, van der Pol M. A randomised controlled trial of post-operative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk population. Quality of life at 5 years in the PRIME trial. *Health Technol Assess*. 2011;15(12):i-xi, 1-57.
121. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*. 2000;88(10):2260-6.
122. Sundaresan P, Sullivan L, Pendlebury S, Kirby A, Rodger A, Joseph D, Campbell I, Dhillon HM, Stockler MR. Patients' perceptions of health-related quality of life during and after adjuvant radiotherapy for T1N0M0 breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(1):9-15.

123. Xiao C, Miller AH, Felger J, Mister D, Liu T, Torres MA. A prospective study of quality of life in breast cancer patients undergoing radiation therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2016;1(1):10-6.
124. Deshields T, Tibbs T, Fan MY, Bayer L, Taylor M, Fisher E. Ending treatment: the course of emotional adjustment and quality of life among breast cancer survivors immediately following radiation therapy. *Support Care Cancer*. 2005;13(12):1018-26.
125. Kroenke CH, Rosner B, Chen WY, Kawachi I, Colditz GA, Holmes MD. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1849-56.
126. Tiezzi MF, de Andrade JM, Romão AP, Tiezzi DG, Lerri MR, Carrara HA, Lara LA. Quality of Life in Women With Breast Cancer Treated With or Without Chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2017;40(2):108-16.
127. Choi EK, Kim IR, Chang O, Kang D, Nam SJ, Lee JE, Lee SK, Im YH, Park YH, Yang JH, Cho J. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology*. 2014;23(10):1103-10.
128. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Bower JE, Belin TR. Physical and psychosocial recovery in the year after primary treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1101-9.
129. Binotto M, Reinert T, Werutsky G, Zaffaroni F, Schwartzmann G. Health-related quality of life before and during chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *Ecancermedalscience*. 2020;14:1007.
130. Brandberg Y, Johansson H, Hellstrom M, Gnant M, Mobus V, Greil R, Foukakis T, Bergh J. Long-term (up to 16 months) health-related quality of life after adjuvant tailored dose-dense chemotherapy vs. standard three-weekly chemotherapy in women with high-risk early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(1):87-96.
131. Jeffe DB, Pérez M, Cole EF, Liu Y, Schootman M. The Effects of Surgery Type and Chemotherapy on Early-Stage Breast Cancer Patients' Quality of Life Over 2-Year Follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):735-43.
132. Hwang SY, Chang SJ, Park BW. Does chemotherapy really affect the quality of life of women with breast cancer? *J Breast Cancer*. 2013;16(2):229-35.
133. Lee J, Dibble SL, Pickett M, Luce J. Chemotherapy-induced nausea/vomiting and functional status in women treated for breast cancer. *Cancer Nurs*. 2005;28(4):249-55.
134. Marschner N, Trarbach T, Rauh J, Meyer D, Müller-Hagen S, Harde J, Dille S, Kruggel L, Jänicke M. Quality of life in pre- and postmenopausal patients with early breast cancer: a comprehensive analysis from the prospective MaLife project. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):701-12.
135. Joly F, Espié M, Marty M, Héron JF, Henry-Amar M. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2000;83(5):577-82.

136. Galalae RM, Michel J, Siebmann JU, K uchler T, Eilf K, Kimmig B. Significant negative impact of adjuvant chemotherapy on health-related quality of life (HR-QoL) in women with breast cancer treated by conserving surgery and postoperative 3-D radiotherapy. A prospective measurement. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(10):645-51.
137. Hofs  K, Miaskowski C, Bjordal K, Cooper BA, Rust en T. Previous chemotherapy influences the symptom experience and quality of life of women with breast cancer prior to radiation therapy. *Cancer Nurs.* 2012;35(3):167-77.
138. Torres MA, Pace TW, Liu T, Felger JC, Mister D, Doho GH, Kohn JN, Barsevick AM, Long Q, Miller AH. Predictors of depression in breast cancer patients treated with radiation: role of prior chemotherapy and nuclear factor kappa B. *Cancer.* 2013;119(11):1951-9.
139. Sodergren SC, Copson E, White A, Efficace F, Sprangers M, Fitzsimmons D, Bottomley A, Johnson CD. Systematic Review of the Side Effects Associated With Anti-HER2-Targeted Therapies Used in the Treatment of Breast Cancer, on Behalf of the EORTC Quality of Life Group. *Target Oncol.* 2016;11(3):277-92.
140. Au HJ, Eiermann W, Robert NJ, Pienkowski T, Crown J, Martin M, Pawlicki M, Chan A, Mackey J, Glaspy J, Pint r T, Liu MC, Fornander T, Sehdev S, Ferrero JM, B e V, Santana MJ, Miller DP, Lalla D, Slamon DJ. Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study. *Oncologist.* 2013;18(7):812-8.
141. Sawaki M, Taira N, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, Kawashima H, Tsuneizumi M, Sagawa N, Bando H, Takahashi M, Yamaguchi M, Takashima T, Nakayama T, Kashiwaba M, Mizuno T, Yamamoto Y, Iwata H, Kawahara T, Ohashi Y, Mukai H. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol.* 2020:Jco2000184.
142. Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, El Mouhebb M, Di Meglio A, Pinto S, Charles C, Dauchy S, Delalogue S, Arveux P, Coutant C, Cottu P, Lesur A, Lerebours F, Tredan O, Vanlemmens L, Levy C, Lemonnier J, Mesleard C, Andre F, Menvielle G. Impact of Breast Cancer Treatment on Employment: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO). *J Clin Oncol.* 2020;38(7):734-43.
143. Morales L, Neven P, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, Van Limbergen E, Carbonez A, Van Huffel S, Ameye L, Paridaens R. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2004;15(8):753-60.
144. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Cancer Res.* 2006;12(3 Pt 2):1056s-60s.
145. Ganz PA. Impact of tamoxifen adjuvant therapy on symptoms, functioning, and quality of life. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001(30):130-4.

