

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

DISSERTATION

Auswirkungen der Therapie des Mammakarzinoms auf  
Körperbild und körperliches Wohlbefinden – Analyse von  
Patient-Reported Outcomes

Impact of breast cancer therapy on body image and physical  
well-being – Analysis of patient-reported outcomes

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melissa Afshar-Bakshloo

aus Göttingen

Datum der Promotion: 25.06.2023

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

**Publikation 1:** Afshar-Bakshloo M, Albers S, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. 109P Routine collection of patient-reported outcomes: Impact of breast cancer therapies on body image. Ann Oncol. Mai 2022;33(Suppl 3):S175. *(Publikation des Kongressabstracts und Posterausstellung auf dem ESMO BREAST CANCER Kongress vom 03. bis 05.05.2022 in Berlin)*

**Publikation 2:** Albers S, Afshar-Bakshloo M, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. Real-world data of changes of EORTC QLQ-C30 physical functioning scores over time after surgical breast cancer treatments. Präsentation gehalten auf der: 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.; 2022 Juni 30; Stuttgart.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abstract (Deutsch) .....</b>	<b>12</b>
<b>Abstract (Englisch).....</b>	<b>14</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1. Mammakarzinom der Frau.....</b>	<b>16</b>
1.1.1. Epidemiologie .....	16
1.1.2. Klassifikation.....	16
1.1.3. Multimodale Therapie .....	17
1.1.3.1. Operative Therapie .....	17
1.1.3.2. (Neo-)Adjuvante Therapien.....	19
1.1.3.3. Lokoregional rezidiertes und metastasiertes Mammakarzinom.....	21
1.1.3.4. Duktales Carcinoma in situ .....	21
<b>1.2. Körperbild bei Frauen mit Mammakarzinom.....</b>	<b>21</b>
1.2.1. Definition Körperbild .....	21
1.2.2. Einfluss der Therapie des Mammakarzinoms auf das Körperbild.....	23
1.2.2.1. Einfluss der operativen Therapie.....	24
1.2.2.2. Einfluss der (neo-)adjuvanten Therapien .....	25
1.2.3. Einfluss therapieunabhängiger Faktoren auf das Körperbild .....	26
1.2.3.1. Alter .....	26
1.2.3.2. Body-Mass-Index .....	26
1.2.3.3. Körperliche Aktivität .....	27
1.2.3.4. Partnerschaft .....	27
1.2.3.5. Andere .....	28
1.2.4. Auswirkungen eines beeinträchtigten Körperbildes.....	28
1.2.4.1. Psychosoziales Wohlbefinden .....	28
1.2.4.2. Sexualität.....	28
1.2.4.3. Lebensqualität .....	29
<b>1.3. Körperliche Beschwerden infolge der Therapie des Mammakarzinoms.....</b>	<b>29</b>
1.3.1. Beschwerden der oberen Extremität.....	29
1.3.2. Beschwerden der Brust .....	30
1.3.3. Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Aktivität.....	32

<b>1.4. Patient-Reported Outcomes in der Onkologie</b> .....	<b>33</b>
1.4.1. Definition Patient-Reported Outcomes und Outcome Measures .....	33
1.4.2. Chancen der Implementierung von Patient-Reported Outcomes .....	33
1.4.3. Herausforderungen der Implementierung von Patient-Reported Outcomes .....	34
1.4.4. Einsatz der Patient-Reported Outcomes bei Mammakarzinompatientinnen .....	35
<b>1.5. Mammakarzinom-spezifische Patient-Reported Outcome Measures</b> .....	<b>36</b>
1.5.1. European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 .....	36
1.5.2. European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23 .....	37
1.5.3. BREAST-Q .....	38
1.5.4. Standardset des International Consortium for Health Outcomes Measurement .....	39
<b>1.6. Fragestellung</b> .....	<b>40</b>
<b>2. Methodik</b> .....	<b>43</b>
<b>2.1. Studiendesign</b> .....	<b>43</b>
2.1.1. Patient-Reported-Outcome-Programm des Brustzentrums der Charité.....	43
2.1.2. Auswahl der Stichprobe .....	43
2.1.2.1. Einschlusskriterien .....	43
2.1.2.2. Ausschlusskriterien .....	44
<b>2.2. Datenerhebung</b> .....	<b>46</b>
2.2.1. Patient-Reported Outcomes .....	46
2.2.2. Medizinische Daten .....	48
<b>2.3. Definition der Variablen</b> .....	<b>51</b>
<b>2.4. Messinstrumente</b> .....	<b>51</b>
<b>2.5. Statistische Analyse</b> .....	<b>53</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>58</b>
<b>3.1. Stichprobenbeschreibung</b> .....	<b>58</b>
3.1.1. Auswertungsgruppen nach Art der operativen Therapie der Brust .....	58
3.1.2. Rücklauf und Akzeptanz der Patient-Reported-Outcome-Erhebung .....	59
3.1.3. Soziodemografische Charakteristika.....	62
3.1.3.1. Alter .....	62
3.1.3.2. Schulabschluss.....	63
3.1.3.3. Partnerschaft .....	64
3.1.4. Klinische Charakteristika.....	64
3.1.4.1. Menopausenstatus.....	64
3.1.4.2. Body-Mass-Index.....	65

3.1.4.3. Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme .....	65
3.1.4.4. Rauchen und Alkoholkonsum .....	66
3.1.4.5. Tumoreigenschaften .....	67
3.1.4.6. Axilläre Operationen .....	71
3.1.4.7. (Neo-)Adjuvante Therapien.....	71
<b>3.2. Deskriptive Analyse: Patient-Reported Outcomes im Zeitverlauf .....</b>	<b>73</b>
3.2.1. EORTC QLQ-BR23 Körperbild .....	73
3.2.1.1. Patientinnen nach brusterhaltender Operation.....	73
3.2.1.2. Patientinnen nach alleiniger Mastektomie .....	74
3.2.1.3. Patientinnen nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion.....	75
3.2.1.4. Vergleich der Verläufe zwischen den Operationsgruppen.....	76
3.2.2. BREAST-Q Zufriedenheit mit der Brust.....	76
3.2.2.1. Patientinnen nach brusterhaltender Operation.....	76
3.2.2.2. Patientinnen nach alleiniger Mastektomie .....	77
3.2.2.3. Patientinnen nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion.....	78
3.2.2.4. Vergleich der Verläufe zwischen den Operationsgruppen.....	79
3.2.3. EORTC QLQ-C30 und -BR23 Körperliche Funktionsfähigkeit und Symptome .....	80
3.2.3.1. Patientinnen nach brusterhaltender Operation.....	80
3.2.3.2. Patientinnen nach alleiniger Mastektomie .....	84
3.2.3.3. Patientinnen nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion.....	87
3.2.3.4. Vergleich der Verläufe zwischen den Operationsgruppen.....	92
<b>3.3. Gemischtes lineares Regressionsmodell: Einflussfaktoren auf die     Entwicklung der Patient-Reported Outcomes im Zeitverlauf .....</b>	<b>93</b>
3.3.1. EORTC QLQ-BR23 Körperbild .....	94
3.3.2. EORTC QLQ-C30 und -BR23 Körperliche Funktionsfähigkeit und Symptome .....	97
3.3.2.1. EORTC QLQ-BR23 Armsymptome.....	97
3.3.2.2. EORTC QLQ-BR23 Brustsymptome .....	100
3.3.2.3. EORTC QLQ-C30 Schmerz .....	103
3.3.2.4. EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit.....	106
3.3.3. Geschätzter Verlauf der Patient-Reported Outcomes für Normpatientinnen .....	109
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>110</b>
<b>4.1. Diskussion der Methodik.....</b>	<b>110</b>
4.1.1. Patient-Reported-Outcome-Erhebung im Rahmen der Routineversorgung.....	110
4.1.2. Messinstrumente .....	111
4.1.3. Studienpopulation.....	113

<b>4.2. Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>117</b>
4.2.1. Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Körperbildes im Zeitverlauf .....	117
4.2.1.1. Art der operativen Therapie der Brust .....	117
4.2.1.2. (Neo-)Adjuvante Therapien.....	122
4.2.2. Entwicklung der Zufriedenheit mit der Brust im Zeitverlauf.....	126
4.2.3. Einflussfaktoren auf die Entwicklung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Symptome im Zeitverlauf .....	128
4.2.3.1. Art der operativen Therapie der Brust .....	128
4.2.3.2. (Neo-)Adjuvante Therapien.....	133
<b>4.3. Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>137</b>
 <b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	 <b>139</b>
 <b>Anhang .....</b>	 <b>155</b>
I. Einverständniserklärung zur Teilnahme am Patient-Reported-Outcome-Programm .....	155
II. Aufnahmebefragung Version 4 .....	156
III. EORTC QLQ-C30 Version 3.0.....	162
IV. EORTC QLQ-BR23 .....	164
V. BREAST-Q Zufriedenheit mit der Brust.....	166
 <b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	 <b>167</b>
<b>Anteilerklärung .....</b>	<b>168</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>169</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>171</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>172</b>
<b>Bescheinigung Statistik.....</b>	<b>173</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kognitiv-behaviorales Modell des Körperbildes (nach White 2000 [57]) .....	22
Abbildung 2:	Auswahl der Stichprobe .....	45
Abbildung 3:	Zeitpunkte für den Versand der Patient-Reported-Outcome-Erhebung (modifiziert nach Afshar-Bakshloo et al. 2022 [183]) .....	47
Abbildung 4:	Gruppeneinteilung nach Art der operativen Therapie .....	50
Abbildung 5:	Interpretation der Estimates des gemischten linearen Regressionsmodells (modifiziert nach Afshar-Bakshloo et al. 2022 [183]) .....	57
Abbildung 6:	Boxplots zum Körperbild-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation ...	73
Abbildung 7:	Boxplots zum Körperbild-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie .....	74
Abbildung 8:	Boxplots zum Körperbild-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion.....	75
Abbildung 9:	Boxplots zum Zufriedenheit-mit-der-Brust-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation .....	77
Abbildung 10:	Boxplots zum Zufriedenheit-mit-der-Brust-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie .....	78
Abbildung 11:	Boxplots zum Zufriedenheit-mit-der-Brust-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion .....	79
Abbildung 12:	Boxplots zum Brustsymptome-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation.....	80
Abbildung 13:	Boxplots zum Armsymptome-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation.....	81
Abbildung 14:	Boxplots zum Schmerz-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation .....	82
Abbildung 15:	Boxplots zum Körperliche-Funktionsfähigkeit-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation .....	83
Abbildung 16:	Boxplots zum Brustsymptome-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie .....	84
Abbildung 17:	Boxplots zum Armsymptome-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie ...	85
Abbildung 18:	Boxplots zum Schmerz-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie .....	86
Abbildung 19:	Boxplots zum Körperliche-Funktionsfähigkeit-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie .....	87
Abbildung 20:	Boxplots zum Brustsymptome-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion.....	88
Abbildung 21:	Boxplots zum Armsymptome-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion.....	89

Abbildung 22: Boxplots zum Schmerz-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion.....	90
Abbildung 23: Boxplots zum Körperliche-Funktionsfähigkeit-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion .....	91
Abbildung 24: Geschätzter Verlauf der PRO-Scores für Normpatientinnen .....	109

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zuordnung der PRO-Datenerhebungen zu den vordefinierten Zeitpunkten .....	48
Tabelle 2:	Messinstrumente der vorliegenden Patient-Reported-Outcome-Analyse .....	52
Tabelle 3:	Unabhängige Variablen im gemischten linearen Regressionsmodell .....	55
Tabelle 4:	R-Klassifikation, nicht invasive Reoperationen und Gruppenwechsel .....	59
Tabelle 5:	Rücklauf des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 .....	60
Tabelle 6:	Rücklauf des BREAST-Q .....	61
Tabelle 7:	Empfinden der elektronischen PRO-Erhebung durch die Patientinnen.....	62
Tabelle 8:	Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Brustoperation .....	63
Tabelle 9:	Schulabschluss .....	63
Tabelle 10:	Partnerschaft .....	64
Tabelle 11:	Menopausenstatus.....	65
Tabelle 12:	Body-Mass-Index .....	65
Tabelle 13:	Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme .....	66
Tabelle 14:	Rauchen und Alkoholkonsum.....	67
Tabelle 15:	Tumorhistologie .....	68
Tabelle 16:	Tumorausbreitung.....	70
Tabelle 17:	Art der invasivsten axillären Operation.....	71
Tabelle 18:	(Neo-)Adjuvante Therapien.....	72
Tabelle 19:	Gemischtes lineares Regressionsmodell „Körperbild“ (modifiziert nach Afshar-Bakshloo et al. 2022 [183]) .....	96
Tabelle 20:	Gemischtes lineares Regressionsmodell „Armsymptome“ .....	99
Tabelle 21:	Gemischtes lineares Regressionsmodell „Brustsymptome“ .....	102
Tabelle 22:	Gemischtes lineares Regressionsmodell „Schmerz“ .....	105
Tabelle 23:	Gemischtes lineares Regressionsmodell „Körperliche Funktionsfähigkeit“ .....	108
Tabelle 24:	Eigenschaften der Normpatientinnen .....	109

## Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike-Informationskriterium (Akaike-Information-Criterion)
ALND	axilläre Lymphknotendissektion (axillary lymph node dissection)
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variances)
AS-Score	Armsymptome-Score
BEOP	brusterhaltende Operation
BET	brusterhaltende Therapie
BI-Score	Körperbild (Body Image)-Score
BMI	Body-Mass-Index
BS-Score	Brustsymptome-Score
CHT	Chemotherapie
cTNM	klinische (clinical) TNM-Klassifikation
DCIS	duktales Carcinoma in situ
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Estrogenrezeptor
ET	endokrine Therapie
FACT-6	Functional Assessment of Cancer Therapy 6
FG	Freiheitsgrade
G	Tumorgrading
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GW	Gruppenwechsel
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
ICHOM	International Consortium for Health Outcomes Measurement
ILC	invasiv lobuläres Karzinom (invasive lobular carcinoma)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
KI	Konfidenzintervall
MA	alleinige Mastektomie
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
MID	Minimal Important Difference
MSR	Mastektomie mit Sofortrekonstruktion
NSM	MAK-sparende (nipple sparing) Mastektomie
NST	invasives Karzinom ohne speziellen Typ (invasive carcinoma of no special type)
OG	obere Grenze
PA-Score	Schmerz (Pain)-Score

PF-Score	Körperliche-Funktionsfähigkeit (Physical Functioning)-Score
PR	Progesteronrezeptor
PRO	Patient-Reported Outcome
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
pTNM	pathologische TNM-Klassifikation
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire-breast 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-core 30
QLQ-LMC21	Quality of Life Questionnaire-liver metastases colorectal 21
QoL	Lebensqualität (quality of life)
R	Residualtumor
R0	kein verbleibender Residualtumor
R1	mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SLNB	Wächterlymphknotenbiopsie (sentinel lymph node biopsy)
SSM	hautsparende (skin sparing) Mastektomie
SWB-Score	Zufriedenheit-mit-der-Brust (Satisfaction With Breast)-Score
TNM	T = Tumor, N = Noduli, M = Metastasierung
UG	untere Grenze
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
yTNM	TNM-Klassifikation bei Zustand nach (neoadjuvanter) Therapie

## **Abstract (Deutsch)**

### **Hintergrund**

Mit der Mastektomie und der brusterhaltenden Therapie stehen beim Mammakarzinom zwei bezüglich der onkologischen Sicherheit gleichwertige therapeutische Strategien zur Verfügung. Vor dem Hintergrund verbesserter Überlebensraten sollte der langfristigen Lebensqualität betroffener Frauen eine entscheidende Rolle in der individualisierten Therapieentscheidung und weiteren Versorgung zukommen. Ziel dieser Arbeit war es, anhand der Analyse von Patient-Reported Outcomes (PRO) die Auswirkungen der verschiedenen Therapien des Mammakarzinoms auf das Körperbild und das körperliche Wohlbefinden differenziert zu erfassen.

### **Methodik**

Zwischen 11/2016 und 04/2020 wurden bei 325 Mammakarzinompatientinnen präoperativ sowie 0,5, 1,5, 3, 6, 9, 12, 18, 24 Monate und anschließend jährlich nach brusterhaltender Operation (BEOP) (n=212), alleiniger Mastektomie (MA) (n=27) und Mastektomie mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion (MSR) (n=86) elektronisch PRO mittels EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 und BREAST-Q prospektiv erhoben. Mit einem gemischten linearen Regressionsmodell wurde der Einfluss der Art der Brustoperation, der (neo-)adjuvanten Chemo-, Radio- und endokrinen Therapie sowie ausgewählter Kovariablen auf den Körperbild-, Brust-, Armsymptome-, Schmerz- und Körperliche-Funktionsfähigkeit-Score im Zeitverlauf analysiert.

### **Ergebnisse**

Unter Kontrolle für relevante Kovariablen im Regressionsmodell nahm auf alle Scores außer die Brustsymptome unmittelbar postoperativ die BEOP den geringsten und die MA den größten schädigenden Einfluss, während der Einfluss der MSR jeweils dazwischen lag (Körperbild -5 vs. -7 vs. -19 Punkte, je  $p < 0,05$ ; körperliche Funktionsfähigkeit -7 vs. -7 vs. -17 Punkte, je  $p \leq 0,0001$ ; Armsymptome +14 vs. +20 vs. +26 Punkte, je  $p \leq 0,0001$ ; Schmerz +10 vs. +16 vs. +19 Punkte, je  $p < 0,05$ ). Im Zeitverlauf zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Trend einer langsameren Erholung des Körperbildes und der körperlichen Funktionsfähigkeit nach MSR. Die Chemotherapie war mit einer initialen Verschlechterung des Körperbildes (-22 Punkte), der körperlichen Funktionsfähigkeit (-17 Punkte) und Schmerzen (+11 Punkte)

assoziiert, im Zeitverlauf jedoch mit einer Erholung des Körperbildes und der Funktionsfähigkeit (je  $p < 0,05$ ). Die Radiotherapie war im Zeitverlauf mit einer ausbleibenden Erholung der Scores zur Messung des körperlichen Wohlbefindens assoziiert (je  $p < 0,05$ ).

### **Schlussfolgerung**

Wenn möglich, sollte Patientinnen eine BEOP angeboten werden, um das Körperbild und körperliche Wohlbefinden zum Zeitpunkt der Operation sowie im Zeitverlauf zu schonen. Es sollte diskutiert werden, dass eine MSR im langfristigen Verlauf das Körperbild und die körperliche Funktionsfähigkeit negativ beeinflussen könnte. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität vor allem kurzfristig durch die Chemotherapie sowie im langfristigen Zeitverlauf nach einer Radiotherapie sollte ebenfalls im Rahmen der prä- und postoperativen onkologischen Betreuung thematisiert werden.

## **Abstract (Englisch)**

### **Background**

With mastectomy and breast-conserving therapy, two equally safe therapeutical strategies are available for the treatment of breast cancer. With regard to improved survival rates, women's long-term quality of life should play a critical role in individualized treatment decision-making and subsequent patient care. The present analysis aimed at clarifying the impact of different breast cancer therapies on body image and physical well-being by analyzing patient-reported outcomes (PRO).

### **Methods**

Between 11/2016 and 04/2020 electronic PRO were prospectively collected using EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 and BREAST-Q in 325 breast cancer patients preoperatively as well as 0.5, 1.5, 3, 6, 9, 12, 18, 24 months and annually thereafter after breast-conserving surgery (BCS) (n=212), mastectomy alone (MA) (n=27) and mastectomy with (delayed-)immediate breast reconstruction (M+IBR) (n=86). A mixed linear regression model was used to analyze the impact of type of breast surgery, (neo-)adjuvant chemo-, radio- and endocrine therapy, and selected covariables on body image, breast symptoms, arm symptoms, pain and physical functioning scores over time.

### **Results**

Controlling for relevant covariables in the regression model, immediately after surgery BCS had the least damaging influence and MA the most damaging influence on all scores except breast symptoms, while the influence of M+IBR was intermediate (body image -5 vs. -7 vs. -19 points, each  $p < 0.05$ ; physical functioning -7 vs. -7 vs. -17 points, each  $p \leq 0.0001$ ; arm symptoms +14 vs. +20 vs. +26 points, each  $p \leq 0.0001$ ; pain +10 vs. +16 vs. +19 points, each  $p < 0.05$ ). There was a non-statistically significant trend towards slower recovery of body image and physical functioning over time after M+IBR. Chemotherapy was associated with initial worsening of body image (-22 points), physical functioning (-17 points) and pain (+11 points), but also with a subsequent recovery over time of body image and physical functioning (each  $p < 0.05$ ). Radiotherapy was associated with the absence of recovery over time in all scores measuring physical well-being (each  $p < 0.05$ ).

## **Conclusion**

When possible, patients should be offered BCS to preserve body image and physical well-being at the time of surgery and over time. It should be discussed that M+IBR could negatively affect body image and physical functioning in the long term. Additional impairment of quality of life, in the short term due to chemotherapy as well as in the long term after radiotherapy, should be addressed as part of pre- and postoperative oncological patient care as well.

# 1. Einleitung

## 1.1. Mammakarzinom der Frau

### 1.1.1. Epidemiologie

Das Mammakarzinom stellt derzeit weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau dar [1]. In Deutschland erkranken jährlich rund 70.000 Frauen (Stand 2018) mit einem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren [2]. Darüber hinaus wird jedes Jahr bei über 6.000 Patientinnen die Diagnose eines in situ-Tumors gestellt [2]. Nur 1 % aller diagnostizierten Mammakarzinome in Deutschland betreffen die männliche Population [2]. In den letzten Jahrzehnten wurde in Deutschland eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen verzeichnet: Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate lag Anfang der 1980er-Jahre noch bei 69 %, stieg bis Anfang der 2000er-Jahre auf 81 % [3] und in den Jahren 2017 bis 2018 weiter auf 88 % [2]. Die relative Zehn-Jahres-Überlebensrate liegt aktuell (Stand 2017 – 2018) bei 83 % [2]. Ebenso ist ein Rückgang der Sterberaten zu beobachten [2,4], der auf die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten der Versorgung des Mammakarzinoms zurückgeführt wird [4]. Bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, die Altersgruppe, für die das zwischen 2005 und 2009 in Deutschland eingeführte Mammografie-Screening-Programm zur Verfügung steht, werden über 85 % der Diagnosen in den frühen Stadien I und II nach Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) gestellt [2]. Insgesamt werden in Deutschland aktuell 81 % der betroffenen Frauen in den frühen UICC-Stadien I und II diagnostiziert [2]. Durch die klinische Früherkennung sowie die Einführung des Mammografie-Screenings werden zunehmend auch nicht-invasive Risikoläsionen der Mamma detektiert [5,6]. Aufgrund seines erhöhten Progressionsrisikos sticht das duktales Carcinoma in situ (DCIS) aus der Gruppe dieser Risikoläsionen hervor, sodass sich die Diagnostik und Therapie des DCIS stark am Vorgehen beim invasiven Mammakarzinom orientieren [5,7].

### 1.1.2. Klassifikation

Das Mammakarzinom wird anhand des TNM-Systems basierend auf der Tumorgröße, dem axillären Lymphknotenbefall (Noduli) sowie der Metastasierung klassifiziert [8]. Präoperativ wird die klinische (clinical) cTNM-Klassifikation auf Grundlage klinischer und bildgebender Untersuchungsbefunde sowie histopathologischer Befunde der

Tumorbiopsien erhoben [8]. Davon zu unterscheiden ist die pathologische pTNM-Klassifikation, die erst postoperativ nach Entfernung und histologischer Untersuchung des gesamten Tumors erstellt werden kann [8]. Je nach erhobener TNM-Kategorie wird die Erkrankung einem UICC-Stadium von 0 (in situ-Tumor, Tis N0 M0) bis IV (Fernmetastasen, jedes T/N M1) zugeordnet [8].

Histopathologisch wird das Mammakarzinom nach dem histologischen Subtyp, dem Tumorgrading (G) sowie mithilfe immunhistologischer Untersuchungen nach dem Estrogenrezeptor (ER)-, Progesteronrezeptor (PR)- und Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressionsstatus sowie dem Ki-67-Proliferationsindex klassifiziert [5]. Die Evaluation dieser Tumoreigenschaften beeinflusst maßgeblich die Therapieentscheidung [5].

### **1.1.3. Multimodale Therapie**

Die Therapie des Mammakarzinoms erfolgt in der heutigen Zeit leitliniengerecht multimodal und individuell abgestimmt auf das Stadium der Erkrankung, die Eigenschaften des Tumors sowie den Wunsch der Betroffenen [5]. Eine umfassende klinische, bildgebende und histologische Diagnostik ist dabei von essenzieller Bedeutung für die Therapieplanung [5].

#### **1.1.3.1. Operative Therapie**

Beim lokoregional begrenzten Mammakarzinom ist eine operative Tumorentfernung indiziert, wobei neben der Mastektomie heute auch die brusterhaltende Therapie (BET), bestehend aus einer brusterhaltenden Operation (BEOP) und einer adjuvanten Radiotherapie (RT) der Brust, als Therapieoption zur Verfügung steht [5,9]. In randomisierten klinischen Untersuchungen konnte die Gleichwertigkeit beider Prozeduren hinsichtlich des Überlebens gezeigt werden [10–12]. Bei einer Mastektomie wird die gesamte Brustdrüse entfernt, wobei im Rahmen der hautsparenden (skin sparing) Mastektomie (SSM) der Hautmantel der Brust erhalten wird, während die Brustdrüse sowie der Mamillen-Areola-Komplex (MAK) entfernt werden [13]. Heutzutage kommt zunehmend die MAK-sparende (nipple sparing) Mastektomie (NSM) zum Einsatz [5,14,15]. Bei dieser Methode wird neben dem Hautmantel der Brust auch der MAK erhalten [16]. Eine BEOP beschränkt sich hingegen auf die Resektion des Tumorgewebes, sodass die restliche Brustdrüse erhalten bleibt [11]. Der zunehmende Einsatz onkologischer Verfahren verfolgt das Ziel, das kosmetische Ergebnis nach einer

BEOP zu optimieren, ein Aspekt, der in der Therapie des Mammakarzinoms an großer Bedeutung gewonnen hat [9]. Die In-sano-Resektion des gesamten Tumors (d. h. kein verbleibender Residualtumor, R0 in der R-Klassifikation) hat bei allen operativen Eingriffen hohe Priorität, da ein verbleibender Residualtumor (d. h. Resektionsrand nicht tumorfrei, R1 in der R-Klassifikation) mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert ist [17,18]. Aktuell besteht für 60 bis 80 % der in den westlichen Ländern Europas neu diagnostizierten Mammakarzinome die Möglichkeit einer BET [9]. In folgenden Fällen ist aufgrund der individuellen Erkrankungssituation der Patientin eine Mastektomie der BET vorzuziehen: Die Mastektomie ist indiziert bei Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms, einer multizentrischen Ausbreitung des Tumors, einem ungünstigen Größenverhältnis zwischen Tumor und Brustvolumen oder dem Wunsch der aufgeklärten Patientin nach einer Mastektomie, sowie wenn brusterhaltend auch nach einer Nachresektion keine In-sano-Resektion des Tumorgewebes erreicht wird oder Kontraindikationen für die adjuvante RT nach BEOP vorliegen [9,19].

Im Falle einer Mastektomie sollte stets eine Rekonstruktion der Brust in Erwägung gezogen werden [5,9]. Dabei kann die Rekonstruktion sofort („Sofortrekonstruktion“) oder zu einem späteren Zeitpunkt („zeitversetzte Rekonstruktion“) stattfinden und es stehen unterschiedliche Verfahren zur Wiederherstellung der Form und des Aussehens der Brust zur Verfügung [20,21]. Amerikanische Daten ergaben, dass bis zu 40 % der Frauen, die eine Mastektomie aufgrund eines Mammakarzinoms erhielten und sogar bis zu 54 % der Frauen, die diese bei Diagnose eines DCIS erhielten, sich für eine Sofortrekonstruktion entschieden [22,23]. Am häufigsten, bei bis zu 80 % der Sofortrekonstruktionen wird die Brust mittels Implantat rekonstruiert [22–24]. Eine einzeitige Implantatrekonstruktion direkt im Anschluss an die Mastektomie bietet sich für Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium an, bei denen keine adjuvante RT vorgesehen ist [21]. Alternativ kann ein zweizeitiges Vorgehen erfolgen („verzögerte Sofortrekonstruktion“), bei dem zunächst ein Expander submuskulär unter den Musculus pectoralis major und Musculus serratus anterior eingesetzt und dann durch regelmäßige Befüllung mit Kochsalzlösung ausgedehnt wird [20]. Zu einem späteren Zeitpunkt, häufig nach beendeter adjuvanter Therapie, wird der Gewebeexpander durch das endgültige Implantat ersetzt [20]. Weniger häufig als die Implantatrekonstruktion werden autologe Rekonstruktionsverfahren durchgeführt [24], bei denen der Wiederaufbau der Brust mittels Eigengewebe der Patientin erfolgt [20]. Es wird dazu je nach Technik aus unterschiedlichen Entnahmestellen wie dem Abdomen, Gesäß,

Oberschenkel oder Rücken ein Gewebelappen gewonnen, aus dem die Brust geformt werden kann [20,21]. Weitere operative Eingriffe wie eine Rekonstruktion des MAK oder die anpassende Operation der kontralateralen Seite in Form einer Reduktion, Augmentation oder Straffung können sich an die operative und adjuvante Therapie des Mammakarzinoms anschließen, um das kosmetische Ergebnis zu verbessern und die Symmetrie der Brust wiederherzustellen [20].

Bei der Entscheidung für ein geeignetes Operationsverfahren müssen individuelle Faktoren wie die Größe, Lokalisation und Eigenschaften des Tumors, körperliche und gesundheitliche Konstitution, geplante adjuvante Therapien sowie der Wunsch der aufgeklärten Patientin beachtet werden [20,21]. Studien weisen darauf hin, dass sich eine partizipative Entscheidungsfindung bei der Wahl der operativen Strategie zur Therapie des Mammakarzinoms positiv auf die postoperative Zufriedenheit, das Körperbild und das mentale Wohlbefinden der Patientinnen auswirkt [25,26].

Bei Patientinnen mit einem lokoregional begrenzten Mammakarzinom sollte im Rahmen einer vollständigen Diagnostik der Lymphknotenstatus als Bestandteil der operativen Therapie erhoben werden [5]. In der heutigen Zeit wird die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie (sentinel lymph node biopsy, SLNB) der invasiveren axillären Lymphknotendissektion (axillary lymph node dissection, ALND) vorgezogen [27,28]. Bei vergleichbar präziser Detektion einer Lymphknotenmetastasierung und ähnlichen Raten des Gesamt- sowie krankheitsfreien Überlebens können durch die weniger invasive SLNB postoperative Beschwerden wie Schmerzen, Schwellungen, Taubheit sowie eine eingeschränkte Armmobilität reduziert werden [28,29]. Im Rahmen einer SLNB werden mittels präoperativer Markierung die Wächterlymphknoten detektiert und operativ entfernt [29], während bei einer ALND die axillären Lymphknoten der Level I und II umfassend reseziert werden [27]. Bei Tumoren im Frühstadium pT1 bis pT2 ohne klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen ist erst ab drei positiven Wächterlymphknoten eine ALND indiziert, vorausgesetzt die Patientin erhält eine BEOP mit adjuvanter RT [27]. Wenn Patientinnen mit positiven Wächterlymphknoten eine Mastektomie erhalten, sollte eine ALND in Betracht gezogen werden [27].

### **1.1.3.2. (Neo-)Adjuvante Therapien**

Gemäß der S3-Leitlinie stehen ergänzend zu der operativen Versorgung beim Mammakarzinom verschiedene (neo-)adjuvante Therapien zur Verfügung [5]:

## Radiotherapie

Eine adjuvante RT muss nach individuellem Risikoprofil der Patientin abgewogen werden [5]. Nach der BEOP eines invasiven Mammakarzinoms sollte leitliniengerecht eine RT der betroffenen Brust erfolgen [5,30]. Die Gesamtdosis beträgt 40 bis 50 Gy und wird in Hypo- oder konventioneller Fraktionierung über drei bis sechs Wochen verabreicht [5,31]. Eine lokale Dosisaufsättigung des Tumorbettes, die sogenannte Boost-Bestrahlung, senkt hierbei die Lokalrezidivrate nachweislich [5,32]. Nach einer Mastektomie reduziert eine RT der Brustwand bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder nodal-positivem Mammakarzinom das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs [5,33]. Bei pT1- oder pT2-Tumoren ohne Lymphknotenbefall (pN0) ist nach einer Mastektomie die RT der Brustwand nicht indiziert [5]. Abhängig von dem Befall axillärer Lymphknoten [5,33,34] und zusätzlicher Faktoren wie dem Menopausenstatus, der Tumorlokalisation, dem Tumorgrading sowie dem Hormonrezeptorstatus sollte eine RT der Lymphabflusswege erfolgen [5].

## Chemotherapie

Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie (CHT) ist abhängig von den individuellen Eigenschaften des Tumors sowie dem Erkrankungsalter der Patientin: Leitliniengerecht ist die adjuvante CHT indiziert bei ER- und PR-negativen, HER2-positiven und G3-Tumoren, einem Lymphknotenbefall sowie erkrankten Patientinnen unter 35 Jahren [5,35]. Eine neoadjuvante CHT ist vor allem bei lokal fortgeschrittenen und primär inoperablen Tumoren indiziert [5,36]. Sowohl die neoadjuvante als auch die adjuvante CHT sollten die Kombination aus einem Anthrazyklin [5,35] und einem Taxan enthalten [5,37]. Die Dauer der CHT beträgt in der Regel 18 bis 24 Wochen [5,38,39]. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren (immunhistochemischer Score 3+ und/oder positive in-situ-Hybridisierung) sollte neben einer CHT die zielgerichtete Therapie mit HER2-gerichteten Antikörpern erfolgen [5,40].

## Endokrine Therapie

Neben der operativen Therapie, RT und CHT kommt der adjuvanten endokrinen Therapie (ET) ein hoher Stellenwert in der Behandlung des Mammakarzinoms zu [5]. Die Voraussetzung für eine ET ist leitliniengerecht ein ER- und/oder PR-positiver Tumor [5]. Bei prämenopausalen Patientinnen wird Tamoxifen [5,41] je nach Rezidivrisiko über einen Zeitraum von fünf bis zehn Jahren [5,42] und gegebenenfalls unter Hinzunahme

eines Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogons verabreicht [5,43]. Für die adjuvante ET postmenopausaler Patientinnen werden Aromatasehemmer eingesetzt [5,44].

### **1.1.3.3. Lokoregional rezidiertes und metastasiertes Mammakarzinom**

Für lokoregionale Rezidive eines Mammakarzinoms erfolgt die Behandlung prinzipiell wie für das lokoregional begrenzte Mammakarzinom mit kurativem Ansatz [5]. Beim metastasierten Mammakarzinom wird die Therapie entscheidend durch den individuellen Krankheitsverlauf bestimmt [5]. Aufgrund der geringeren Toxizität sollte bei fortgeschrittenen Erkrankungen mit positivem Hormonrezeptorstatus des Tumors die ET einer CHT vorgezogen werden [5,45,46]. Eine Besonderheit stellen Tumoren mit HER2-Überexpression dar, bei denen eine CHT in Kombination mit einer HER2-gerichteten Therapie zu bevorzugen ist [5,47]. Abhängig vom klinischen Zustand der Patientin und der Lokalisation der Fernmetastasen kann eine lokale operative Therapie oder eine RT unter anderem zur Schmerzkontrolle erfolgen [5].

### **1.1.3.4. Duktales Carcinoma in situ**

In der Therapie des DCIS wird analog zur Therapie des invasiven Mammakarzinoms die operative In-sano-Resektion des veränderten Gewebes angestrebt [5,48,49]. Der Einsatz adjuvanter Therapien wie der RT oder ET ist in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil der Patientin indiziert [5,50–54]. Eine SLNB oder ALND sind beim DCIS ohne invasive Tumorkomponente in der Regel nicht indiziert [5,27].

## **1.2. Körperbild bei Frauen mit Mammakarzinom**

### **1.2.1. Definition Körperbild**

Das Körperbild ist ein multidimensionales Konstrukt, welches definiert wird als die mentale Vorstellung vom eigenen Körper und die Wahrnehmung sowohl des eigenen Aussehens als auch der gesundheitlichen Verfassung, der körperlichen und sozialen Funktionsfähigkeit sowie der Sexualität [55–57]. Die Wahrnehmung des eigenen Körpers ist stets subjektiv und kann sich folglich von der objektiven Außenwahrnehmung unterscheiden [57].

Das Körperbild im Kontext einer Krebserkrankung wird von White mithilfe eines kognitiv-behavioralen Modells erklärt, welches in Abbildung 1 (S. 22) veranschaulicht ist [57]: Es

spiele eine entscheidende Rolle, was das eigene Aussehen für eine Person bedeute und wie eine körperliche Veränderung gewichtet werde (sogenannte „Investition“ in das Aussehen (4)). Die Investition in den Körper werde dadurch geprägt, wie eine Person sich selbst wahrnehme („Selbst-Schema“ (2)). Die Wahrnehmung des eigenen Aussehens wiederum werde von dem sogenannten „Körperbild-Schema“ (3) bestimmt, welches sich vor allem durch frühere Erfahrungen bilde. Eine körperliche Veränderung (1) könne zu einer Diskrepanz zwischen der idealen Vorstellung des eigenen Aussehens sowie dem tatsächlich wahrgenommenen Aussehen führen (5). Die Investition in den Körper, das Selbst-Schema sowie das Körperbild-Schema moderierten hierbei den Effekt, den eine körperliche Veränderung auf das Körperbild eines Menschen habe und wie sich dies auf das Verhalten auswirke. Auch soziale und gesellschaftliche Faktoren nähmen hier Einfluss. Je nach individueller Verarbeitung und Wahrnehmung einer körperlichen Veränderung komme es situationsspezifisch zu automatischen Annahmen (6) und Gedanken (7), welche zu Emotionen führten (8), die sich in kompensatorischem Verhalten (9) äußerten. [57]

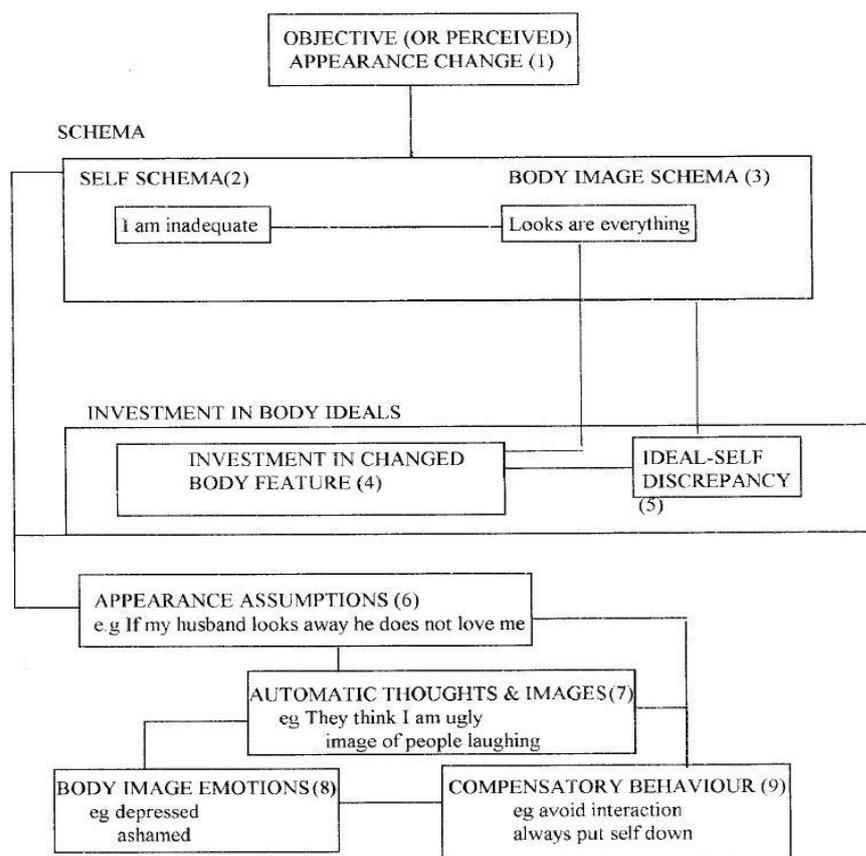


Abbildung 1: Kognitiv-behaviorales Modell des Körperbildes (nach White 2000 [57])

mit freundlicher Genehmigung durch John Wiley & Sons, Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Ltd.

Menschen, die an einer Krebserkrankung leiden, erleben durch die Erkrankung selbst sowie die assoziierten Therapien teils drastische Veränderungen ihres Körpers in Aussehen und Funktion [57]. Zusammengefasst besagt das Modell nach White, dass Persönlichkeitseigenschaften und frühere Erfahrungen entscheidend beeinflussen, wie diese tatsächlichen und subjektiv wahrgenommenen körperlichen Veränderungen sich auf die Gedanken- und Gefühlswelt sowie das Verhalten Betroffener auswirken [57].

Bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom wird das Körperbild als ein zentraler Aspekt ihrer Lebensqualität (quality of life, QoL) betrachtet [58]. Es existiert allerdings bisher kein umfassendes theoretisches Modell, das die verschiedenen Ansätze zur Erfassung des Körperbildes zusammenführt [57,59]. Hopwood et al. haben in einem patientenzentrierten Ansatz das Körperbild im onkologischen Kontext als einen Zusammenschluss der Komponenten Affekt (sich feminin oder attraktiv fühlen), Verhalten (Schwierigkeiten damit haben, sich selbst nackt zu sehen oder Menschen aufgrund des eigenen Aussehens meiden) und Kognition (Zufriedenheit mit dem Aussehen oder mit der Narbe) betrachtet [59]. An diesem Konzept orientierte sich die Body Image Scale als Messinstrument zur spezifischen Erfassung des Körperbildes bei Patientinnen mit Mammakarzinom [59], welche auch als Grundlage für den Quality of Life Questionnaire-breast 23 (QLQ-BR23) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) diente [58,59].

### **1.2.2. Einfluss der Therapie des Mammakarzinoms auf das Körperbild**

Die weibliche Brust symbolisiert Föminität, sexuelle Attraktivität und Fürsorge, sodass ein Verlust der Brust durch die operative Therapie eines Mammakarzinoms das Körperbild betroffener Frauen erschüttern kann [56]. Die RT und CHT, welche beim Mammakarzinom als (neo-)adjuvante Therapien zum Einsatz kommen, bringen oftmals Nebenwirkungen mit sich [60,61], die ebenfalls zu körperlichen Veränderungen [61,62] und einer Verschlechterung des Körperbildes führen können [63–65]. In einer Studie von Fobair et al. wird die Prävalenz eines problematischen Körperbildes bei jüngeren Patientinnen (bis fünfzig Jahre) in den ersten Monaten nach der Diagnose eines Mammakarzinoms mit 50 % angegeben [64]. Mehrere Jahre nach der Karzinomtherapie liegt ein gestörtes Körperbild bei bis zu einem Drittel betroffener Frauen aller Altersklassen vor [66,67]. Aus Untersuchungen, die Patientinnen mit einem Mammakarzinom hinsichtlich ihres Körperbildes mit gesunden Frauen der Normalbevölkerung verglichen, ging hervor, dass Patientinnen nach einer Mastektomie ein schlechteres Körperbild

aufwiesen als Frauen der Normalbevölkerung, während Patientinnen nach einer BET verglichen mit der weiblichen Normalbevölkerung ein ähnliches oder sogar besseres Körperbild aufwiesen [68,69].

#### **1.2.2.1. Einfluss der operativen Therapie**

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass Patientinnen mit Mammakarzinom, die eine Mastektomie erhalten, ein schlechteres postoperatives Körperbild aufweisen als Patientinnen, die eine BEOP erhalten [64,65,70–76]. Neben der Operationsmethode selbst scheint sich das kosmetische Ergebnis darauf auszuwirken, wie das Körperbild beeinflusst wird: In mehreren Studien war ein aus Patientinnensicht schlechtes kosmetisches Ergebnis nach einer BEOP mit einem gestörten Körperbild assoziiert [77–79]. Der schädigende Einfluss einer Mastektomie auf das Körperbild hängt offenbar wesentlich davon ab, ob anschließend eine Rekonstruktion der Brust erfolgt: Mehrere Studien berichteten schwerwiegendere Probleme mit dem Körperbild, wenn Frauen eine Mastektomie ohne Rekonstruktion erhielten, verglichen mit Frauen, deren Brust rekonstruiert wurde [65,70,76,80]. Bezüglich der verschiedenen Arten der Brustrekonstruktion wurde in Studien beobachtet, dass Frauen nach autologer Rekonstruktion ein besseres Körperbild aufwiesen als Frauen nach Implantatrekonstruktion [80–82]. Selbst im Vergleich mit Patientinnen nach einer Mastektomie und anschließender Rekonstruktion wurde bei Frauen nach BEOP ein besseres Körperbild beobachtet [70–72,75,82,83]. Dabei berichteten Arora et al., dass die Patientinnen nach Mastektomie und Rekonstruktion einen Monat nach der Operation ein signifikant schlechteres Körperbild hatten als Patientinnen nach BEOP, sechs Monate nach der Operation jedoch kein signifikanter Unterschied mehr erkennbar war [71].

Obwohl sich in der Literatur mehrfach Hinweise darauf finden, dass es im Zeitverlauf nach der Therapie des Mammakarzinoms zu einer Veränderung des Körperbildes kommen kann, sind die Ergebnisse teils widersprüchlich und eine klare Schlussfolgerung daher nicht möglich [66,73,84,85]. Eine Untersuchung von Lam et al. identifizierte im ersten Jahr nach der operativen Therapie eines Mammakarzinoms in einer Gruppe von 363 chinesischen Frauen drei unterschiedliche Verläufe: Die Patientinnen berichteten entweder ein konstant gutes Körperbild (1), ein zunächst gutes Körperbild, das sich innerhalb des ersten Jahres nach der Operation verschlechterte (2) oder ein zunächst schlechtes Körperbild, das sich im Zeitverlauf besserte (3) [84]. Schwierigkeiten mit der Therapieentscheidung, körperliche Symptome, die Zufrieden-

heit mit dem postoperativen Ergebnis, eine psychologische Belastung und die Art der Operation wurden als Prädiktoren für die Verläufe identifiziert, wobei der Einfluss präoperativer Merkmale der Patientinnen nicht untersucht wurde [84]. Ergebnisse einer deutschen multizentrischen prospektiven Studie von Engel et al. mit 990 Patientinnen weisen darauf hin, dass sich das Körperbild nach einer BET im Zeitverlauf bessert, während es sich nach einer Mastektomie nicht erholt [86]. Zusammengefasst scheint die Entwicklung des Körperbildes über die Zeit von vielen Faktoren abzuhängen, sodass sich für betroffene Frauen individuelle Verläufe ergeben.

### **1.2.2.2. Einfluss der (neo-)adjuvanten Therapien**

Eine RT geht bei Mammakarzinompatientinnen häufig mit unerwünschten Reaktionen von Haut und Gewebe der bestrahlten Brust einher [60], welche diese in ihrem Aussehen verändern können [62]. Dazu zählen Hautveränderungen, eine empfundene Härte des Brustgewebes, ein Schrumpfen der Brust sowie eine veränderte Position des MAK [62]. Schmitz et al. berichteten für diese unerwünschten Reaktionen eine Prävalenz von 54 % sechs Monate nach der Diagnosestellung sowie eine Abnahme im Zeitverlauf auf 8 % sechs Jahre nach der Diagnosestellung [60]. Bhattacharya et al. betrachteten die einzelnen Symptome differenziert und berichteten eine über die Zeit zunehmende Prävalenz für das Schrumpfen der Brust, gleichzeitig eine abnehmende Prävalenz der Hautveränderungen sowie Härte des Brustgewebes [62]. Ein negativer Einfluss der RT auf das Körperbild bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist aufgrund der einhergehenden Nebenwirkungen zu erwarten und die Assoziation eines schlechteren Körperbildes mit einer erhaltenen RT wurde bereits in Studien beobachtet [63,65].

Die CHT zur (neo-)adjuvanten Behandlung eines Mammakarzinoms hat typische Nebenwirkungen wie Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Myelosuppression, Ovarialinsuffizienz, Hypersensitivitätsreaktionen, sensorische und motorische periphere Neuropathie, Myalgien, Arthralgien und Flüssigkeitsansammlungen [61]. Infolge einer verminderten körperlichen Aktivität, der Ovarialinsuffizienz, einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und eines reduzierten metabolischen Grundumsatzes kommt es häufig zu einer Gewichtszunahme unter der CHT [61]. Eine CHT-induzierte Ovarialinsuffizienz kann menopausale Beschwerden wie Hitzewallungen, vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Depressionen und Schlafstörungen zur Folge haben [61]. Zudem werden Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigt [61]. Fobair et al. beobachteten in der bereits zu Beginn des Kapitels 1.2.2. (vgl. S. 23) vorgestellten Population jüngerer

Frauen mit einem Mammakarzinom einen negativen Einfluss der CHT auf das Körperbild: Ein negatives Körperbild war assoziiert mit der Besorgnis bezüglich einer Gewichtsänderung sowie eines Haarverlusts durch die CHT [64].

Infolge der antihormonellen Wirkung einer ET gehören postmenopausale Beschwerden wie Hitzewallungen, Muskelschmerzen, Erschöpfung und vaginale Trockenheit zu den typischen Nebenwirkungen [87–89]. Jedoch wurde ein signifikant negativer Einfluss der ET auf das Körperbild von Patientinnen mit einem Mammakarzinom in Studien bisher nicht beobachtet [88,90,91].

### **1.2.3. Einfluss therapieunabhängiger Faktoren auf das Körperbild**

White betonte in seinem theoretischen Modell zum Körperbild im Kontext einer Krebserkrankung, dass nicht nur das tatsächliche Ausmaß der körperlichen Veränderung, wie es durch die Krebstherapien hervorgerufen wird, sondern weitere individuelle Faktoren Einfluss auf das Körperbild der Betroffenen nehmen [57].

Im Folgenden werden therapieunabhängige Faktoren dargestellt, für die in der bestehenden Literatur eine Assoziation mit dem Körperbild bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom beschrieben wurde.

#### **1.2.3.1. Alter**

Im Kontext der Erkrankung an einem Mammakarzinom wurde eine Assoziation zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Körperbild beobachtet: Eine Vielzahl von Studien weist darauf hin, dass jüngere Patientinnen häufiger Probleme mit ihrem Körperbild entwickeln als ältere Patientinnen [62,90,92–94]. Jedoch definieren die Arbeiten ein junges Alter unterschiedlich mit Patientinnen bis 40 Jahre [65], bis 45 Jahre [92], bis 50 [64,90] oder sogar bis 60 Jahre [71]. Gleichzeitig gibt es Studien, die keine Assoziation zwischen dem Körperbild und dem Alter detektierten [66,67,81], wobei Dahl et al. als Ursache dafür eine zu niedrige Fallzahl jüngerer Frauen in ihrer Studie vermuteten [66].

#### **1.2.3.2. Body-Mass-Index**

In der Literatur finden sich Hinweise auf eine Assoziation zwischen einem höheren Body-Mass-Index (BMI) als Maß für Übergewicht oder Adipositas und einem schlechteren Körperbild bei Frauen mit einem Mammakarzinom [63,95–97]. Einige Studien deuten an, dass ein höherer BMI und eine oft damit einhergehende größere

Brust mit einem schlechteren postoperativen kosmetischen Ergebnis assoziiert sind [81,98], während andere Studien darauf hinweisen, dass eine Gewichtsveränderung, welche als Folge der Mammakarzinomtherapie auftreten kann, eine besondere Belastung für die Zufriedenheit der Patientinnen mit ihrem Körper darstellt [65,99].

#### **1.2.3.3. Körperliche Aktivität**

In einer Metaanalyse von Duijts et al. wurde auf Basis der Ergebnisse mehrerer Interventionsstudien gezeigt, dass körperliche Aktivität sich positiv auf das Körperbild von Frauen mit einem Mammakarzinom auswirkt [100]. In einer Querschnittstudie von Pinto und Trunzo wiesen Frauen, die nach abgeschlossener Therapie eines Mammakarzinoms regelmäßig sportlich aktiv waren, eine höhere Wertschätzung des eigenen Körpers auf als Frauen mit einem bewegungsarmen Lebensstil [101]. Speck et al. verglichen in einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie Patientinnen, die über ein Jahr ein regelmäßiges Krafttraining absolvierten, hinsichtlich ihres Körperbildes mit einer Kontrollgruppe: In der Interventionsgruppe hatte sich das Körperbild nach zwölf Monaten verbessert, während es sich in der Kontrollgruppe leicht verschlechtert hatte [102]. Pinto et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie nach einem zwölfwöchigen Aerobic-Sportprogramm in der Interventionsgruppe ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung der Wertschätzung des eigenen Körpers gegenüber der Kontrollgruppe feststellen [103].

#### **1.2.3.4. Partnerschaft**

Eine unzureichende soziale Unterstützung ist bei Patientinnen mit Mammakarzinom ein entscheidender Risikofaktor für eine beeinträchtigte gesundheitsbezogene QoL (Health-Related QoL, HRQoL) [104,105], wobei das Körperbild einen Teilaspekt der QoL darstellt [58]. Insbesondere eine Partnerschaft kann Einfluss auf das Körperbild betroffener Frauen nehmen [64]. Beispielsweise berichteten in einer Studie von Fobair et al. alleinstehende Frauen häufiger eine Scham oder Besorgnis in Hinblick auf ihre sexuelle Attraktivität als Frauen in einer Partnerschaft [64]. Zudem scheint die Qualität der bestehenden Partnerschaft eine entscheidende Rolle zu spielen [64,106]: Während die Zufriedenheit der Patientinnen und ihrer Lebensgefährten mit der Beziehung mit einem positiveren Körperbild assoziiert ist [106], wird dem Unverständnis der Lebensgefährten für die Gefühle der Patientinnen die Assoziation mit einem schlechteren Körperbild zugeschrieben [64].

### **1.2.3.5. Andere**

Andere Faktoren, von denen angenommen wird, dass sie einen Einfluss auf das Körperbild von Patientinnen mit Mammakarzinom nehmen, sind die persönliche Investition (vgl. 1.2.1. *Definition Körperbild*, S. 21 – 22) der Patientinnen in ihren Körper [74,107], psychische Dysfunktionen wie eine Depression, Angststörung oder ein niedriges Selbstwertgefühl [62,64–66,76,84,93] sowie die Rolle der Patientinnen in der Therapieentscheidung [25]. Die Beobachtung eines besonders schlechten Körperbildes im postoperativen Verlauf bei fehlender Übereinstimmung der ursprünglichen Therapiepräferenz (BEOP oder Mastektomie) und der Art der erfolgten Operation in einer Studie von Figueiredo et al. mit Patientinnen im Alter von 67 bis 95 Jahren [25] unterstreicht die Bedeutung der partizipativen Entscheidungsfindung bei der Therapiewahl.

### **1.2.4. Auswirkungen eines beeinträchtigten Körperbildes**

#### **1.2.4.1. Psychosoziales Wohlbefinden**

Da bereits mehrere Studien die Assoziation eines gestörten Körperbildes mit vermehrter Angst und Depressionen berichteten [25,65,74,108], wird angenommen, dass ein problematisches Körperbild das mentale Wohlbefinden von Mammakarzinompatientinnen negativ beeinflusst. Nicholson et al. beobachteten, dass Patientinnen, die ihr kosmetisches Ergebnis als gut einstufen, weniger zu Depression neigten, weniger Unsicherheit bezüglich ihres Aussehens empfanden und generell eine bessere mentale Gesundheit aufwiesen [76]. Eine Analyse von Figueiredo et al. identifizierte das Körperbild als einen Prädiktor der mentalen Gesundheit von Frauen zwei Jahre nach der operativen Therapie eines Mammakarzinoms [25]. Galiano-Castillo et al. zeigten, dass das Körperbild in Kombination mit dem körperlichen Aktivitätslevel, den Nebenwirkungen der systemischen Therapie sowie dem Auftreten einer Fatigue einen erheblichen Einfluss auf das Ausmaß der depressiven Stimmung von Patientinnen nach Abschluss der Therapie eines Mammakarzinoms nimmt [108].

#### **1.2.4.2. Sexualität**

Das Mammakarzinom und seine Therapie können die Sexualität betroffener Frauen stark beeinträchtigen [109]. In einer Studie von Hart et al. mit 96 Patientinnen berichtete ein Drittel nach der Therapie mittels Mastektomie und Rekonstruktion einen negativen Einfluss der Erkrankung auf ihr Sexualeben [110]. Ein Teil der Frauen berichtete, sich

weniger sexuell selbstbewusst zu fühlen (22,9 %), weniger Spaß am Sex zu haben (25,8 %) und sich unbekleidet weniger sexuell attraktiv zu fühlen (38,5 %) als vor der Operation [110]. Erfahrungsgemäß kann nach dem operativen Eingriff die sexuelle Empfindung der Brust beeinträchtigt sein [109,110] und die Nebenwirkungen der CHT und ET, insbesondere die medikamentös induzierte vorzeitige Menopause, können zu einer verminderten Lubrikation, sexuellen Erregung sowie Befriedigung führen [109]. Die Sexualität scheint besonders bei Frauen beeinträchtigt zu sein, die nach der Therapie des Mammakarzinoms ein schlechtes Körperbild aufweisen [64,109].

#### **1.2.4.3. Lebensqualität**

Das Körperbild wird als ein bedeutender Teilaspekt der QoL bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom betrachtet [58]. Studienergebnisse belegen, dass Probleme mit dem Körperbild mit einer insgesamt schlechteren QoL betroffener Frauen assoziiert sind [66,74]. Juhl et al. beobachteten zudem eine signifikante Assoziation zwischen der Zufriedenheit mit dem postoperativen kosmetischen Ergebnis nach einer Brustrekonstruktion und der Wahrnehmung einer verbesserten QoL [111]. Die beschriebenen vielfältigen negativen Auswirkungen eines beeinträchtigten Körperbildes auf das psychosoziale Wohlbefinden, die Sexualität sowie die globale QoL bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom legen nahe, dass diesem Aspekt in der Wahl der operativen Therapie sowie der anschließenden onkologischen Betreuung der Patientinnen eine besondere Bedeutung zukommen sollte.

### **1.3. Körperliche Beschwerden infolge der Therapie des Mammakarzinoms**

#### **1.3.1. Beschwerden der oberen Extremität**

Im Rahmen der Therapie des Mammakarzinoms können Schmerzen oder sensorische Störungen der oberen Extremität, eine eingeschränkte Mobilität der Schulter, ein Kraftverlust, ein Lymphödem oder auch eine Strangbildung (axillary web syndrome) als typische Beschwerden auftreten [60,112,113]. Studien belegen, dass die genannten Symptome bei einem Teil der Patientinnen über die Zeit bestehen bleiben [28,60,113–115] und somit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens und der QoL führen können [115–117]. Schmitz et al. berichteten für Beschwerden wie Kraftverlust, Schmerzen, Bewegungseinschränkung der Schulter, Schwellung und Taubheit zusammengefasst als Oberkörpersymptome sechs Monate nach Diagnosestellung eine

Prävalenz von rund 23 %, welche nach sechs Jahren auf rund 14 % sank [60]. Es handelte sich um eine prospektive Studie mit 287 australischen Mammakarzinompatientinnen, wobei zwei Drittel der Studienpopulation mittels BET und ein Drittel mittels Mastektomie behandelt wurden und bei 77 % mindestens fünf Lymphknoten bzw. bei 10 % ein bis vier und bei 13 % keine Lymphknoten entfernt wurden [60].

Die ALND stellt einen entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung von Symptomen der oberen Extremität dar, während das schonendere Verfahren der SLNB weniger postoperative Beschwerden verursacht [28,112,114,118,119]. Studien beobachteten zudem stärkere Armsymptome bei Patientinnen nach einer Mastektomie verglichen mit Patientinnen, die eine BEOP erhalten hatten [113,119–121]. Sowohl zwei systematische Reviews als auch eine Metaanalyse belegen, dass eine RT vor allem im Bereich der Axilla einen Risikofaktor für die Entstehung von Arm- und Schulterbeschwerden darstellt [119,122,123].

Untersuchungen zur Entwicklung der Symptome der oberen Extremität über Monate bis Jahre nach der Therapie des Mammakarzinoms zeigen, dass es zu einer Verbesserung der Schmerzen, Taubheit, Parästhesien, Schwäche und Beweglichkeit kommt, sowohl bei Patientinnen nach einer alleinigen SLNB als auch nach einer ALND [28,60,124]. Es wurde jedoch berichtet, dass bei Patientinnen mit einem Lymphödem die Beschwerden auch im langfristigen postoperativen Verlauf persistieren können [60,125] und die Prävalenz des Lymphödems über die Zeit sogar zunimmt [28,125,126]. Ergebnisse von Veronesi et al. weisen darauf hin, dass im Zeitverlauf zwischen sechs Monaten und zwei Jahren postoperativ die Prävalenz einer Armumfangsvermehrung bei Patientinnen nach einer ALND zunimmt, während dies nach einer SLNB nicht der Fall ist [28].

### **1.3.2. Beschwerden der Brust**

Bisher wurden die Beschwerden der Brust bei Patientinnen nach der Therapie eines Mammakarzinoms selten gezielt und getrennt von den Symptomen der oberen Extremität in Studien untersucht, obwohl es Hinweise darauf gibt, dass betroffene Frauen mehr Brust- als Armsymptome erleben [127,128]. Zu den typischen Beschwerden der Brust zählen Schmerzen, Schwellungen, eine Überempfindlichkeit oder auch Hautveränderungen [128]. Nach einer im Median sieben Monate zurückliegenden primären operativen Therapie eines Mammakarzinoms berichteten Janz et al. eine Prävalenz von 53 % für das Bestehen von Schmerzen im Bereich der Brust [127]. In einer Studie von Mak et al. gaben 47 % der Patientinnen nach einer medianen

Zeitspanne von fünfzig Monaten nach Abschluss einer postoperativen RT Schmerzen in der behandelten Brust an [129]. Im Zeitverlauf nach der Therapie kommt es in der Regel zu einer kontinuierlichen Besserung der Brustsymptome [77,128,130].

Darüber hinaus gibt es Arbeiten, die ein unterschiedliches Ausmaß der Brustsymptome je nach Art der Therapie belegen [120,131,132]: Lagendijk et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass Patientinnen nach einer BET signifikant weniger Brustsymptome berichteten als Patientinnen nach einer Mastektomie unabhängig einer nachfolgenden Brustrekonstruktion [120]. Land et al. beobachteten über einen Verlauf von drei Jahren nach einer ALND eine stärkere Brustsymptomatik als nach einer SLNB [132]. In der gleichen Studie gaben Patientinnen nach einer Systemtherapie (CHT oder ET) signifikant mehr Brustsymptome an als Patientinnen, die keine Systemtherapie erhalten hatten [132]. Des Weiteren wurde in mehreren Studien eine Verschlechterung der Brustsymptome unter der RT der Brust beobachtet [77,131,133]: In einer Studie von Friese et al. traten bei 13 % der Patientinnen unter der Therapie des Mammakarzinoms Hautirritationen der Brust auf. Dabei gaben Patientinnen, die eine RT erhielten, häufiger eine schwere Hautirritation der Brust an als Frauen, die keine RT erhielten (22 % vs. 7 %) [131]. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Patientinnen zwar bereits vor Beginn einer postoperativen RT an ausgeprägten Brustsymptomen leiden, diese sich durch die Toxizität der RT jedoch weiter verschlechtern [77,133]. Typische Folgen der RT sind Hautveränderungen, ein festeres Gewebe bei Berührung, ein Schrumpfen und ein insgesamt verändertes Aussehen der Brust [133]. In einer Arbeit von Schmitz et al. gaben Patientinnen im postoperativen Verlauf über sechs Jahre eine kontinuierliche Besserung der unerwünschten Reaktionen der Haut und des Brustgewebes an [60]. In einer Studie von Mukesh et al. berichteten Patientinnen nach Ende der RT im Zeitverlauf eine Besserung von Beschwerden wie der Festigkeit des Brustgewebes oder der Hautveränderungen, ein Teil der Patientinnen litt jedoch auch mehrere Jahre danach weiterhin unter einer geschrumpften oder im Aussehen veränderten Brust [133]. Mukesh et al. diskutierten ihre Beobachtungen kritisch vor dem Hintergrund, dass im Zeitverlauf nach Ende einer RT ein Rückgang akuter Reaktionen wie Ödem oder Erythem der Brust zu erwarten sei, während Langzeitfolgen wie ein Schrumpfen und eine Verhärtung der Brust sowie die Ausbildung von Teleangiectasien zunehmen [133]. Gleichzeitig betonten sie die Subjektivität der mittels Fragebogen erhobenen Daten, sodass eine möglicherweise langfristig veränderte Wahrnehmung bzw. Einschätzung der Veränderungen der Brust beachtet werden müsse [133].

### **1.3.3. Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Aktivität**

In einer Untersuchung von Legendijk et al. wiesen Frauen mit einem Mammakarzinom mehr als sechs Monate nach erfolgter operativer Therapie verglichen mit der Normalbevölkerung eine signifikant schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit auf [120]. Studienergebnisse zeigen, dass auch Monate bis Jahre nach der Therapie Einschränkungen in alltäglichen Bereichen wie dem Ankleiden, häuslichen Tätigkeiten, Schlaf oder sportlicher Aktivität sowie der Teilhabe im Beruf bestehen können [113,115,134]. Eine objektive Messung von Phillips et al. mit Beschleunigungssensoren ergab im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bei 398 Frauen mit einem Mammakarzinom in der Eigenanamnese eine signifikant geringere körperliche Aktivität im alltäglichen Leben [135]. Kwan et al. beobachteten in einer großen Studienpopulation (n=1696) von Mammakarzinompatientinnen, dass die körperliche Aktivität acht Monate nach der Diagnosestellung gegenüber dem Aktivitätslevel vor Diagnosestellung deutlich vermindert war [136].

Zum Einfluss der verschiedenen operativen und (neo-)adjuvanten Therapien des Mammakarzinoms auf die körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Aktivität liegen bisher folgende Erkenntnisse vor: Studien belegen, dass Patientinnen sowohl in der frühen postoperativen Phase als auch über ein Jahr nach einer alleinigen SLNB eine bessere körperliche Funktionsfähigkeit aufweisen als Patientinnen nach einer ALND [114,115,124]. Für den Einfluss der verschiedenen Arten der Brustoperation auf die körperliche Funktionsfähigkeit liegen eine Reihe widersprüchlicher Studienergebnisse vor [72,73,120,137,138], sodass nicht abschließend geklärt ist, ob oder wie sich die Operationsarten in ihrem Einfluss auf die körperliche Funktionsfähigkeit unterscheiden. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass eine adjuvante RT sich negativ auf die körperliche Funktionsfähigkeit von Patientinnen mit einem Mammakarzinom auswirkt [114,139]. Eine (neo-)adjuvante CHT war in Studien ebenfalls mit einer verminderten körperlichen Funktionsfähigkeit [140] sowie körperlichen Aktivität [136,141] assoziiert. In der Literatur finden sich erfreulicherweise jedoch Hinweise auf eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Verlauf des krankheitsfreien Überlebens [73,86,142,143].

## **1.4. Patient-Reported Outcomes in der Onkologie**

### **1.4.1. Definition Patient-Reported Outcomes und Outcome Measures**

Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) sind Messinstrumente, meist Fragebogen, die eigene Aussagen von Patient\*innen zu ihrem Gesundheitszustand erfassen [144]. Die Besonderheit der Patient-Reported Outcomes (PROs) besteht darin, dass der Einfluss einer Krankheit oder Therapie auf die gesundheitliche Verfassung, Funktionsfähigkeit und Symptome direkt aus der Sicht der betroffenen Personen erhoben wird und nicht der Beurteilung Anderer, häufig der Behandelnden, unterliegt [144]. Die Erfassung der PROMs kann auf vielfältige Weise erfolgen: Die Fragebogen können im Papierformat [145,146], in elektronischer Form über den Computer, das Tablet oder Handy [145–149] als auch in Form einer telefonischen Abfrage [147,150] bereitgestellt werden. Die Beantwortung kann im Rahmen der ärztlichen Betreuung in der Arztpraxis, dem Krankenhaus [145,146,148,151], aber auch ortsungebunden in der eigenen häuslichen Umgebung erfolgen [147,149].

### **1.4.2. Chancen der Implementierung von Patient-Reported Outcomes**

Der Einsatz von PROMs in der klinischen Routine birgt die Chance, die Versorgung der Patient\*innen nachhaltig zu verbessern [120,152,153]. Zunächst hat die PRO-Erhebung das Potenzial, die Kommunikation zwischen Behandelnden und Patient\*innen zu verbessern [148,154,155]. Einerseits kann das Ausfüllen der PROMs bewirken, dass Patient\*innen ihre gesundheitliche Situation stärker reflektieren und besser in der Lage sind, Probleme gegenüber den Behandelnden anzusprechen [154,155]. Andererseits erhalten Behandelnde einen umfassenden Einblick in die subjektiv wahrgenommene Gesundheit ihrer Patient\*innen und können Problembereiche gezielt thematisieren [148]. Es wurde bereits in Studien belegt, dass der Einsatz von PROMs auf diese Weise die klinischen Resultate von Patient\*innen verbessert [153,154,156,157]: Die regelmäßige Dokumentation von Symptomen und der QoL mit entsprechender Beratung und Therapieanpassung wirkt sich positiv auf die mentale Gesundheit [157], die alltägliche funktionelle Aktivität [154] sowie die HRQoL aus [152]. In der Onkologie konnte sogar ein verlängertes Überleben beobachtet werden, wenn Symptome kontinuierlich mittels PROMs erhoben wurden [153,156].

Neben den unmittelbar positiven Effekten in der klinischen Versorgung kann der Einsatz von PROMs in der klinischen Forschung von großem Nutzen sein [158,159]. In Studien

können PROMs genutzt werden, um das Nebenwirkungsprofil einer Behandlung engmaschiger und ausführlicher zu erfassen [147]. Auf diese Weise wird verhindert, dass in der Bewertung durch die Behandelnden, welche nachweislich eine geringe Reliabilität aufweist, von Patient\*innen erlebte Symptome und Nebenwirkungen systematisch unterschätzt werden [159,160]. Am Beispiel einer Arbeit von Ho et al. im orthopädischen Kontext wird ersichtlich, dass mittels PRO-Erhebung in der Routineversorgung Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie identifiziert und mit diesem Wissen zukünftige Patient\*innen besser beraten und betreut werden können [158].

### **1.4.3. Herausforderungen der Implementierung von Patient-Reported Outcomes**

Die Implementierung der PRO-Erhebung in den klinischen Alltag bringt neben einer Vielzahl an Vorteilen auch einige Herausforderungen mit sich: Der zusätzliche administrative Aufwand kann zu einer Ablehnung der PROs seitens des Personals, aber auch seitens der Patient\*innen führen [161]. Eine besondere Herausforderung stellt die Sicherung der Adhärenz der Patient\*innen bei der Beantwortung der Fragebogen über einen längeren Zeitraum dar [147,151,162]. In zwei Studien von Basch et al. sank die Adhärenz nach Ende der aktiven Therapie von 86 % und 92 % deutlich auf 72 % und 71 % ab [147,151]. Personelle und zeitliche Ressourcen werden benötigt, um mittels regelmäßiger Erinnerungen und persönlicher telefonischer PRO-Erhebung eine möglichst hohe Teilnahme zu erreichen [147]. Basch et al. stellten zudem fest, dass häufige Ursachen fehlender Befragungen bei der PRO-Erhebung im Rahmen der Wartezeit bei Klinikbesuchen Fehler des Personals, technische Probleme, verpasste Kliniktermine oder ein zu starkes Krankheitsgefühl waren [151]. Durch die Möglichkeit, von zu Hause über den eigenen Computer oder das Tablet an der Erhebung teilzunehmen, werden einige dieser Hindernisse eliminiert [147]. Als Barriere zur Nutzung elektronischer PROMs identifizierte eine Studie von Hartkopf et al. bei Mammakarzinompatientinnen Unerfahrenheit im Umgang mit Computern [163]. Die Patientinnen äußerten unter anderem Sorgen bezüglich des Datenschutzes, unzureichende technische Kenntnisse sowie eine generelle Abneigung gegenüber der Nutzung technischer Hilfsmittel [163]. Eine Studie von Karsten et al. konnte jedoch bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom zeigen, dass die große Mehrheit aller Altersgruppen die elektronische bzw. webbasierte Befragung den Papierfragebogen vorzieht [149]. In jedem Fall wird für den klinischen Einsatz von PROMs geschultes Personal benötigt, das sich mit den technischen Gegebenheiten auskennt und die

Patient\*innen bezüglich der Erhebung aufklären kann [147]. Zur erfolgreichen Implementation und Integration der PROs in den klinischen Alltag bedarf es demnach gewisser zeitlicher, personeller und letztendlich finanzieller Ressourcen [162].

#### **1.4.4. Einsatz der Patient-Reported Outcomes bei Mammakarzinompatientinnen**

Die Erhebung von PROs im Rahmen der Routineversorgung des Mammakarzinoms nützt sowohl der individuellen Betreuung jeder einzelnen Patientin als auch der systematischen Verbesserung der generellen Versorgung, indem das Verständnis darüber erweitert wird, wie sich die verschiedenen Therapien des Mammakarzinoms auf das Leben der Patientinnen auswirken [82].

PROMs liefern Behandelnden einen Einblick in die subjektive Wahrnehmung ihrer Patientinnen [148], welche sich Studienergebnissen zufolge von der ärztlichen Einschätzung unterscheidet [67]. Lyngholm et al. beobachteten nach der Therapie eines Mammakarzinoms eine deutliche Abweichung der ärztlichen Beurteilung von der Selbsteinschätzung der Patientinnen in Bezug auf das kosmetische Ergebnis der therapierten Brust [67]. Fu et al. zeigten in ihrer Studie, dass in der Diagnostik und Therapie des Brustkrebs-assoziierten Lymphödems neben der objektiven Messung, die den diagnostischen Goldstandard darstellt, dem subjektiven Eindruck der Patientinnen eine große Bedeutung zukommt: PROMs ermöglichen eine frühzeitige Detektion des Lymphödems im latenten Stadium, da sie assoziierte Symptome erfassen, die die Patientinnen wahrnehmen, bevor Abweichungen objektiv messbar werden [164]. Zudem bilden objektive Messungen bei Arztbesuchen Momentaufnahmen ab, denen im Gegensatz zur kontinuierlichen Evaluation durch PROMs reversible und wiederkehrende Lymphödeme entgehen können [164].

Des Weiteren trägt die PRO-Erhebung zum Verständnis der postoperativen Verläufe betroffener Patientinnen bei, vor allem mit Rücksicht auf die verschiedenen Therapieoptionen beim Mammakarzinom [142]. Dieses Wissen ermöglicht den Behandelnden eine differenzierte Beratung hinsichtlich der zu erwartenden Schwierigkeiten nach der Therapie unter Berücksichtigung der Art der Therapie sowie individueller Eigenschaften der Patientinnen [82,142]. Das Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung wird gestärkt [82], dessen Bedeutung durch Studien unterstrichen wird, die zeigen, dass die postoperative Zufriedenheit davon abhängig ist, in welchem Maß die Patientinnen in den Entscheidungsprozess der Therapie involviert waren [165,166]. Eine größere subjektiv durch die Patientin wahrgenommene Einbindung in diesen Prozess scheint

dabei mit einer größeren Zufriedenheit mit der Entscheidung assoziiert zu sein [165]. Zusätzlich ist die Übereinstimmung des gewünschten Maßes an Partizipation mit der tatsächlich wahrgenommenen Partizipation bedeutsam [166].

Studien zufolge ist die Akzeptanz der PRO-Erhebung bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom sehr hoch: Eine Studie von Legendijk et al. ergab, dass die große Mehrheit der untersuchten Patientinnen die PROMs positiv bewerteten. Die PROMs wurden von 95 % der Frauen als akzeptabel eingeschätzt, 89 % sahen einen strukturellen Nutzen und 82 % einen persönlichen Nutzen durch die Erhebung, vor allem weil sie die PROMs als richtungsweisend für die individuelle Therapie wahrnahmen [120].

## **1.5. Mammakarzinom-spezifische Patient-Reported Outcome Measures**

### **1.5.1. European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30**

Die EORTC hat den QLQ als Messinstrument zur Erfassung der QoL von krebskranken Patient\*innen entwickelt mit dem Ziel, die Vergleichbarkeit internationaler Studien zu verbessern und eine hohe Sensitivität der QoL-Messung zu gewährleisten. Er wurde in einem einfachen Format entwickelt, sodass Betroffene diesen selbstständig ausfüllen können. Der EORTC QLQ-core 30 (QLQ-C30) ist der Kernfragebogen, welcher wichtige allgemeine Aspekte der QoL im Kontext einer Krebserkrankung abfragt. Im Sinne eines modularen Aufbaus erheben unterschiedliche ergänzende Fragebogen diagnose- und therapie-spezifische Aspekte der QoL. [167]

Der QLQ-C30 besteht aus dreißig Fragen, die insgesamt neun Skalen bilden [167]. Fünf Funktionsskalen erheben die körperliche, soziale, emotionale, kognitive und Rollenfunktionsfähigkeit, drei Symptomskalen beziehen sich auf die Bereiche Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen und eine letzte Skala bildet die globale Gesundheit und QoL ab [167]. Zusätzliche Items erfassen Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Konstipation und Diarrhoe sowie den Einfluss der Krankheit und Therapie auf die finanzielle Situation [167]. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die vergangene Woche und die Antwortmöglichkeiten umfassen vier Kategorien ((1) „überhaupt nicht“, (2) „wenig“, (3) „mäßig“, (4) „sehr“) bis auf die Skala der globalen QoL mit sieben Kategorien ((1) „sehr schlecht“ bis (7) „ausgezeichnet“) [167,168]. Der EORTC QLQ-C30 ist im Anhang III (S. 162 – 163) dieser Arbeit abgebildet.

Die Scores der einzelnen Skalen und Items werden linear an eine Skala von 0 bis 100

angepasst. Ein höherer Score für die Funktionsskalen entspricht einer höheren und damit besseren Funktionsfähigkeit. Ein höherer Score der Symptomskalen entspricht dagegen einer höheren und damit schwerwiegenderen Symptomlast. [167]

Der EORTC QLQ-C30 wurde einer umfassenden psychometrischen Testung unter anderem an 305 Erkrankten dreizehn verschiedener Länder mit einem inoperablen Lungenkarzinom unterzogen [167]. Diese ergab eine adäquate Reliabilität (Cronbachs Alpha Koeffizient 0,52 – 0,89 je nach Skala und Befragungszeitpunkt) und Validität bezüglich der Korrelation der Skalen miteinander, dem Vergleich verschiedener Subgruppen sowie der Responsivität auf Veränderungen im Gesundheitszustand [167]. Durch Überarbeitung einzelner Skalen wurde die Reliabilität des EORTC QLQ-C30 in der Version 3.0 weiter verbessert (Cronbachs Alpha Koeffizient 0,56 – 0,92) [169,170].

### **1.5.2. European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23**

Der EORTC QLQ-BR23 wurde als Ergänzungsmodul zum QLQ-C30 für die spezifische Messung der QoL von Patientinnen mit einem Mammakarzinom entwickelt [58,167].