146. Buijs C, de Vries EG, Mourits MJ, Willemse PH. The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(7):640-55.
147. Kilickap S, Hayran M, Cakir B, Cilingiroglu N, Erman M, Buyukdamgaci G, Ozisik Y. Effect of endocrine therapy on quality of life and cognitive functions in patients with breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):128-32.
148. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(3):273-84.
149. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, Coombes RC, Hall E. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):910-7.
150. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4261-71.
151. van Nes JG, Fontein DB, Hille ET, Voskuil DW, van Leeuwen FE, de Haes JC, Putter H, Seynaeve C, Nortier JW, van de Velde CJ. Quality of life in relation to tamoxifen or exemestane treatment in postmenopausal breast cancer patients: a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial side study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):267-76.
152. Derks MG, de Glas NA, Bastiaannet E, de Craen AJ, Portielje JE, van de Velde CJ, van Leeuwen FE, Liefers GJ. Physical Functioning in Older Patients With Breast Cancer: A Prospective Cohort Study in the TEAM Trial. *Oncologist.* 2016;21(8):946-53.
153. Michael YL, Wu C, Pan K, Seguin-Fowler RA, Garcia DO, Zaslavsky O, Chlebowski RT. Postmenopausal Breast Cancer and Physical Function Change: A Difference-in-Differences Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2020.
154. Colby DA, Shifren K. Optimism, mental health, and quality of life: a study among breast cancer patients. *Psychol Health Med.* 2013;18(1):10-20.
155. Tran TH, Trinh NL, Hoang Y, Nguyen TL, Vu TT. Health-Related Quality of Life Among Vietnamese Breast Cancer Women. *Cancer Control.* 2019;26(1):1073274819862787.
156. Naik H, Leung B, Laskin J, McDonald M, Srikanthan A, Wu J, Bates A, Ho C. Emotional distress and psychosocial needs in patients with breast cancer in British Columbia: younger versus older adults. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(2):471-7.
157. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, Cerin E, Chan WY, Leung IP, Lam SH, Taylor AJ, Cheng KK. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2012;344:e70.

158. Voskuil DW, van Nes JGH, Junggeburst JMC, van de Velde CJH, van Leeuwen FE, de Haes J. Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality of life in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2094-101.
159. Bardwell WA, Major JM, Rock CL, Newman VA, Thomson CA, Chilton JA, Dimsdale JE, Pierce JP. Health-related quality of life in women previously treated for early-stage breast cancer. *Psychooncology*. 2004;13(9):595-604.
160. Marinac C, Patterson RE, Villasenor A, Flatt SW, Pierce JP. Mechanisms of association between physical functioning and breast cancer mortality: evidence from the Women's Healthy Eating and Living Study. *J Cancer Surviv*. 2014;8(3):402-9.
161. Monninkhof EM, Elias SG, Vleems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. 2007;18(1):137-57.
162. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015;54(5):635-54.
163. Jung AY, Behrens S, Schmidt M, Thoene K, Obi N, Husing A, Benner A, Steindorf K, Chang-Claude J. Pre- to postdiagnosis leisure-time physical activity and prognosis in postmenopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):117.
164. Sehl M, Lu X, Silliman R, Ganz PA. Decline in physical functioning in first 2 years after breast cancer diagnosis predicts 10-year survival in older women. *J Cancer Surviv*. 2013;7(1):20-31.
165. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, Jemal A, Cho H, Anderson RN, Kohler BA, Ehemann CR, Ward EM. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(9):1290-314.
166. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Cleland CM, Ryan CE, Weaver KR, Qiu JM, Kleinman R, Scagliola J, Palamar JJ, Melkus GD. Comorbidities and Quality of Life among Breast Cancer Survivors: A Prospective Study. *J Pers Med*. 2015;5(3):229-42.
167. Edgington A, Morgan MA. Looking beyond recurrence: comorbidities in cancer survivors. *Clin J Oncol Nurs*. 2011;15(1):E3-12.
168. Deshpande AD, Sefko JA, Jeffe DB, Schootman M. The association between chronic disease burden and quality of life among breast cancer survivors in Missouri. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):877-86.
169. Keating NL, Nørredam M, Landrum MB, Huskamp HA, Meara E. Physical and mental health status of older long-term cancer survivors. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2145-52.
170. Tomich PL, Helgeson VS. Five years later: a cross-sectional comparison of breast cancer survivors with healthy women. *Psychooncology*. 2002;11(2):154-69.

171. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, Gralow J. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(2):112-26.
172. Campbell-Enns HJ, Woodgate RL. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review. *Psychooncology*. 2017;26(11):1711-21.
173. Le NK, Gabrick KS, Chouairi F, Mets EJ, Avraham T, Alperovich M. Impact of socioeconomic status on psychological functioning in survivorship following breast cancer and reconstruction. *Breast J*. 2020.
174. Doege D, Thong M, Koch-Gallenkamp L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H, Arndt V. The role of psychosocial resources for long-term breast, colorectal, and prostate cancer survivors: prevalence and associations with health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2019;27(1):275-86.
175. Kroenke CH, Michael YL, Poole EM, Kwan ML, Nechuta S, Leas E, Caan BJ, Pierce J, Shu XO, Zheng Y, Chen WY. Postdiagnosis social networks and breast cancer mortality in the After Breast Cancer Pooling Project. *Cancer*. 2017;123(7):1228-37.
176. Hodges LJ, Humphris GM, Macfarlane G. A meta-analytic investigation of the relationship between the psychological distress of cancer patients and their carers. *Soc Sci Med*. 2005;60(1):1-12.
177. Hagedoorn M, Sanderman R, Bolks HN, Tuinstra J, Coyne JC. Distress in couples coping with cancer: a meta-analysis and critical review of role and gender effects. *Psychol Bull*. 2008;134(1):1-30.
178. Segrin C, Badger TA. Psychological and physical distress are interdependent in breast cancer survivors and their partners. *Psychol Health Med*. 2014;19(6):716-23.
179. Blinder VS, Murphy MM, Vahdat LT, Gold HT, de Melo-Martin I, Hayes MK, Scheff RJ, Chuang E, Moore A, Mazumdar M. Employment after a breast cancer diagnosis: a qualitative study of ethnically diverse urban women. *J Community Health*. 2012;37(4):763-72.
180. Lundh MH, Lampic C, Nordin K, Ahlgren J, Bergkvist L, Lambe M, Berglund A, Johansson B. Changes in health-related quality of life by occupational status among women diagnosed with breast cancer--a population-based cohort study. *Psychooncology*. 2013;22(10):2321-31.
181. Bijker R, Duijts SFA, Smith SN, de Wildt-Liesveld R, Anema JR, Regeer BJ. Functional Impairments and Work-Related Outcomes in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *J Occup Rehabil*. 2018;28(3):429-51.
182. Timperi AW, Ergas IJ, Rehkopf DH, Roh JM, Kwan ML, Kushi LH. Employment status and quality of life in recently diagnosed breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2013;22(6):1411-20.
183. Casellas-Grau A, Vives J, Font A, Ochoa C. Positive psychological functioning in breast cancer: An integrative review. *Breast*. 2016;27:136-68.

184. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1713-21.
185. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Stein K, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, KSneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
186. Chen CM, Cano SJ, Klassen AF, King T, McCarthy C, Cordeiro PG, Morrow M, Pusic AL. Measuring quality of life in oncologic breast surgery: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Breast J*. 2010;16(6):587-97.
187. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(4):441-50.
188. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
189. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
190. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers M. EORTC QLQ-C30 reference values. 2008. https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf.
Abgerufen am 10.08.2020.
191. Gundy CM, Aaronson NK. Effects of mode of administration (MOA) on the measurement properties of the EORTC QLQ-C30: a randomized study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:35.
192. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, Franzini L, Williams A, de Haes HC, Hopwood P, Cull A, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2756-68.
193. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):345-53.
194. Mundy LR, Homa K, Klassen AF, Pusic AL, Kerrigan CL. Breast Cancer and Reconstruction: Normative Data for Interpreting the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(5):1046e-55e.

195. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
196. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, Ader D, Fries JF, Bruce B, Rose M. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007;45(5 Suppl 1):S3-s11.
197. HealthMeasures. PROMIS® - Adult Profile Instruments. 2020. http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Adult_Profile_Scoring_Manual.pdf. Abgerufen am 23.07.2020.
198. Jensen RE, Potosky AL, Moinpour CM, Lobo T, Cella D, Hahn EA, Thissen D, Smith AW, Ahn J, Luta G, Reeve BB. United States Population-Based Estimates of Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Symptom and Functional Status Reference Values for Individuals With Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1913-20.
199. Hays RD, Spritzer KL, Schalet BD, Cella D. PROMIS(®)-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores. *Qual Life Res*. 2018;27(7):1885-91.
200. Yost KJ, Eton DT, Garcia SF, Cella D. Minimally important differences were estimated for six Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Cancer scales in advanced-stage cancer patients. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(5):507-16.
201. R Foundation for Statistical Computing. R: A language and environment for statistical computing (2020). 2020.
202. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0. Released 2019.
203. Hamidou Z, Dabakuyo TS, Bonnetain F. Impact of response shift on longitudinal quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(5):549-59.
204. Hewitt ME, Bamundo A, Day R, Harvey C. Perspectives on post-treatment cancer care: qualitative research with survivors, nurses, and physicians. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2270-3.

Anhang

Anhang 1: Einverständniserklärung



Interdisziplinäres
Brustzentrum
Charité – Campus Mitte



Befragung zu Lebensqualität und Wohlbefinden

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Im Rahmen Ihrer Behandlung am Brustzentrum der Charité, werden wir Ihnen einige Fragen zu Ihrer Lebensqualität und Ihrem Wohlbefinden stellen. Für Ihre Teilnahme danken wir Ihnen bereits jetzt recht herzlich. Die Beantwortung wird ca. 15 Minuten in Anspruch nehmen und beinhaltet zunächst Fragen zu Ihrem aktuellen Gesundheitszustand, sowie später vor allem zur Lebensqualität. Alle von Ihnen gemachten Angaben werden vertraulich behandelt und nur intern und anonymisiert ausgewertet.

Durch diese Befragung werden wir Ihren gesundheitlichen Verlauf auch nach Entlassung weiterverfolgen können und gewinnen so wertvolle zusätzliche Informationen zur durchgeführten Behandlung und der Auswirkung auf Ihre Lebensqualität. Davon profitieren Sie direkt, ebenso wie nachfolgende Patient/-innen.

Nach der ersten Behandlung in unserem Haus, werden wir Ihnen in regelmäßigen Abständen per E-Mail (nach sechs Wochen, halbjährlich und dann jährlich) zum Teil ähnliche Fragen erneut stellen. Über den dort enthaltenen Link können Sie Ihre persönliche Befragung auf einer verschlüsselten Internetseite ausführen. Die Daten werden anschließend unmittelbar an unsere klinische Datenbank übermittelt und nicht außerhalb der Charité gespeichert.

Für Fragen im Zusammenhang mit dieser Befragung steht Ihnen gerne das Personal der Ambulanz zur Verfügung oder Sie schreiben eine E-Mail an: patientenbefragung-qualitaet@charite.de

Einverständnis zur Kontaktaufnahme per E-Mail

- Ja, ich stimme ich einer Kontaktaufnahme per E-Mail zu.

Meine E-Mail Adresse lautet: _____

Die Teilnahme an der Befragung kann jederzeit widerrufen werden. Bitte senden Sie uns hierzu eine E-Mail an patientenbefragung-qualitaet@charite.de

- Nein, ich möchte nicht per E-Mail kontaktiert werden.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin

Vorname

Nachname

Geburtsdatum

Vielen Dank, Ihr Team des Brustzentrums der Charité

Anhang 2: Version 4 der online abrufbaren Anamnese Erstaufnahme (E4)

(nach Vorlage der heartbeat medical solutions GmbH (Stand 05.11.2020))