Der Fragebogen sollte auf die Symptome und Nebenwirkungen der operativen Therapien, CHT, RT und ET eingehen und damit das ganze Spektrum der multimodalen Therapiestrategien beim Mammakarzinom abdecken. Der EORTC QLQ-BR23 umfasst 23 Fragen und besteht aus zwei Funktionsskalen zur Erfassung des Körperbildes und der Sexualität sowie drei Symptomskalen zur Erfassung der Armsymptome, Brustsymptome und Nebenwirkungen der systemischen Therapie. Drei einzelne Items fragen den sexuellen Genuss, den Haarverlust sowie die Zukunftsperspektive der Patientinnen ab. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die vergangene Woche mit Ausnahme der Fragen zur Sexualität, welche sich auf die letzten vier Wochen beziehen. Für alle Items stehen vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung ((1) „überhaupt nicht“, (2) „wenig“, (3) „mäßig“, (4) „sehr“). Der EORTC QLQ-BR23 ist im Anhang IV (S. 164 – 165) dieser Arbeit abgebildet. [58]

Entsprechend dem EORTC QLQ-C30 erfolgt eine lineare Anpassung der Scores an eine Skala von 0 bis 100. Höhere Scores der Funktionsskalen sowie der einzelnen Items zum sexuellen Genuss und der Zukunftsperspektive bilden eine höhere und damit bessere Funktionsfähigkeit ab, während höhere Scores der Symptomskalen und des einzelnen Items zum Haarverlust stärker ausgeprägte Symptome repräsentieren. [58]

Eine umfassende psychometrische Testung wurde an 170 niederländischen, 168 spanischen und 158 amerikanischen Patientinnen durchgeführt. In der amerikanischen

Population erreichte der EORTC QLQ-BR23 die höchste Reliabilität (Cronbachs Alpha Koeffizient 0,70 – 0,91), in der spanischen Population die geringste Reliabilität (Cronbachs Alpha Koeffizient 0,46 – 0,94). Es zeigte sich eine adäquate Validität in der Unterscheidung bekannter Gruppen nach Erkrankungsstadium, vorhergegangener Operationen, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und Therapiemodalitäten. Zudem konnte eine gute Responsivität einzelner Skalen auf klinische bzw. therapiebedingte Veränderungen des Gesundheitszustands der Patientinnen beobachtet werden. [58]

### **1.5.3. BREAST-Q**

Der BREAST-Q des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers und der University of British Columbia wurde als PROM zur Messung der Zufriedenheit und der HRQoL von Patientinnen nach Brustoperationen entwickelt [171]. Für Patientinnen mit einem Mammakarzinom bietet der BREAST-Q drei Module, die spezifisch auf die BET, die Mastektomie (ohne Rekonstruktion) und die Brustrekonstruktion eingehen [172]. Es wurden jeweils Fragebogen für den präoperativen und postoperativen Einsatz entwickelt, um spezifisch auf die jeweilige Situation der Patientinnen einzugehen und einen Vergleich der Messungen vor und nach der Operation zu ermöglichen [171]. Die verschiedenen Module des BREAST-Q erfassen mit ihren Skalen das psychosoziale, sexuelle und physische Wohlergehen sowie die Zufriedenheit mit der Brust, dem therapeutischen Ergebnis und der Versorgung [171]. Sie folgen dabei einem grundlegend gleichen Aufbau, sodass eine Vergleichbarkeit der spezifischen Module untereinander in der Auswertung gewährleistet wird [173].

Das Körperbild der Patientinnen wird beim BREAST-Q nicht als eigenständige Skala, sondern skalenübergreifend im Rahmen des psychosozialen und sexuellen Wohlergehens sowie der Zufriedenheit mit der Brust abgefragt. Jede Skala des BREAST-Q kann einzeln und unabhängig von den restlichen Skalen verwendet werden. In der Auswertung wird über einen Algorithmus aus den Antworten der Patientinnen für jede Skala ein einzelner Score ermittelt, ein Gesamtscore wird für den BREAST-Q nicht gebildet. Die Scores umfassen 0 bis 100 Punkte, wobei ein höherer Score je nach Skala eine höhere HRQoL oder eine höhere Zufriedenheit darstellt. [173]

Im Anhang V (S. 166) dieser Arbeit ist dargestellt, wie sich die Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ der drei Mammakarzinom-spezifischen Module inhaltlich jeweils zusammensetzt. In umfassenden psychometrischen Testungen wurde eine adäquate Reliabilität sowie Validität für die verschiedenen Module des BREAST-Q nachgewiesen

[171,174,175]. In einer Studie von Fuzesi et al. mit 6748 Frauen nach der Therapie eines Mammakarzinoms konnte für die elektronischen Versionen der BREAST-Q-Module zur BET, Mastektomie (ohne Rekonstruktion) und Brustrekonstruktion eine hohe Akzeptanz der Fragebogen (Rücklaufquote 82 %) sowie eine adäquate Reliabilität (Cronbachs Alpha Koeffizient  $\geq 0,78$ ) und Validität gezeigt werden [174].

#### **1.5.4. Standardset des International Consortium for Health Outcomes Measurement**

Das International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) ist eine Non-Profit-Organisation (nicht gewinnorientierte Organisation), die Standardinstrumente („Sets“) zur Messung von PROs für diverse medizinische Leiden zusammengestellt hat [176–179].

Die Veröffentlichung international standardisierter Messinstrumente verfolgt das Ziel, eine systematische Erhebung von PROs im Rahmen der klinischen Routineversorgung zu ermöglichen, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu fördern, als auch die Behandlungsqualität zu erfassen. Das ICHOM entwickelte das erste internationale Set, das die Versorgung beim Mammakarzinom von der Diagnose über die Behandlung bis zum Langzeitüberleben mithilfe einer mehrzeitigen Erhebung von PROMs abdeckt. Obwohl randomisierte kontrollierte Studien den Goldstandard für den Vergleich von Therapieergebnissen darstellen, birgt die Routinedatenerhebung den entscheidenden Vorteil, die normale Behandlungssituation widerzuspiegeln. Für die langfristige Erfassung klinischer Ergebnisse bezüglich des Gesundheitszustands der Mammakarzinom- oder DCIS-Erkrankten deckt das Set drei Hauptbereiche ab: das Überleben und die Krankheitskontrolle (z. B. Gesamtüberleben), die Nachteile der Versorgung (z. B. akute Behandlungskomplikationen) sowie der Gesundheitszustand in Hinblick auf die QoL, Funktionsfähigkeit und Langzeitfolgen. Spezifisch beim Mammakarzinom zählen zum langfristigen Gesundheitszustand das Körperbild, die Zufriedenheit mit der Brust sowie die allgemeine Funktionsfähigkeit und die körperlichen Symptome infolge der Operation, RT oder Systemtherapie. Um die genannten Bereiche adäquat zu adressieren, wurden in das ICHOM-Set verschiedene bestehende PROMs und klinische (rezidivfreies Überleben, Therapien, akute Komplikationen) sowie administrative (Gesamtüberleben, Tod infolge des Mammakarzinoms) Daten aufgenommen. Zu den ausgewählten PROMs zählen der EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23, ein Item des QLQ-liver metastases colorectal 21 (QLQ-LMC21) zur peripheren Neuropathie sowie

die BREAST-Q-Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ und die endokrine Subskala des Functional Assessment of Cancer Therapy 6 (FACT-6) zur Erhebung vaginaler Symptome und Arthralgien. Das ICHOM-Set enthält eine Erhebung zur Ausgangssituation („Baseline“) sowie einen Zeitplan zur Einbindung der Datenerhebung in die Routineversorgung. Die Erhebung zur Ausgangssituation wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung empfohlen und umfasst einige Items zu demografischen (z. B. Geschlecht, Alter, Schulabschluss, Partnerschaft), klinischen (z. B. Komorbiditäten) und tumorspezifischen (z. B. TNM-Klassifikation, Hormonrezeptor- und HER2-Expressionsstatus) Eigenschaften, die wichtig für die Auswertung bzw. den Vergleich und die Interpretation der erhobenen PRO-Daten sind. Im weiteren Verlauf ist eine Erhebung sechs Monate nach der primären Operation sowie darauffolgend jährlich für bis zu zehn Jahre vorgesehen. Das vom ICHOM spezifisch für das Mammakarzinom entwickelte Standardset hat das Potenzial, die Versorgung der Betroffenen auf mehreren Ebenen zu verbessern: Die partizipative Entscheidungsfindung zwischen Behandelnden und Erkrankten wird gefördert, ein Vergleich der Vor- und Nachteile verschiedener Therapien wird ermöglicht und die Qualität der Behandlungsergebnisse wird messbar zugunsten einer erhöhten Transparenz und Optimierung medizinischer Versorgung. [179]

## **1.6. Fragestellung**

Aufgrund der hohen Inzidenz des Mammakarzinoms sowie des therapeutischen Fortschritts mit Rückgang der Sterberaten nimmt die Zahl der Langzeitüberlebenden stetig zu [2–4]. Als Konsequenz ist die QoL betroffener Patientinnen in den letzten Jahrzehnten zunehmend in den Fokus gerückt [68,71,142,167]. Die HRQoL setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen, wobei das Körperbild und die körperlichen Beschwerden für Patientinnen mit einem Mammakarzinom von besonderer Bedeutung sind [58]. Da theoretische Modelle des Körperbildes neben der Bewertung des eigenen Aussehens auch die körperliche Funktionsfähigkeit umfassen [56,57,180] (vgl. 1.2.1. *Definition Körperbild*, S. 21 – 23), betrachtete die vorliegende Arbeit diese Aspekte gemeinsam. PROMs haben sich bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom als sinnvolles Instrument zur Messung der subjektiven HRQoL erwiesen [67,82,120]. Das Körperbild, die körperlichen Symptome und die körperliche Funktionsfähigkeit werden in verbreiteten Mammakarzinom-spezifischen PROMs wie dem EORTC QLQ-BR23 in einzelnen Skalen voneinander getrennt erhoben [58,167]. Vor dem Hintergrund, dass mit der Mastektomie und der BET bei einem Teil der Mammakarzinome hinsichtlich der

onkologischen Sicherheit gleichwertige therapeutische Strategien zur Verfügung stehen [10–12], sind Unterschiede beider Therapien bezüglich ihres Einflusses auf die genannten Teilaspekte der HRQoL von besonderer Relevanz. Vorhergegangene Studien weisen darauf hin, dass die verschiedenen Arten der Therapie des Mammakarzinoms sich unterschiedlich auf diese Teilaspekte der HRQoL auswirken können [64,65,70–76,80,113,119–121]. Oftmals handelte es sich jedoch um Querschnittstudien ohne prätherapeutische (Baseline-)Befragung, die nur zu einem Zeitpunkt nach der Therapie Daten erhoben und somit weder die Entwicklung des Körperbildes, der körperlichen Symptome und Funktionsfähigkeit im Zeitverlauf betrachteten, noch die prätherapeutische Ausgangssituation der Patientinnen berücksichtigten [70,120,181].

Um verlässliche Ergebnisse zu erlangen, begegnete die vorliegende Arbeit den methodischen Schwächen dieser Studien durch die Wahl eines longitudinalen Studiendesigns, das eine präoperative Erhebung sowie regelmäßige postoperative Erhebungen umfasste. Diese Arbeit analysierte daher, wie sich das Körperbild und das körperliche Wohlbefinden (körperliche Beschwerden und körperliche Funktionsfähigkeit) bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom oder DCIS im Zeitverlauf während und nach der Therapie in Abhängigkeit der Art der operativen und (neo-)adjuvanten Therapien verhalten. Die Untersuchung dieser Fragestellung anhand der Daten, die im PRO-Nachsorgeprogramm des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Teil der Routineversorgung erhoben wurden, verfolgt das übergeordnete Ziel, die langfristige HRQoL der Patientinnen nach der Therapie eines Mammakarzinoms zu verbessern. Einerseits durch die Möglichkeit einer umfassenden evidenzbasierten präoperativen Beratung der Patientinnen zu den verschiedenen Therapieoptionen durch die Behandelnden im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung, andererseits durch die gezielte Thematisierung potenzieller Problembereiche der HRQoL als Teil der postoperativen onkologischen Betreuung. Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit sollen als Entscheidungshilfe zur Ermittlung der individuell geeigneten Therapie für jede einzelne Patientin dienen sowie die Detektion postoperativer Störungen der HRQoL mit Ziel der Unterstützung und Einleitung entsprechender Interventionen fördern.

Im Einzelnen wurden daher folgende Fragestellungen untersucht:

- (1) Wie verändert sich das Körperbild bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom zum Zeitpunkt einer BEOP, Mastektomie ohne Rekonstruktion und Mastektomie mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion sowie im Zeitverlauf danach?
- (2) Sind die Durchführung einer RT, CHT und ET mit einer Veränderung des Körperbildes der Patientinnen assoziiert?
- (3) Wie verändert sich die körperliche Funktionsfähigkeit sowie das Ausmaß an Armsymptomen, Brustsymptomen und Schmerz zum Zeitpunkt einer BEOP, Mastektomie ohne Rekonstruktion und Mastektomie mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion sowie im Zeitverlauf danach?
- (4) Sind die Durchführung einer RT, CHT und ET mit einer Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie dem Ausmaß an Armsymptomen, Brustsymptomen und Schmerz der Patientinnen assoziiert?

## **2. Methodik**

### **2.1. Studiendesign**

#### **2.1.1. Patient-Reported-Outcome-Programm des Brustzentrums der Charité**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer prospektiven Studie im Rahmen der fortlaufenden PRO-Datenerhebung des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Seit der Implementierung in der Routineversorgung des Brustzentrums im November 2016 mit Zustimmung der Ethikkommission der Charité (EA 4/127/16 30.08.2016) besteht für alle Patientinnen bei Erstvorstellung die Möglichkeit, in das PRO-Programm aufgenommen zu werden. In dieser Arbeit wurden vom 17.11.2016 bis 30.04.2020 erhobene PRO-Daten analysiert [182,183]. Da sich das Angebot der engmaschigen elektronischen Nachsorge an die Gesamtheit der Patientinnen im Brustzentrum richtete, wurde auf die prospektive Fallzahlplanung verzichtet. Die PRO-Datenerhebung erfolgte über ein webbasiertes On-Premises-System, welches nur innerhalb des Charité-Netzwerkes erreichbar war [149]. Die Patientinnen konnten über ein verknüpftes Patientenportal von zu Hause über eine sichere Verbindung an der Befragung teilnehmen [149]. Die schriftliche Einverständniserklärung (*vgl. Anhang I, S. 155*) erfolgte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der Patientinnen im Brustzentrum der Charité nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Information über die PRO-Datenerhebung an der Anmeldung [149]. Im Sinne der Datenschutz-Grundverordnung konnten die Patientinnen ihre Einwilligung jederzeit widerrufen und das Löschen der eigenen Daten veranlassen. Inhaltlich orientierte sich die PRO-Datenerhebung an dem vom ICHOM veröffentlichten Standardset zur Messung langfristiger (Behandlungs-) Ergebnisse bezüglich des Gesundheitszustands beim Mammakarzinom [149,179]. Es handelte sich dabei um eine umfassende Erhebung mehrerer validierter Fragebogen, soziodemografischer und klinischer Daten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich die für den Untersuchungsgegenstand relevanten PRO-Daten ausgewertet. Die Auswertung aller Daten erfolgte anonymisiert.

#### **2.1.2. Auswahl der Stichprobe**

##### **2.1.2.1. Einschlusskriterien**

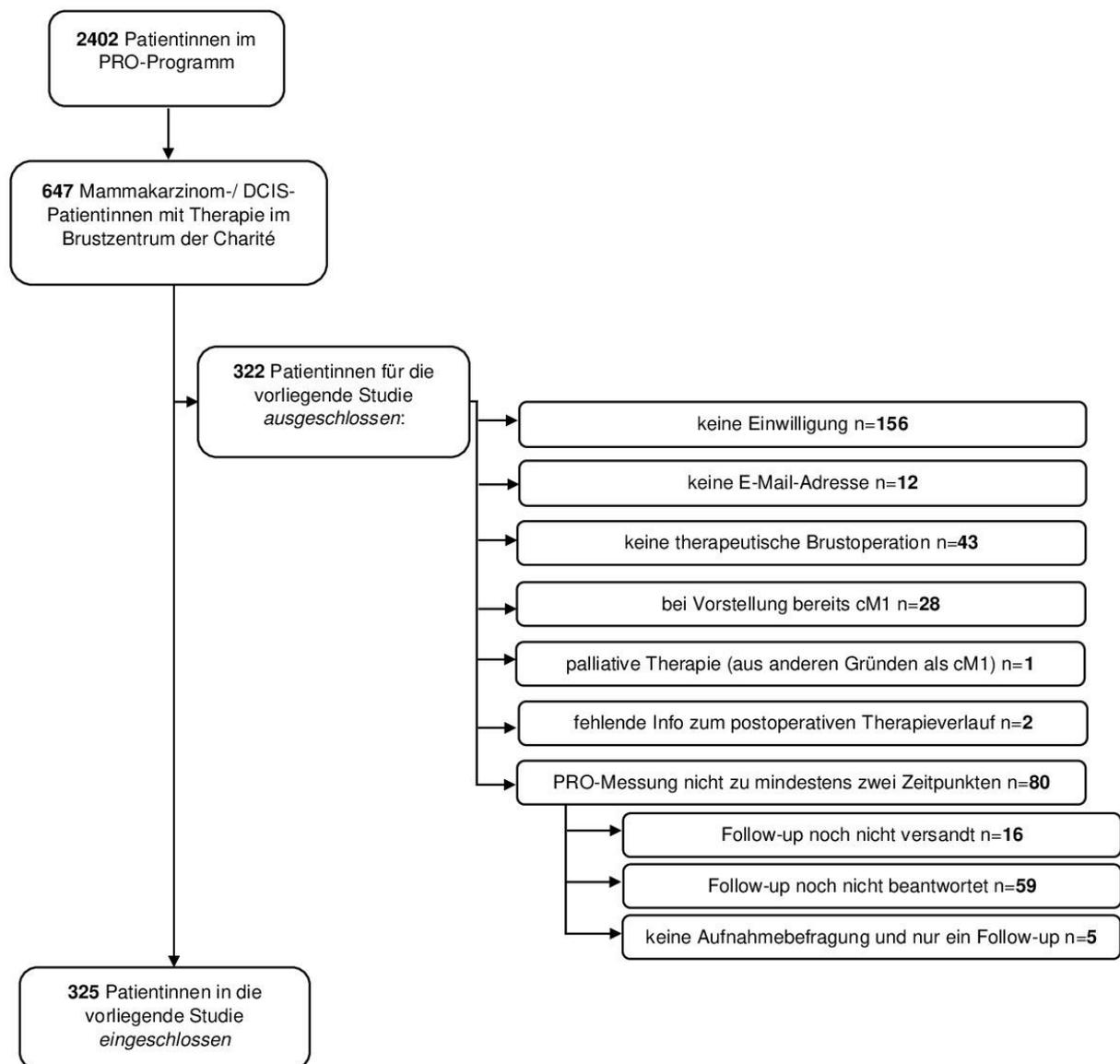
Vom 17.11.2016 bis zum 31.10.2019 wurden 2402 ausschließlich weibliche

Patientinnen bei Vorstellung im Brustzentrum der Charité in das PRO-Programm aufgenommen. 647 Patientinnen kamen für die Teilnahme an regelmäßigen Folgebefragungen (im Folgenden als „Follow-up“ bezeichnet) in Betracht, da sie aufgrund der Diagnose eines Mammakarzinoms oder DCIS im Brustzentrum der Charité therapiert wurden. Letztendlich konnten 325 (325/647; 50,2 %) Patientinnen in die vorliegende Studie eingeschlossen werden [182,183], da sie den folgenden Kriterien entsprachen: Sie wurden zwischen dem 17.11.2016 und dem 31.10.2019 erstmalig im Brustzentrum der Charité vorstellig, willigten in die PRO-Datenerhebung ein und erhielten aufgrund eines diagnostizierten Mammakarzinoms oder DCIS eine BEOP, eine Mastektomie ohne Rekonstruktion oder eine Mastektomie mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion der Brust. Für die vorliegende Arbeit endete der Beobachtungszeitraum am 30.04.2020, um zu gewährleisten, dass alle Patientinnen mindestens über einen Zeitraum von sechs Monaten klinisch beobachtet werden konnten. In diesem Zeitraum sollte im Regelfall nach der vollständigen Diagnostik des Mammakarzinoms bereits eine Therapie initiiert worden sein, sodass eine Follow-up-PRO-Datenerhebung möglich war. Der maximale Beobachtungszeitraum der Patientinnen betrug 41,5 Monate [182] (17.11.2016 – 30.04.2020; medianer Beobachtungszeitraum: 370 Tage, 25%-, 75%-Quartil: 204 Tage, 730 Tage).

#### **2.1.2.2. Ausschlusskriterien**

Für die vorliegende Analyse wurden 322/647 (49,8 %) Patientinnen mit Mammakarzinom oder DCIS ausgeschlossen. Die Ausschlusskriterien sind Abbildung 2 (S. 45) zu entnehmen. Patientinnen wurden ausgeschlossen, wenn sie die Teilnahme an der PRO-Datenerhebung ablehnten (156/647; 24,1 %), über keine E-Mail-Adresse verfügten (12/647; 1,9 %), im Rahmen ihres Mammakarzinoms oder DCIS im Brustzentrum der Charité keine operative Therapie in Form einer BEOP, Mastektomie ohne Brustrekonstruktion oder mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion erhielten bzw. zu Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht erhalten hatten (43/647; 6,6 %), sie bereits bei der Erstvorstellung an einem Mammakarzinom mit Fernmetastasierung (cM1) litten (28/647; 4,3 %) oder aus anderen Gründen primär palliativ therapiert wurden (1/647; 0,2 %), ihr postoperativer Therapieverlauf aufgrund fehlender klinischer Informationen nicht nachvollziehbar war (2/647; 0,3 %) oder von ihnen nicht mindestens PRO-Messungen zu zwei Zeitpunkten vorlagen (80/647; 12,4 %). Bei 16/647 (2,5 %) Patientinnen lagen weniger als zwei PRO-Messungen vor, weil bis zum Ende des Beobachtungszeitraums

am 30.04.2020 ihre Brustoperation noch keine sechs (bzw. zwei) Wochen zurücklag, sodass die erste Follow-up-PRO-Datenerhebung noch nicht versandt wurde. 59/647 (9,1 %) Patientinnen hatten die versandte Follow-up-PRO-Datenerhebung bisher nicht beantwortet und 5/647 (0,8 %) hatten diese einmal beantwortet, jedoch bei fehlender Aufnahmebefragung als zweiten Messzeitpunkt. Auf weitere Ausschlusskriterien wurde verzichtet, um in der vorliegenden Studie die Heterogenität der Patientinnen und klinischen Verläufe in der Routineversorgung bestmöglich widerzuspiegeln.



**Abbildung 2: Auswahl der Stichprobe**

PRO = Patient-Reported Outcome, DCIS = duktales Carcinoma in situ, cM1 = klinisch diagnostizierte Fernmetastasierung, Follow-up = E-Mail-Folgebefragungen

## **2.2. Datenerhebung**

### **2.2.1. Patient-Reported Outcomes**

Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses erhielten die Patientinnen persönliche Zugangsinformationen und ein Tablet mit der Aufnahmebefragung [149]. Diese konnte während der Wartezeit auf den Termin beantwortet werden [149]. Je nachdem, wann die Patientinnen erstmalig im Brustzentrum der Charité vorstellig wurden, konnte der Zeitpunkt der Aufnahmebefragung vor der ersten Diagnosestellung, nach Diagnosestellung, jedoch vor der ersten Therapie oder nach Diagnosestellung und Therapiebeginn liegen. Im Rahmen der Weiterentwicklung und Verbesserung des PRO-Programms wurde die Aufnahmebefragung dreimal inhaltlich aktualisiert, sodass insgesamt vier Versionen vorlagen. In Anhang II (S. 156 – 161) ist die aktuelle vierte Version der Aufnahmebefragung beispielhaft dargestellt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden der Aufnahmebefragung soziodemografische (Schulabschluss, Partnerschaft) und klinische Angaben (Menopausenstatus, BMI, Komorbiditäten, Medikamenteneinnahme, Raucherstatus, Alkoholkonsum) entnommen. Teil der Aufnahmebefragung war zudem eine Evaluation, wie leicht den Patientinnen das Ausfüllen des Fragebogens fiel und ob sie eine Befragung im Papierformat bevorzugten. Die in der Aufnahmebefragung beantworteten PRO-Fragebogen zur QoL wurden als präoperativer Ausgangspunkt (im Folgenden als „Baseline“ bezeichnet) verwendet, wenn sie vor der operativen Therapie des Mammakarzinoms erhoben wurden. Lagen für Patientinnen aufgrund einer neoadjuvanten CHT mehrere präoperative PRO-Scores vor, wurde der jeweils als erstes erhobene Score als Baseline herangezogen. Für Patientinnen mit der Diagnose eines Mammakarzinoms oder DCIS wurde manuell eine E-Mail-Folgebefragung (im Folgenden als „Follow-up“ bezeichnet) initiiert, sobald eine Brustoperation im Brustzentrum der Charité durchgeführt oder eine CHT begonnen wurde. Im Rahmen des Follow-ups erhielten die Patientinnen daraufhin automatisiert in definierten Zeitabständen E-Mails mit dem Zugang zu ihrer individuellen PRO-Datenerhebung, welche sie von zu Hause auch mithilfe eines mobilen Endgeräts beantworten konnten [149]. Der Versand erfolgte ausgehend vom Tag der Brustoperation („Referenzoperation“) nach 1,5, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten [182,183] sowie im weiteren Verlauf alle 12 Monate ohne vordefinierten Endpunkt. Nach einer BEOP wurde bereits nach zwei Wochen ein erstes Follow-up versandt, sodass diese Patientinnen nach sechs Wochen (d. h. 1,5 Monaten) bereits ihr zweites Follow-up

erhielten. Die vordefinierten Zeitpunkte für den Versand der PRO-Datenerhebung sind in Abbildung 3 veranschaulicht. Bei ausstehender Beantwortung der individuellen PRO-Datenerhebung wurden automatisiert im Abstand von je zwei Tagen insgesamt bis zu drei E-Mail-Erinnerungen versandt. Die Follow-up-PRO-Datenerhebung war inhaltlich darauf abgestimmt, ob die Patientinnen zuletzt eine BEOP, Mastektomie ohne Brustrekonstruktion, Mastektomie mit Brustrekonstruktion oder CHT erhalten hatten (vgl. Abbildung 3).

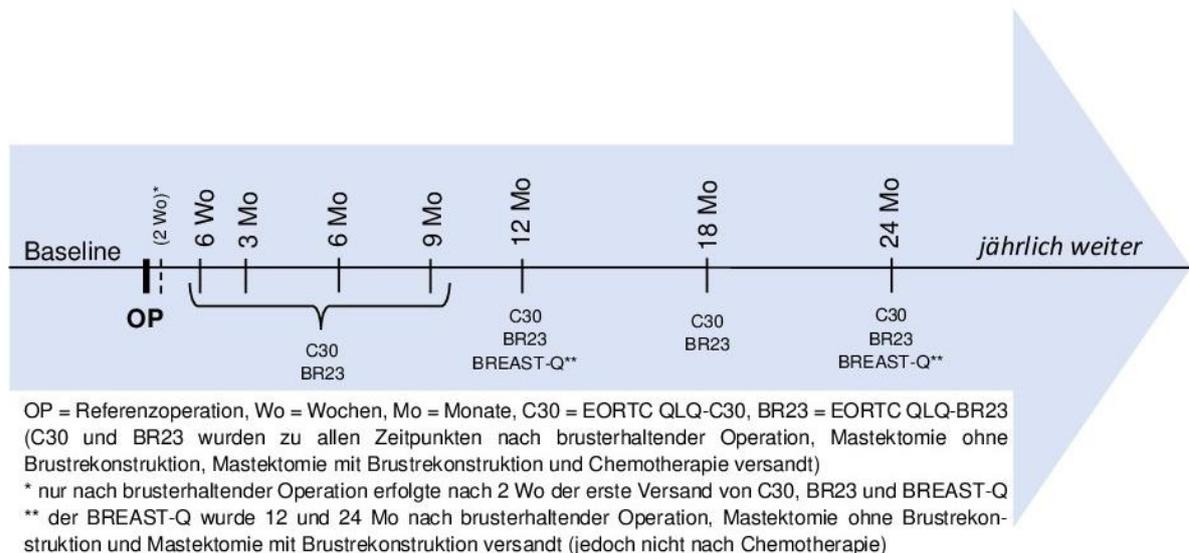


Abbildung 3: Zeitpunkte für den Versand der Patient-Reported-Outcome-Erhebung (modifiziert nach Afshar-Bakshloo et al. 2022 [183])

Erhielten die Patientinnen im weiteren Verlauf eine der anderen genannten Therapien, wurde ihre PRO-Datenerhebung umgestellt, indem ausgehend von dem Datum der aktuelleren Therapie manuell ein entsprechendes Follow-up initiiert wurde. Auf diese Weise wurde gewährleistet, dass die PRO-Erhebung stets die für den individuellen Therapieverlauf der Patientinnen relevanten Bereiche abfragte. Während der E-Mail-Versand der PRO-Datenerhebung zu vordefinierten Zeitpunkten erfolgte, konnten die Patientinnen den Beantwortungszeitpunkt selbst wählen, sodass dieser sich von Patientin zu Patientin individuell unterschied. Um dennoch alle beantworteten PRO-Datenerhebungen sinnvoll darstellen zu können, wurden für die Auswertung die Befragungszeitpunkte „15 Monate postoperativ“ und „21 Monate postoperativ“ hinzugefügt und die Zuordnung der PRO-Datenerhebungen zu den Zeitpunkten erfolgte anhand des Datums der Beantwortung durch die Patientinnen. In Tabelle 1 (S. 48) ist aufgeschlüsselt, welcher Rücklaufzeitraum den jeweiligen Befragungszeitpunkten zugeordnet wurde. Für einzelne Patientinnen lagen innerhalb der definierten Rücklauf-

zeiträume mehr als eine beantwortete PRO-Datenerhebung vor, sodass für die statistische Auswertung der Mittelwert der entsprechenden Scores gebildet wurde. Über 24 Monate postoperativ lagen nur für 18/325 (5,5 %) Patientinnen PRO-Datenerhebungen vor, weshalb diese in der deskriptiven Statistik gesammelt als Zeitpunkt „>24 Monate“ dargestellt werden.

*Tabelle 1: Zuordnung der PRO-Datenerhebungen zu den vordefinierten Zeitpunkten*

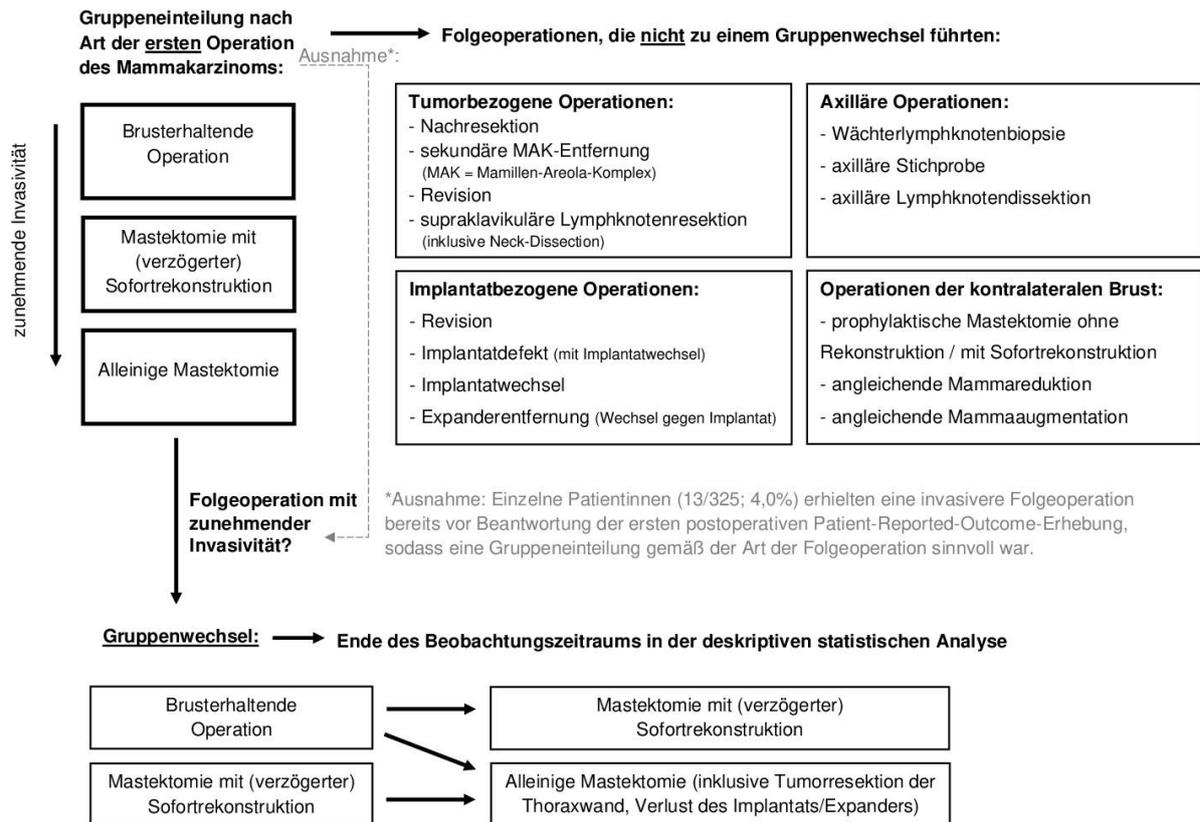
<b>Rücklaufzeitraum (Wochen postop)</b>	0 – 4	5 – 8	9 – 19	20 – 32	33 – 45	46 – 58	59 – 71	72 – 84	85 – 97	98 – 110	>110
<b>Vordefinierter Zeitpunkt</b>	2 W	6 W	3 M	6 M	9 M	12 M	15 M	18 M	21 M	24 M	>24 M

PRO = Patient-Reported Outcome, postop = postoperativ, W = Wochen, M = Monate

### **2.2.2. Medizinische Daten**

Für alle Patientinnen wurde nach Erstvorstellung im Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin der Vorstellungsgrund bzw. die entsprechende Diagnose im webbasierten PRO-System hinterlegt. Für Patientinnen mit der Diagnose eines Mammakarzinoms oder DCIS wurden umfassende Angaben zur Klinik (mono-/bilaterale Erkrankung, Erst-/Zweiterkrankung), TNM-Klassifikation (cTNM, pTNM, R-Klassifikation) und Histologie (histologischer Typ, Tumorgrading, ER-, PR- und HER2-Status) des Tumors sowie ihrem individuellen Therapieverlauf (Operationen der Brust und Axilla, CHT, RT, ET, zielgerichtete Therapie) dokumentiert. Die entsprechenden Angaben wurden der im Krankenhausinformationssystem hinterlegten Akte der Patientinnen entnommen. Die Therapie des Mammakarzinoms bzw. DCIS im Brustzentrum der Charité erfolgte in Orientierung an der S3-Leitlinie [5]. Für die statistische Auswertung wurde die Gesamtstichprobe gemäß der Art der (in der Regel ersten) operativen Therapie, die die Patientinnen erhielten, in die drei Gruppen BEOP, alleinige Mastektomie (MA) und Mastektomie mit Sofortrekonstruktion (MSR) unterteilt. Die Brustrekonstruktion im Brustzentrum der Charité erfolgte in der Regel direkt im Anschluss an die Mastektomie als einzeitige Implantatrekonstruktion (Sofortrekonstruktion) oder zweizeitig mit Einlage eines Expanders und anschließendem Austausch gegen ein Implantat (verzögerte Sofortrekonstruktion). Patientinnen, welche sich einer der beiden Prozeduren unterzogen, wurden in der Gruppe „MSR“ zusammengefasst. Die Gruppeneinteilung nach Art der operativen Therapie ist in Abbildung 4 (S. 50)

veranschaulicht. Da die vorliegende Arbeit auf einer PRO-Datenerhebung im Rahmen der Routineversorgung basiert, wiesen die Patientinnen sehr individuelle Therapieverläufe auf und in manchen Fällen fand mehr als eine Brustoperation statt. Ursächlich hierfür waren unter anderem nicht tumorfreie Resektionsränder (R1) nach einer BEOP, die eine anschließende Mastektomie notwendig machten, Komplikationen in Verbindung mit einer Implantatrekonstruktion oder Nachresektionen, die in einem Implantatverlust resultierten, sowie Rezidive, die zu einer erneuten operativen Intervention führten. Die Zuordnung der Patientinnen erfolgte gemäß der primären, also der zuerst durchgeführten Art der Operation. In der statistischen Analyse wurde als „Gruppenwechsel“ gekennzeichnet, zu welchem Zeitpunkt die betroffenen Patientinnen eine Folgeoperation erhielten, die nicht der Art der Operation entsprach, nach der die Gruppeneinteilung erfolgt war (beispielsweise Patientinnen der Gruppe BEOP, die sekundär eine Mastektomie erhielten oder der Gruppe MSR, bei denen es sekundär zu einem Implantatverlust kam). Wurden Patientinnen zeitgleich beidseitig an der Brust operiert, erfolgte die Gruppeneinteilung nach dem jeweils invasiveren Eingriff (MSR invasiver als BEOP, MA invasiver als MSR). In 13/325 (4,0 %) Fällen waren Patientinnen bereits ein zweites Mal operiert worden, bevor sie die erste postoperative PRO-Datenerhebung beantwortet hatten, sodass sich alle vorliegenden PRO-Daten auf die Folgeoperation anstatt auf die initiale Operation bezogen. Die Zuteilung der betroffenen Patientinnen zu einer Operationsgruppe erfolgte daher gemäß der Art der Folgeoperation. Zusätzliche Operationen, die zu keiner Änderung der initialen operativen Strategie führten und daher keinem „Gruppenwechsel“ entsprachen, wie z. B. eine Nachresektion nach BEOP oder MA, eine Revision, der Austausch des Expanders gegen das endgültige Implantat im Rahmen der verzögerten Sofortrekonstruktion, ein Implantatwechsel, eine Kapselresektion sowie axilläre Operationen wurden gesondert für die statistische Analyse vermerkt. In der Auswertung wurde für jede Patientin der klinische Verlauf (operative, (neo-)adjuvante Therapien, mono-/bilaterale Erkrankung) bis zum Zeitpunkt der letzten beantworteten Follow-up-PRO-Datenerhebung betrachtet. Es ergab sich daher für jede Patientin ein individueller Beobachtungszeitraum.



**Abbildung 4: Gruppeneinteilung nach Art der operativen Therapie**

Für Patientinnen, die bei Aufnahme in das PRO-Programm an einer Zweiterkrankung der Brust litten, war es im Rahmen der personellen und zeitlichen Ressourcen der Routineversorgung nicht möglich, nähere Informationen zu den Tumoreigenschaften sowie der Therapie der oftmals mehrere Jahre bis Jahrzehnte zurückliegenden Ersterkrankung zu erheben. Es wurde jedoch für alle Patientinnen vermerkt, ob es sich um eine Erst- oder Zweiterkrankung handelte. Anhand des Krankenhausinformationssystems wurde ermittelt, ob die Patientinnen bis zum Ende ihres individuellen Beobachtungszeitraums ausschließlich einseitig erkrankt waren oder ob sie im Verlauf ihres Lebens (d. h. auch vor Beginn des Beobachtungszeitraums im Rahmen des PRO-Programms) an beiden Brüsten von einem Mammakarzinom oder DCIS betroffen waren, sodass von einer dementsprechend beidseitig operierten Brust auszugehen war. Die in die Analyse einbezogenen Tumoreigenschaften bezogen sich jeweils auf die Tumoroperation, die zur Gruppeneinteilung führte (gilt für die R-Klassifikation) sowie den invasivsten Tumoranteil (gilt für pT, pN, histologischen Typ, Tumorgrading, ER-, PR- und HER2-Expressionsstatus). Die Angaben zum histologischen Typ, Tumorgrading, ER-, PR- und HER2-Expressionsstatus wurden der präoperativen Biopsie entnommen, da der Hormonrezeptor- und HER2-Expressionsstatus postoperativ am

Operationspräparat häufig nicht erneut bestimmt worden waren. Die pT- und pN-Klassifikation entstammten dem postoperativen Pathologiebefund, um die tatsächliche Tumorgröße und den Lymphknotenbefall der Patientinnen bestmöglich abzubilden. Für die CHT, zielgerichtete Therapie und ET wurde mithilfe des Start- und Enddatums ermittelt, ob es sich in Bezug auf die Tumoroperation, die zur Gruppeneinteilung führte (Referenzoperation), um eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie handelte.

### **2.3. Definition der Variablen**

In dieser Arbeit wurden Körperbild [182,183], Armsymptome, Brustsymptome, Schmerz und körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen gemessen am jeweiligen PRO-Score als abhängige Variablen definiert. Unabhängige Variablen umfassten medizinische Daten zur operativen und (neo-)adjuvanten Therapie sowie soziodemografische Eigenschaften der Patientinnen. Der Fokus der vorliegenden Untersuchung lag auf dem Einfluss der Art der Brustoperation (BEOP, MA, MSR) sowie der (neo-)adjuvanten Therapien (RT, CHT, ET) auf die abhängigen Variablen. Auf Basis klinischer Erfahrungswerte aus der Arbeit im Brustzentrum der Charité sowie der einleitend dargestellten Literaturrecherche erfolgte die Auswahl relevanter unabhängiger Kovariablen. Diese umfassten die Operation der Axilla (SLNB oder ALND inklusive axillärer Stichprobe), den postoperativen Lymphknotenstatus (pN0 oder  $\geq$ pN1) sowie die Angaben, ob es sich um eine Erst- oder Zweiterkrankung eines Mammakarzinoms oder DCIS handelte und ob nach der primären Brustoperation eine invasivere Folgeoperation im Sinne eines Gruppenwechsels (*vgl. Abbildung 4, S. 50*) erfolgt war. Als weitere unabhängige Kovariablen wurden das Alter (zum Zeitpunkt der Brustoperation), der BMI und das Bestehen einer Partnerschaft (zum Zeitpunkt der Aufnahmebefragung) einbezogen.

### **2.4. Messinstrumente**

In der vorliegenden Arbeit wurden einzelne Skalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 [167], EORTC QLQ-BR23 [58,167] und BREAST-Q [171] analysiert. Diese sind in Tabelle 2 (S. 52) abgebildet. Nähere Informationen zu Entwicklung, psychometrischer Testung, Aufbau und Inhalt der verwendeten Messinstrumente wurden bereits in der Einleitung angeführt (*vgl. 1.5. Mammakarzinom-spezifische Patient-Reported Outcome Measures, S. 36 – 39*).

*Tabelle 2: Messinstrumente der vorliegenden Patient-Reported-Outcome-Analyse*

<b>Patient-Reported Outcome Measure</b>	<b>Analysierte Skalen</b>
EORTC QLQ-C30 [167]	Körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerz
EORTC QLQ-BR23 [58,167]	Armsymptome, Brustsymptome, Körperbild
BREAST-Q [171]	Zufriedenheit mit der Brust

EORTC QLQ = European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, C30 = core 30 (Kernfragebogen), BR23 = breast 23 (brustkrebspezifisches Modul)

In Anhang III bis V sind die versandten Fragebogen abgebildet. Die EORTC QLQ-BR23-Skalen „Körperbild“ (Fragen 39 – 42, *vgl. Anhang IV, S. 164*) und „Brustsymptome“ (Fragen 50 – 53, *vgl. Anhang IV, S. 165*) umfassten je vier Fragen und die Skala „Armsymptome“ drei Fragen (Fragen 47 – 49, *vgl. Anhang IV, S. 165*). Die EORTC QLQ-C30-Skala „körperliche Funktionsfähigkeit“ umfasste fünf Fragen (Fragen 1 – 5, *vgl. Anhang III, S. 162*), die Skala „Schmerz“ zwei Fragen (Fragen 9 + 19, *vgl. Anhang III, S. 162 – 163*). Die BREAST-Q-Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ umfasste je nach operationsspezifischem Modul vier bis fünfzehn Fragen (*vgl. Anhang V, S. 166*). Die Scores wurden gemäß dem Scoring-Manual der EORTC [184] und dem BREAST-Q-Benutzerhandbuch („USER’S GUIDE“) [185,186] ermittelt und mit fehlenden Werten entsprechend den Vorgaben umgegangen. Für die Rohwerte der EORTC QLQ-C30- und QLQ-BR23-Skalen erfolgte entsprechend dem Scoring-Manual [184] eine lineare Transformation in einen „S-Score“ zwischen 0 und 100. Der (Roh-)Summenscore der BREAST-Q-Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ wurde gemäß den dazugehörigen Umwandlungstabellen [185,186] in den entsprechenden Rasch-Score von 0 bis 100 transformiert. Der Versand des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 erfolgte an alle Patientinnen zu den vordefinierten Zeitpunkten (*vgl. Abbildung 3, S. 47*). Der Versand des BREAST-Q erfolgte lediglich 12 und 24 Monate postoperativ sowie an Patientinnen, die eine BEOP erhielten, zusätzlich zwei Wochen postoperativ. An Patientinnen, die zuletzt eine CHT erhielten, wurde der BREAST-Q nicht versandt, sodass diese nur den EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 empfangen (*vgl. Abbildung 3, S. 47*).

Für die Interpretation der EORTC QLQ-C30- und QLQ-BR23-Scores hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz orientierte sich die vorliegende Arbeit an den häufig verwendeten Richtwerten von Osoba et al.: Eine Änderung der Scores um 5 bis 10 Punkte wurde als eine milde Verschlechterung oder Verbesserung, eine Änderung um 10 bis 20 Punkte

als eine moderate und eine Änderung um über 20 Punkte als eine sehr große Veränderung gewertet [187]. Für die Interpretation der brustkrebsspezifischen BREAST-Q-Module existierten bisher keine Richtwerte zur kleinsten klinisch relevanten Änderung der Scores („Minimal Important Difference“, MID). Die vorliegende Arbeit orientierte sich daher an Richtwerten von Cano et al., die für die Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ des augmentationsspezifischen BREAST-Q-Moduls eine MID von 8 Punkten ermittelten (auf Basis einer halben Standardabweichung (standard deviation, SD)) [188].

## **2.5. Statistische Analyse**

Die deskriptiven statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 26 für Microsoft Windows [189]. Nach Definition der Skalenniveaus aller Variablen wurden die metrischen Variablen mittels Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung innerhalb der drei Auswertungsgruppen (BEOP, MA, MSR) getestet. Die Patientinnencharakteristika der drei Auswertungsgruppen wurden je nach Variableneigenschaften mittels geeigneter Tests auf signifikante Gruppenunterschiede getestet: Es wurde für metrische, normalverteilte Variablen die Varianzanalyse (analysis of variances, ANOVA) durchgeführt, für metrische, nicht normalverteilte Variablen der Kruskal-Wallis-Test und für kategoriale Variablen der Chi<sup>2</sup>-Test bzw. bei einer erwarteten Häufigkeit unter fünf für über 20 % der Zellen der Exakte Test nach Fisher. Wenn der jeweilige Globaltest statistisch signifikante Gruppenunterschiede detektierte, erfolgte im Anschluss ein Post-hoc-Test zur genaueren Differenzierung, welche Gruppen sich jeweils unterschieden. Dabei wurde der ANOVA bei Varianzgleichheit der Tukey-Test als Post-hoc-Test angeschlossen, bei keiner Varianzgleichheit der Games-Howell-Test. Bei Signifikanz des Kruskal-Wallis-Tests folgte der Dunn-Test. Dem Chi<sup>2</sup>-Test wurde der z-Test für Spaltenanteile als Post-hoc-Test angeschlossen. Bei Signifikanz des Exakten Tests nach Fisher wurde im Anschluss ein paarweiser Vergleich mittels Exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Die Darstellung der Patientinnencharakteristika der drei Auswertungsgruppen erfolgte für kategoriale Variablen mittels absoluter und relativer Häufigkeiten und für metrische Variablen jeweils passend zur Verteilung der Daten mit Mittelwert und SD (normalverteilt) bzw. mit Median und Angabe der 25%- und 75%-Quartile (nicht normalverteilt). Da nicht für alle Patientinnen der Stichprobe alle Daten vorlagen, wurde für jede berechnete Variable jeweils die gültige Anzahl „n“ angegeben. Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden

die PRO-Scores der drei Operationsgruppen zu allen Befragungszeitpunkten in Boxplots dargestellt. Ergänzend wurden der Median und die 25%- und 75%-Quartile der Scores sowie die Anzahl vorliegender Befragungen je Zeitpunkt abgebildet. Die Rücklaufzeiten wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Test bzw. Exaktem Test nach Fisher und entsprechender Post-hoc-Tests (s. o.) auf Gruppenunterschiede getestet. Bei Patientinnen, die nach der primären Brustoperation Folgeoperationen erhielten, die nicht mehr der zugeordneten Operationsgruppe entsprachen, wurden in der deskriptiven Analyse nur die Scores bis zum Zeitpunkt des Gruppenwechsels betrachtet (vgl. *Abbildung 4*, S. 50). Für diese Patientinnen ergab sich demnach in der deskriptiven Analyse ein verkürzter Beobachtungszeitraum, sodass eventuell erfolgte zusätzliche Brust- oder Axillaoperationen sowie adjuvante Therapien nur bis zum Zeitpunkt des Gruppenwechsels betrachtet wurden.

Der Effekt einer BEOP, MA und MSR sowie der (neo-)adjuvanten Therapien CHT, RT und ET auf die Scores „Körperbild“, „Armsymptome“, „Brustsymptome“, „Schmerz“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“ im Zeitverlauf wurde mithilfe eines gemischten linearen Regressionsmodells untersucht. Die Berechnung des gemischten Modells erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit dem Statistikprogramm R [190]. Es handelte sich um ein „Random Intercept und Random Slope“-Modell, welches sowohl mittlere Unterschiede in den Scores je nach Art der Therapie zum Zeitpunkt der Referenzoperation („Intercept“, Achsenabschnitt) als auch unterschiedliche Anstiege („Slope“, Steigung) der Scores über die Zeit je nach Therapie berücksichtigte. Zur Kontrolle potenzieller Störfaktoren („Confounder“) und zur Adjustierung für weitere relevante Prädiktoren wurden neben den genannten Therapien ausgewählte klinische und soziodemografische Charakteristika als Kovariablen in die Analyse einbezogen. Diese wurden auf Grundlage klinischer Erfahrungen sowie der einleitend dargestellten Literaturrecherche ausgewählt, wenn eine Assoziation mit den untersuchten PRO-Scores vermutet bzw. bereits in Studien nachgewiesen wurde. Die untersuchten unabhängigen (Ko-)Variablen sind inklusive ihrer Definition in Tabelle 3 (S. 55) dargestellt.

*Tabelle 3: Unabhängige Variablen im gemischten linearen Regressionsmodell*

<b>Variablenname</b>	<b>Definition</b>
Zeitvariable („Zeit“)	wöchentliche Änderung des Scores „allein durch den Einfluss der Zeit“ (Die Zeitvariable gibt als ein theoretischer Wert die wöchentliche Änderung des Scores für eine theoretische Patientin an, die für die Variablen mit zeitlicher Interaktion jeweils die Referenzkategorie aufwies, d. h. keine Brust-/Axillaoperation / (neo-)adjuvanten Therapien. Die Addition der Zeitvariable und allen weiteren zutreffenden „Zeit“-Variablen ergibt die absolute wöchentliche Änderung des Scores bei Zutreffen der entsprechenden Variablen.)
<i>Zeitabhängige Variablen:</i>	
Brusterhaltende Operation	Patientinnen der Auswertungsgruppe „brusterhaltende Operation“
Alleinige Mastektomie	Patientinnen der Auswertungsgruppe „alleinige Mastektomie“
Mastektomie mit Sofortrekonstruktion	Patientinnen der Auswertungsgruppe „Mastektomie mit Sofortrekonstruktion“
Gruppenwechsel	Durchführung einer invasiveren Folgeoperation, die nicht der Art der Operation entsprach, nach der die Zuteilung zur Operationsgruppe erfolgte
Chemotherapie	Beginn einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie
Radiotherapie	Beginn einer adjuvanten Radiotherapie
Endokrine Therapie	Beginn einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie
Axilläre Lymphknotendisektion	Durchführung einer axillären Lymphknotenstichprobe und/oder einer axillären Lymphknotendisektion
Wächterlymphknotenbiopsie	Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie und keiner zusätzlichen axillären Lymphknotenstichprobe oder axillären Lymphknotendisektion
Zeit: Variable (z. B. Zeit: Chemotherapie)	„Interaktionseffekt“ der zeitabhängigen Variablen, der die wöchentliche Änderung des Scores ab dem Moment, an dem die jeweilige Variable das erste Mal auftrat, angibt (zzgl. zum Effekt der Zeitvariable)
<i>Zeitunabhängige Variablen:</i>	
Alter (zum Zeitpunkt der Brustoperation)	Alter der Patientin in Jahren zum Zeitpunkt der Referenzoperation, d. h. der Brustoperation, nach der die Gruppeneinteilung erfolgte
Body-Mass-Index	Body-Mass-Index der Patientin in ganzen Punkten zum Zeitpunkt der Erhebung der Aufnahmebefragung
Partnerschaft	Bestehen einer Ehe / festen Partnerschaft zum Zeitpunkt der Erhebung der Aufnahmebefragung
Zweiterkrankung	Patientinnen, bei denen es sich zum Zeitpunkt der PRO-Erhebung bereits um eine Zweiterkrankung des Mammakarzinoms oder DCIS handelte
pN0	pathologische Untersuchung der Lymphknoten ( <u>N</u> oduli) ohne Tumornachweis, d. h. kein Lymphknotenbefall
pN+	pathologische Untersuchung der Lymphknoten ( <u>N</u> oduli) mit Tumornachweis, d. h. mit Lymphknotenbefall

Im gemischten Modell wurden die Operationsgruppen BEOP, MA und MSR als unabhängige Variablen betrachtet. Für jede Patientin traf jeweils eine der drei Variablen zu. Ein Gruppenwechsel als Konsequenz einer invasiveren Folgeoperation wurde als eine weitere unabhängige Variable einbezogen, änderte jedoch weder die Zuteilung der Patientinnen zu ihrer ursprünglichen Operationsgruppe noch die Länge des Beobachtungszeitraums, sodass alle vorliegenden Scores sowie Therapien der Patientinnen in die Analyse einbezogen wurden. Die Patientinnen standen im Rahmen der gewählten Modellierung ab dem Datum ihrer Operation (BEOP, MA, MSR, SLNB, ALND, invasive-re Folgeoperation) bzw. ab dem Startdatum der (neo-)adjuvanten Therapie (RT, CHT, ET) für den restlichen Beobachtungszeitraum unter dem Einfluss der jeweiligen Therapie ohne definierten Endpunkt. Im Rahmen des gemischten Modells wurden Schätzwerte („Estimates“) mit dazugehörigem Standardfehler (standard error, SE) und 95%-Konfidenzintervall (KI) für den Einfluss der ausgewählten unabhängigen Variablen auf die einzelnen PRO-Scores bestimmt. In Abbildung 5 (S. 57) ist veranschaulicht, wie die ermittelten Estimates zu interpretieren sind: Im gemischten Modell wurde zwischen Variablen mit und ohne Interaktion mit der Zeit unterschieden. Für die Variablen mit Interaktion zur Zeitvariable (operative und (neo-)adjuvante Therapien, *vgl. Tabelle 3, S. 55*) liegen jeweils zwei Estimates vor: Zum einen der sogenannte „Haupteffekt“, der jeweils die Änderung des Scores zum Zeitpunkt „Null“, d. h. zum Zeitpunkt der Referenzoperation beschreibt, zum anderen der „Interaktionseffekt“, der die wöchentliche Änderung des Scores ab dem Moment, an dem die jeweilige Variable das erste Mal auftrat (zzgl. zum Effekt der Zeitvariable), angibt. Für die Variablen ohne Interaktion mit der Zeitvariable (Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall; *vgl. Tabelle 3, S. 55*) ist die Änderung des Scores bei Vorliegen der jeweiligen Variable bzw. pro höherem Lebensjahr oder BMI-Punkt unabhängig eines bestimmten Zeitpunkts dargestellt. Die „Zeitvariable“ (Effekt der Zeit) gibt als ein theoretischer Wert die wöchentliche Änderung des Scores für eine theoretische Patientin an, die für die Variablen mit zeitlicher Interaktion jeweils die Referenzkategorie aufweist, d. h. keine Brust- oder Axillaoperation und keine (neo-)adjuvanten Therapien. Sie entspricht damit dem theoretischen alleinigen Einfluss der Zeit ohne Therapien.

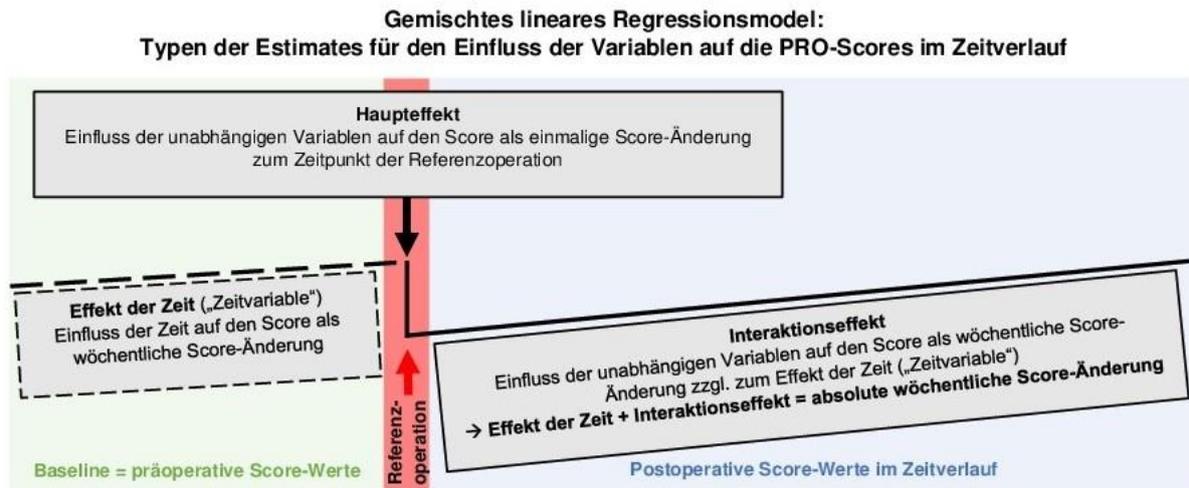


Abbildung 5: Interpretation der Estimates des gemischten linearen Regressionsmodells (modifiziert nach Afshar-Bakshloo et al. 2022 [183])

Estimate = Schätzwert, PRO = Patient-Reported Outcome, Referenzoperation = Operation, nach der die Gruppenzuteilung erfolgte

Die Größe  $R^2$  (inklusive 95%-KI) wurde ermittelt, um darzustellen, wie groß der Anteil der Unterschiede zwischen den PRO-Scores der Patientinnen ist, der durch das Modell erklärt werden kann. Für jede unabhängige Variable gibt ein partielles  $R^2$  (inklusive 95%-KI) an, wie relevant dabei jeweils der Einfluss der einzelnen Variablen auf den PRO-Score war.

Zur Veranschaulichung des gemischten Modells wurde der aus den verschiedenen ermittelten Estimates resultierende geschätzte Verlauf der PRO-Scores je einer „Normpatientin“ nach BEOP, MA und MSR über die Zeit grafisch dargestellt. Es handelte sich um drei fiktive Beispielpatientinnen, welche in ihren Eigenschaften, d. h. zutreffenden (Ko-)Variablen den jeweils „durchschnittlichen“ Patientinnen der Gruppen BEOP, MA und MSR gemäß der deskriptiven Stichprobenbeschreibung entsprachen. Der BREAST-Q-Score „Zufriedenheit mit der Brust“ eignete sich aufgrund einer geringen Anzahl vorliegender Beobachtungen pro Patientin nicht für eine weitergehende Analyse mit einem gemischten linearen Regressionsmodell und wurde daher ausschließlich deskriptiv dargestellt.

Die p-Werte der Arbeit sind als explorativ zu betrachten. Zur Interpretation der Ergebnisse wurde als Grenzwert 0,05 gewählt. Aufgrund des explorativen Charakters der Arbeit erfolgte keine Anpassung für multiples Testen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Stichprobenbeschreibung

#### 3.1.1. Auswertungsgruppen nach Art der operativen Therapie der Brust

Für die Auswertung wurden die Patientinnen der Gesamtstichprobe (n=325) gemäß ihrer zuerst durchgeführten Brustoperation in die Gruppen BEOP (212/325; 65,2 %), MA (27/325; 8,3 %) und MSR (86/325; 26,5 %) unterteilt [182,183]. In Einzelfällen (13/325; 4,0 %), in denen Patientinnen vor Beantwortung des ersten Follow-ups eine invasivere Folgeoperation erhielten, wurden diese der Gruppe der invasiveren Operationsmethode zugeordnet (vgl. *Abbildung 4*, S. 50). Die Tabelle 4 (S. 59) zeigt im Vergleich der drei Operationsgruppen die Häufigkeitsverteilung für die postoperative R-Klassifikation (R0 vs. R1) sowie Reoperationen (invasivere, d. h. Gruppenwechsel mit Beendigung des individuellen Beobachtungszeitraums der Patientinnen in der deskriptiven Analyse, und nicht invasivere, d. h. keinem Gruppenwechsel entsprechend; vgl. *Abbildung 4*, S. 50). Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Brustoperation, die zur Gruppeneinteilung der Patientinnen führte. Die Operationsgruppen unterschieden sich signifikant bezüglich der R-Klassifikation ( $p \approx 0,009$ ) und der Häufigkeit nicht invasiverer Reoperationen ( $p \approx 0,022$ ): In der Gruppe nach MA, der invasivsten Operationsmethode, wurden alle Patientinnen (27/27) im Gesunden (R0) reseziert, während in der Gruppe nach einer MSR bei rund 15 % (12/81) und in der Gruppe nach einer BEOP bei annähernd 25 % (48/209) der Patientinnen mikroskopisch ein verbliebender Residualtumor (R1) nachgewiesen wurde. Patientinnen nach einer MSR hatten signifikant häufiger mindestens eine Reoperation (33/86; 38,4 %) als Patientinnen nach MA (3/27; 11,1 %). Nach BEOP hatten annähernd 30 % (61/212) der Patientinnen mindestens eine Reoperation, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu den anderen zwei Operationsgruppen zeigte. In allen Operationsgruppen war ein ähnlich niedriger Anteil von unter 10 % (15/212, 0/27, 4/86) von einem Gruppenwechsel betroffen ( $p \approx 0,289$ ). Patientinnen nach einer MA konnten per Definition keine invasivere Folgeoperation erhalten, die zu einem Gruppenwechsel hätte führen können (vgl. *Abbildung 4*, S. 50). Bei allen 13/13 Patientinnen, deren Gruppeneinteilung nach einer Folgeoperation erfolgte (s. o.), hatte diese zu einer Resektion im Gesunden (R0) geführt, während nach der ersten Brustoperation bei 12/13 Patientinnen (92,3 %) noch ein Residualtumor (R1) nachgewiesen worden war.

Tabelle 4: R-Klassifikation, nicht invasive Reoperationen und Gruppenwechsel

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>R-Klassifikation n (%)</b>	a	b	a	≈0,009
R0 (kein Residualtumor)	161 (77,0%)	27 (100%)	69 (85,2%)	
R1 (mikroskopischer Residualtumor)	48 (23,0%)	0 (0,0%)	12 (14,8%)	
Gültige Anzahl**	209 (100%)	27 (100%)	81 (100%)	
<b>Reoperationen n (%)</b>	a, b	b	a	≈0,022
Nein	151 (71,2%)	24 (88,9%)	53 (61,6%)	
Ja	61 (28,8%)	3 (11,1%)	33 (38,4%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	
<b>Gruppenwechsel n (%)</b>				≈0,289
Nein	197 (92,9%)	27 (100%)	82 (95,3%)	
Ja	15 (7,1%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion, R = Residualtumor

\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der z-Test für Spaltenanteile. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterschieden, sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.2. Rücklauf und Akzeptanz der Patient-Reported-Outcome-Erhebung

In den Tabellen 5 (S. 60) und 6 (S. 61) sind die Rücklaufquoten für die in dieser Arbeit untersuchten Skalen des EORTC QLQ-BR23, QLQ-C30 und BREAST-Q zu den jeweiligen Befragungszeitpunkten im Vergleich der Operationsgruppen aufgeführt. Die Rücklaufquoten fielen in den drei Gruppen ähnlich aus. In der Gruppe nach BEOP lagen zwei Wochen nach der Operation erwartungsgemäß signifikant mehr beantwortete Befragungen vor als in den anderen zwei Operationsgruppen (ca. 50 % vs. jeweils <20 %; jeweils  $p < 0,001$ ). Dies ist mit dem unterschiedlichen Follow-up-Schema zu erklären, welches auch die gruppenübergreifend geringeren Rücklaufquoten des BREAST-Q begründet (vgl. *Abbildung 3*, S. 47). Dass der Rücklauf des EORTC QLQ-BR23 etwas geringer ausfiel als der des QLQ-C30, lässt sich dadurch erklären, dass in Einzelfällen aufgrund einer technischen Problematik die Übermittlung bzw. Beantwortung des QLQ-BR23 nicht regelhaft zusammen mit dem QLQ-C30 erfolgte.

Tabelle 5: Rücklauf des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b><u>EORTC QLQ-C30</u></b>				
<b>Zeitpunkt n (%)</b>				
Baseline (präoperativ)	138 (65,1%)	18 (66,7%)	61 (70,9%)	≈0,625
2 Wochen postop	112 <sub>a</sub> (52,8%)	4 <sub>b</sub> (14,8%)	16 <sub>b</sub> (18,6%)	<0,001
6 Wochen postop	138 (65,1%)	18 (66,7%)	52 (60,5%)	≈0,719
3 Monate postop	131 (61,8%)	18 (66,7%)	60 (69,8%)	≈0,413
6 Monate postop	142 (67,0%)	22 (81,5%)	65 (75,6%)	≈0,143
9 Monate postop	122 (57,5%)	18 (66,7%)	46 (53,5%)	≈0,476
12 Monate postop	105 (49,5%)	15 (55,6%)	49 (57,0%)	≈0,470
15 Monate postop	16 (7,5%)	0 (0,0%)	3 (3,5%)	≈0,160
18 Monate postop	69 <sub>a</sub> (32,5%)	7 <sub>a, b</sub> (25,9%)	40 <sub>b</sub> (46,5%)	≈0,040
21 Monate postop	6 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	≈0,298 <sup>F</sup>
24 Monate postop	54 (25,5%)	5 (18,5%)	22 (25,6%)	≈0,724
>24 Monate postop	14 (6,6%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)	≈0,428 <sup>F</sup>
<b><u>EORTC QLQ-BR23</u></b>				
<b>Zeitpunkt n (%)</b>				
Baseline (präoperativ)	134 (63,2%)	18 (66,7%)	61 (70,9%)	≈0,552
2 Wochen postop	112 <sub>a</sub> (52,8%)	4 <sub>b</sub> (14,8%)	16 <sub>b</sub> (18,6%)	<0,001
6 Wochen postop	138 (65,1%)	17 (63,0%)	51 (59,3%)	≈0,334
3 Monate postop	131 (61,8%)	18 (66,7%)	60 (69,8%)	≈0,496
6 Monate postop	137 (64,6%)	21 (77,8%)	63 (73,3%)	≈0,247
9 Monate postop	122 (57,5%)	18 (66,7%)	45 (52,3%)	≈0,505
12 Monate postop	105 (49,5%)	15 (55,6%)	49 (57,0%)	≈0,570
15 Monate postop	16 (7,5%)	0 (0,0%)	3 (3,5%)	≈0,122 <sup>F</sup>
18 Monate postop	69 (32,5%)	7 (25,9%)	40 (46,5%)	≈0,073
21 Monate postop	6 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	≈0,440 <sup>F</sup>
24 Monate postop	53 (25,0%)	5 (18,5%)	22 (25,6%)	≈0,784
>24 Monate postop	14 (6,6%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)	≈0,428 <sup>F</sup>

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion, postop = postoperativ

\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet. Ausnahmen sind gekennzeichnet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der z-Test für Spaltenanteile. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterschieden, sind durch gleiche tiefgestellte Buchstaben gekennzeichnet.

F Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet.

Tabelle 6: Rücklauf des BREAST-Q

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Zeitpunkt n (%)</b>				
Baseline (präoperativ)	143 (67,5%)	16 (59,3%)	48 (55,8%)	≈0,147
2 Wochen postop	80 <sup>a</sup> (37,7%)	0 <sup>b</sup> (0,0%)	0 <sup>b</sup> (0,0%)	<0,001
6 Wochen postop	6 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	≈0,298 <sup>F</sup>
3 Monate postop	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	≈1,000 <sup>F</sup>
6 Monate postop	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	≈0,348 <sup>F</sup>
9 Monate postop	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	≈1,000 <sup>F</sup>
12 Monate postop	91 (42,9%)	12 (44,4%)	43 (50,0%)	≈0,538
15 Monate postop	7 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	≈0,281 <sup>F</sup>
18 Monate postop	1 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	≈0,384 <sup>F</sup>
21 Monate postop	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	≈1,000 <sup>F</sup>
24 Monate postop	52 (24,5%)	5 (18,5%)	21 (24,4%)	≈0,784
>24 Monate postop	5 (2,4%)	0 (0,0%)	3 (3,5%)	≈0,848 <sup>F</sup>

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion, postop = postoperativ

\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet. Ausnahmen sind gekennzeichnet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der z-Test für Spaltenanteile. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterschieden, sind durch gleiche tiefgestellte Buchstaben gekennzeichnet.

F Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet.

Tabelle 7 (S. 62) enthält Angaben zur Akzeptanz der elektronischen PRO-Erhebung in den Operationsgruppen. Nach Ausfüllen der Aufnahmebefragung gab die Mehrheit (jeweils >80 %) der Patientinnen der drei Gruppen an, sie hätte das Ausfüllen des Fragebogens als eher leicht bzw. mühelos empfunden und dass sie das Ausfüllen eines Fragebogens in Papierformat nicht bevorzugen würde. Es bestanden bezüglich beider Fragen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (p≈0,263 bzw. p≈0,679).

Tabelle 7: Empfinden der elektronischen PRO-Erhebung durch die Patientinnen

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert</b>
<b>Wie leicht ist Ihnen das Ausfüllen des Fragebogens gefallen? n (%)</b>				≈0,263*
1 (müheless)	79 (40,1%)	13 (56,5%)	25 (32,5%)	
2	69 (35,0%)	3 (13,0%)	28 (36,4%)	
3	32 (16,2%)	5 (21,7%)	15 (19,5%)	
4	12 (6,1%)	2 (8,7%)	8 (10,4%)	
5	2 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
6 (große Schwierigkeiten)	3 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Gültige Anzahl**	197 (100%)	23 (100%)	77 (100%)	
<b>Würden Sie ein Ausfüllen des Fragebogens in Papierform bevorzugen? n (%)</b>				≈0,679***
Nein	160 (81,2%)	19 (82,6%)	66 (85,7%)	
Ja	37 (18,8%)	4 (17,4%)	11 (14,3%)	
Gültige Anzahl**	197 (100%)	23 (100%)	77 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Kruskal-Wallis-Test auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

\*\*\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet.

### 3.1.3. Soziodemografische Charakteristika

#### 3.1.3.1. Alter

In Tabelle 8 (S. 63) ist das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Brustoperation im Vergleich der drei Operationsgruppen abgebildet. Die MSR-Patientinnen waren mit durchschnittlich 47 Jahren (SD 11) signifikant jünger ( $p < 0,001$ ) als Patientinnen nach BEOP mit 55 Jahren (SD 11) und MA mit 65 Jahren (SD 12) bzw. die MA-Patientinnen signifikant älter als Patientinnen der anderen Operationsgruppen ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 8: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Brustoperation

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Alter in Jahren n (%)</b>	a	b	c	<0,001
Mittelwert	54,90	65,19	47,05	
Standardabweichung	11,09	12,01	10,90	
≤30	3 (1,4%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)	
31 – 40	18 (8,5%)	0 (0,0%)	19 (22,1%)	
41 – 50	59 (27,8%)	4 (14,8%)	35 (40,7%)	
51 – 60	66 (31,1%)	3 (11,1%)	18 (20,9%)	
61 – 70	47 (22,2%)	9 (33,3%)	7 (8,1%)	
71 – 80	19 (9,0%)	10 (37,0%)	3 (3,5%)	
>80	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Einfaktorieller ANOVA auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der Tukey-Test. Durch ungleiche Buchstaben ist gekennzeichnet, dass sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau alle Operationsgruppen signifikant voneinander unterscheiden.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.3.2. Schulabschluss

In Tabelle 9 ist der höchste erreichte Schulabschluss im Gruppenvergleich abgebildet.

Tabelle 9: Schulabschluss

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Schulabschluss n (%)</b>				≈0,624
<b>Kein</b> (kein Abschluss / Grundschulabschluss)	3 (1,5%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	
<b>Niedrig</b> (Sonder-/Haupt-/ Volksschulabschluss)	10 (5,1%)	1 (4,3%)	3 (3,8%)	
<b>Mittel</b> (Realschulabschluss / Mittlere Reife / Polytechnische Fachschule)	45 (23,0%)	6 (26,1%)	15 (19,0%)	
<b>Hoch</b> (Fachabitur/Abitur/(Fach-) Hochschulabschluss)	138 (70,4%)	15 (65,2%)	61 (77,2%)	
Gültige Anzahl**	196 (100%)	23 (100%)	79 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

Es zeigte sich eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der Arten des Schulabschlusses ( $p \approx 0,624$ ), wobei der Großteil der Patientinnen (>65 %) über einen hohen Schulabschluss verfügte, während ungefähr ein Viertel einen mittleren Schulabschluss aufwies. Die restlichen Patientinnen gaben einen niedrigeren Bildungsgrad an (<10 %).

### 3.1.3.3. Partnerschaft

In Tabelle 10 sind Angaben zur Partnerschaft abgebildet. Die drei Operationsgruppen zeigten diesbezüglich eine ähnliche Häufigkeitsverteilung ( $p \approx 0,731$ ), wobei jeweils rund drei Viertel der Patientinnen sich in einer Partnerschaft (verheiratet oder Lebensgemeinschaft) befanden. Die restlichen Patientinnen waren alleinstehend (ca. 10 – 13 %), lebten geschieden oder getrennt (ca. 5 – 8 %) oder waren bereits verwitwet (ca. 1 – 10 %).

Tabelle 10: Partnerschaft

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Partnerschaft n (%)</b>				$\approx 0,731$
Keine Beziehung	23 (13,1%)	2 (9,5%)	9 (12,9%)	
Verheiratet/ Lebensgemeinschaft	131 (74,4%)	16 (76,2%)	56 (80,0%)	
Geschieden/Getrennt	14 (8,0%)	1 (4,8%)	4 (5,7%)	
Verwitwet	8 (4,5%)	2 (9,5%)	1 (1,4%)	
Gültige Anzahl**	176 (100%)	21 (100%)	70 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.4. Klinische Charakteristika

#### 3.1.4.1. Menopausenstatus

Tabelle 11 (S. 65) zeigt den Menopausenstatus der Patientinnen zum Zeitpunkt der Aufnahmebefragung. Die Operationsgruppen unterschieden sich statistisch signifikant ( $p \approx 0,001$ ) in Hinblick auf den Menopausenstatus: Zum Zeitpunkt der Aufnahmebefragung waren annähernd 74 % (17/23) der MA-Patientinnen bereits postmenopausal, in der BEOP-Gruppe waren es rund 59 % (118/199), in der MSR-Gruppe hingegen nur 38 % (30/79).

Tabelle 11: Menopausenstatus

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Menopausenstatus n (%)</b>	a	a	b	≈0,001
Postmenopausal	118 (59,3%)	17 (73,9%)	30 (38,0%)	
Prämenopausal	81 (40,7%)	6 (26,1%)	49 (62,0%)	
Gültige Anzahl**	199 (100%)	23 (100%)	79 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der z-Test für Spaltenanteile. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterschieden, sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.4.2. Body-Mass-Index

Die Patientinnen der drei Operationsgruppen wiesen einen ähnlichen BMI mit einem Median zwischen 23 und 25 kg/m<sup>2</sup> auf (25%-Quartil 21 – 22; 75%-Quartil 26 – 28; p≈0,118). In Tabelle 12 sind der mediane BMI, das 25. und 75. Quartil sowie die Häufigkeitsverteilung der BMI-Kategorien Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas im Vergleich der Operationsgruppen dargestellt.

Tabelle 12: Body-Mass-Index

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>				≈0,118
Median	24,24	25,47	22,86	
25%-Quartil; 75%-Quartil	(21,22; 27,14)	(21,64; 27,78)	(20,66; 25,91)	
<18,5 (Untergewicht)	6 (3,0%)	1 (4,3%)	3 (3,8%)	
18,5 – 24,9 (Normalgewicht)	113 (56,8%)	10 (43,5%)	51 (64,6%)	
25 – 29,9 (Übergewicht)	58 (29,1%)	10 (43,5%)	16 (20,3%)	
≥30 (Adipositas)	22 (11,1%)	2 (8,7%)	9 (11,4%)	
Gültige Anzahl**	199 (100%)	23 (100%)	79 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Kruskal-Wallis-Test auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.4.3. Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme

In Tabelle 13 (S. 66) sind die Häufigkeit von Komorbiditäten und einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme dargestellt. In allen Operationsgruppen gab jeweils ca. die

Hälfte der Patientinnen (47 – 57 %; 93/199, 13/23, 41/79) Komorbiditäten neben dem Mammakarzinom an. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ( $p \approx 0,551$ ). Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme berichtete je ca. die Hälfte der Patientinnen mit BEOP (105/199; 52,8 %) und MSR (43/79; 54,4 %), während in der MA-Gruppe mehr als zwei Drittel (16/23; 69,6 %) eine Medikamenteneinnahme berichteten. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p \approx 0,309$ ).

*Tabelle 13: Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme*

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Komorbiditäten n (%)</b>				$\approx 0,551$
Nein	106 (53,3%)	10 (43,5%)	38 (48,1%)	
Ja	93 (46,7%)	13 (56,5%)	41 (51,9%)	
Gültige Anzahl**	199 (100%)	23 (100%)	79 (100%)	
<b>Medikamenteneinnahme n (%)</b>				$\approx 0,309$
Nein	94 (47,2%)	7 (30,4%)	36 (45,6%)	
Ja	105 (52,8%)	16 (69,6%)	43 (54,4%)	
Gültige Anzahl**	199 (100%)	23 (100%)	79 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

#### **3.1.4.4. Rauchen und Alkoholkonsum**

In Tabelle 14 (S. 67) ist das Verhalten der Patientinnen in Bezug auf das Rauchen und den Alkoholkonsum dargestellt. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für das Rauchverhalten ( $p \approx 0,237$ ) und den Alkoholkonsum ( $p \approx 0,916$ ). In allen Operationsgruppen gaben etwa drei Viertel (74 – 76 %; 151/199, 17/23, 59/79) der Patientinnen an, Nichtraucherinnen zu sein, während die restlichen Patientinnen aktive oder ehemalige Raucherinnen waren. Gruppenübergreifend gab der Großteil der Patientinnen (>80 %) einen gelegentlichen oder keinen Alkoholkonsum an. Die restlichen Patientinnen berichteten einen wöchentlichen (9 – 14 %) oder täglichen (1 – 4 %) Alkoholkonsum.