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
Wie groß sind Sie (in cm)? Erläuterung: Zum Beispiel 175 für 1,75 Meter eintragen. Maximale Antworten: 1			
Wie viel wiegen Sie (in kg)? Erläuterung: Zum Beispiel 70 für 70 kg eintragen. Maximale Antworten: 1			
Welchen Brustumfang haben Sie? Erläuterung: Umfang in cm Maximale Antworten: 1 65 [1] 70 [2] 75 [3] 80 [4] 85 [5] 90 [6] 95 [7] 100 [8] 105 [9] 110 [10] 115 [11] 120 [12] 125 [13]			
Welche Körbchengröße haben Sie? Maximale Antworten: 1 AA [1] A [2] B [3] C [4] D [5] E [6] F [7] G [8] H [9]			
Wie viele Schwangerschaften hatten Sie? Max. Antworten: 1 0 [0] 1 [1] 2 [2] 3 [3] 4 [4] 5 [5] 6 [6] 7 [7] Mehr als 7 [8]	Nur wenn: „Wie viele Schwangerschaften hatten Sie?“ = 1-8: Wie viele Geburten hatten Sie? Maximale Antworten: 1 0 [0] 1 [1] 2 [2] 3 [3] 4 [4] 5 [5] 6 [6] 7 [7] Mehr als 7 [8]		
Wie alt waren Sie bei Ihrer ersten Regelblutung? Erläuterung: Erste Regelblutung mit ... Jahre Maximale Antworten: 1			
Sind Sie in den Wechseljahren? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Sind Sie in den Wechseljahren?“ = 1: In welcher Phase der Wechseljahre befinden Sie sich? Maximale Antworten: 1 Prämenopause [1] Postmenopause [2] Ich kenne den aktuellen Status meiner Menopause nicht [999]	Nur wenn: „In welcher Phase der Wechseljahre befinden Sie sich?“ = 1 oder 999: Haben Sie noch Ihre Periode? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Haben Sie noch Ihre Periode?“ = 0: Wann hatten Sie Ihre letzte Periode? Maximale Antworten: 1 Datumsangabe Nur wenn: „Haben Sie noch Ihre Periode?“ = 1: In welchen Abständen bekommen Sie Ihre Regelblutungen? Maximale Antworten: 1 alle 26-30 Tage [1] weniger als 25 Tage [2] mehr als 31 Tage [3]
Wenden Sie aktuell eines der folgenden Verhütungsmittel an? Maximale Antworten: 1 Keine [0] Pille [1] Dreimonatsspritze [2] Hormonring [3] Hormonpflaster [4] Hormonspirale [5] Hormonstäbchen [6] Kupfer-Spirale [7] Andere [888]			
Wird bei Ihnen eine Hormonersatztherapie durchgeführt? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Wird bei Ihnen eine Hormonersatztherapie durchgeführt?“ = 1: Welche Hormone bekommen Sie? Maximale Antworten: 1 Östrogene [1] Gestagene [2] Kombination [3]		
	Nur wenn: „Wird bei Ihnen eine Hormonersatztherapie durchgeführt?“ = 1: In welcher Anwendungsform bekommen Sie die Hormonpräparate? Maximale Antworten: 1 Tablette [1] Pflaster [2] Gel [3] Lokal [4]		
	Nur wenn: „Wird bei Ihnen eine Hormonersatztherapie durchgeführt?“ = 1: Seit wann nehmen Sie die Hormonersatztherapie? Maximale Antworten: 1 Datumsangabe		

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
Handelt es sich bei Ihnen um eine Ersterkrankung an der Brust? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Handelt es sich bei Ihnen um eine Ersterkrankung an der Brust?“ = 0: Handelt es sich bei Ihnen um eine Zweiterkrankung an der Brust? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Handelt es sich bei Ihnen um eine Zweiterkrankung an der Brust?“ = 1: Wann ist die Ersterkrankung aufgetreten? Maximale Antworten: 1 Datumsangabe	
		Nur wenn: „Handelt es sich bei Ihnen um eine Zweiterkrankung an der Brust?“ = 1: Um was für eine Erkrankung handelte es sich? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 2 Gutartig [1] Bösartig [2]	Nur wenn: „Um was für eine Erkrankung handelte es sich?“ = 1: Um welche gutartige Erkrankung handelte es sich? Freitext
			Nur wenn: „Um was für eine Erkrankung handelte es sich?“ = 2: Wie war Ihr Tumorstadium? Freitext Nur wenn: „Um was für eine Erkrankung handelte es sich?“ = 2: Welche Therapien haben Sie hierfür erhalten? Maximale Antworten: 10 Chemotherapie [1] Endokrine Therapie [2] Brustershaltende OP [3] Mastektomie [4] OP mit Brustrekonstruktion [5] Strahlentherapie [8] Immuntherapie [6] Antihormonelle Therapie [7] Andere [888]
Welche aktuellen Beschwerden haben Sie? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 8 Knoten in der Brust [1] Einziehung der Brustwarzen [2] Entzündung der Brustwarzen [3] Wässriger bzw. blutiger Ausfluss aus den Brustwarzen [4] Änderungen der Brustgröße/ Brustform [5] Rötungen, Schuppungen [6] Schwellung in der Achselhöhle [7] Andere [888]	Nur wenn: „Welche aktuellen Beschwerden haben Sie?“ = 888: Welche 'Andere' Beschwerden haben Sie? Maximale Antworten: - Freitext		
Hat Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt, dass Sie eine der folgenden Erkrankungen haben? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 17 Ich habe keine weiteren Erkrankungen [0] Herzerkrankungen (zum Beispiel Angina pectoris, Herzinfarkt; Herzinsuffizienz) [1] Bluthochdruck [2] Schmerzen in den Beinen beim Gehen aufgrund von schlechter Durchblutung [3] Lungenerkrankungen (zum Beispiel Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem) [4] Diabetes [5] Nierenerkrankungen [6] Lebererkrankungen [7] Folgen von Schlaganfall [8] Erkrankungen des Nervensystems (zum Beispiel Parkinson, Multiple Sklerose) [9] Krebs (in den letzten 5 Jahren) [10] Depression [11] Magen-Darm Erkrankungen [12] Endometriose [13] Blasen Schwäche [14] Harnwegsinfektionen [15] Arthritis [16]	Nur wenn: „Hat Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt, dass Sie eine der folgenden Erkrankungen haben?“=10: Um welche Krebsart handelt es sich? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 9 Brustkrebs [1] Lungenkrebs [2] Hautkrebs [3] Darmkrebs [4] Gebärmutterkrebs [5] Gebärmutterhalskrebs [6] Leberkrebs [7] Eierstock-/Eileiterkrebs [8] Andere [888]	Nur wenn: „Um welche Krebsart handelt es sich?“ = 888: Um welche 'Andere' Krebsart handelt es sich? Freitext	
Sind Sie von einer der folgenden Infektionserkrankungen betroffen? Maximale Antworten: 9 Keine [0] HIV/AIDS [1] Tuberkulose/TBC [2] Hepatitis [3] Borreliose [4] Syphilis [5] Chlamydien [6] Tripper (Gonorrhoe) [7] Andere [888]	Nur wenn: „Sind Sie von einer der folgenden Infektionserkrankungen betroffen?“ = 888: Um welche 'Andere' Infektionserkrankung handelt es sich? Freitext		