Tabelle 14: Rauchen und Alkoholkonsum

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Rauchen n (%)</b>				≈0,237
Nichtraucherin	151 (75,9%)	17 (73,9%)	59 (74,7%)	
Aktive Raucherin	30 (15,1%)	2 (8,7%)	7 (8,9%)	
Ehemalige Raucherin	18 (9,0%)	4 (17,4%)	13 (16,5%)	
Gültige Anzahl**	199 (100%)	23 (100%)	79 (100%)	
<b>Alkoholkonsum n (%)</b>				≈0,916
Kein	52 (26,1%)	6 (26,1%)	21 (26,6%)	
Gelegentlich	112 (56,3%)	14 (60,9%)	48 (60,8%)	
Wöchentlich	27 (13,6%)	2 (8,7%)	9 (11,4%)	
Täglich	8 (4,0%)	1 (4,3%)	1 (1,3%)	
Gültige Anzahl**	199 (100%)	23 (100%)	79 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.4.5. Tumoreigenschaften

In Tabelle 15 (S. 68 – 69) sind Diagnose (Mammakarzinom vs. DCIS), histologischer Subtyp, Tumorgrading sowie Hormonrezeptor- und HER2-Status dargestellt. Die Tumoren der Operationsgruppen ähnelten sich in ihren Eigenschaften mit Ausnahme statistisch signifikanter Unterschiede im ER-Status ( $p \approx 0,002$ ). Die Tumoren in den Gruppen BEOP (166/201; 82,6 %) und MA (19/23; 82,6 %) waren mit über 80 % häufiger ER-positiv als Tumoren in der MSR-Gruppe (51/80; 63,7 %). Gruppenübergreifend waren 58 bis 70 % der Tumoren PR-positiv (140/201, 14/23, 46/80) und jeweils über 80 % HER2-negativ (157/180, 19/23, 61/75). In allen Gruppen wurde bei etwa 90 % (187/212, 25/27, 78/86) der Patientinnen die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms und bei den anderen 10 % die Diagnose eines DCIS gestellt. Das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (invasive carcinoma of no special type, NST) machte in jeder Gruppe mindestens zwei Drittel (67 – 78 %; 142/210, 18/27, 66/85) der Tumoren aus. In der MSR-Gruppe lag ein größerer Anteil an invasiven G3-Tumoren vor (31/81; 38,3 %) als in den Gruppen BEOP (38/199; 19,1 %) und MA (4/23; 17,4 %), dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p \approx 0,130$ ). In allen drei Gruppen machten die invasiven G2-Tumoren den größten Anteil aus (43 – 70 %, 111/199, 16/23, 35/81).

Tabelle 15: Tumorhistologie

<i>Alle Angaben beziehen sich jeweils auf die invasivste Tumorkomponente der Patientinnen.</i>	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Diagnose n (%)</b>				≈0,690
Mammakarzinom	187 (88,2%)	25 (92,6%)	78 (90,7%)	
DCIS	25 (11,8%)	2 (7,4%)	8 (9,3%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	
<b>Histologischer Typ n (%)</b>				≈0,633 <sup>F</sup>
DCIS	23 (11,0%)	2 (7,4%)	8 (9,4%)	
Invasiv Duktal (NST)	142 (67,6%)	18 (66,7%)	66 (77,6%)	
Invasiv Lobulär (ILC)	28 (13,3%)	4 (14,8%)	7 (8,2%)	
Andere	17 (8,1%)	3 (11,1%)	4 (4,7%)	
Gültige Anzahl**	210 (100%)	27 (100%)	85 (100%)	
<b>Tumorgrading n (%)</b>				≈0,130 <sup>F</sup>
Mammakarzinom G1	26 (13,1%)	1 (4,3%)	8 (9,9%)	
Mammakarzinom G2	111 (55,8%)	16 (69,6%)	35 (43,2%)	
Mammakarzinom G3	38 (19,1%)	4 (17,4%)	31 (38,3%)	
DCIS niedrig/G1	4 (2,0%)	0 (0,0%)	2 (2,5%)	
DCIS mäßig/G2	9 (4,5%)	1 (4,3%)	2 (2,5%)	
DCIS hoch/G3	11 (5,5%)	1 (4,3%)	3 (3,7%)	
Gültige Anzahl**	199 (100%)	23 (100%)	81 (100%)	
<b>Estrogenrezeptor n (%)</b>	a	a, b	b	≈0,002
Positiv (≥5%)	166 (82,6%)	19 (82,6%)	51 (63,7%)	
Negativ (<5%)	35 (17,4%)	4 (17,4%)	29 (36,3%)	
Gültige Anzahl**	201 (100%)	23 (100%)	80 (100%)	
<b>Progesteronrezeptor n (%)</b>				≈0,134
Positiv (≥5%)	140 (69,7%)	14 (60,9%)	46 (57,5%)	
Negativ (<5%)	61 (30,3%)	9 (39,1%)	34 (42,5%)	
Gültige Anzahl**	201 (100%)	23 (100%)	80 (100%)	
<b>HER2*** n (%)</b>				≈0,152 <sup>F</sup>
Positiv	21 (11,7%)	2 (8,7%)	12 (16,0%)	
Negativ	157 (87,2%)	19 (82,6%)	61 (81,3%)	
Mehrdeutig	2 (1,1%)	2 (8,7%)	2 (2,7%)	
Gültige Anzahl**	180 (100%)	23 (100%)	75 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion, DCIS = duktales Carcinoma in situ, NST = invasive carcinoma of no special type, ILC = invasive lobular carcinoma, HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2  
 \* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet. Ausnahmen sind gekennzeichnet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der z-Test für Spaltenanteile. Operationsgruppen,

die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterscheiden, sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet.

F Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

\*\*\* HER2 wurde wie folgt klassifiziert: negativ = immunhistochemisch 1+ oder keine Amplifikation in der in-situ-Hybridisierung, mehrdeutig = immunhistochemisch 2+, positiv = immunhistochemisch 3+ oder Amplifikation in der in-situ-Hybridisierung

Tabelle 16 (S. 70) bildet die Tumoreigenschaften Lateralität (monolateral vs. bilateral), Erst- oder Zweiterkrankung, Tumorgröße (pT) und Lymphknotenbefall (pN) ab. Es bestanden signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) für den Anteil der Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Operation an einem Primärtumor litten (Ersterkrankung) und dem Anteil der Patientinnen, für die es sich um eine ipsi- oder kontralaterale Neuerkrankung oder ein Lokalrezidiv handelte (Zweiterkrankung). In der BEOP-Gruppe lag der Anteil der Zweiterkrankungen unter 10 % (18/212), während dieser in der MSR-Gruppe über 15 % (15/86) und in der MA-Gruppe über 40 % (11/27) ausmachte. Weiterhin unterschieden sich die Operationsgruppen signifikant ( $p \approx 0,012$ ) bezüglich des Lymphknotenbefalls (pN), wobei über 70 % der Patientinnen mit BEOP (155/212; 73,1 %) und über 60 % der Patientinnen mit MSR (53/84; 63,1 %), aber nur weniger als die Hälfte der MA-Patientinnen (12/27; 44,4 %) keinen Lymphknotenbefall aufwiesen (pN0). Für die Tumorgröße (pT) konnte der Exakte Test nach Fisher zur Testung auf Gruppenunterschiede nicht durchgeführt werden, da die Komplexität der Berechnung die Kapazität üblicher Arbeitsspeicher überstieg, sodass ersatzweise der Chi<sup>2</sup>-Test herangezogen wurde. Dieser ergab signifikante Unterschiede zwischen den Operationsgruppen ( $p < 0,001$ ): Der Anteil der weiter fortgeschrittenen pT2- und pT3-Tumoren war in der MA-Gruppe mit über 60 % (17/27) am größten. In den Gruppen BEOP und MSR hingegen machten pT2- und pT3-Tumoren nur rund ein Viertel (59/212 bzw. 20/84) aller Tumoren aus. Der Anteil kleinerer pT1-Tumoren war in den Gruppen BEOP und MSR entsprechend höher (97/212; 45,8 % und 33/84; 39,3 %) als in der MA-Gruppe (4/27; 14,8 %). Für die Lateralität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Operationsgruppen ( $p \approx 0,067$ ), wobei der Großteil der Patientinnen bis zum Ende des individuellen Beobachtungszeitraums nur einseitig erkrankt war (>80 %).

Tabelle 16: Tumorausbreitung

Das pT und pN beziehen sich jeweils auf die invasivste Tumorkomponente der Patientinnen.	Brusterhaltende Operation (n=212)		Alleinige Mastektomie (n=27)		Mastektomie mit Sofortrekon (n=86)		p-Wert*
<b>Lateralität**</b> n (%)							≈0,067
Monolateral	199	(93,9%)	22	(81,5%)	80	(93,0%)	
Bilateral	13	(6,1%)	5	(18,5%)	6	(7,0%)	
Gültige Anzahl***	212	(100%)	27	(100%)	86	(100%)	
<b>Erst-/Zweiterkrankung</b> n (%)		a		b		c	<0,001
Ersterkrankung	194	(91,5%)	16	(59,3%)	71	(82,6%)	
Zweiterkrankung	18	(8,5%)	11	(40,7%)	15	(17,4%)	
Gültige Anzahl***	212	(100%)	27	(100%)	86	(100%)	
<b>Tumorgröße (pT<sub>I</sub>NM)</b> n (%)							<0,001
pTx	4 <sub>a</sub>	(1,9%)	1 <sub>a</sub>	(3,7%)	1 <sub>a</sub>	(1,2%)	
pT0/ypT0	25 <sub>a</sub>	(11,8%)	3 <sub>a, b</sub>	(11,1%)	21 <sub>b</sub>	(25,0%)	
pTis/ypTis	26 <sub>a</sub>	(12,3%)	2 <sub>a</sub>	(7,4%)	9 <sub>a</sub>	(10,7%)	
pTis Paget	1 <sub>a</sub>	(0,5%)	0 <sub>a</sub>	(0,0%)	0 <sub>a</sub>	(0,0%)	
pT1/ypT1	97 <sub>a</sub>	(45,8%)	4 <sub>b</sub>	(14,8%)	33 <sub>a</sub>	(39,3%)	
pT2/ypT2	50 <sub>a, b</sub>	(23,6%)	10 <sub>b</sub>	(37,0%)	15 <sub>a</sub>	(17,9%)	
pT3/ypT3	9 <sub>a</sub>	(4,2%)	7 <sub>b</sub>	(25,9%)	5 <sub>a</sub>	(6,0%)	
Gültige Anzahl***	212	(100%)	27	(100%)	84	(100%)	
<b>Lymphknoten (pTNM)</b> n (%)		a		b		a, b	≈0,012 <sup>F</sup>
pNx/ypNx	22	(10,4%)	4	(14,8%)	10	(11,9%)	
pN0/ypN0	155	(73,1%)	12	(44,4%)	53	(63,1%)	
pN1/ypN1	27	(12,7%)	5	(18,5%)	17	(20,2%)	
pN2/ypN2	6	(2,8%)	4	(14,8%)	3	(3,6%)	
pN3/ypN3	2	(0,9%)	2	(7,4%)	1	(1,2%)	
Gültige Anzahl***	212	(100%)	27	(100%)	84	(100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion, T = Tumor, N = Noduli, M = Metastasierung, pTNM = pathologische TNM-Klassifikation, ypTNM = pTNM nach neoadjuvanter Therapie

\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet. Ausnahmen sind gekennzeichnet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der z-Test für Spaltenanteile. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterschieden, sind durch gleiche (tiefgestellte) Buchstaben gekennzeichnet.

<sup>F</sup> Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test ein paarweiser Vergleich mittels Exaktem Test nach Fisher. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterschieden, sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet.

\*\* Lateralität: monolateral = bis zum Ende des individuellen Beobachtungszeitraums nur eine Brust von Mamma-  
karzinom / duktalem Carcinoma in situ (DCIS) betroffen, bilateral = bis Ende des individuellen Beobachtungszeit-  
raums beide Brüste gleichzeitig oder zeitversetzt betroffen (inkl. Erstvorstellung mit kontralateraler Zweiterkrankung)

\*\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.4.6. Axilläre Operationen

Tabelle 17 zeigt im Vergleich der Operationsgruppen die Art der invasivsten axillären Operation, die die Patientinnen erhielten. In der MA-Gruppe erhielten die Patientinnen in knapp über der Hälfte der Fälle (14/27; 51,9 %) eine ALND und unterschieden sich damit signifikant ( $p < 0,001$ ) von den Patientinnen mit BEOP (24/212; 11,3 %) sowie den Patientinnen mit MSR (18/86; 20,9 %), von denen jeweils rund zwei Drittel (152/212; 71,7 % bzw. 55/86; 64,0 %) die weniger invasive SLNB erhielten.

*Tabelle 17: Art der invasivsten axillären Operation*

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Axilläre Operation n (%)</b>	a	b	a	<0,001
Keine	34 (16,0%)	4 (14,8%)	12 (14,0%)	
SLNB	152 (71,7%)	8 (29,6%)	55 (64,0%)	
Axilläre Stichprobe	2 (0,9%)	1 (3,7%)	1 (1,2%)	
ALND	24 (11,3%)	14 (51,9%)	18 (20,9%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion, SLNB = Wächterlymphknotenbiopsie, ALND = Axilläre Lymphknotendissektion

\* Es wurde mittels Exaktem Test nach Fisher auf signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede getestet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test ein paarweiser Vergleich mittels Exaktem Test nach Fisher. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterschieden, sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

### 3.1.4.7. (Neo-)Adjuvante Therapien

In Tabelle 18 (S. 72) sind die (neo-)adjuvanten Therapien dargestellt, die Patientinnen der Operationsgruppen BEOP, MA und MSR erhielten. Für die adjuvante RT wurden signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen allen drei Operationsgruppen beobachtet: Über 80 % (175/212) der Patientinnen nach einer BEOP erhielten eine adjuvante RT, die einen wesentlichen Bestandteil der BET des Mammakarzinoms darstellt. In der Gruppe nach MA erhielt rund die Hälfte (13/27) der Frauen eine adjuvante RT, nach MSR nur rund ein Viertel (20/86). Die Patientinnen der MSR-Gruppe erhielten jedoch signifikant häufiger (54/86; 62,8 %) eine CHT als Patientinnen der Gruppen BEOP (78/212; 36,8 %) oder MA (11/27; 40,7 %;  $p < 0,001$ ). Bezüglich des Einsatzes der zielgerichteten Therapie ( $p \approx 0,087$ ) und der ET ( $p \approx 0,853$ ) unterschieden sich die Operationsgruppen nicht signifikant. Je Gruppe erhielten 10 bis 20 % der

Patientinnen eine zielgerichtete Therapie, während eine ET bei jeweils rund 60 % erfolgte.

*Tabelle 18: (Neo-)Adjuvante Therapien*

	<b>Brusterhaltende Operation</b> (n=212)	<b>Alleinige Mastektomie</b> (n=27)	<b>Mastektomie mit Sofortrekon</b> (n=86)	<b>p-Wert*</b>
<b>Radiotherapie n (%)</b>	a	b	c	<0,001
Ja (nur adjuvant)	175 (82,5%)	13 (48,1%)	20 (23,3%)	
Nein	37 (17,5%)	14 (51,9%)	66 (76,7%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	
<b>Chemotherapie n (%)</b>	a	a	b	<0,001
Ja	78 (36,8%)	11 (40,7%)	54 (62,8%)	
Nur neoadjuvant***	43 (55,1%)	5 (45,5%)	32 (59,3%)	
Nur adjuvant***	30 (38,5%)	5 (45,5%)	19 (35,2%)	
Neoadjuvant + adjuvant***	5 (6,4%)	1 (9,1%)	3 (5,6%)	
Nein	134 (63,2%)	16 (59,3%)	32 (37,2%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	
<b>Zielgerichtete Therapie n (%)</b>				≈0,087
Ja	22 (10,4%)	3 (11,1%)	17 (19,8%)	
Nur neoadjuvant***	2 (9,1%)	0 (0,0%)	4 (23,5%)	
Nur adjuvant***	5 (22,7%)	0 (0,0%)	6 (35,3%)	
Neoadjuvant + adjuvant***	15 (68,2%)	3 (100%)	7 (41,2%)	
Nein	190 (89,6%)	24 (88,9%)	69 (80,2%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	
<b>Endokrine Therapie n (%)</b>				≈0,853
Ja	127 (59,9%)	15 (55,6%)	53 (61,6%)	
Nur neoadjuvant***	6 (4,7%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	
Nur adjuvant***	109 (85,8%)	14 (93,3%)	44 (83,0%)	
Neoadjuvant + adjuvant***	12 (9,4%)	1 (6,7%)	8 (15,1%)	
Nein	85 (40,1%)	12 (44,4%)	33 (38,4%)	
Gültige Anzahl**	212 (100%)	27 (100%)	86 (100%)	

n = Stichprobengröße, Sofortrekon = Sofortrekonstruktion

\* Es wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test auf signifikante (p<0,05) Gruppenunterschiede getestet. Bei Signifikanz des Globaltests folgte als Post-hoc-Test der z-Test für Spaltenanteile. Operationsgruppen, die sich im Post-hoc-Test auf dem 0,05-Signifikanzniveau nicht signifikant voneinander unterscheiden, sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet.

\*\* Gültige Anzahl = Anzahl der Patientinnen jeder Operationsgruppe, für die die jeweilige Information vorlag

\*\*\* Jeweils n (%) dargestellt. Prozente beziehen sich auf Gesamtzahl der Patientinnen, die die jeweilige Therapie erhielten, d. h. Chemotherapie / endokrine Therapie / zielgerichtete Therapie = ja. Die Testung mittels Exaktem Test nach Fisher ergab jeweils keine auf dem 0,05-Signifikanzniveau signifikanten Gruppenunterschiede.

### 3.2. Deskriptive Analyse: Patient-Reported Outcomes im Zeitverlauf

Im Nachfolgenden ist für alle ausgewerteten Skalen die deskriptive Analyse der Entwicklung der PRO-Scores im Zeitverlauf in Form von Boxplots dargestellt. Die Verläufe der Auswertungsgruppen wurden miteinander verglichen. Für die BREAST-Q-Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ erfolgte eine Einordnung der Beobachtungen gemäß den Richtwerten von Cano et al. [188]. Da die restlichen Skalen mithilfe eines gemischten linearen Regressionsmodells weitergehend analysiert wurden, erfolgte an dieser Stelle keine Einordnung der Werte nach klinischer Relevanz.

#### 3.2.1. EORTC QLQ-BR23 Körperbild

##### 3.2.1.1. Patientinnen nach brusterhaltender Operation

In Abbildung 6 ist der EORTC QLQ-BR23-Score „Körperbild“ der BEOP-Patientinnen im postoperativen Verlauf über 24 Monate dargestellt. Ein höherer Score entsprach einem besseren Körperbild.

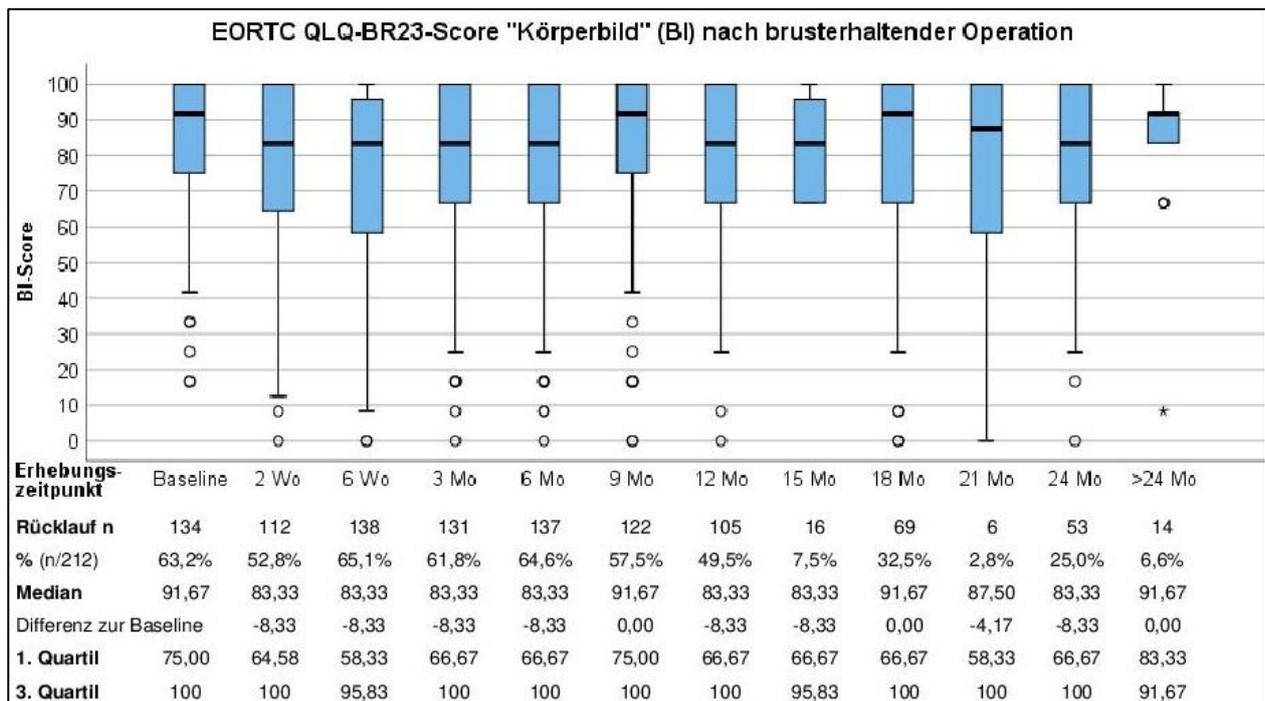


Abbildung 6: Boxplots zum Körperbild-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Der BI-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einem besseren Körperbild. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert:

○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

★ extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

Während der mediane Baseline-Score bei 91,7 Punkten lag, zeigte sich postoperativ ein Abfall auf 83,3 sowohl zwei und sechs Wochen als auch 12 und 24 Monate nach der Operation. Im Verlauf über zwei Jahre war keine Erholung des Körperbild-Scores in Richtung des Baseline-Wertes zu erkennen. Es zeigte sich eine deutliche Streuung der Daten in Richtung der niedrigeren Scores. Der Rücklauf des EORTC QLQ-BR23 war zu den Zeitpunkten, zu denen die Operation bereits über ein Jahr zurücklag, erniedrigt.

### 3.2.1.2. Patientinnen nach alleiniger Mastektomie

Der Körperbild-Score der MA-Patientinnen im Zeitverlauf ist in Abbildung 7 dargestellt.

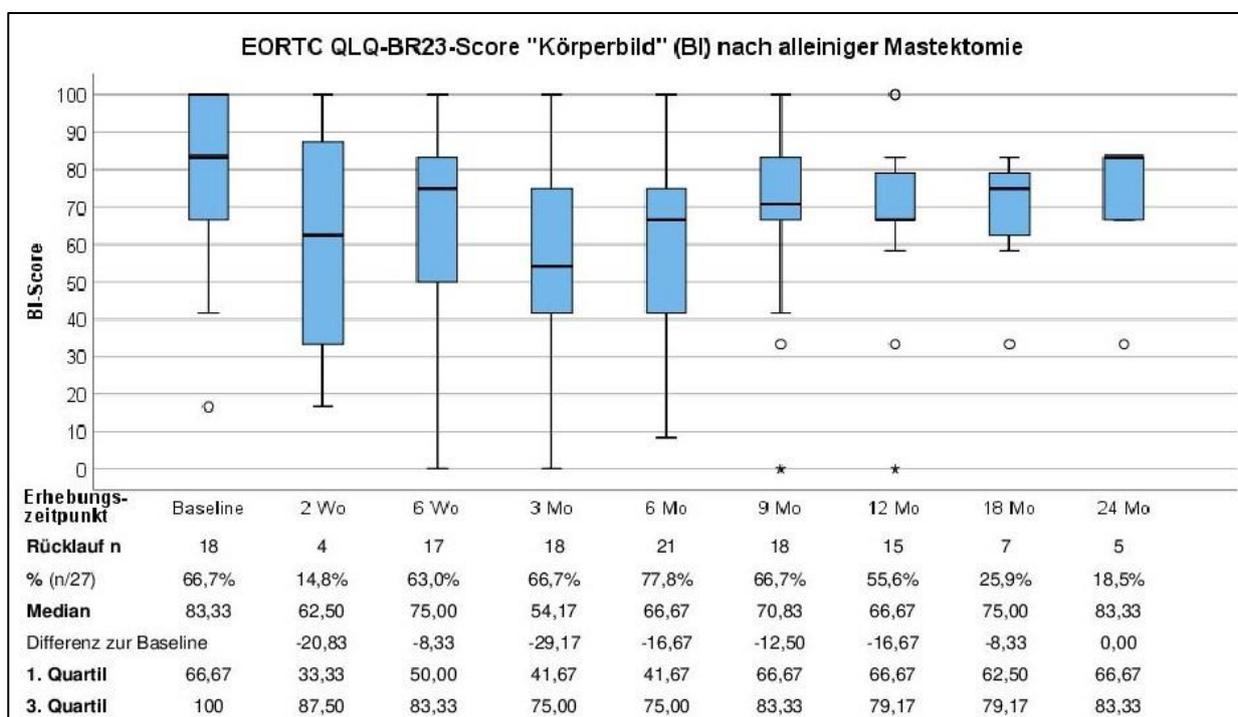


Abbildung 7: Boxplots zum Körperbild-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für die Zeitpunkte 15, 21 und >24 Monate postoperativ lagen keine erhobenen BI-Scores vor, daher wurden diese nicht abgebildet. Der BI-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einem besseren Körperbild. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert: ○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

★ extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

Ausgehend von einem medianen Baseline-Score von 83,3 Punkten kam es postoperativ zu einem Abfall des medianen Scores, d. h. zu einer Verschlechterung des Körperbildes auf 54,2 Punkte drei Monate nach der Operation. Im weiteren Verlauf stieg der mediane Score kontinuierlich bis auf den ursprünglichen Baseline-Score von 83,3 Punkten 24 Monate postoperativ an. Eine starke Streuung insbesondere in Richtung der niedrigeren

Scores war zu beobachten, sodass zu einzelnen Befragungszeitpunkten Scores erhoben wurden, die sich über den gesamten Ausprägungsbereich von 0 bis 100 Punkte verteilen.

### 3.2.1.3. Patientinnen nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion

Abbildung 8 zeigt den Körperbild-Score in der MSR-Gruppe. Während der mediane präoperative Ausgangswert bei ca. 91,7 Punkten lag, kam es postoperativ zu einem Abfall des Scores entsprechend einer Verschlechterung des Körperbildes. Der mediane Score lag im Verlauf über 24 Monate nach der Operation weitestgehend konstant bei 66,7 Punkten. Ein Anstieg in Richtung des Baseline-Scores konnte im genannten Zeitraum nicht beobachtet werden. Eine ausgeprägte Streuung der Scores zeigte sich insbesondere in Richtung der niedrigeren Werte. Der mediane Score fünfzehn Monate postoperativ wurde trotz des besonders geringen Rücklaufs (3/86; 3,5 %) abgebildet, um alle PRO-Datenerhebungen zu berücksichtigen.

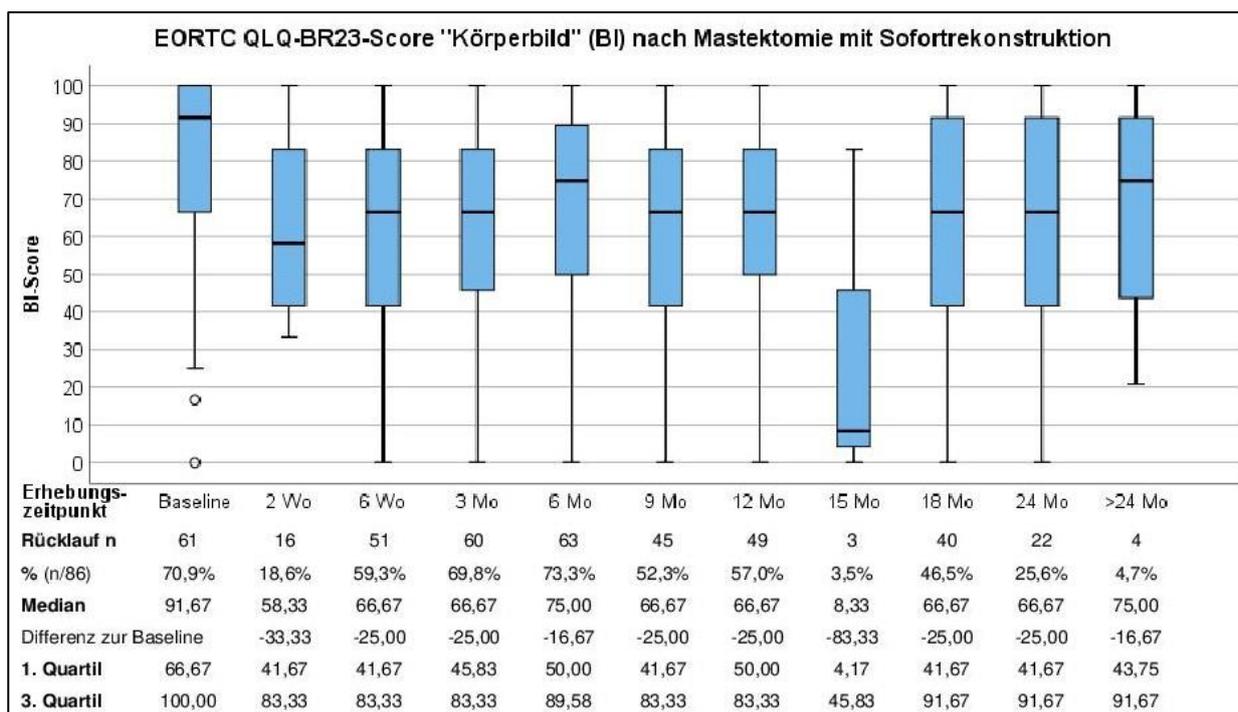


Abbildung 8: Boxplots zum Körperbild-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für den Zeitpunkt 21 Monate postoperativ lagen keine erhobenen BI-Scores vor, daher wurde dieser nicht abgebildet. Der BI-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einem besseren Körperbild. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert:

o milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

#### **3.2.1.4. Vergleich der Verläufe zwischen den Operationsgruppen**

Betrachtet man den Verlauf der Körperbild-Scores in den drei Operationsgruppen vergleichend, fällt auf, dass der mediane präoperative Ausgangswert in der MA-Gruppe (83,3 Punkte) fast 10 Punkte niedriger war, d. h. ein schlechteres Körperbild berichtet wurde als in den Gruppen BEOP (91,7 Punkte) und MSR (91,7 Punkte). In allen Gruppen war ein postoperativer Abfall der Scores entsprechend einer Verschlechterung des Körperbildes zu beobachten, welcher bei Patientinnen nach MA (-29,2 Punkte) verglichen mit den Gruppen BEOP (-8,4 Punkte) und MSR (-25 Punkte) am stärksten ausfiel. Gleichzeitig war bei den Patientinnen nach MA im Zeitverlauf eine Erholung der Scores in Richtung des Baseline-Niveaus erkennbar, während diese nach einer BEOP oder MSR nicht wieder anstiegen. Langfristig betrachtet wiesen die MSR-Patientinnen somit die schlechtesten Körperbild-Scores auf (66,7 Punkte).

#### **3.2.2. BREAST-Q Zufriedenheit mit der Brust**

##### **3.2.2.1. Patientinnen nach brusterhaltender Operation**

In Abbildung 9 (S. 77) ist der BREAST-Q-Score „Zufriedenheit mit der Brust“ der BEOP-Patientinnen dargestellt. Ein höherer Score entsprach einer höheren Zufriedenheit. Bei Betrachtung der Zeitpunkte mit dem höchsten Rücklauf, zwei Wochen, 12 und 24 Monate postoperativ, wich der mediane Score um maximal 3 Punkte vom präoperativen Ausgangswert (Median 64,0 Punkte) ab. Gemäß der Einschätzung nach Cano et al. wäre erst eine Änderung ab 8 Punkten als klinisch relevant zu werten [188].

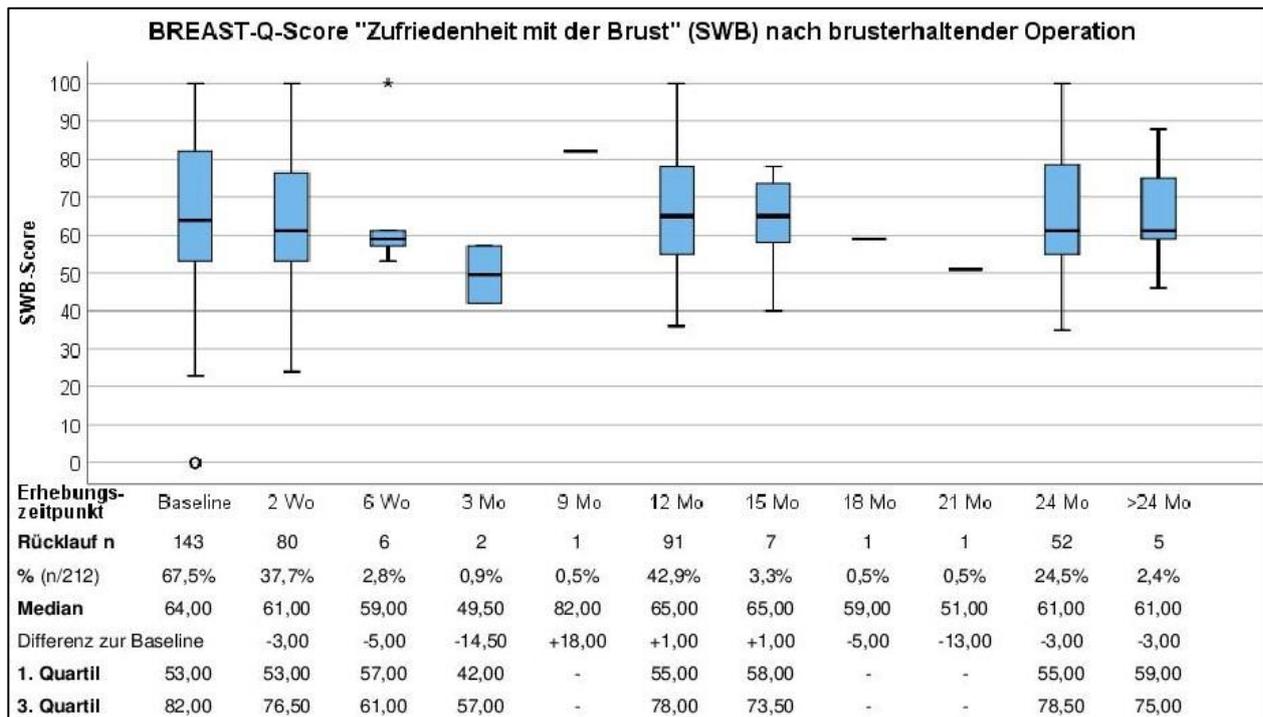


Abbildung 9: Boxplots zum Zufriedenheit-mit-der-Brust-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation

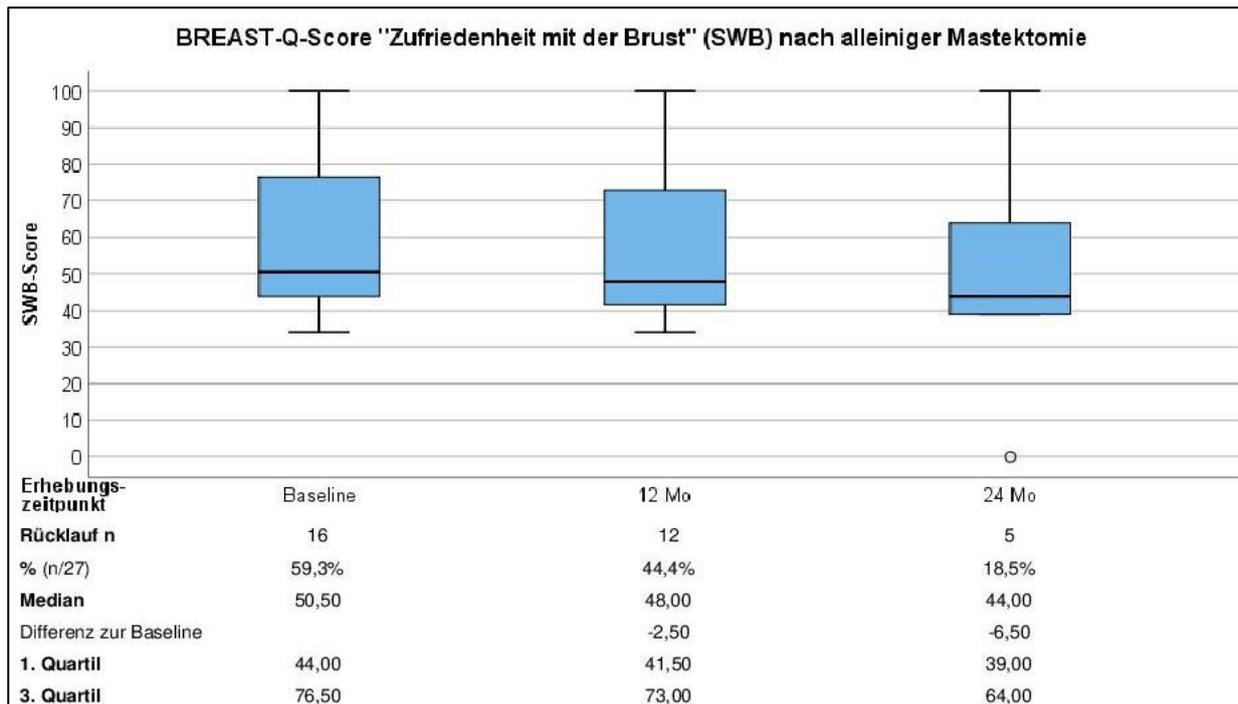
Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für den Zeitpunkt 6 Monate postoperativ lagen keine erhobenen SWB-Scores vor, daher wurde dieser nicht abgebildet. Der SWB-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer höheren Zufriedenheit. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert: **o** milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

**\*** extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

### 3.2.2.2. Patientinnen nach alleiniger Mastektomie

Abbildung 10 (S. 78) zeigt den BREAST-Q-Score „Zufriedenheit mit der Brust“ der MA-Patientinnen. Ausgehend vom medianen präoperativen Ausgangswert von 50,5 Punkten zeigte sich postoperativ eine Abnahme der Zufriedenheit mit der Brust auf 48,0 Punkte ein Jahr nach der Operation bzw. 44,0 Punkte zwei Jahre nach der Operation. Es handelte sich bei dem beobachteten Abfall um 6,5 Punkte gemäß dem von Cano et al. definierten Grenzwert von 8 Punkten um keine klinisch relevante Änderung [188]. Es sind die geringen absoluten Rücklaufzahlen der Auswertungsgruppe zu beachten (Rücklauf n 5/27 – 16/27).



*Abbildung 10: Boxplots zum Zufriedenheit-mit-der-Brust-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie*

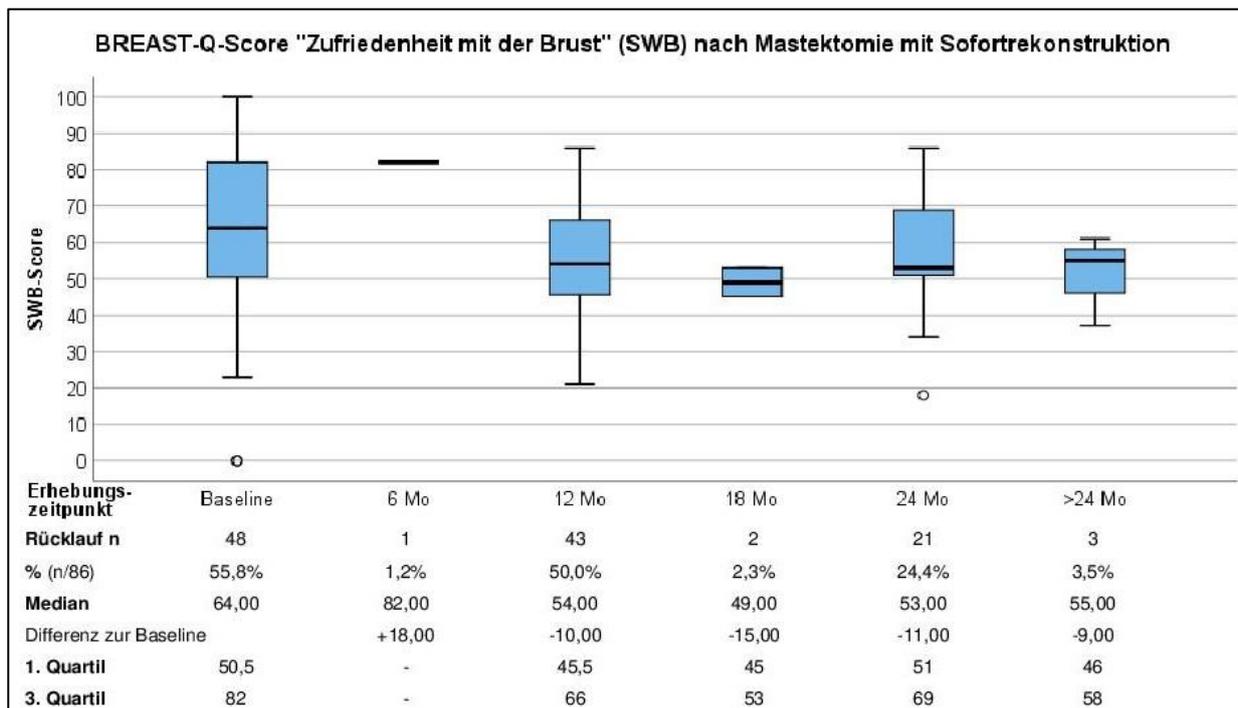
Baseline = präoperative Erhebung, Mo = Monate postoperativ

Für die Zeitpunkte 2 und 6 Wochen sowie 3, 6, 9, 15, 18, 21 und >24 Monate postoperativ lagen keine erhobenen SWB-Scores vor, daher wurden diese nicht abgebildet. Der SWB-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer höheren Zufriedenheit. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert:

○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

### 3.2.2.3. Patientinnen nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion

In Abbildung 11 (S. 79) ist der BREAST-Q-Score „Zufriedenheit mit der Brust“ der MSR-Patientinnen abgebildet. Während der mediane präoperative Ausgangswert 64,0 Punkte betrug, zeichnete sich sowohl 12 als auch 24 Monate postoperativ eine Reduktion um rund 10 Punkte ab. Nach Cano et al. entsprach dies einer klinisch relevanten Abnahme der Zufriedenheit [188].



*Abbildung 11: Boxplots zum Zufriedenheit-mit-der-Brust-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion*

Baseline = präoperative Erhebung, Mo = Monate postoperativ

Für die Zeitpunkte 2 und 6 Wochen sowie 3, 9, 15 und 21 Monate postoperativ lagen keine erhobenen SWB-Scores vor, daher wurden diese nicht abgebildet. Der SWB-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer höheren Zufriedenheit. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert:

o milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

### 3.2.2.4. Vergleich der Verläufe zwischen den Operationsgruppen

Der mediane Baseline-Score „Zufriedenheit mit der Brust“ der Patientinnen mit einer BEOP (64,0 Punkte) oder MSR (64,0 Punkte) lag 13,5 Punkte über dem medianen Baseline-Score der MA-Patientinnen (50,5 Punkte). Während sich bei Frauen nach einer BEOP oder MA die Zufriedenheit mit der Brust nicht in klinisch relevantem Maße änderte, zeigte sich nach MSR eine klinisch relevante Abnahme der Zufriedenheit. Obwohl der mediane Score der Frauen nach einer MSR ausgehend vom Baseline-Wert stärker abfiel (-10 Punkte) als bei Frauen nach einer MA (-2,5 Punkte 12 Monate bzw. -6,5 Punkte 24 Monate postoperativ), war in der MSR-Gruppe die Zufriedenheit mit der Brust gemessen am medianen Score 12 und 24 Monate postoperativ weiterhin höher (54,0 bzw. 53,0 Punkte) als in der MA-Gruppe (48,0 bzw. 44,0 Punkte).

### 3.2.3. EORTC QLQ-C30 und -BR23 Körperliche Funktionsfähigkeit und Symptome

#### 3.2.3.1. Patientinnen nach brusterhaltender Operation

In Abbildungen 12 und 13 (S. 81) sind die EORTC QLQ-BR23-Scores zur Erfassung der Brustsymptome und Armsymptome sowie in Abbildungen 14 (S. 82) und 15 (S. 83) die EORTC QLQ-C30-Scores zur Erfassung von Schmerz und körperlicher Funktionsfähigkeit der BEOP-Patientinnen im postoperativen Verlauf über 24 Monate dargestellt. Je nach Skala entsprach ein höherer Score einer besseren körperlichen Funktionsfähigkeit oder aber stärker ausgeprägten Arm- bzw. Brustsymptomen und Schmerzen.

#### EORTC QLQ-BR23 Brustsymptome

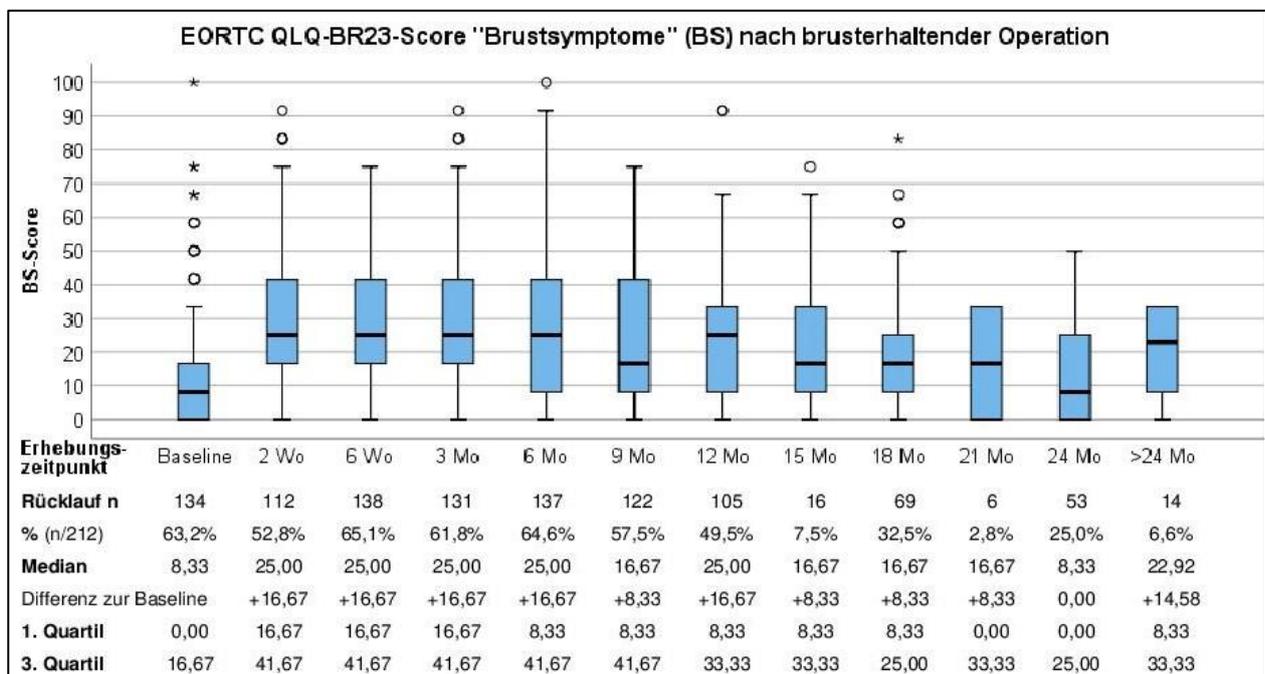


Abbildung 12: Boxplots zum Brustsymptome-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Der BS-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer stärkeren Symptomatik. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert: ○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

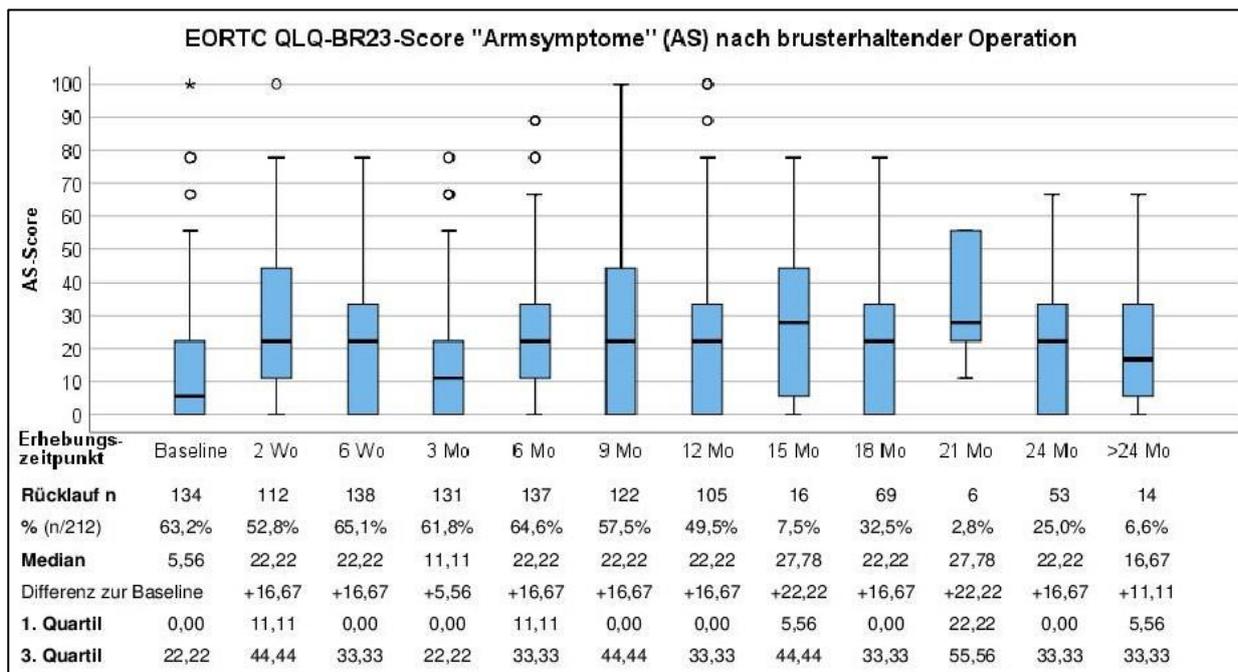
\* extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

Die Patientinnen gaben postoperativ eine Zunahme der Brustsymptome von medianen 8,3 Punkten präoperativ auf 25,0 Punkte zwei und sechs Wochen nach der Operation an. Bis zwölf Monate postoperativ lag der Score weitestgehend konstant bei 25,0, entwickelte sich mit zunehmendem Abstand zur Operation jedoch in Richtung des

präoperativen Ausgangswertes, sodass 24 Monate nach der Operation der mediane Score wieder bei 8,3 Punkten lag. Der mediane Score für den zusammengefassten Zeitraum „>24 Monate“, der auf Angaben von 14/212 (6,6 %) Patientinnen basierte, betrug 22,9 Punkte. Diese Patientinnen berichteten demnach auch über zwei Jahre nach der Referenzoperation von weiterhin bestehenden Brustsymptomen.

### EORTC QLQ-BR23 Armsymptome

Analog zu den erhobenen Brustsymptomen berichteten die Patientinnen über eine postoperative Verschlechterung der Armsymptomatik. Während der mediane präoperative Score bei 5,6 Punkten lag, zeigte sich im Zeitraum von 24 Monaten nach der Operation ein weitestgehend konstanter medianer Score von 22,2 Punkten. Eine Entwicklung in Richtung der Baseline-Scores, d. h. eine Abnahme der Armsymptome wurde in diesem Zeitraum nicht beobachtet.



**Abbildung 13: Boxplots zum Armsymptome-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation**

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Der AS-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer stärkeren Symptomatik. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert: ○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

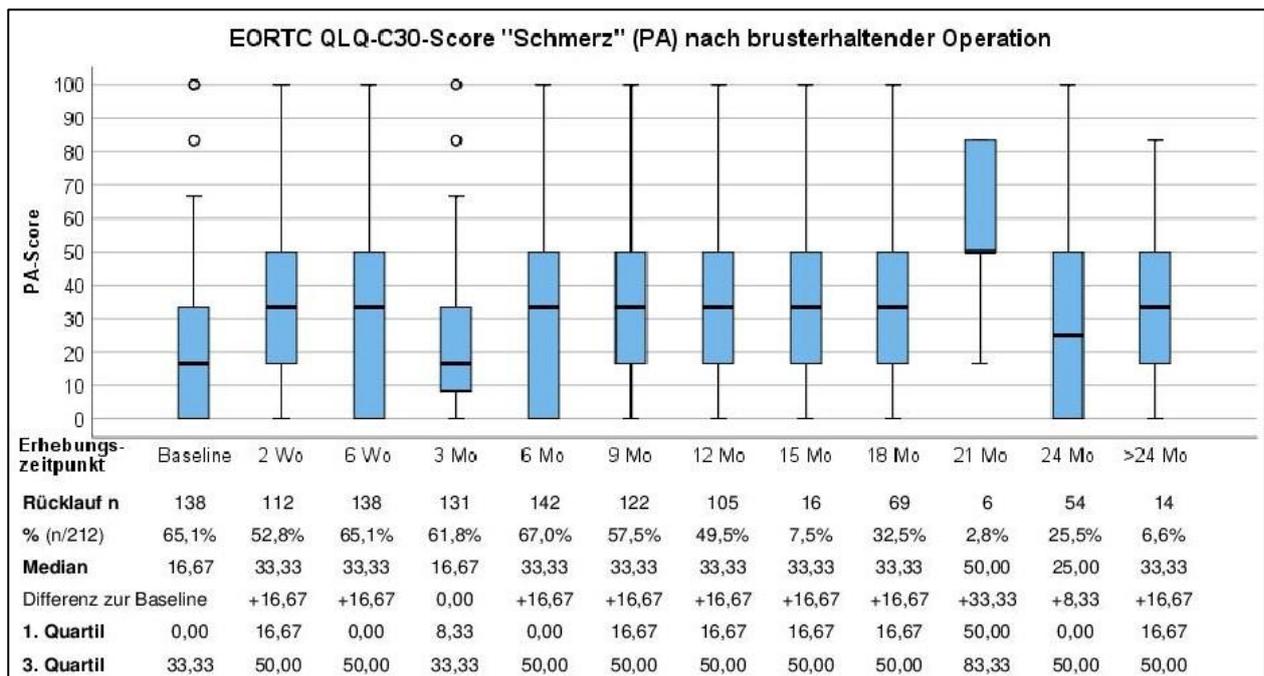
★ extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

Die grafische Darstellung der Boxplots sowohl für die Brust- als auch für die Armsymptome ließ eine deutliche Streuung der Werte insbesondere in Richtung der

höheren Scores, d. h. einer stärkeren Brust- bzw. Armsymptomatik erkennen. Ausreißer unter den präoperativ erhobenen Scores zeigten, dass einzelne Patientinnen bereits vor der Brustoperation unter stärkeren Brust- und Armsymptomen litten.

### EORTC QLQ-C30 Schmerz

Die Schmerz-Scores der Patientinnen stiegen von einem medianen präoperativen Ausgangswert von 16,7 Punkten postoperativ auf 33,3 Punkte an. Auf diesem Niveau verblieb der mediane Score bis eineinhalb Jahre nach der Operation. Obwohl zwei Jahre postoperativ eine Abnahme in Richtung des Baseline-Scores zu verzeichnen war, überstieg der Score mit 25,0 Punkten weiterhin den Baseline-Wert von 16,7 Punkten. Zu allen Zeitpunkten, sowohl prä- als auch postoperativ, lag eine starke Streuung der Schmerz-Scores vor allem in Richtung der höheren Scores bzw. stärkeren Schmerzen vor, sodass Scores über die gesamte mögliche Ausprägung zwischen 0 und 100 vorlagen. Der Rücklauf des EORTC QLQ-BR23 und QLQ-C30 war zu den Zeitpunkten, die über zwölf Monate nach der Brustoperation lagen, vermindert.



**Abbildung 14: Boxplots zum Schmerz-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation**

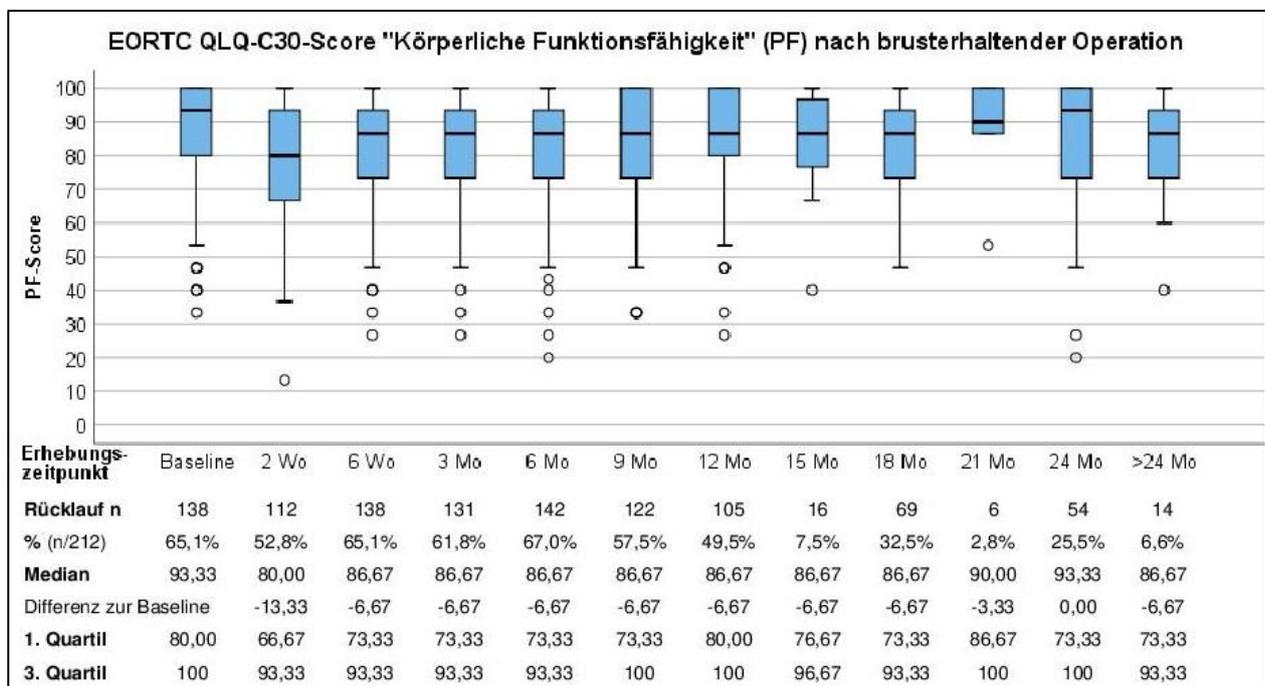
Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Der PA-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einem stärkeren Schmerz. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert:

o milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

## EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit

Die körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen zeigte einen Abfall des medianen Scores von 93,3 Punkten präoperativ auf 80,0 Punkte zwei Wochen nach der Operation. Im weiteren Verlauf von sechs Wochen bis eineinhalb Jahre postoperativ lag der mediane Score bei 86,7 Punkten und stieg dann 24 Monate nach der Operation wieder auf den Ausgangswert von 93,3 Punkten an. Es war eine vermehrte Streuung der Scores in Richtung der niedrigeren Werte entsprechend einer schlechteren körperlichen Funktionsfähigkeit zu beobachten. Die Streuung der Baseline-Scores ließ erkennen, dass die erhobene körperliche Funktionsfähigkeit einzelner Frauen bereits vor der operativen Therapie des Mammakarzinoms einem Score unter 60 Punkten entsprach.



**Abbildung 15: Boxplots zum Körperliche-Funktionsfähigkeit-Score im Verlauf nach brusterhaltender Operation**

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

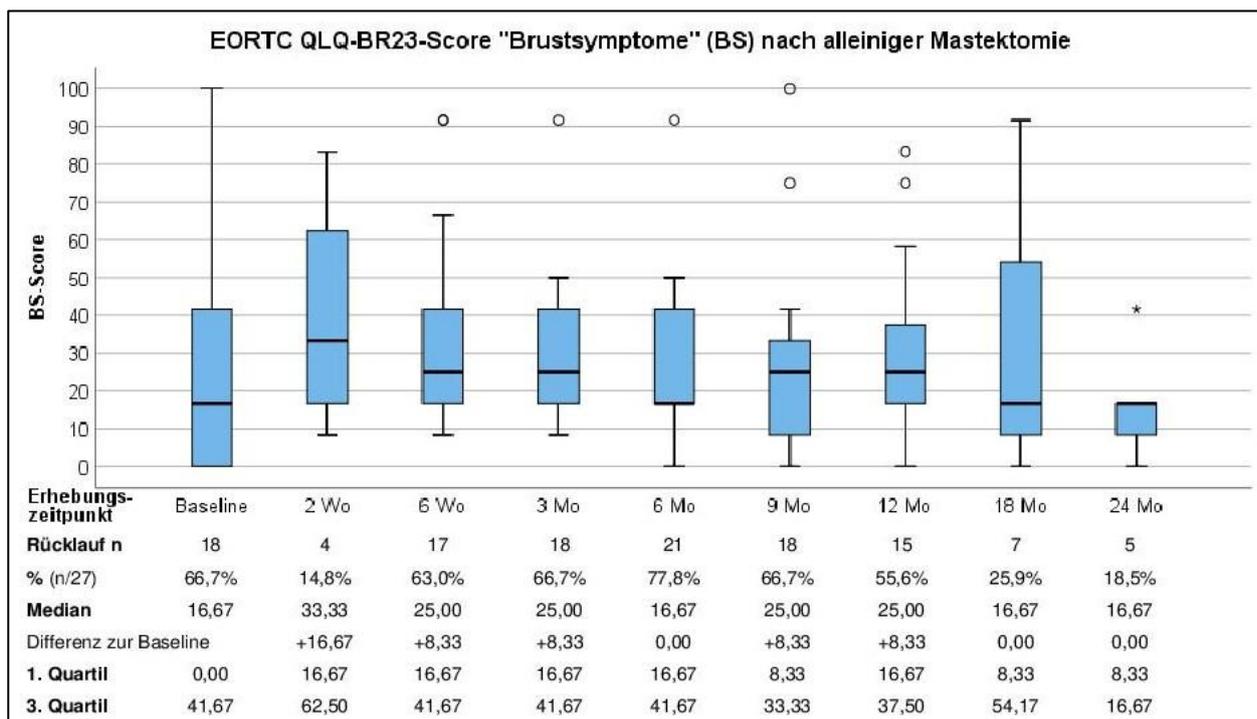
Der PF-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer besseren Funktionsfähigkeit. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert: **o** milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

### 3.2.3.2. Patientinnen nach alleiniger Mastektomie

Abbildungen 16 und 17 (S. 85) zeigen die EORTC QLQ-BR23-Scores zur Erfassung der Brust- und Armsymptome und Abbildungen 18 (S. 86) und 19 (S. 87) die EORTC QLQ-C30-Scores zur Erfassung der Schmerzen und der körperlichen Funktionsfähigkeit der MA-Patientinnen.

#### EORTC QLQ-BR23 Brustsymptome

Die MA-Patientinnen berichteten über postoperativ zunehmende Brustsymptome. Der mediane präoperative Ausgangswert betrug 16,7 Punkte. Im Zeitraum von sechs Wochen bis zwölf Monate nach der Operation lag der Score bei 25,0 Punkten, jedoch kam es im weiteren Zeitverlauf zu einer Erholung des medianen Scores mit Erreichen des präoperativ erhobenen Symptommiveaus.



**Abbildung 16: Boxplots zum Brustsymptome-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie**

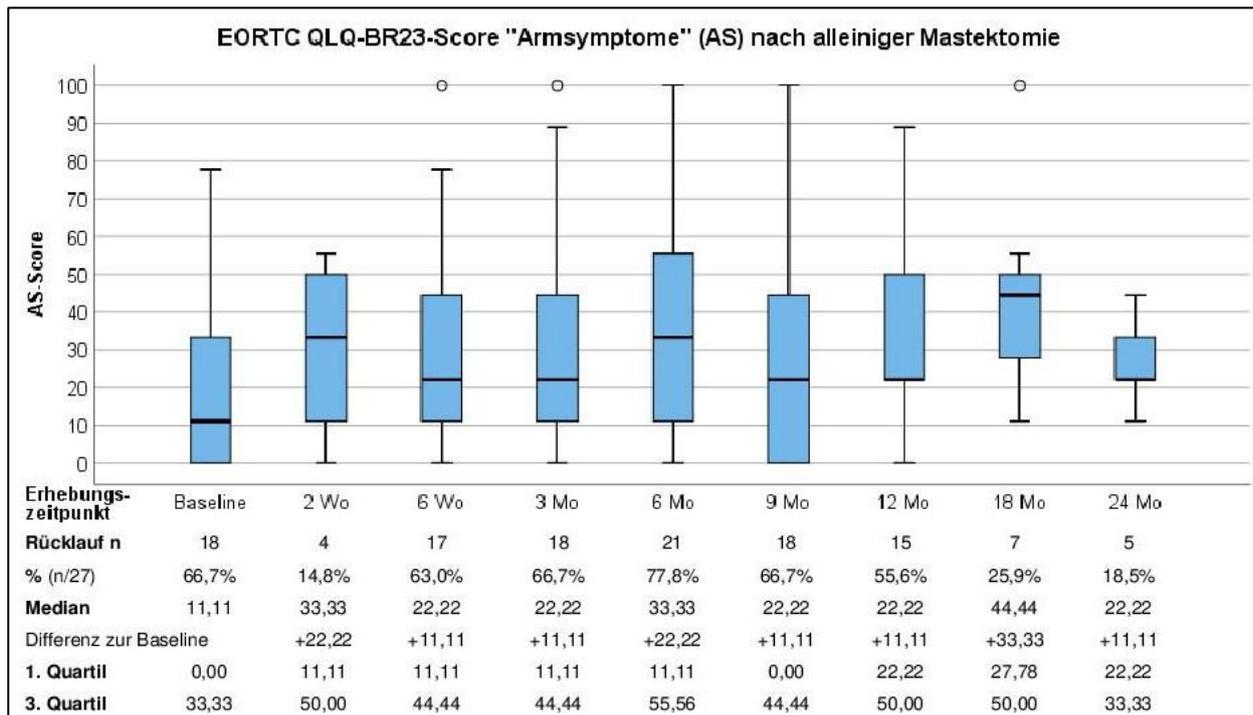
Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für die Zeitpunkte 15, 21 und >24 Monate postoperativ lagen keine erhobenen BS-Scores vor, daher wurden diese nicht abgebildet. Der BS-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer stärkeren Symptomatik. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert: ○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

★ extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

## EORTC QLQ-BR23 Armsymptome

Der mediane Armsymptome-Score verdoppelte sich postoperativ ausgehend von einem Baseline-Wert von 11,1 Punkten. Insgesamt schien der mediane Score im Verlauf von 24 Monaten nach der Operation auf einem stabilen Niveau von 22,2 Punkten zu verweilen. Mit 33,3 Punkten sechs Monate postoperativ und 44,4 Punkten eineinhalb Jahre postoperativ lag dieser zu einzelnen Zeitpunkten jedoch deutlich höher.



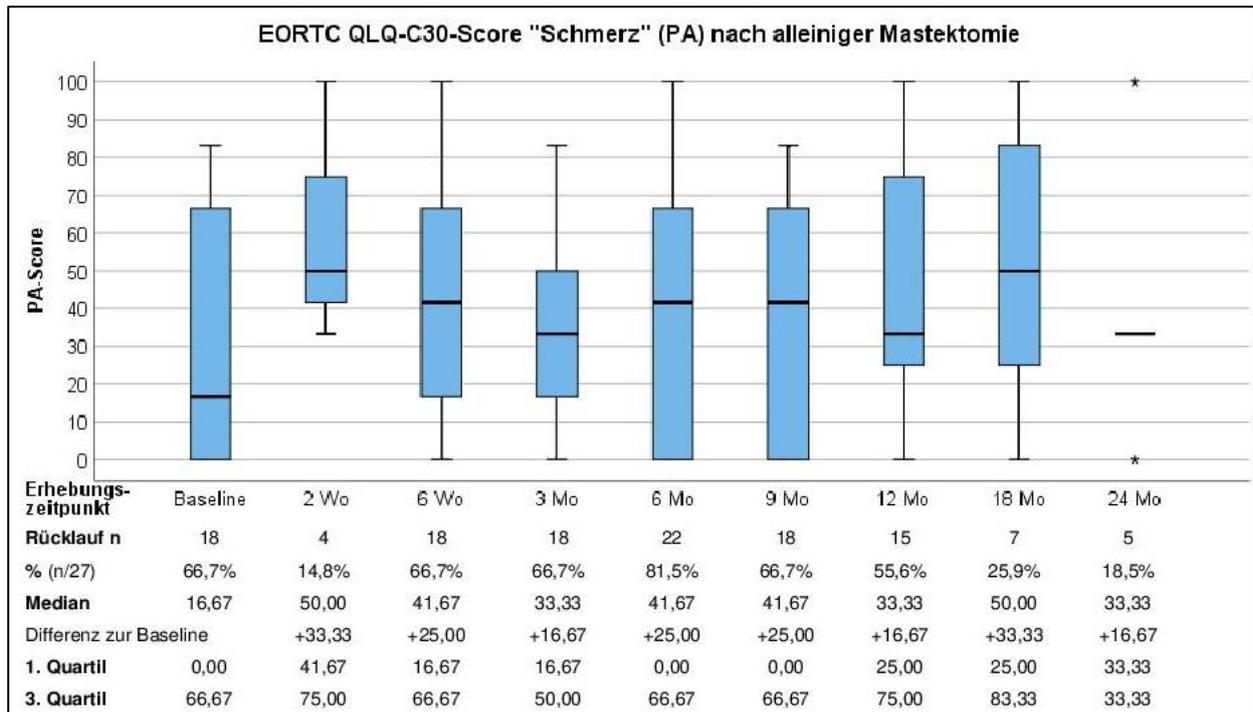
*Abbildung 17: Boxplots zum Armsymptome-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie*

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für die Zeitpunkte 15, 21 und >24 Monate postoperativ lagen keine erhobenen AS-Scores vor, daher wurden diese nicht abgebildet. Der AS-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer stärkeren Symptomatik. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert: o milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

## EORTC QLQ-C30 Schmerz

Der mediane Schmerz-Score lag präoperativ bei 16,7 Punkten und stieg postoperativ im Sinne einer Zunahme der Beschwerden an. Der mediane Score schwankte während der 24 Monate nach der Operation zwischen 33,3 und 50,0 Punkten. Eine Erholung der Scores in Richtung des präoperativen Ausgangswertes war nicht zu beobachten.



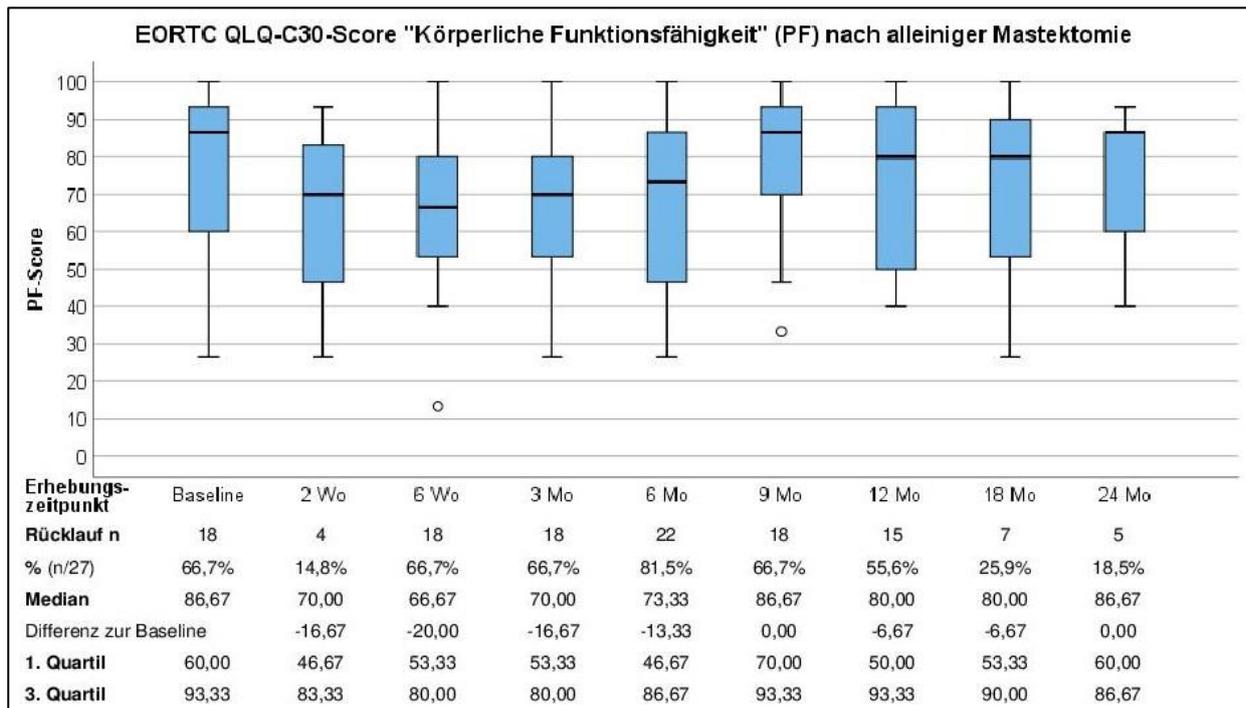
*Abbildung 18: Boxplots zum Schmerz-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie*

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für die Zeitpunkte 15, 21 und >24 Monate postoperativ lagen keine erhobenen PA-Scores vor, daher wurden diese nicht abgebildet. Der PA-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einem stärkeren Schmerz. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Stern ist wie folgt definiert: ★ extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

## EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit

Der Score zur Erhebung der körperlichen Funktionsfähigkeit erreichte präoperativ einen medianen Wert von 86,7 Punkten und fiel sechs Wochen postoperativ auf mediane 66,7 Punkte. Im weiteren Verlauf war eine Erholung der Scores zu erkennen, sodass 9 sowie 24 Monate postoperativ der mediane Score entsprechend der Baseline bei 86,7 Punkten lag.



*Abbildung 19: Boxplots zum Körperliche-Funktionsfähigkeit-Score im Verlauf nach alleiniger Mastektomie*

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

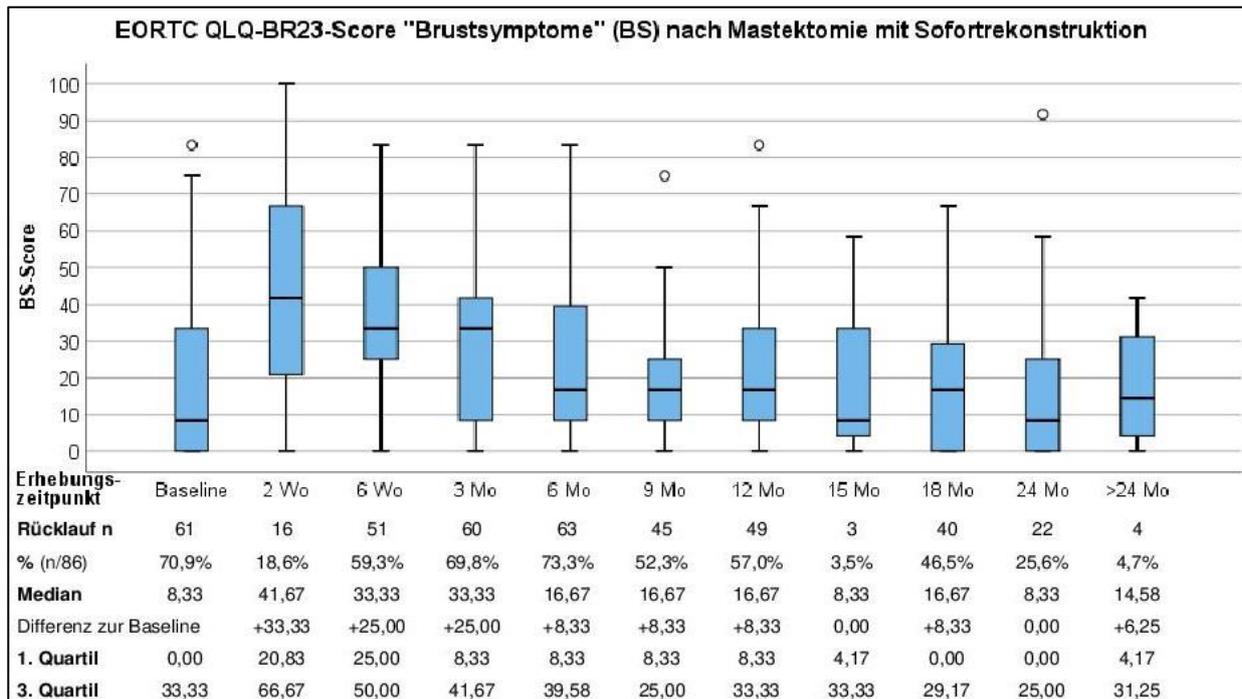
Für die Zeitpunkte 15, 21 und >24 Monate postoperativ lagen keine erhobenen PF-Scores vor, daher wurden diese nicht abgebildet. Der PF-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer besseren Funktionsfähigkeit. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert: ○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

### **3.2.3.3. Patientinnen nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion**

In Abbildungen 20 (S. 88) und 21 (S. 89) sind die EORTC QLQ-BR23-Scores zur Erfassung der Brust- und Armsymptome sowie in Abbildungen 22 (S. 90) und 23 (S. 91) die EORTC QLQ-C30-Scores zur Erfassung von Schmerz und körperlicher Funktionsfähigkeit der Patientinnen nach einer MSR im Verlauf über 24 Monate dargestellt.

## EORTC QLQ-BR23 Brustsymptome

Der mediane Score, der die Brustsymptome abbildete, stieg postoperativ im Sinne einer Verschlechterung der Symptomatik an. Während der mediane präoperative Score 8,3 Punkte betrug, lag dieser sechs Wochen sowie drei Monate nach der Operation bei 33,3 Punkten. Im weiteren Zeitverlauf waren die Scores zur Erfassung der Brustsymptomatik wieder rückläufig und näherten sich dem Baseline-Wert an.



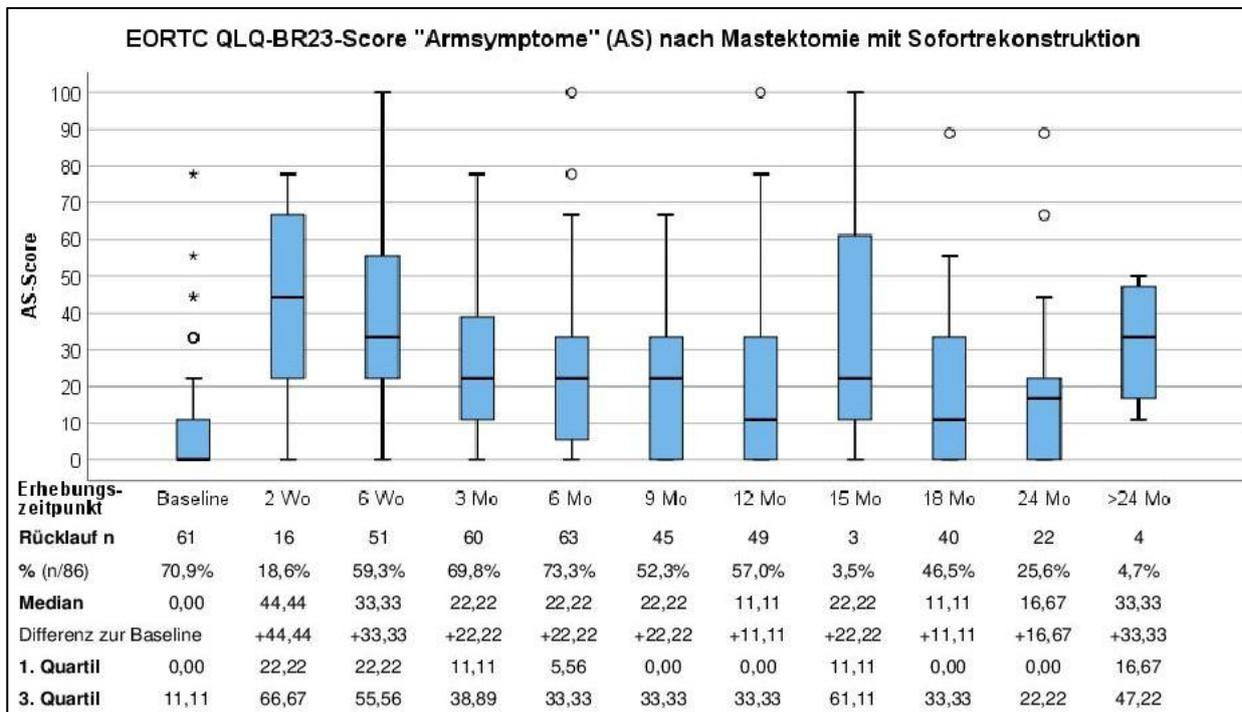
*Abbildung 20: Boxplots zum Brustsymptome-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion*

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für den Zeitpunkt 21 Monate postoperativ lagen keine erhobenen BS-Scores vor, daher wurde dieser nicht abgebildet. Der BS-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer stärkeren Symptomatik. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert: o milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

## EORTC QLQ-BR23 Armsymptome

Der mediane Baseline-Score für die Armsymptome der Patientinnen lag bei 0,0 Punkten, d. h., dass mindestens die Hälfte der Patientinnen vor Therapiebeginn keine Armsymptome berichteten. In der frühen postoperativen Phase (sechs Wochen postoperativ) stieg der mediane Score auf 33,3 Punkte an. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine abnehmende Tendenz bis auf 11,1 Punkte eineinhalb Jahre postoperativ. Eine eindeutige Entwicklung in Richtung des medianen Baseline-Scores entsprechend einer Symptomfreiheit war nicht zu beobachten.