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
Im Rahmen der aktuellen Beschwerden haben Sie bereits eine der unten aufgeführten Therapien bekommen? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 5 Chemotherapie [1] Endokrine Therapie [2] Brusterhaltende Operation [3] Mastektomie [4] Operation mit Brustrekonstruktion [5] Strahlentherapie [8] Immuntherapie [6] Antihormonelle Therapie [7] Andere [888]	Nur wenn: „Im Rahmen der aktuellen Beschwerden haben Sie bereits eine der unten aufgeführten Therapien bekommen?“ = 3-5: Wurden Sie mehr als einmal operiert? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Wurden Sie mehr als einmal operiert?“ = 1: Warum wurden Sie erneut operiert? Maximale Antworten: 1 Tumor bei der erste OP nicht komplett entfernt [0] Postoperative Komplikationen [1] Eigener Wunsch [2]	Nur wenn: „Warum wurden Sie erneut operiert?“ = 0: Bitte beschreiben Sie wie oft und welche Art von Brustoperationen Sie nach der ersten Operation noch hatten? Freitext
			Nur wenn: „Warum wurden Sie erneut operiert?“ = 1: Welche Art von postoperative Komplikationen hatten Sie? Freitext
			„Warum wurden Sie erneut operiert?“ = 2: Gab es einen Grund für diesen Wunsch nach einer weiteren Operation? Freitext
Gab es andere Operation in Ihrem Leben? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 13 Operation am Darm [1] Bauchoperation [2] Kaiserschnitt [3] Entfernung der Gebärmutter [4] Operation an den Eierstöcken [8] Sterilisation [9] Operation bei Endometriose [10] Keine [999] Andere [888]	Nur wenn: „Gab es andere Operation in Ihrem Leben?“ = 888: Welche 'Andere' Operationen hatten Sie? Freitext		
Welche dieser Erkrankungen sind in Ihrer Familie bekannt? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 9 Keine [0] Krebs [1] Epilepsie [2] Gefäßerkrankungen [3] Herzkrankheiten [4] Diabetes ('Zuckerkrankheit') [5] Tuberkulose [6] Psychische Erkrankungen [7] Andere [888]	Nur wenn: „Welche dieser Erkrankungen sind in Ihrer Familie bekannt?“ = 1: Welche Krebsarten sind in Ihrer Familie bekannt? Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 2 Brust- und Eierstockkrebs [1] Andere Krebsarten [2]	Nur wenn: „Welche Krebsarten sind in Ihrer Familie bekannt?“ = 1: Welche der folgenden Aussagen trifft auf Sie zu? jeweils mit Nein [0] oder Ja [1] zu beantworten: <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Frauen in Ihrer Familie haben Brustkrebs, mindestens eine ist vor dem 51. Lebensjahr erkrankt. • Drei Frauen in Ihrer Familie sind an Brustkrebs erkrankt, unabhängig vom Erkrankungsalter. • Eine Frau in Ihrer Familie ist vor dem 36. Lebensjahr erkrankt. • Eine Frau in Ihrer Familie ist beidseitig an Brustkrebs erkrankt, wobei die erste Erkrankung im Alter von 51 Jahren oder früher aufgetreten ist. • Eine Frau in Ihrer Familie ist an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt. • Eine Frau in Ihrer Familie ist an Brustkrebs erkrankt und eine andere Frau in Ihrer Familie an Eierstockkrebs. • Eine Frau in Ihrer Familie ist an Eierstockkrebs erkrankt und ein Mann in Ihrer Familie ist an Brustkrebs erkrankt. • Ein Mann und eine Frau in Ihrer Familie sind an Brustkrebs erkrankt. • Zwei oder mehr Frauen in Ihrer Familie sind an Eierstockkrebs erkrankt. 	Nur wenn: „Welche Krebsarten sind in Ihrer Familie bekannt?“ = 2: Um welche andere Krebsart handelt es sich und wer ist in Ihrer Familie davon betroffen? Erläuterung: Bitte listen Sie die Art der Krebserkrankung und das erkrankte Familienmitglied auf. Freitext
			Nur wenn: „Gehen Sie regelmäßig zur Mammographie?“ = 1: Wann fand die letzte Mammographie statt? Datumsangabe
Gehen Sie regelmäßig zur Mammographie? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Gehen Sie regelmäßig zur Mammographie?“ = 1: Wie war das Ergebnis der Mammographie? Maximale Antworten: 1 Auffällig [0] Unauffällig [1]	Nur wenn: Wie war das Ergebnis der Mammographie?“ = 1: Was war auffällig an Ihrem Mammographie Freitext	

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
Gehen Sie regelmäßig zur Brustultraschall Untersuchung? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Gehen Sie regelmäßig zur Brustultraschall Untersuchung?“ = 1: Wann fand die letzte Brustultraschall statt? Datumsangabe		
	Nur wenn: „Gehen Sie regelmäßig zur Brustultraschall Untersuchung?“ = 1: Wie war das Ergebnis der Brustultraschall? Maximale Antworten: 1 Auffällig [0] Unauffällig [1]		
Hatten Sie schon einmal eine Kernspintomographie der Brust? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Hatten Sie schon einmal eine Kernspintomographie der Brust?“ = 1: Wann fand die letzte Kernspintomographie statt? Datumsangabe		
	Nur wenn: „Hatten Sie schon einmal eine Kernspintomographie der Brust?“ = 1: Wie war das Ergebnis der Kernspintomographie? Maximale Antworten: 1 Auffällig [0] Unauffällig [1]		
Hatten Sie schon einmal eine Tomosynthese der Brust? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Hatten Sie schon einmal eine Tomosynthese der Brust?“ = 1: Wann fand die letzte Tomosynthese statt? Datumsangabe		
	Nur wenn: „Hatten Sie schon einmal eine Tomosynthese der Brust?“ = 1: Wie war das Ergebnis der Tomosynthese? Maximale Antworten: 1 Auffällig [0] Unauffällig [1]		
Hatten Sie schon einmal eine Brustbiopsie vor der jetzigen Erkrankung? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Hatten Sie schon einmal eine Brustbiopsie vor der jetzigen Erkrankung?“ = 1: Wann fand die Brustbiopsie statt? Datumsangabe		
	Nur wenn: „Hatten Sie schon einmal eine Brustbiopsie vor der jetzigen Erkrankung?“ = 1: Wie lautet das Ergebnis der Biopsie? Freitext		
Hat Ihnen ein Arzt schon einmal gesagt, dass sie dichtes Drüsengewebe haben? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]			
Hatten Sie bereits gutartige Brusterkrankungen (Fibroadenome, etc)? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Hatten Sie bereits gutartige Brusterkrankungen (Fibroadenome, etc)“ = 1: Um welche gutartige Brustkrebserkrankungen handelt es sich bei Ihnen? Freitext		
Haben Sie Allergien oder Überempfindlichkeiten? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Haben Sie Allergien oder Überempfindlichkeiten?“ = 1: Gegen was sind Sie allergisch? Maximale Antworten: 7 Medikamente [1] Lokalanästhetika [2] Pflaster [3] Jod [4] Kontrastmittel [5] Latex [6] Andere [888]	Nur wenn: „Gegen was sind Sie allergisch?“ = 1: Gegen welche Medikamente sind Sie allergisch? Freitext	
		Nur wenn: „Gegen was sind Sie allergisch?“ = 2: Falls bekannt, wie lautet der Name des Lokalanästhetikums auf das Sie allergisch sind? Freitext	
		Nur wenn: „Gegen was sind Sie allergisch?“ = 888: Welche 'Andere' Allergie haben Sie? Freitext	