**Abbildung 21: Boxplots zum Armsymptome-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion**

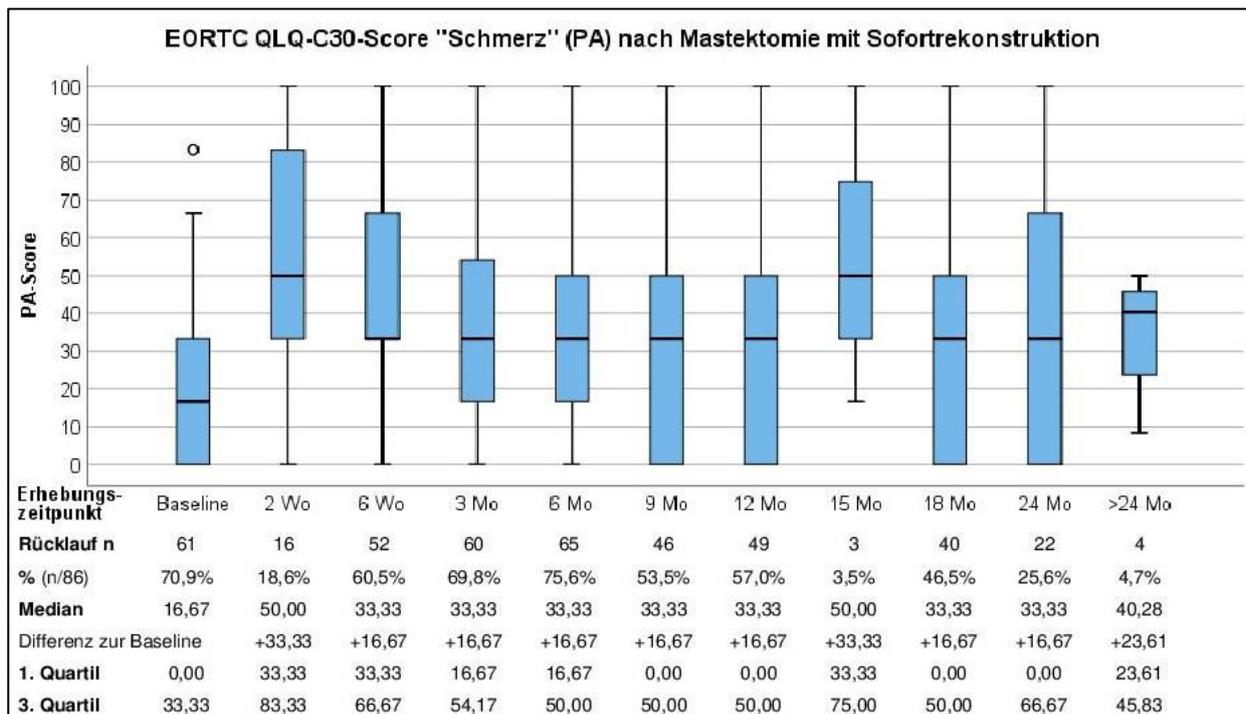
Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für den Zeitpunkt 21 Monate postoperativ lagen keine erhobenen AS-Scores vor, daher wurde dieser nicht abgebildet. Der AS-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer stärkeren Symptomatik. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert: ○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

★ extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

## EORTC QLQ-C30 Schmerz

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung lag der Schmerz-Score bei medianen 16,7 Punkten. Im Zeitverlauf bis 24 Monate nach der Operation betrug der mediane Score weitestgehend konstant 33,3 Punkte. Eine Erholung der Scores in Richtung der präoperativen Ausgangswerte war nicht erkennbar.



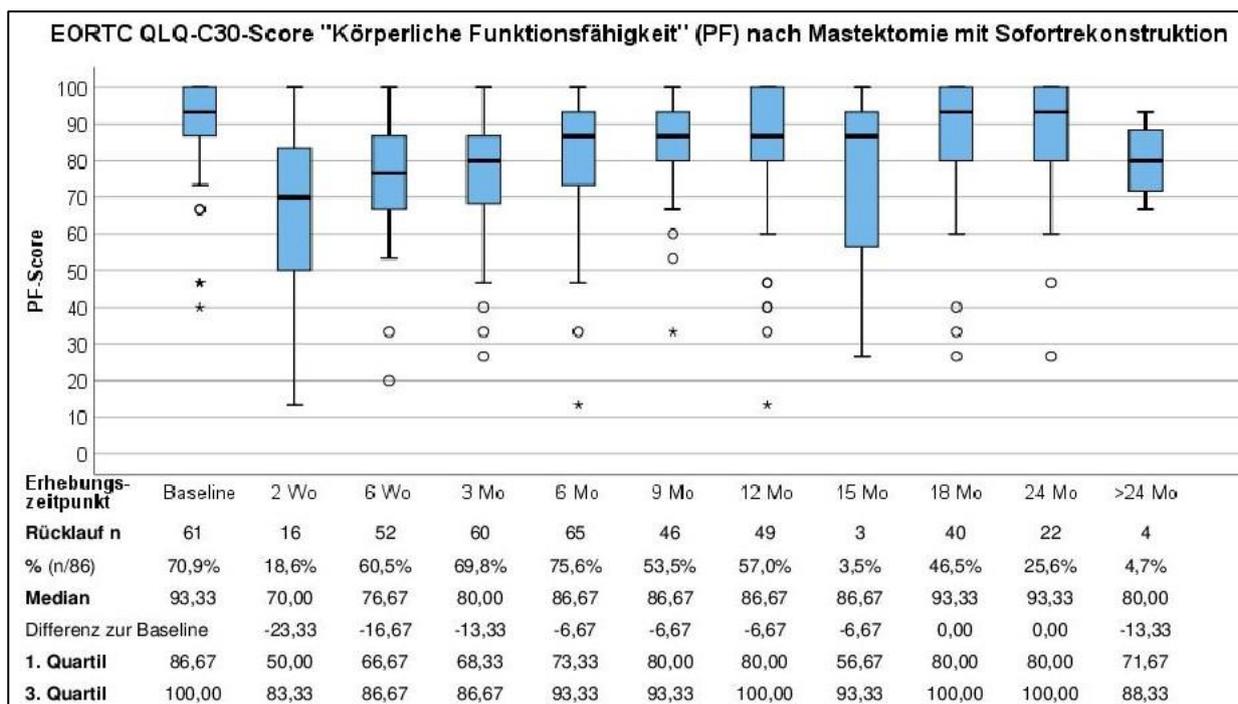
**Abbildung 22: Boxplots zum Schmerz-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion**

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für den Zeitpunkt 21 Monate postoperativ lagen keine erhobenen PA-Scores vor, daher wurde dieser nicht abgebildet. Der PA-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einem stärkeren Schmerz. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Der Kreis ist wie folgt definiert: ○ milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

## EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit

Die körperliche Funktionsfähigkeit der MSR-Patientinnen lag zum Zeitpunkt der präoperativen Ausgangserhebung bei einem medianen Score von 93,3 Punkten. Sechs Wochen nach der Operation war ein Abfall des medianen Scores entsprechend einer Verminderung der körperlichen Funktionsfähigkeit auf 76,7 Punkte erkennbar. Im Zeitverlauf danach erholte sich der Score auf 93,3 Punkte, sodass dieser 18 und 24 Monate nach der Operation wieder dem präoperativen Ausgangswert entsprach.



**Abbildung 23: Boxplots zum Körperliche-Funktionsfähigkeit-Score im Verlauf nach Mastektomie mit Sofortrekonstruktion**

Baseline = präoperative Erhebung, Wo = Wochen postoperativ, Mo = Monate postoperativ

Für den Zeitpunkt 21 Monate postoperativ lagen keine erhobenen PF-Scores vor, daher wurde dieser nicht abgebildet. Der PF-Score konnte Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Scores entsprachen einer besseren Funktionsfähigkeit. Die Box wird nach unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt. Der Median entspricht dem Strich innerhalb der Box. Die Whisker entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR). Kreis und Stern sind wie folgt definiert: **o** milde Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil = 1,5-facher bis 3,0-facher IQR

**\*** extreme Ausreißer, d. h. Abstand zum 1. oder 3. Quartil >3,0-facher IQR

Der Rücklauf des EORTC QLQ-BR23 und QLQ-C30 fiel in der MSR-Gruppe zwei Wochen postoperativ sowie über zwölf Monate postoperativ hinaus vergleichsweise gering aus. Zudem zeigten die Scores zur Erfassung von Armsymptomen, Brustsymptomen und Schmerzen eine ausgeprägte Streuung insbesondere in Richtung der höheren Scores, d. h. einer stärkeren Symptomlast.

### **3.2.3.4. Vergleich der Verläufe zwischen den Operationsgruppen**

#### EORTC QLQ-BR23 Brustsymptome

Die MA-Patientinnen (16,7 Punkte) berichteten im Vergleich zu Patientinnen mit BEOP (8,3 Punkte) oder MSR (8,3 Punkte) über schwerere präoperative Brustsymptome entsprechend einer zweifachen Punktzahl im Baseline-Score. Postoperativ kam es in allen drei Operationsgruppen zu einer Zunahme der Brustsymptome, welche bei MSR-Patientinnen am stärksten ausfiel (auf 33,3 Punkte vs. 25,0 Punkte nach BEOP und MA). Die Brustsymptome erholten sich gruppenübergreifend über die Zeit, sodass die Scores zwei Jahre nach der Brustoperation wieder das Baseline-Niveau erreichten.

#### EORTC QLQ-BR23 Armsymptome

Auch in Hinblick auf die Armsymptome unterschieden sich die drei Operationsgruppen bereits präoperativ: Patientinnen, die eine MSR erhielten, gaben die niedrigsten Baseline-Scores (0 Punkte), d. h. die geringsten Armbeschwerden an, die MA-Patientinnen hingegen die stärksten Beschwerden (11,1 Punkte). Postoperativ kam es in allen drei Gruppen zu einem Anstieg der Armbeschwerden, welche sich im Gegensatz zu den Brustsymptomen im Zeitraum von zwei Jahren nicht (vollständig) erholten.

#### EORTC QLQ-C30 Schmerz

Die Patientinnen aller drei Operationsgruppen berichteten präoperativ ähnliche Schmerz-Scores (16,7 Punkte in allen Gruppen). Postoperativ war gruppenübergreifend eine deutliche Schmerzzunahme zu verzeichnen (33,3 Punkte nach BEOP und MSR, 33,3 bis 41,7 Punkte nach MA), welche vor allem bei Patientinnen nach einer MA und MSR über 24 Monate nach der Operation auf gleichbleibendem Niveau bestehen blieben. In der Gruppe nach BEOP war eine Abnahme in Richtung der präoperativen Ausgangswerte (auf 25,0 Punkte 24 Monate postoperativ), jedoch keine vollständige Erholung der Schmerzsymptomatik erkennbar.

#### EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit

Die Patientinnen der MA-Gruppe wiesen in der präoperativen Erhebung eine etwas geringere körperliche Funktionsfähigkeit auf (86,7 Punkte) als Patientinnen der anderen zwei Operationsgruppen (je 93,3 Punkte). Postoperativ kam es gruppenübergreifend zu einem Abfall der körperlichen Funktionsfähigkeit (auf 86,7 Punkte nach BEOP; 76,7 Punkte nach MSR; 66,7 Punkte nach MA). Diese erholte sich jedoch im Zeitraum von 24 Monaten nach der Operation bis auf das ursprüngliche präoperative Ausgangsniveau.

### 3.3. Gemischtes lineares Regressionsmodell: Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Patient-Reported Outcomes im Zeitverlauf

Der Einfluss einer BEOP, MA und MSR sowie der (neo-)adjuvanten Therapien CHT, RT und ET auf das Körperbild, die körperliche Funktionsfähigkeit, Armsymptome, Brustsymptome und Schmerz im Zeitverlauf wurde mithilfe eines gemischten linearen Regressionsmodells untersucht. Das Regressionsmodell wurde gewählt, um die schwankende Anzahl an Beobachtungen je Befragungszeitpunkt zu berücksichtigen, indem jede Beobachtung zur Bestimmung der Koeffizienten beitrug. Zur Kontrolle potenzieller Störfaktoren („Confounder“) und zur Adjustierung für weitere relevante Prädiktoren wurden zusätzlich ausgewählte klinische und soziodemografische Charakteristika als Kovariablen in die Analyse einbezogen (vgl. *Tabelle 3, S. 55*). Die Interpretation der Estimates (Schätzwerte) wurde bereits zuvor erläutert (vgl. *2.5. Statistische Analyse, S. 54 – 57*) und soll hier nur kurz zusammengefasst wiedergegeben werden: Die Zeitvariable ist ein theoretischer Wert und entspricht dem alleinigen theoretischen Einfluss der Zeit, d. h. der wöchentlichen Änderung des jeweiligen Scores ohne Beeinflussung durch Therapien. Für die Variablen *mit Interaktion zur Zeitvariable* (operative und (neo-)adjuvante Therapien) liegen jeweils zwei Estimates vor: Zum einen der Haupteffekt, der jeweils die Änderung des Scores zum Zeitpunkt „Null“ der Referenzoperation beschreibt und zum anderen der Interaktionseffekt, der die Änderung pro Woche (zzgl. zum Effekt der Zeitvariable) angibt ab dem Moment des Beginns der jeweiligen Therapie. Bei der Interpretation der Variablen CHT, RT und ET ist zu beachten, dass der Haupteffekt nicht die Änderung des Scores mit Beginn der jeweiligen (neo-)adjuvanten Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt, sondern zum Zeitpunkt der Referenzoperation angibt, d. h. unter der hypothetischen Annahme, die Therapie hätte zum Zeitpunkt der Referenzoperation begonnen. Es handelt sich demnach um ein Maß für die Stärke des Einflusses der jeweiligen Therapie auf den PRO-Score, der Haupteffekt weicht jedoch im genauen Wert von der geschätzten Änderung zum Zeitpunkt des in der Regel einige Wochen prä- bzw. postoperativ liegenden Therapiebeginns ab. Der Estimate der Variablen *ohne Interaktion mit der Zeitvariable* (Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall) entspricht der Änderung des Scores bei Vorliegen der jeweiligen Variable bzw. pro zusätzlichem Lebensjahr oder BMI-Punkt unabhängig von einem bestimmten Zeitpunkt.

Die Ergebnisse des gemischten linearen Regressionsmodells für die einzelnen PRO-Skalen sind in den Tabellen 19 bis 23 (S. 96, 99, 102, 105, 108) abgebildet. Am Ende des Kapitels ist in Abbildung 24A bis E (S. 109) für jede PRO-Skala der geschätzte Verlauf des Scores als Resultat der Effekte verschiedener Einflussfaktoren beispielhaft für die „Normpatientinnen“ der drei Operationsgruppen grafisch veranschaulicht (vgl. 2.5. Statistische Analyse, S. 57 und Tabelle 24, S. 109).

### 3.3.1. EORTC QLQ-BR23 Körperbild

#### *Einfluss der Zeit*

Die Zeitvariable wies auf ein stabiles Körperbild der Patientinnen im Zeitraum vor Therapiebeginn bzw. ohne den Einfluss jeglicher Therapien des Mammakarzinoms hin (+0,0017 pro Woche; 95%-KI: -0,25 bis 0,26;  $p \approx 0,9897$ ) [183].

#### *Einfluss der verschiedenen Arten der Brustoperation und invasiverer Folgeoperationen*

Zum Zeitpunkt der Durchführung einer BEOP, MA oder MSR war ein statistisch signifikanter Einfluss der jeweiligen Operation auf das Körperbild der Patientinnen zu erkennen (Haupteffekt): Während die BEOP unmittelbar nach dem Eingriff zu einem Abfall des Scores um rund 5 Punkte (95%-KI: -8,94 bis -1,57;  $p \approx 0,0052$ ) und die MSR zu einem Abfall um rund 7 Punkte (95%-KI: -12,13 bis -1,80;  $p \approx 0,0082$ ) führte, war eine MA mit einem Abfall um annähernd 19 Punkte (95%-KI: -27,34 bis -10,34;  $p \leq 0,0001$ ) assoziiert. Der negative Einfluss einer invasiveren Folgeoperation („Gruppenwechsel“) auf das Körperbild äußerte sich in einem zusätzlichen statistisch signifikanten Abfall des Scores um rund 14 Punkte (95%-KI: -24,41 bis -3,32;  $p = 0,01$ ; Haupteffekt zum Zeitpunkt der Referenzoperation). Nach dem initialen negativen Effekt der Operationen auf den Körperbild-Score wurde die weitere Entwicklung des Scores im Zeitverlauf als Resultat der Interaktion der Operationsart mit der Zeit nicht statistisch signifikant durch die BEOP (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0017 + 0,1037 = +0,1054$  pro Woche; 95%-KI: -0,17 bis 0,38;  $p \approx 0,4611$ ), MA ( $0,0017 + 0,1444 = +0,1461$  pro Woche; 95%-KI: -0,19 bis 0,48;  $p \approx 0,3975$ ), MSR ( $0,0017 + (-)0,0733 = -0,0716$  pro Woche; 95%-KI: -0,35 bis 0,20;  $p \approx 0,6021$ ) oder invasivere Folgeoperation ( $0,0017 + (-)0,0438 = -0,0421$  pro Woche; 95%-KI: -0,24 bis 0,15;  $p \approx 0,6593$ ) beeinflusst (95%-KI und  $p$  beziehen sich hier und im Folgenden jeweils auf den Interaktionseffekt). [182,183]

### *Einfluss der (neo-)adjuvanten Therapien*

Für die CHT wurde ein statistisch signifikanter Haupteffekt mit Abfall des Körperbild-Scores um annähernd 22 Punkte (95%-KI: -25,39 bis -17,87;  $p \leq 0,0001$ ) geschätzt. Im Zeitverlauf nach dem initial negativen Einfluss der CHT zeigte sich jedoch ein signifikanter Anstieg des Scores im Sinne einer Erholung des Körperbildes um monatlich mehr als 1 Punkt (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0017 + 0,2803 = +0,282$  pro Woche; 95%-KI: 0,19 bis 0,37;  $p \leq 0,0001$ ). Die RT war initial mit einer statistisch signifikanten Zunahme des Scores um 5 Punkte (95%-KI: 1,74 bis 9,02;  $p \approx 0,0038$ ; Haupteffekt zum Zeitpunkt der Referenzoperation) entsprechend einer Verbesserung des Körperbildes assoziiert, nahm aber keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des Scores im Zeitverlauf (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0017 + (-)0,1062 = -0,1045$  pro Woche; 95%-KI: -0,23 bis 0,02;  $p \approx 0,1009$ ). Es wurde kein signifikanter Einfluss der ET auf das Körperbild beobachtet (Haupteffekt: -3,1082, 95%-KI: -6,76 bis 0,55;  $p \approx 0,0955$ ; Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0017 + (-)0,0426 = -0,0409$  pro Woche; 95%-KI: -0,14 bis 0,06;  $p \approx 0,4105$ ). [182,183]

### *Einfluss von Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall*

Ein höheres Alter war statistisch signifikant mit einem besseren Körperbild assoziiert, sodass der Score einer Patientin mit zwanzig zusätzlichen Lebensjahren um fast 5 Punkte höher geschätzt wurde ( $+0,2449$  pro Lebensjahr; 95%-KI: 0,02 bis 0,47;  $p \approx 0,0294$ ). Wie bereits zu Beginn des Kapitels erläutert (vgl. S. 93), bezog sich diese Schätzung auf keinen bestimmten Zeitpunkt, d. h. es wurde nicht zwischen einem Einfluss auf den präoperativen und postoperativen Score unterschieden. Für den BMI ( $-0,3365$  je BMI-Punkt; 95%-KI: -0,88 bis 0,21;  $p = 0,226$ ), eine bestehende Partnerschaft ( $+4,8655$ ; 95%-KI: -0,82 bis 10,55;  $p \approx 0,0933$ ), einen nachgewiesenen („pN+“;  $+1,4767$ ; 95%-KI: -7,75 bis 10,70;  $p \approx 0,7529$ ) und ausgeschlossenen Lymphknotenbefall („pN0“;  $+2,1281$ ; 95%-KI: -5,97 bis 10,23;  $p \approx 0,6052$ ) sowie das Vorliegen einer Zweiterkrankung ( $-0,4728$ ; 95%-KI: -7,65 bis 6,71;  $p \approx 0,8969$ ) wurde keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Körperbild beobachtet. [183]

Gemessen am  $R^2$ -Wert erklären die in dem gemischten Modell abgebildeten Kovariablen bzw. Einflussfaktoren ca. ein Viertel der Unterschiede zwischen den Körperbild-Scores der Patientinnen. Die CHT hatte dabei mit einem partiellen  $R^2$  von über 15 (Haupt- und Interaktionseffekt zusammen) den größten Anteil.

Tabelle 19: Gemischtes lineares Regressionsmodell „Körperbild“ (modifiziert nach Afshar-Bakshloo et al. 2022 [183])

	Estimate	SE	95%-KI		FG	t-Wert	p-Wert	R <sup>2*</sup>	95%-KI	
			Untere Grenze (UG)	Obere Grenze (OG)					UG	OG
<b>Intercept</b>	73,7998	9,6102	54,9445	92,6551	1157	7,6794	≤0,0001	25,1	22,3	29,6
<i>Theoretischer Punktwert des Scores, wenn keiner der untersuchten Einflussfaktoren vorliegt (d. h. unabhängige Variablen = nein bzw. BMI und Alter = 0)</i>										
<i>Haupteffekte der zeitabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige Score-Änderung zum Zeitpunkt „Null“ der Brustoperation an)</i>										
<b>Brusterhaltende Operation (BEOP)</b>	-5,259	1,8779	-8,9435	-1,5746	1157	-2,8005	0,0052	0,4	0	1,3
<b>Alleinige Mastektomie (MA)</b>	-18,8421	4,3314	-27,3403	-10,3439	1157	-4,3501	≤0,0001	1,5	0,5	3
<b>Mastektomie mit Sofortrekonstruktion (MSR)</b>	-6,9666	2,6312	-12,1291	-1,8042	1157	-2,6477	0,0082	0,5	0	1,5
<b>Gruppenwechsel (GW)</b>	-13,8644	5,3756	-24,4115	-3,3173	1157	-2,5791	0,01	0,4	0	1,4
<b>Chemotherapie (CHT)</b>	-21,6337	1,9169	-25,3946	-17,8728	1157	-11,286	≤0,0001	12,5	9,6	15,8
<b>Radiotherapie (RT)</b>	5,3783	1,8565	1,7358	9,0207	1157	2,897	0,0038	0,5	0	1,5
<b>Endokrine Therapie (ET)</b>	-3,1082	1,8629	-6,7632	0,5469	1157	-1,6684	0,0955	0,2	0	0,9
<i>Haupteffekte der zeitunabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige zeitpunktunabhängige Score-Änderung an)</i>										
<b>Alter (zum Zeitpunkt der Brustoperation)</b>	0,2449	0,1118	0,0247	0,465	258	2,1904	0,0294	1,6	0,5	3,1
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	-0,3365	0,2773	-0,8825	0,2095	258	-1,2137	0,226	0,5	0	1,5
<b>Partnerschaft</b>	4,8655	2,8883	-0,8222	10,5532	258	1,6845	0,0933	1,1	0,3	2,4
<b>Zweiterkrankung</b>	-0,4728	3,6463	-7,6532	6,7076	258	-0,1297	0,8969	0	0	0,4
<b>pN0</b> (ohne Lymphknotenbefall)	2,1281	4,112	-5,9691	10,2254	258	0,5176	0,6052	0,1	0	0,7
<b>pN+</b> (mit Lymphknotenbefall)	1,4767	4,6855	-7,7501	10,7035	258	0,3152	0,7529	0	0	0,5
<i>Zeitvariable (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung allein durch den Einfluss der Zeit an)</i>										
<b>Zeit</b>	0,0017	0,1292	-0,2519	0,2552	1157	0,013	0,9897	0	0	0,4
<i>Interaktionseffekte (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung durch den Einfluss im Zeitverlauf an, zzgl. zur Zeitvariable)</i>										
<b>Zeit: BEOP</b>	0,1037	0,1407	-0,1723	0,3798	1157	0,7373	0,4611	0	0	0,5
<b>Zeit: MA</b>	0,1444	0,1706	-0,1903	0,4792	1157	0,8464	0,3975	0,1	0	0,6
<b>Zeit: MSR</b>	-0,0733	0,1406	-0,3491	0,2025	1157	-0,5215	0,6021	0	0	0,4
<b>Zeit: GW</b>	-0,0438	0,0994	-0,2388	0,1512	1157	-0,441	0,6593	0	0	0,4
<b>Zeit: CHT</b>	0,2803	0,0467	0,1886	0,372	1157	5,9989	≤0,0001	3,9	2,2	6,1
<b>Zeit: RT</b>	-0,1062	0,0647	-0,2331	0,0207	1157	-1,6418	0,1009	0,3	0	1,1
<b>Zeit: ET</b>	-0,0426	0,0518	-0,1442	0,059	1157	-0,8234	0,4105	0,1	0	0,6

<i>Modellgenauigkeit</i>	Estimate	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
SD Intercept	17,58	15,72	19,65
SD Zeitvariable	0,19	0,15	0,25
Korrelation Intercept, Zeitvariable	0,2	-0,07	0,44
Residuum	15,23	14,55	15,94

Beobachtungen	Gruppen	AIC
1437	265	12602,55

SE = Standard Error (Standardfehler), KI = Konfidenzintervall, FG = Anzahl der Freiheitsgrade, SD = Standard Deviation (Standardabweichung), AIC = Akaike-Information-Criterion (Akaike-Informationskriterium)

\* R<sup>2</sup> gibt an, wie viel % der Unterschiede zwischen den Scores der Patientinnen das Modell erklären kann. In der ersten Tabellenzeile (Intercept) handelt es sich um das R<sup>2</sup> des Gesamtmodells, in den restlichen Zeilen um das partielle R<sup>2</sup> der jeweiligen Variablen.

### 3.3.2. EORTC QLQ-C30 und -BR23 Körperliche Funktionsfähigkeit und Symptome

#### 3.3.2.1. EORTC QLQ-BR23 Armsymptome

##### *Einfluss der Zeit*

Ohne zusätzliche Einflussnahme durchgeführter Therapien deutete sich über die Zeit eine steigende, statistisch nicht signifikante Tendenz des Scores zur Erfassung der Armsymptome um rund 7 Punkte über zwei Jahre an (+0,0681 pro Woche; 95%-KI: -0,20 bis 0,34;  $p \approx 0,6188$ ).

##### *Einfluss der verschiedenen Arten der Brustoperation und invasiverer Folgeoperationen*

Die Schätzung ergab einen statistisch signifikanten Anstieg des Armsymptome-Scores unmittelbar zum Zeitpunkt einer BEOP (Haupteffekt: +13,7829; 95%-KI: 10,08 bis 17,49;  $p \leq 0,0001$ ), MA (+26,1462; 95%-KI: 17,83 bis 34,46;  $p \leq 0,0001$ ) oder MSR (+19,5401; 95%-KI: 14,45 bis 24,63;  $p \leq 0,0001$ ), wobei die MA mit 26 Punkten mit der stärksten Verschlechterung der Armsymptomatik einherging und die BEOP mit 14 Punkten mit der geringsten. Nach diesem initialen negativen Einfluss der Operationen auf die Armsymptomatik folgte nach allen drei Arten der Brustoperation im weiteren Zeitverlauf ein allmählicher Abfall des Scores entsprechend einer Erholung der Beschwerden. Der Interaktionseffekt war nach einer MSR signifikant (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0681 + (-)0,3392 = -0,2711$  pro Woche; 95%-KI: -0,61 bis -0,06;  $p \approx 0,0159$ ), während er nach BEOP ( $0,0681 + (-)0,267 = -0,1989$  pro Woche; 95%-KI: -0,54 bis 0,01;  $p \approx 0,0593$ ) oder MA ( $0,0681 + (-)0,1502 = -0,0821$  pro Woche; 95%-KI: -0,49 bis 0,19;  $p \approx 0,3807$ ) keine statistische Signifikanz erreichte. Eine invasivere Folgeoperation im Sinne eines Gruppenwechsels nahm weder zum Zeitpunkt der Referenzoperation (Haupteffekt: +0,4125; 95%-KI: -10,11 bis 10,94;  $p \approx 0,9387$ ) noch im Zeitverlauf (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0681 + 0,0318 = +0,0999$  pro Woche; 95%-KI: -0,16 bis 0,23;  $p \approx 0,7476$ ) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Armsymptome der Patientinnen. Auch eine SLNB oder ALND waren weder im Rahmen des Haupteffekts zum Zeitpunkt der Referenzoperation noch im Rahmen des Interaktionseffekts, d. h. im Zeitverlauf danach mit einer signifikanten Änderung der Armsymptomatik assoziiert ( $p \geq 0,05$ ).

##### *Einfluss der (neo-)adjuvanten Therapien*

Für die RT wurde im Rahmen des Haupteffekts eine statistisch signifikante Abnahme

des Armsymptome-Scores um annähernd 5 Punkte (95%-KI: -8,40 bis -1,09;  $p=0,011$ ) geschätzt, im anschließenden Zeitverlauf jedoch eine statistisch signifikante Zunahme um etwa 1 Punkt monatlich (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0681 + 0,2145 = +0,2826$  pro Woche; 95%-KI: 0,09 bis 0,34;  $p\approx 0,0008$ ). Die CHT und ET waren weder unmittelbar zum Zeitpunkt der Referenzoperation (Haupteffekt) noch im Zeitverlauf nach Therapiebeginn (Interaktionseffekt) mit einer statistisch signifikanten Änderung des Armsymptome-Scores assoziiert ( $p\geq 0,05$ ).

#### *Einfluss von Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall*

Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Brustoperation war statistisch signifikant mit der Angabe niedrigerer Armsymptome assoziiert, sodass zwanzig Lebensjahre mehr mit einem rund 6 Punkte niedrigeren Score einhergingen ( $-0,3027$  pro Lebensjahr; 95%-KI: -0,49 bis -0,11;  $p\approx 0,0018$ ). Eine weitere statistisch signifikante Assoziation wurde zwischen einem höheren BMI und stärkeren Armsymptomen detektiert ( $+0,5495$  pro BMI-Punkt; 95%-KI: 0,08 bis 1,02;  $p\approx 0,0215$ ): Ein um zehn Einheiten höherer BMI ging mit einem rund 5 Punkte höheren Score einher. Eine Zweiterkrankung, das Leben in einer Partnerschaft sowie der Lymphknotenstatus (pN0 und pN+) waren nicht statistisch signifikant mit einer Änderung des Armsymptome-Scores assoziiert ( $p\geq 0,05$ ).

Insgesamt konnten die Parameter des gemischten Modells etwa 15 % der Unterschiede zwischen den Armsymptome-Scores der Patientinnen erklären. Die MSR hatte mit einem partiellen  $R^2$  von 3,8 von allen untersuchten Variablen den größten Anteil daran.

Tabelle 20: Gemischtes lineares Regressionsmodell „Armsymptome“

	Estimate	SE	95%-KI		FG	t-Wert	p-Wert	R <sup>2*</sup>	95%-KI	
			Untere Grenze (UG)	Obere Grenze (OG)					UG	OG
<b>Intercept</b>	15,1188	8,3566	-1,2771	31,5146	1155	1,8092	0,0707	14,9	12,9	19,5
<i>Theoretischer Punktwert des Scores, wenn keiner der untersuchten Einflussfaktoren vorliegt (d. h. unabhängige Variablen = nein bzw. BMI und Alter = 0)</i>										
<i>Haupteffekte der zeitabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige Score-Änderung zum Zeitpunkt „Null“ der Brustoperation an)</i>										
<b>Brusterhaltende Operation (BEOP)</b>	13,7829	1,8893	10,076	17,4897	1155	7,2952	≤0,0001	2,9	1,4	4,8
<b>Alleinige Mastektomie (MA)</b>	26,1462	4,2388	17,8296	34,4628	1155	6,1683	≤0,0001	3	1,5	4,9
<b>Mastektomie mit Sofortrekonstruktion (MSR)</b>	19,5401	2,5955	14,4477	24,6324	1155	7,5285	≤0,0001	3,8	2,1	6
<b>Gruppenwechsel (GW)</b>	0,4125	5,3643	-10,1123	10,9373	1155	0,0769	0,9387	0	0	0,4
<b>Chemotherapie (CHT)</b>	-1,4494	1,8355	-5,0507	2,1519	1155	-0,7896	0,4299	0,1	0	0,6
<b>Radiotherapie (RT)</b>	-4,7459	1,8642	-8,4035	-1,0882	1155	-2,5458	0,011	0,4	0	1,3
<b>Endokrine Therapie (ET)</b>	-0,1959	1,849	-3,8237	3,4319	1155	-0,106	0,9156	0	0	0,4
<b>Axilläre Lymphknotendissektion (ALND)</b>	2,8176	4,5976	-6,2364	11,8716	256	0,6128	0,5405	0,1	0	0,6
<b>Wächterlymphknotenbiopsie (SLNB)</b>	2,5655	3,6758	-4,6732	9,8042	256	0,6979	0,4859	0,1	0	0,7
<i>Haupteffekte der zeitunabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige zeitpunktunabhängige Score-Änderung an)</i>										
<b>Alter (zum Zeitpunkt der Brustoperation)</b>	-0,3027	0,0958	-0,4913	-0,1141	256	-3,1612	0,0018	2,5	1,1	4,3
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	0,5495	0,2376	0,0816	1,0175	256	2,3125	0,0215	1,4	0,4	2,8
<b>Partnerschaft</b>	0,6058	2,4512	-4,2212	5,4329	256	0,2472	0,805	0	0	0,4
<b>Zweiterkrankung</b>	0,3756	3,1048	-5,7387	6,4898	256	0,121	0,9038	0	0	0,4
<b>pN0 (ohne Lymphknotenbefall)</b>	-1,4562	4,2733	-9,8714	6,9591	256	-0,3408	0,7336	0	0	0,5
<b>pN+ (mit Lymphknotenbefall)</b>	-1,2135	5,0246	-11,1082	8,6812	256	-0,2415	0,8093	0	0	0,4
<i>Zeitvariable (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung allein durch den Einfluss der Zeit an)</i>										
<b>Zeit</b>	0,0681	0,1368	-0,2003	0,3365	1155	0,4977	0,6188	0	0	0,4
<i>Interaktionseffekte (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung durch den Einfluss im Zeitverlauf an, zzgl. zur Zeitvariable)</i>										
<b>Zeit: BEOP</b>	-0,267	0,1414	-0,5444	0,0105	1155	-1,8876	0,0593	0,3	0	1,1
<b>Zeit: MA</b>	-0,1502	0,1713	-0,4862	0,1858	1155	-0,877	0,3807	0,1	0	0,6
<b>Zeit: MSR</b>	-0,3392	0,1405	-0,6148	-0,0635	1155	-2,4142	0,0159	0,4	0	1,4
<b>Zeit: GW</b>	0,0318	0,0989	-0,1622	0,2259	1155	0,3219	0,7476	0	0	0,4
<b>Zeit: CHT</b>	0,0733	0,0467	-0,0184	0,165	1155	1,5676	0,1172	0,3	0	1,1
<b>Zeit: RT</b>	0,2145	0,0639	0,0891	0,3399	1155	3,3567	0,0008	1,2	0,4	2,6
<b>Zeit: ET</b>	0,0533	0,0537	-0,052	0,1587	1155	0,9937	0,3206	0,1	0	0,7
<b>Zeit: ALND</b>	-0,0659	0,0736	-0,2102	0,0784	1155	-0,8965	0,3702	0,1	0	0,7
<b>Zeit: SLNB</b>	-0,0356	0,0564	-0,1464	0,0751	1155	-0,6309	0,5282	0	0	0,5

<i>Modellgenauigkeit</i>	Estimate	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
SD Intercept	14,25	12,5	16,25
SD Zeitvariable	0,18	0,13	0,24
Korrelation Intercept, Zeitvariable	0,13	-0,17	0,42
Residuum	15,51	14,82	16,23

Beobachtungen	Gruppen	AIC
1437	265	12547,91

SE = Standard Error (Standardfehler), KI = Konfidenzintervall, FG = Anzahl der Freiheitsgrade, SD = Standard Deviation (Standardabweichung), AIC = Akaike-Information-Criterion (Akaike-Informationskriterium)

\* R<sup>2</sup> gibt an, wie viel % der Unterschiede zwischen den Scores der Patientinnen das Modell erklären kann. In der ersten Tabellenzeile (Intercept) handelt es sich um das R<sup>2</sup> des Gesamtmodells, in den restlichen Zeilen um das partielle R<sup>2</sup> der jeweiligen Variablen.

### 3.3.2.2. EORTC QLQ-BR23 Brustsymptome

#### *Einfluss der Zeit*

Im Regressionsmodell wurde allein durch den Effekt der Zeit ohne Beeinflussung durch die verschiedenen Therapieformen des Mammakarzinoms eine tendenzielle jährliche Abnahme der Brustsymptome um über 10 Punkte geschätzt, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (-0,2351 pro Woche; 95%-KI: -0,49 bis 0,02;  $p \approx 0,0702$ ).

#### *Einfluss der verschiedenen Arten der Brustoperation und invasiverer Folgeoperationen*

Es wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des Brustsymptome-Scores entsprechend einer Verschlechterung der Symptomatik unmittelbar zum Zeitpunkt einer BEOP (Haupteffekt: +18,3611; 95%-KI: 14,86 bis 21,86;  $p \leq 0,0001$ ), MA (+19,299; 95%-KI: 11,48 bis 27,12;  $p \leq 0,0001$ ) oder MSR (+20,1083; 95%-KI: 15,31 bis 24,90;  $p \leq 0,0001$ ) um etwa 20 Punkte beobachtet. Die weitere Änderung des Scores im Zeitverlauf, d. h. die Interaktion zwischen den Operationsarten und der Zeitvariable erreichte weder nach einer BEOP (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $-0,2351 + (-)0,1367 = -0,3718$  pro Woche; 95%-KI: -0,40 bis 0,13;  $p \approx 0,3065$ ) noch nach einer MA ( $-0,2351 + 0,0296 = -0,2055$  pro Woche; 95%-KI: -0,28 bis 0,34;  $p \approx 0,8533$ ) oder MSR ( $-0,2351 + (-)0,1291 = -0,3642$  pro Woche; 95%-KI: -0,39 bis 0,13;  $p \approx 0,3312$ ) statistische Signifikanz. Tendenziell besserten sich die Brustsymptome nach einer MA langsamer als nach BEOP oder MSR. Eine mit einem Gruppenwechsel einhergehende invasivere Folgeoperation beeinflusste die Brustsymptome weder im Haupteffekt zum Zeitpunkt der Referenzoperation (+6,1065; 95%-KI: -3,81 bis 16,03;  $p \approx 0,2273$ ) noch im Rahmen des Interaktionseffekts über die Zeit (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $-0,2351 + 0,004 = -0,2311$  pro Woche; 95%-KI: -0,17 bis 0,18;  $p \approx 0,9646$ ) signifikant. Auch eine SLNB oder ALND waren weder zum Zeitpunkt der Referenzoperation noch im anschließenden Zeitverlauf mit einer signifikanten Änderung der Brustsymptomatik assoziiert ( $p \geq 0,05$ ).