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
Wie viel Alkohol trinken Sie? Maximale Antworten: 1 Kein [0] Gelegentlich [1] Wöchentlich [2] Täglich [3]			
Rauchen Sie? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1] Ich habe früher geraucht [2]	Nur wenn: „Rauchen Sie?“ = 1: Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? Zahlenangabe		
	Nur wenn: „Rauchen Sie?“ = 1: Wie lange rauchen Sie schon? Erläuterung: Angabe in Jahre. Bitte auf ganze Zahlen aufrunden. Zahlenangabe		
	Nur wenn: „Rauchen Sie?“ = 2: Seit wie vielen Jahren haben Sie mit dem Rauchen aufgehört? Zahlenangabe		
Nehmen Sie regelmäßig Medikamente? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?“=1: Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein? Erläuterung: Mehrauswahl möglich Maximale Antworten: 5 ASS oder Aspirin [1] Diclofenac [12] Antidiabetika [10] Gerinnungshemmende Medikamente [11] Andere [888]	Nur wenn: „Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein“ = 10: Welches Diabetesmedikament nehmen Sie ein? Erläuterung: Mehrauswahl möglich Maximale Antworten: 3 Metformin [1] Insulin [2] Anderes [888]	Nur wenn: „Welches Diabetesmedikament nehmen Sie ein?“ = 888: Falls Sie ein Diabetesmedikament nehmen welches hier nicht aufgeführt war welches nehmen Sie? Freitext
		Nur wenn: „Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein“ = 11: Welches gerinnungshemmende Medikament nehmen Sie ein? Maximale Antworten: 1 Marcumar [1] Falithrom [2] Xarelto [3] Plavix [4] Anderes [888]	Nur wenn: „Welches gerinnungshemmende Medikament nehmen Sie ein?“ = 888: Falls Sie ein gerinnungshemmendes Medikament nehmen welches hier nicht aufgeführt war welches nehmen Sie? Freitext
	Nur wenn: „Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?“=1: Bitte tragen Sie hier alle Medikamente (inkl. der eben genannten), die sie regelmäßig nehmen, ein. Erläuterung: Medikamente (alle), Name, Dosierung, Häufigkeit Freitext		
Welcher ist Ihr höchster erreichter Schulabschluss? Maximale Antworten: 1 Kein Abschluss [0] Sonderschulabschluss [1] Hauptschul-/Volksschulabschluss [2] Realschulabschluss/Mittlere Reife [3] Fachabitur [4] Abitur [5] Hochschulabschluss [6] Anderer Schulabschluss [888]	Nur wenn: „Welcher ist Ihr höchster erreichter Schulabschluss?“ = 888: Sie haben 'Anderer Schulabschluss' angeklickt. Bitte geben Sie Ihr Schulabschluss hier ein. Freitext		
Bitte geben Sie Ihren Beziehungsstatus an. Maximale Antworten: 1 Keine Beziehung [0] Verheiratet/Lebensgemeinschaft [1] Geschieden/getrennt [2] Verwitwet [3]			

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
Brustselbstuntersuchung Wie oft tasten Sie Ihre Brust ab? Maximale Antworten: 1 Nie [0] Jährlich [1] Monatlich [2] Wöchentlich [3] Täglich [4]	Nur wenn: „Wie oft tasten Sie Ihre Brust ab?“=1-4: Welche Aussagen treffen zu? Erläuterungen: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 9 <ul style="list-style-type: none"> • Ich taste meine Brust eine Woche nach Beginn der Regelblutung ab. [1] • Der Tag für die Abtastung ist fest in meinem Kalender vermerkt. [2] • Ich nehme mir genug Zeit für das Abtasten. [3] • Ich führe die Abtastung meistens nebenbei durch, z.B. beim Zähneputzen. [4] • Ich benutze einen Spiegel für die Abtastung. [5] • Ich taste mich in mehrere Positionen ab (Stehen/Liegen). [6] • Ich taste mich nur im Stehen oder im Liegen ab. [7] • Ich bin mir unsicher wie Ich meine Brust abtasten soll. [8] • Keine der Aussagen trifft zu. [100] 		
	Nur wenn: „Wie oft tasten Sie Ihre Brust ab?“=1-4: Ist Ihnen beim Abtasten etwas aufgefallen? Maximale Antworten: 1 Nein [0] Ja [1]	Nur wenn: „Ist Ihnen beim Abtasten etwas aufgefallen?“ = 1 Was ist Ihnen aufgefallen? Freitext	

Fragebogen Breast-Q Mastektomie

(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and The University of British Columbia © 2007, All rights reserved)

Wenn Sie an Ihre Brust denken, oder, falls Ihre Brust entfernt wurde, wenn Sie an den Bereich Ihrer Brust denken, wie zufrieden waren Sie in den letzten 14 Tagen mit dem Folgenden:

jeweils mit „Sehr unzufrieden“ [1], „Unzufrieden“ [2], „Etwas zufrieden“ [3], „Sehr zufrieden“ [4] zu beantworten

Wie Sie angezogen im Spiegel aussehen?

Wie bequem Ihre BHs sitzen?

Kleidung tragen zu können, die die Figur mehr betont?

Wie Sie unbekleidet im Spiegel aussehen?

Fragen aus dem Fragebogen Fact-ES

(Copyright 1987-1997. Questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations are owned and copyrighted by David Cella)

Diese Frage bezieht sich auf die vergangene Woche:

jeweils mit „Überhaupt nicht“ [0], „Ein wenig“ [1], „Ziemlich viel“ [2], „Sehr viel“ [3] zu beantworten

Hatten Sie Schmerzen in den Gelenken?

Hatten Sie vaginalen Ausfluss?

Hatten Sie Juckreiz im vaginalen Bereich?

Hatten Sie vaginale Blutungen oder Schmierblutungen?

Leiden Sie unter Scheidentrockenheit?

Hatten Sie Schmerzen oder Unwohlsein beim Geschlechtsverkehr?

Frage aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LMC21 (© QLQ-LMC21 Copyright 2002 EORTC Quality of life Group. All rights reserved)

Diese Frage bezieht sich auf die vergangene Woche:

jeweils mit „Überhaupt nicht“ [0], „Ein wenig“ [1], „Mäßig“ [2], „Ziemlich viel“ [3], „Sehr viel“ [4] zu beantworten

Hatten Sie Kribbeln in den Händen oder Füßen?

Evaluation/Administratives

Wie leicht ist Ihnen das Ausfüllen des Fragebogens gefallen?

Erläuterungen: Nun möchten wir Ihnen einige kurze Fragen zur neuen digitalen Anamnese stellen / Schwierigkeiten beim Ausfüllen

Schrittweise absteigend

1 = mühelos [1] 2 [2] 3 [3] 4 [4] 5 [5] [6] = Mit großen Schwierigkeiten

Würden Sie einen Ausfüllen des Fragebogens in Papierform bevorzugen?

Maximale Antworten: 1

Ja [1] Nein [0]

Haben Sie sonstige Anmerkungen zur neuen digitalen Anamnese?

Freitext

Falls Sie eine Operation zur Behandlung ihrer Brusterkrankung benötigen, würden Sie diese lieber ambulant oder stationär durchführen lassen, falls dies medizinisch möglich wäre?

Maximale Antworten: 1

Ambulant [1] Stationär [2]

Um sicherzustellen, dass wir Ihre korrekte E-Mail-Adresse haben, geben Sie diese bitte hier ein.

Freitext

Anhang 3: EORTC QLQ-C30

(Nutzung im Rahmen dieser Promotion mit freundlicher Genehmigung durch die EORTC, <https://qol.eortc.org/>, Stand 3.11.21; Referenz der Validierungsstudie: Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. J Clin Epidemiol. 1997;50(4):441-50.)



Die Verwendung des Fragebogens ist erst nach
Autorisierung durch die Abteilung für Lebensqualität der
EORTC gestattet (<https://qol.eortc.org/>).

GERMAN

EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31											
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

Profile 29

Nutzungsberechtigungen zum PROMIS Profil 29 können beim German PROMIS National Center (info@promis-germany.de) angefragt werden.

Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage oder Aussage *ein* Kästchen an.

Körperliche Funktionsfähigkeit

		Ohne jede Schwierigkeiten	Mit geringen Schwierigkeiten	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Kann ich gar nicht
PFA11	Können Sie Hausarbeiten erledigen, z.B. Staubsaugen oder Gartenarbeit?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA21	Können Sie mit normaler Geschwindigkeit Treppen hoch- und runtergehen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA23	Können Sie mindestens 15 Minuten lang spazieren gehen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA53	Können Sie Besorgungen machen und einkaufen gehen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

Emotionale Belastung - Angst

	In den letzten 7 Tagen:	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
EDANX01	Ich fürchtete mich.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANX40	Ich fand es schwer, auf etwas anderes zu achten als auf meine Angst.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANX41	Meine Sorgen haben mich überwältigt.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANX53	Ich fühlte mich unruhig.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Emotionale Belastung - Depressivität

	In den letzten 7 Tagen:	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
EDDEP04	Ich fühlte mich wertlos.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP06	Ich fühlte mich hilflos.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP29	Ich fühlte mich niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP41	Ich fühlte mich hoffnungslos.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Nutzungsberechtigungen zum PROMIS Profil 29 können beim German PROMIS National Center (info@promis-germany.de) angefragt werden.

Erschöpfung

	In den letzten 7 Tagen:	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
HI7	Ich bin erschöpft.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
AN3	Es fällt mir schwer, etwas anzufangen, weil ich müde bin.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATEXP41	Wie ausgelaugt fühlten Sie sich im Allgemeinen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATEXP40	Wie erschöpft waren Sie im Allgemeinen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Schlafbeeinträchtigung

	In den letzten 7 Tagen:	Sehr schlecht	Schlecht	Mäßig	Gut	Sehr gut
Sleep109	Meine Schlafqualität war ...	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

	In den letzten 7 Tagen:	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Sleep116	Mein Schlaf war erfrischend.	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Sleep20	Ich hatte Schlafprobleme.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Sleep44	Ich hatte Schwierigkeiten einzuschlafen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

		Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
SRPPER11-CaPS	Es fällt mir schwer, allen meinen regelmäßigen Freizeitaktivitäten mit anderen nachzugehen.	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
SRPPER18-CaPS	Es fällt mir schwer, allen Aktivitäten nachzugehen, die ich mit meiner Familie machen möchte.	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
SRPPER23-CaPS	Es fällt mir schwer, meine gewohnte Arbeit zu erledigen (einschließlich der Arbeit zu Hause).	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

Nutzungsberechtigungen zum PROMIS Profil 29 können beim German PROMIS National Center (info@promis-germany.de) angefragt werden.

Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten

	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
SRPPER46-CaPS Es fällt mir schwer, allen Aktivitäten nachzugehen, die ich mit Freunden machen möchte.	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

Beeinträchtigung durch Schmerzen

In den letzten 7 Tagen:	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
PAININ9 Wie sehr beeinträchtigen Schmerzen Ihre Alltagsaktivitäten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PAININ22 Wie sehr beeinträchtigen Schmerzen Ihre häuslichen Tätigkeiten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PAININ31 Wie sehr beeinträchtigen Schmerzen Ihre Fähigkeit, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PAININ34 Wie sehr beeinträchtigen Schmerzen Sie bei Ihrer Hausarbeit?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Schmerzintensität

In den letzten 7 Tagen:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Global07 Wie würden Sie Ihre Schmerzen im Allgemeinen einschätzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Keine Schmerzen Schlimmste vorstellbare Schmerzen										

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Albers, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der körperlichen, sozialen und emotionalen Funktionalität von Mammakarzinompatientinnen im Therapieverlauf mittels Patient-reported outcome-Messungen“ (engl. „Evaluation of the impact of different breast cancer therapies on patients’ physical, social and emotional functioning with patient-reported outcome-measures“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der obenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

19.12.2021

Unterschrift

Anteilserklärung

Sarah Albers hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Albers S, Speiser D, Pachal LWR, Pohany LA, Afshar-Bakshloo M, Blohmer JU, Karsten MM. Changes in physical functioning of breast cancer patients following breast-conserving surgery, mastectomy with immediate breast reconstruction and mastectomy alone within the first 18 months after surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020; 80(10): e92-e93. DOI: 10.1055/s-0040-1717834. (*Kongressabstract/Poster zum 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vom 07. bis 10.10.2020 in München*).

Beitrag: Das Poster wurde von Sarah Albers erstellt. Es handelt sich bei den abgebildeten Daten um vorläufige Ergebnisse, weshalb diese nicht exakt den in dieser Promotion veröffentlichten Endergebnissen entsprechen. Aus der statistischen Auswertung von Sarah Albers wurden sowohl Angaben aus Tabelle: 19 „Anamnestische Angaben“ (Alter, BMI, Raucherstatus) als auch Angaben aus Tabelle 21: „Therapien“ (Chemotherapie, Radiotherapie) genutzt. Außerdem wurde eine vorläufige Version von Abbildung 11: „Boxplots der PF2-Scores im zeitlichen Verlauf nach OP-Gruppen“ abgedruckt.

Publikation 2: Karsten MM. PROM in Breast Cancer Surgery and Follow up. Präsentation auf der 11th International Charité Mayo Conference am 05.05.2021 in Berlin.

Beitrag: Die deutsche Version der Präsentation wurde von Sarah Albers erstellt und Frau Dr. med. Maria Margarete Karsten als Projektleiterin zur Verfügung gestellt, sodass sich diverse methodische, statistische und evaluierende Überlegungen und Inhalte, die dieser Promotion zugrunde liegen, in gekürzter Form in der Präsentation wiederfinden. Folgende Abbildungen und Tabellen aus dieser Promotion wurden in der Präsentation gezeigt:

- Abbildung 2: „Einschlusskriterien“ (Folie 3)
- Tabelle 16: „Im Modell berücksichtigte Einflüsse ohne und mit Interaktion mit der Zeit“ (Folie 5)
- Tabelle 23: „Ergebnisse der zeitlichen Modellierung des EORTC QLQ-C30 „Physical Functioning“-Scores (PF2-Score)“ (Folie 7 und 8)
- Abbildung 21: „A-H Prognostizierter Verlauf verschiedener Lebensqualitätsscores für Standardpatientinnen“ (Folie 10)

Sarah Albers hat diese Promotion selbstständig konzipiert und erstellt.

Die zugrunde liegenden Daten wurden von ihr und anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Karsten-Speiser zu gleichen Anteilen (wie in Kapitel 2.1. und 2.3. beschrieben) erhoben, sodass

die in der Promotion von Frau Albers ausgewerteten Inhalte nur einen für sie relevanten Teil des entstandenen, sehr umfänglichen Datensatzes abbilden.

Der von Frau Albers und ihren Kolleg*innen generierte Excel Datensatz wurde vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mithilfe von R in eine SPSS-fähige Datei umgewandelt.

Während die deskriptiven Analysen (Kapitel 3.1. und 3.2.) von Sarah Albers selbstständig durchgeführt wurden, erfolgte die Erstellung und methodische Konzeptionierung des gemischten Regressionsmodells gemeinsam mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Tabellen 23 bis 38 sowie die Abbildung 21 wurden von diesem erstellt. Die Auswertung und Diskussion sowohl der Ergebnisse der deskriptiven Analysen als auch der Ergebnisse des gemischten Regressionsmodells erfolgten durch Sarah Albers.

Bis auf die vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstellten Inhalte (Tabellen 23 bis 38, Abbildung 21) und die Abbildungen und Tabellen, die wie im Tabellen- bzw. Abbildungstitel ausgewiesen „mit freundlicher Genehmigung“ verwendet wurden (Abbildung 1,3,4,5 und 6; Tabelle 5), wurden alle Abbildungen, Tabellen und Texte selbstständig von Sarah Albers erstellt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen
in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1: Albers S, Speiser D, Pachal LWR, Pohany LA, Afshar-Bakshloo M, Blohmer JU, Karsten MM. Changes in physical functioning of breast cancer patients following breast-conserving surgery, mastectomy with immediate breast reconstruction and mastectomy alone within the first 18 months after surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020; 80(10): e92-e93. DOI: 10.1055/s-0040-1717834. *(Kongressabstract/Poster zum 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vom 07. bis 10.10.2020 in München).*

Danksagung und Widmung

Ich danke allen teilnehmenden Patientinnen,
meiner Familie,
Frau Dr. med. Maria Margarete Karsten
und den Mitgliedern der AG Karsten-Speiser.

Für meinen Opa.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Albers, Sarah
Emailadresse: sarah.albers@charite.de
Matrikelnummer: 221225
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Sarah Albers innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 04.12.2020
- Termin 2: 24.02.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Deskriptive Darstellung der Scores je Zeitpunkt mittels Boxplot ist angemessen
- Zur Bestimmung des zeitlichen Einflusses der Referenz-OPs auf die Scores empfiehlt sich ein lineares gemischtes Modell inklusive Zeit-OP-Interaktion und weiteren Kovariablen
- Da es sich um eine explorative Untersuchung handelt, ist eine Anpassung für multiples Testen nicht notwendig

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 15.07.2021

Name des Beraters: Robert Röhle



Unterschrift Berater, Institutsstempel