#### *Einfluss der (neo-)adjuvanten Therapien*

Für den Haupteffekt der CHT wurde eine statistisch signifikante Abnahme des Brustsymptome-Scores entsprechend einer Verbesserung der Symptomatik um rund 8 Punkte geschätzt (95%-KI: -11,31 bis -4,50;  $p \leq 0,0001$ ). Im Zeitverlauf war die CHT jedoch mit einer langsameren Besserung der Symptome assoziiert (Zeitvariable +

Interaktionseffekt:  $-0,2351 + 0,0963 = -0,1388$  pro Woche; 95%-KI: 0,01 bis 0,18;  $p \approx 0,0226$ ). Der Haupteffekt einer RT auf die Brustsymptome erreichte keine statistische Signifikanz ( $+2,654$ ; 95%-KI:  $-0,79$  bis  $6,10$ ;  $p \approx 0,1313$ ), während die RT über die Zeit zu einer signifikant langsameren Abnahme des Scores bzw. der Symptome um jährlich rund 6 Punkte weniger führte (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $-0,2351 + 0,1245 = -0,1106$  pro Woche; 95%-KI: 0,01 bis 0,24;  $p \approx 0,0311$ ). Die ET war weder zum Zeitpunkt der Referenzoperation (Haupteffekt) noch im Zeitverlauf (Interaktionseffekt) mit einer statistisch signifikanten Änderung des Brustsymptome-Scores assoziiert.

#### *Einfluss von Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall*

Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Brustoperation war signifikant mit einer geringeren Brustsymptomatik assoziiert, sodass zwanzig Lebensjahre mehr mit einem rund 6 Punkte niedrigeren Score einhergingen ( $-0,3079$  pro Lebensjahr; 95%-KI:  $-0,48$  bis  $-0,13$ ;  $p \approx 0,0007$ ). Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem höheren BMI und stärkeren Brustsymptomen beobachtet ( $+0,4624$  pro BMI-Punkt; 95%-KI: 0,03 bis 0,90;  $p \approx 0,0379$ ): Ein um zehn Einheiten höherer BMI ging mit einem annähernd 5 Punkte höheren Score einher. Eine Zweiterkrankung, das Bestehen einer Partnerschaft sowie der Lymphknotenstatus (pN0 und pN+) waren nicht statistisch signifikant mit dem Ausmaß der Brustsymptomatik assoziiert ( $p \geq 0,05$ ).

Insgesamt konnte das Regressionsmodell gemessen am  $R^2$  mit seinen Parametern annähernd 20 % der Unterschiede zwischen den Brustsymptome-Scores der Patientinnen erklären. Den größten Anteil daran machte die Durchführung einer BEOP bzw. MSR (Haupteffekte) aus mit Werten des partiellen  $R^2$  von 5,7 bzw. 4,6.

Tabelle 21: Gemischtes lineares Regressionsmodell „Brustsymptome“

	Estimate	SE	95%-KI		FG	t-Wert	p-Wert	R <sup>2*</sup>	95%-KI	
			Untere Grenze (UG)	Obere Grenze (OG)					UG	OG
<b>Intercept</b>	22,1024	7,8128	6,7735	37,4312	1155	2,829	0,0048	18,7	16,4	23,4
<i>Theoretischer Punktwert des Scores, wenn keiner der untersuchten Einflussfaktoren vorliegt (d. h. unabhängige Variablen = nein bzw. BMI und Alter = 0)</i>										
<i>Haupteffekte der zeitabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige Score-Änderung zum Zeitpunkt „Null“ der Brustoperation an)</i>										
<b>Brusterhaltende Operation (BEOP)</b>	18,3611	1,7824	14,864	21,8583	1155	10,301	≤0,0001	5,7	3,6	8,2
<b>Alleinige Mastektomie (MA)</b>	19,299	3,9847	11,481	27,117	1155	4,8433	≤0,0001	1,9	0,7	3,5
<b>Mastektomie mit Sofortrekonstruktion (MSR)</b>	20,1083	2,4435	15,3141	24,9025	1155	8,2293	≤0,0001	4,6	2,7	6,9
<b>Gruppenwechsel (GW)</b>	6,1065	5,0556	-3,8126	16,0256	1155	1,2079	0,2273	0,1	0	0,7
<b>Chemotherapie (CHT)</b>	-7,9068	1,7348	-11,3104	-4,5031	1155	-4,5579	≤0,0001	2,2	0,9	3,9
<b>Radiotherapie (RT)</b>	2,654	1,7575	-0,7942	6,1021	1155	1,5101	0,1313	0,1	0	0,8
<b>Endokrine Therapie (ET)</b>	0,0597	1,749	-3,3719	3,4913	1155	0,0341	0,9728	0	0	0,4
<b>Axilläre Lymphknotendissektion (ALND)</b>	-2,608	4,3638	-11,2015	5,9855	256	-0,5976	0,5506	0,1	0	0,6
<b>Wächterlymphknotenbiopsie (SLNB)</b>	-0,0886	3,4736	-6,9292	6,7519	256	-0,0255	0,9797	0	0	0,4
<i>Haupteffekte der zeitunabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige zeitpunktunabhängige Score-Änderung an)</i>										
<b>Alter (zum Zeitpunkt der Brustoperation)</b>	-0,3079	0,0895	-0,4842	-0,1317	256	-3,4407	0,0007	2,9	1,4	4,9
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	0,4624	0,2215	0,0261	0,8987	256	2,0871	0,0379	1,1	0,3	2,4
<b>Partnerschaft</b>	-1,1839	2,2728	-5,6596	3,2918	256	-0,5209	0,6029	0,1	0	0,6
<b>Zweiterkrankung</b>	0,4928	2,8911	-5,2005	6,1861	256	0,1704	0,8648	0	0	0,4
<b>pN0</b> (ohne Lymphknotenbefall)	0,3042	3,9512	-7,4768	8,0852	256	0,077	0,9387	0	0	0,4
<b>pN+</b> (mit Lymphknotenbefall)	1,4039	4,6543	-7,7617	10,5695	256	0,3016	0,7632	0	0	0,5
<i>Zeitvariable (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung allein durch den Einfluss der Zeit an)</i>										
<b>Zeit</b>	-0,2351	0,1297	-0,4895	0,0194	1155	-1,8124	0,0702	0,2	0	1
<i>Interaktionseffekte (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung durch den Einfluss im Zeitverlauf an, zzgl. zur Zeitvariable)</i>										
<b>Zeit: BEOP</b>	-0,1367	0,1336	-0,3988	0,1255	1155	-1,023	0,3065	0,1	0	0,6
<b>Zeit: MA</b>	0,0296	0,16	-0,2844	0,3436	1155	0,185	0,8533	0	0	0,4
<b>Zeit: MSR</b>	-0,1291	0,1328	-0,3898	0,1315	1155	-0,9721	0,3312	0,1	0	0,6
<b>Zeit: GW</b>	0,004	0,0907	-0,1739	0,182	1155	0,0443	0,9646	0	0	0,4
<b>Zeit: CHT</b>	0,0963	0,0422	0,0135	0,179	1155	2,283	0,0226	0,5	0	1,6
<b>Zeit: RT</b>	0,1245	0,0577	0,0113	0,2376	1155	2,1589	0,0311	0,5	0	1,5
<b>Zeit: ET</b>	0,0067	0,0486	-0,0885	0,102	1155	0,1387	0,8897	0	0	0,4
<b>Zeit: ALND</b>	-0,0661	0,0665	-0,1966	0,0643	1155	-0,9945	0,3202	0,1	0	0,7
<b>Zeit: SLNB</b>	0,0712	0,0509	-0,0287	0,1711	1155	1,3986	0,1622	0,2	0	1

<i>Modellgenauigkeit</i>	Estimate	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
SD Intercept	13,73	11,95	15,79
SD Zeitvariable	0,15	0,11	0,22
Korrelation Intercept, Zeitvariable	-0,08	-0,42	0,28
Residuum	14,61	13,95	15,3

Beobachtungen	Gruppen	AIC
1437	265	12359,85

SE = Standard Error (Standardfehler), KI = Konfidenzintervall, FG = Anzahl der Freiheitsgrade, SD = Standard Deviation (Standardabweichung), AIC = Akaike-Information-Criterion (Akaike-Informationskriterium)

\* R<sup>2</sup> gibt an, wie viel % der Unterschiede zwischen den Scores der Patientinnen das Modell erklären kann. In der ersten Tabellenzeile (Intercept) handelt es sich um das R<sup>2</sup> des Gesamtmodells, in den restlichen Zeilen um das partielle R<sup>2</sup> der jeweiligen Variablen.

### 3.3.2.3. EORTC QLQ-C30 Schmerz

#### *Einfluss der Zeit*

Durch den reinen Effekt der Zeit ohne zusätzliche Beeinflussung durch Therapien deutete sich eine tendenzielle, jedoch statistisch nicht signifikante Abnahme des Schmerz-Scores um jährlich 6 Punkte an (-0,1278 pro Woche; 95%-KI: -0,45 bis 0,19;  $p \approx 0,4298$ ).

#### *Einfluss der verschiedenen Arten der Brustoperation und invasiverer Folgeoperationen*

Die Durchführung einer BEOP, MA oder MSR (Haupteffekt) war mit einer statistisch signifikanten Zunahme der berichteten Schmerzen assoziiert: Während es bei einer BEOP unmittelbar nach dem Eingriff zu einem Anstieg des Scores um 10 Punkte kam (95%-KI: 5,91 bis 14,64;  $p \leq 0,0001$ ), war eine MSR mit einem Anstieg um 16 Punkte (95%-KI: 9,99 bis 22,08;  $p \approx 0,0003$ ) und eine MA sogar mit einem Anstieg um über 18 Punkte (95%-KI: 8,61 bis 28,49;  $p \leq 0,0001$ ) im Sinne stärkerer Schmerzen assoziiert. Nach dem negativen Einfluss unmittelbar zum Zeitpunkt der Operationen beeinflussten diese die Entwicklung des Scores im weiteren Zeitverlauf nicht signifikant. Nach einer BEOP (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $-0,1278 + (-)0,0005 = -0,1283$  pro Woche; 95%-KI: -0,33 bis 0,33;  $p \approx 0,9976$ ) und einer MSR ( $-0,1278 + (-)0,0681 = -0,1959$  pro Woche; 95%-KI: -0,39 bis 0,26;  $p \approx 0,6817$ ) deutete sich jedoch verglichen mit der MA ( $-0,1278 + 0,0434 = -0,0844$  pro Woche; 95%-KI: -0,18 bis 0,32;  $p \approx 0,6022$ ) ein schnelleres Abklingen der Schmerzen über die Zeit an. Eine invasivere Folgeoperation mit der Konsequenz eines Gruppenwechsels, die SLNB und die ALND waren weder zum Zeitpunkt der Referenzoperation (Haupteffekt) noch im Zeitverlauf danach (Interaktionseffekt) mit einer signifikanten Änderung des Schmerz-Scores assoziiert ( $p \geq 0,05$ ), obwohl der Haupteffekt der ALND auf eine Abnahme des Scores um 9 Punkte hinwies (95%-KI: -20,44 bis 2,20;  $p \approx 0,114$ ).

#### *Einfluss der (neo-)adjuvanten Therapien*

Für den Haupteffekt der CHT wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des Schmerz-Scores um 10 Punkte geschätzt (95%-KI: 6,25 bis 14,94;  $p \leq 0,0001$ ), während die CHT im weiteren Zeitverlauf keinen signifikanten Einfluss nahm (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $-0,1278 + (-)0,056 = -0,1838$  pro Woche; 95%-KI: -0,16 bis 0,05;  $p \approx 0,3045$ ). Eine RT führte initial zu keiner signifikanten Änderung der berichteten Schmerzen (Haupt-

effekt: -4,0865; 95%-KI: -8,41 bis 0,24;  $p \approx 0,064$ ). Dagegen zeigte sich im Zeitverlauf ein signifikant nachteiliger Effekt der RT auf die Erholung der Schmerzsymptomatik (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $-0,1278 + 0,1909 = +0,0631$  pro Woche; 95%-KI: 0,04 bis 0,34;  $p \approx 0,0105$ ). Die ET war weder im Rahmen des Haupteffekts noch im Rahmen des Interaktionseffekts mit einer signifikanten Änderung des Schmerz-Scores assoziiert.

#### *Einfluss von Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall*

Das Alter zum Zeitpunkt der Brustoperation, der BMI, eine Zweiterkrankung, das Bestehen einer Partnerschaft sowie der Lymphknotenstatus (pN0 und pN+) waren nicht statistisch signifikant mit der Höhe des Schmerz-Scores assoziiert ( $p \geq 0,05$ ). Es deutete sich jedoch eine Tendenz in Richtung einer stärkeren Schmerzsymptomatik bei höherem BMI ( $+0,5377$  pro BMI-Punkt, 95%-KI: -0,05 bis 1,12;  $p \approx 0,0723$ ) sowie nachgewiesenem Tumorbefall der Lymphknoten („pN+“;  $+10,2061$ ; 95%-KI: -2,20 bis 22,62;  $p \approx 0,1065$ ) an.

Das gemischte Modell konnte mit seinen Parametern insgesamt 11 % der Unterschiede zwischen den Schmerz-Scores der Patientinnen erklären.

Tabelle 22: Gemischtes lineares Regressionsmodell „Schmerz“

	Estimate	SE	95%-KI		FG	t-Wert	p-Wert	R <sup>2*</sup>	95%-KI	
			Untere Grenze (UG)	Obere Grenze (OG)					UG	OG
<b>Intercept</b>	8,9365	10,4662	-11,5983	29,4712	1159	0,8538	0,3934	11,1	9,6	15,6
<i>Theoretischer Punktwert des Scores, wenn keiner der untersuchten Einflussfaktoren vorliegt (d. h. unabhängige Variablen = nein bzw. BMI und Alter = 0)</i>										
<i>Haupteffekte der zeitabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige Score-Änderung zum Zeitpunkt „Null“ der Brustoperation an)</i>										
<b>Brusterhaltende Operation (BEOP)</b>	10,2726	2,2251	5,9069	14,6382	1159	4,6167	≤0,0001	1,2	0,3	2,5
<b>Alleinige Mastektomie (MA)</b>	18,5457	5,0664	8,6054	28,486	1159	3,6605	0,0003	1,1	0,3	2,4
<b>Mastektomie mit Sofortrekonstruktion (MSR)</b>	16,0357	3,0831	9,9865	22,0848	1159	5,2011	≤0,0001	1,9	0,7	3,5
<b>Gruppenwechsel (GW)</b>	-2,5744	6,3272	-14,9885	9,8398	1159	-0,4069	0,6842	0	0	0,4
<b>Chemotherapie (CHT)</b>	10,593	2,2132	6,2508	14,9352	1159	4,7864	≤0,0001	2,4	1,1	4,2
<b>Radiotherapie (RT)</b>	-4,0865	2,2041	-8,4109	0,238	1159	-1,854	0,064	0,2	0	1
<b>Endokrine Therapie (ET)</b>	-4,0306	2,1953	-8,3378	0,2765	1159	-1,8361	0,0666	0,2	0	1
<b>Axilläre Lymphknotendissektion (ALND)</b>	-9,1173	5,7493	-20,4393	2,2047	256	-1,5858	0,114	0,6	0,1	1,6
<b>Wächterlymphknotenbiopsie (SLNB)</b>	-2,5409	4,6022	-11,6038	6,5221	256	-0,5521	0,5814	0,1	0	0,6
<i>Haupteffekte der zeitunabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige zeitpunktunabhängige Score-Änderung an)</i>										
<b>Alter (zum Zeitpunkt der Brustoperation)</b>	-0,0582	0,1198	-0,2941	0,1777	256	-0,4858	0,6275	0,1	0	0,6
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	0,5377	0,298	-0,0491	1,1245	256	1,8046	0,0723	0,9	0,2	2,2
<b>Partnerschaft</b>	-0,6211	3,0728	-6,6722	5,43	256	-0,2021	0,84	0	0	0,4
<b>Zweiterkrankung</b>	-2,72	3,8911	-10,3826	4,9427	256	-0,699	0,4852	0,1	0	0,8
<b>pN0 (ohne Lymphknotenbefall)</b>	5,9859	5,3547	-4,559	16,5308	256	1,1179	0,2647	0,4	0	1,4
<b>pN+ (mit Lymphknotenbefall)</b>	10,2061	6,3012	-2,2027	22,615	256	1,6197	0,1065	0,9	0,2	2,1
<i>Zeitvariable (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung allein durch den Einfluss der Zeit an)</i>										
<b>Zeit</b>	-0,1278	0,1619	-0,4455	0,1898	1159	-0,7897	0,4298	0	0	0,5
<i>Interaktionseffekte (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung durch den Einfluss im Zeitverlauf an, zzgl. zur Zeitvariable)</i>										
<b>Zeit: BEOP</b>	-0,0005	0,1671	-0,3283	0,3273	1159	-0,003	0,9976	0	0	0,4
<b>Zeit: MA</b>	0,0434	0,2017	-0,3523	0,439	1159	0,2151	0,8298	0	0	0,4
<b>Zeit: MSR</b>	-0,0681	0,1661	-0,394	0,2578	1159	-0,4102	0,6817	0	0	0,4
<b>Zeit: GW</b>	0,0825	0,1154	-0,144	0,309	1159	0,7148	0,4749	0	0	0,5
<b>Zeit: CHT</b>	-0,056	0,0545	-0,163	0,051	1159	-1,0272	0,3045	0,1	0	0,7
<b>Zeit: RT</b>	0,1909	0,0745	0,0448	0,337	1159	2,5643	0,0105	0,7	0,1	1,8
<b>Zeit: ET</b>	0,1033	0,0626	-0,0196	0,2261	1159	1,6494	0,0993	0,3	0	1,1
<b>Zeit: ALND</b>	-0,0888	0,0852	-0,256	0,0784	1159	-1,042	0,2976	0,1	0	0,7
<b>Zeit: SLNB</b>	0	0,0656	-0,1286	0,1287	1159	0,0004	0,9997	0	0	0,4

<i>Modellgenauigkeit</i>	Estimate	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
SD Intercept	18,33	16,26	20,66
SD Zeitvariable	0,2	0,15	0,28
Korrelation Intercept, Zeitvariable	0,11	-0,19	0,4
Residuum	18,29	17,49	19,12

Beobachtungen	Gruppen	AIC
1441	265	13075,11

SE = Standard Error (Standardfehler), KI = Konfidenzintervall, FG = Anzahl der Freiheitsgrade, SD = Standard Deviation (Standardabweichung), AIC = Akaike-Information-Criterion (Akaike-Informationskriterium)

\* R<sup>2</sup> gibt an, wie viel % der Unterschiede zwischen den Scores der Patientinnen das Modell erklären kann. In der ersten Tabellenzeile (Intercept) handelt es sich um das R<sup>2</sup> des Gesamtmodells, in den restlichen Zeilen um das partielle R<sup>2</sup> der jeweiligen Variablen.

### 3.3.2.4. EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit

#### *Einfluss der Zeit*

Es wurde keine statistisch signifikante Änderung der körperlichen Funktionsfähigkeit allein durch den Einflussfaktor Zeit beobachtet, obwohl sich ohne die zusätzlichen Effekte der untersuchten Therapien des Mammakarzinoms eine tendenzielle Verbesserung mit einer jährlichen Zunahme des Scores um 5 Punkte andeutete (+0,0918 pro Woche; 95%-KI: -0,11 bis 0,29;  $p \approx 0,3685$ ).

#### *Einfluss der verschiedenen Arten der Brustoperation und invasiverer Folgeoperationen*

Zum Zeitpunkt einer BEOP, MA oder MSR war ein signifikanter schädlicher Einfluss der jeweiligen Operation auf die körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen zu erkennen (Haupteffekt): Während die BEOP und die MSR unmittelbar nach dem Eingriff zu einer Reduktion des Scores um je 7 Punkte führten (BEOP: 95%-KI: -9,24 bis -3,93;  $p \leq 0,0001$ ; MSR: 95%-KI: -10,96 bis -3,52;  $p \leq 0,0001$ ), war eine MA mit einer Reduktion des Scores um 17 Punkte (95%-KI: -23,43 bis -11,13;  $p \leq 0,0001$ ) assoziiert. Nach dem initialen negativen Einfluss der Operationen auf die körperliche Funktionsfähigkeit änderte sich der Score im weiteren Zeitverlauf nach einer BEOP (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0918 + 0,0311 = +0,1229$  pro Woche; 95%-KI: -0,18 bis 0,24;  $p \approx 0,7677$ ), MA ( $0,0918 + 0,0662 = +0,158$  pro Woche; 95%-KI: -0,18 bis 0,32;  $p \approx 0,6022$ ) oder MSR ( $0,0918 + (-)0,0269 = +0,0649$  pro Woche; 95%-KI: -0,23 bis 0,18;  $p \approx 0,797$ ) nicht statistisch signifikant. Die Schätzung ergab jedoch einen tendenziell nachteiligen Effekt der MSR, nicht aber der MA oder BEOP, auf die Erholung der körperlichen Funktionsfähigkeit über die Zeit. Eine invasivere Folgeoperation mit Konsequenz eines Gruppenwechsels, die SLNB und die ALND waren weder zum Zeitpunkt der Referenzoperation (Haupteffekt) noch im Zeitverlauf danach (Interaktionseffekt) mit einer signifikanten Änderung der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert ( $p \geq 0,05$ ).

#### *Einfluss der (neo-)adjuvanten Therapien*

Eine CHT war im Rahmen des Haupteffekts mit einer signifikanten Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit um mehr als 17 Punkte assoziiert (95%-KI: -20,22 bis -14,74;  $p \leq 0,0001$ ), aber im Zeitverlauf wieder mit einer signifikanten allmählichen Erholung der körperlichen Funktionsfähigkeit um annähernd 16 Punkte im Verlauf eines

Jahres (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0918 + 0,211 = +0,3028$  pro Woche; 95%-KI: 0,14 bis 0,28;  $p \leq 0,0001$ ). Für den Haupteffekt einer RT wurde ein Anstieg der körperlichen Funktionsfähigkeit um annähernd 5 Punkte (95%-KI: 1,93 bis 7,22;  $p \approx 0,0007$ ) und für den Haupteffekt einer ET ein Anstieg um 3 Punkte (95%-KI: 0,60 bis 5,92;  $p \approx 0,0164$ ) im Sinne einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit geschätzt. Der Effekt einer ET wirkte jedoch einer Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Zeitverlauf, wie durch die Zeitvariable angedeutet, signifikant entgegen (Zeitvariable + Interaktionseffekt:  $0,0918 + (-)0,081 = +0,0108$  pro Woche; 95%-KI: -0,16 bis -0,003;  $p \approx 0,0427$ ). Ähnlich verhielt es sich für die RT, deren schädlicher Einfluss sich sogar in einer im Zeitverlauf tendenziell verschlechterten körperlichen Funktionsfähigkeit äußerte ( $0,0918 + (-)0,1395 = -0,0477$  pro Woche; 95%-KI: -0,23 bis -0,05;  $p \approx 0,0032$ ).

#### *Einfluss von Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall*

Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Brustoperation hatte einen signifikanten negativen Einfluss auf die körperliche Funktionsfähigkeit, sodass zwanzig Lebensjahre mehr mit einem rund 6 Punkte niedrigeren Score einhergingen ( $-0,326$  pro Lebensjahr; 95%-KI: -0,48 bis -0,17;  $p \leq 0,0001$ ). Zudem bestand eine signifikante Assoziation zwischen einem höheren BMI und einer geringeren körperlichen Funktionsfähigkeit ( $-0,6431$  pro BMI-Punkt; 95%-KI: -1,04 bis -0,25;  $p \approx 0,0014$ ): Ein um zehn Einheiten höherer BMI war mit einem 6 Punkte niedrigeren Score assoziiert. Eine Zweiterkrankung, das Bestehen einer Partnerschaft sowie der Lymphknotenstatus (pN0 und pN+) nahmen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die körperliche Funktionsfähigkeit ( $p \geq 0,05$ ).

Insgesamt erklärten die Parameter des gemischten Modells 27 % der Unterschiede der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patientinnen. Die CHT trug mit einem partiellen  $R^2$  von 14,9 (Haupteffekt) bzw. 4 (Interaktionseffekt) am stärksten zu den Unterschieden bei.

Tabelle 23: Gemischtes lineares Regressionsmodell „Körperliche Funktionsfähigkeit“

	Estimate	SE	95%-KI		FG	t-Wert	p-Wert	R <sup>2*</sup>	95%-KI	
			Untere Grenze (UG)	Obere Grenze (OG)					UG	OG
<b>Intercept</b>	121,6517	6,9839	107,9492	135,3541	1159	17,4189	≤0,0001	27,1	24,4	31,6
<i>Theoretischer Punktwert des Scores, wenn keiner der untersuchten Einflussfaktoren vorliegt (d. h. unabhängige Variablen = nein bzw. BMI und Alter = 0)</i>										
<b>Haupteffekte der zeitabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige Score-Änderung zum Zeitpunkt „Null“ der Brustoperation an)</b>										
<b>Brusterhaltende Operation (BEOP)</b>	-6,5831	1,3533	-9,2382	-3,9279	1159	-4,8646	≤0,0001	1,2	0,4	2,6
<b>Alleinige Mastektomie (MA)</b>	-17,2821	3,1333	-23,4298	-11,1345	1159	-5,5156	≤0,0001	2,4	1,1	4,2
<b>Mastektomie mit Sofortrekonstruktion (MSR)</b>	-7,2387	1,8974	-10,9614	-3,516	1159	-3,8151	≤0,0001	1	0,2	2,3
<b>Gruppenwechsel (GW)</b>	-1,2695	3,8737	-8,8697	6,3307	1159	-0,3277	0,7432	0	0	0,4
<b>Chemotherapie (CHT)</b>	-17,4812	1,3958	-20,2198	-14,7427	1159	-12,5242	≤0,0001	14,9	11,8	18,3
<b>Radiotherapie (RT)</b>	4,5742	1,3474	1,9306	7,2178	1159	3,3948	0,0007	0,7	0,1	1,8
<b>Endokrine Therapie (ET)</b>	3,2587	1,3563	0,5977	5,9197	1159	2,4027	0,0164	0,4	0	1,4
<b>Axilläre Lymphknoten-dissektion (ALND)</b>	5,1356	3,8525	-2,451	12,7222	256	1,3331	0,1837	0,5	0	1,4
<b>Wächterlymphknoten-biopsie (SLNB)</b>	0,5305	3,0796	-5,5341	6,5951	256	0,1723	0,8634	0	0	0,4
<b>Haupteffekte der zeitunabhängigen Variablen (Estimate gibt einmalige zeitpunktunabhängige Score-Änderung an)</b>										
<b>Alter (zum Zeitpunkt der Brustoperation)</b>	-0,326	0,0798	-0,4832	-0,1688	256	-4,0839	≤0,0001	5,1	3,1	7,5
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	-0,6431	0,199	-1,035	-0,2512	256	-3,2316	0,0014	3,4	1,8	5,4
<b>Partnerschaft</b>	2,772	2,0523	-1,2694	6,8135	256	1,3507	0,178	0,7	0,1	1,7
<b>Zweiterkrankung</b>	0,456	2,5991	-4,6625	5,5744	256	0,1754	0,8609	0	0	0,4
<b>pN0 (ohne Lymphknotenbefall)</b>	-3,1978	3,5755	-10,2391	3,8434	256	-0,8944	0,372	0,3	0	1,2
<b>pN+ (mit Lymphknotenbefall)</b>	-4,411	4,2093	-12,7002	3,8782	256	-1,0479	0,2957	0,4	0	1,4
<b>Zeitvariable (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung allein durch den Einfluss der Zeit an)</b>										
<b>Zeit</b>	0,0918	0,102	-0,1084	0,292	1159	0,8996	0,3685	0,1	0	0,6
<b>Interaktionseffekte (Estimate gibt die wöchentliche Score-Änderung durch den Einfluss im Zeitverlauf an, zzgl. zur Zeitvariable)</b>										
<b>Zeit: BEOP</b>	0,0311	0,1051	-0,1752	0,2374	1159	0,2955	0,7677	0	0	0,4
<b>Zeit: MA</b>	0,0662	0,1269	-0,1828	0,3151	1159	0,5214	0,6022	0	0	0,4
<b>Zeit: MSR</b>	-0,0269	0,1046	-0,2322	0,1784	1159	-0,2573	0,797	0	0	0,4
<b>Zeit: GW</b>	-0,0235	0,0735	-0,1677	0,1206	1159	-0,3205	0,7487	0	0	0,4
<b>Zeit: CHT</b>	0,211	0,0347	0,1429	0,2791	1159	6,0785	≤0,0001	4	2,3	6,3
<b>Zeit: RT</b>	-0,1395	0,0472	-0,2322	-0,0468	1159	-2,9528	0,0032	1	0,2	2,2
<b>Zeit: ET</b>	-0,081	0,0399	-0,1594	-0,0027	1159	-2,0286	0,0427	0,5	0	1,5
<b>Zeit: ALND</b>	0,0266	0,0552	-0,0816	0,1348	1159	0,4824	0,6296	0	0	0,5
<b>Zeit: SLNB</b>	0,0178	0,0424	-0,0654	0,1011	1159	0,4203	0,6743	0	0	0,5

<i>Modellgenauigkeit</i>	Estimate	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
SD Intercept	12,72	11,38	14,22
SD Zeitvariable	0,14	0,11	0,19
Korrelation Intercept, Zeitvariable	0	-0,23	0,23
Residuum	10,96	10,49	11,46

Beobachtungen	Gruppen	AIC
1441	265	11707,42

SE = Standard Error (Standardfehler), KI = Konfidenzintervall, FG = Anzahl der Freiheitsgrade, SD = Standard Deviation (Standardabweichung), AIC = Akaike-Information-Criterion (Akaike-Informationskriterium)

\* R<sup>2</sup> gibt an, wie viel % der Unterschiede zwischen den Scores der Patientinnen das Modell erklären kann. In der ersten Tabellenzeile (Intercept) handelt es sich um das R<sup>2</sup> des Gesamtmodells, in den restlichen Zeilen um das partielle R<sup>2</sup> der jeweiligen Variablen.

### 3.3.3. Geschätzter Verlauf der Patient-Reported Outcomes für Normpatientinnen

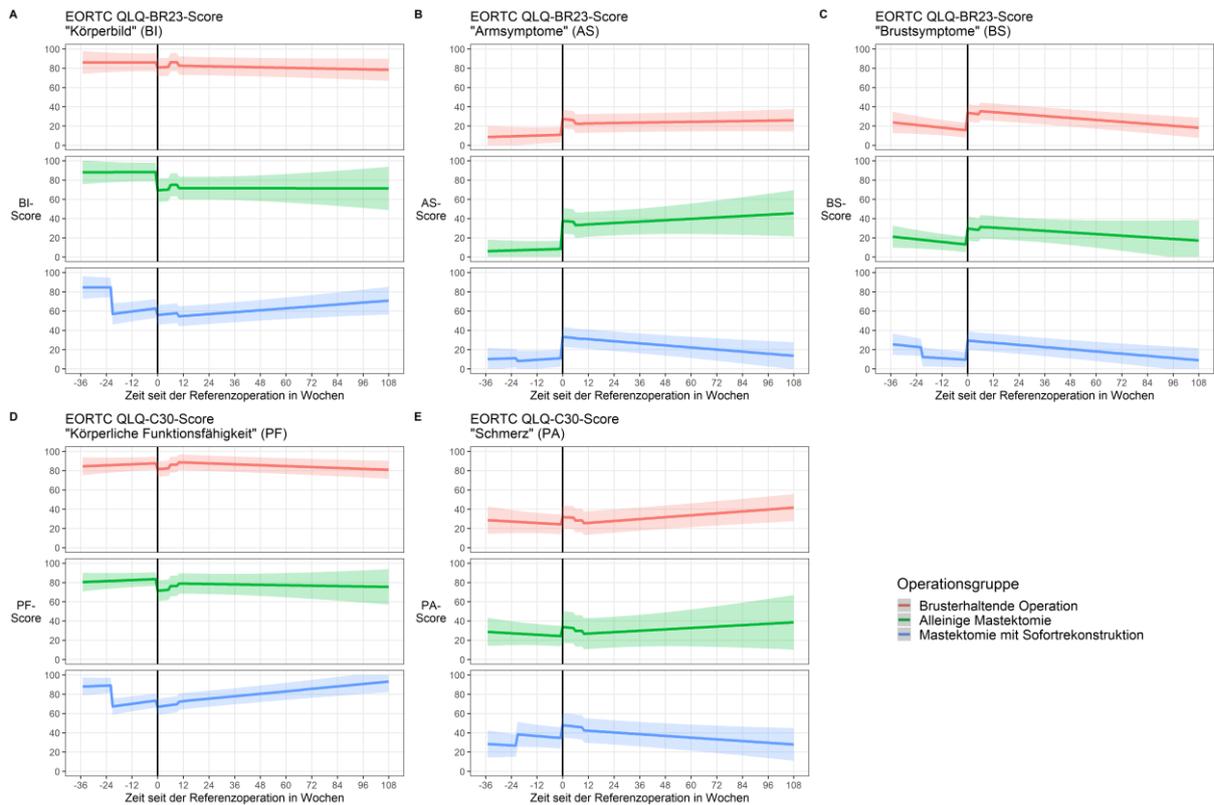


Abbildung 24: Geschätzter Verlauf der PRO-Scores für Normpatientinnen

Der senkrechte schwarze Strich markiert den Zeitpunkt „Null“ der Referenzoperation. Die farbige schattierte Fläche markiert das 95%-Konfidenzintervall des geschätzten PRO-Scores. PRO = Patient-Reported Outcome

Tabelle 24: Eigenschaften der Normpatientinnen

Kovariablen	Brusterhaltende Operation	Alleinige Mastektomie	Mastektomie mit Sofortrekonstruktion
Alter in Jahren (zum Zeitpunkt der Operation)	54,90	65,19	47,05
Body-Mass-Index	24,24	25,47	22,86
Partnerschaft	ja (verheiratet/Lebensgemeinschaft)		
pN0 (ohne Lymphknotenbefall)	ja		
pN+ (mit Lymphknotenbefall)	nein		
Zweiterkrankung	nein		
Gruppenwechsel	nein		
Chemotherapie	nein		ja, Beginn 150 Tage vor OP
Radiotherapie	ja, Beginn 42 Tage nach OP		nein
Endokrine Therapie	ja, Beginn 70 Tage nach OP		
ALND (nicht für BI-Score*)	nein	ja, am Tag der Brust-OP	nein
SLNB (nicht für BI-Score*)	ja, am Tag der Brust-OP	nein	ja, am Tag der Brust-OP

pN0 = pathologische Untersuchung der Lymphknoten (Noduli) ohne Tumornachweis, pN+ = pathologische Untersuchung der Lymphknoten mit Tumornachweis, OP = Operation, ALND = Axilläre Lymphknoten-Dissektion, SLNB = Wächterlymphknotenbiopsie, BI = Body Image (Körperbild)

\* In die Modellberechnung für den Endpunkt „Körperbild“ gingen ALND und SLNB nicht als Kovariablen ein.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Methodik**

#### **4.1.1. Patient-Reported-Outcome-Erhebung im Rahmen der Routineversorgung**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Längsschnittstudie, die im Rahmen des PRO-Programms als Teil der Routineversorgung des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Die PRO-Erhebung bestand aus einer Aufnahmebefragung, welche bei Erstvorstellung der Patientinnen im Brustzentrum der Charité beantwortet wurde, und einer anschließenden regelmäßigen Follow-up-Erhebung per E-Mail, welche die Patientinnen von zu Hause beantworten konnten. Der Versand der Follow-up-Erhebung erfolgte zu definierten Zeitpunkten ausgehend vom Datum der operativen Therapie bzw. Startdatum der CHT. Das hochwertige prospektive, longitudinale Studiendesign der vorliegenden Analyse, das auch eine präoperative Baseline-Befragung umfasste, stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen thematisch ähnlichen Arbeiten dar, die im Rahmen von Querschnittstudien nur Momentaufnahmen abbildeten, jedoch keine Schlüsse über tatsächlich bestehende Zusammenhänge zwischen untersuchten Variablen oder die Entwicklung der untersuchten Faktoren der QoL im Zeitverlauf zuließen [64,70,120,181]. Die Erhebung eines präoperativen Ausgangswertes (Baseline) ist bei der Untersuchung des Körperbildes, der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie Symptome besonders wichtig, da für diese Aspekte bereits vor der Therapie eines Mammakarzinoms große individuelle Unterschiede zwischen Patientinnen bestehen können, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Therapie führen würden.

Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Arbeit liegt zudem in der PRO-Erhebung im Kontext der Routineversorgung, da sie im Gegensatz zu einer Erhebung im reinen Studienkontext die reale klinische Versorgungssituation der Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einer deutschen Universitätsklinik abbildet [179]. Da im Rahmen von Studien oftmals eine engmaschigere Betreuung stattfindet und erhöhte personelle Ressourcen zur Verfügung stehen, wäre denkbar, dass Symptome und Sorgen der Studienteilnehmerinnen vermehrt thematisiert und entsprechende Interventionen eingeleitet werden. Dies könnte eine Unterschätzung des tatsächlichen Ausmaßes der Probleme von Patientinnen in der Routineversorgung zur Folge haben. Gleichzeitig birgt

die Datenerhebung in der Routineversorgung Herausforderungen, vor allem in Hinblick auf die begrenzten personellen Ressourcen. Beispielsweise lag für einzelne Patientinnen der vorliegenden Studienpopulation (24/325; 7,4 %) keine Aufnahmebefragung vor, da diese nicht gestartet oder nicht vollständig beantwortet wurde. Die jeweiligen Gründe für das Fehlen wurden nicht erfasst, es ist jedoch von Folgenden auszugehen: Die Befragung auf dem Tablet wurde aufgrund eines Fehlers seitens des Personals nicht gestartet bzw. der Patientin wurde das Tablet mit der Befragung nicht gereicht, die Patientin wollte die Befragung nicht oder nicht vollständig ausfüllen oder wurde bereits vor Abschluss der Befragung in das Sprechzimmer aufgerufen. Folglich waren für einzelne Patientinnen soziodemografische Angaben sowie präoperative Baseline-Scores nicht vorhanden. Des Weiteren lagen nicht für alle Patientinnen Follow-up-Befragungen für alle definierten Zeitpunkte vor. Einerseits kam es bei der manuellen Auslösung des Follow-ups in Einzelfällen zu Verzögerungen, sodass Befragungszeitpunkte verpasst wurden, andererseits war der Fragebogenrücklauf von Patientin zu Patientin sehr individuell. Im Rahmen der Routineversorgung war es nicht möglich, telefonische Erinnerungen bzw. PRO-Erhebungen vorzunehmen, welche nachweislich die Rücklaufquote hätten erhöhen können [147], oder die Gründe für die fehlende Beantwortung zu eruieren. Bei ausstehender Beantwortung wurden jedoch automatisiert im Abstand von je zwei Tagen insgesamt bis zu drei Erinnerungen per E-Mail an die Patientinnen versandt. Dass am Ende der Aufnahmebefragung die Mehrheit der Patientinnen angab, das Ausfüllen des Fragebogens als eher leicht bzw. mühelos empfunden zu haben und sie das Ausfüllen eines Fragebogens in Papierformat nicht bevorzugen würden, weist insgesamt auf eine gute Akzeptanz der elektronischen PRO-Erhebung in der vorliegenden Studienpopulation hin. Zur Berücksichtigung des unregelmäßigen Rücklaufs wurde mit dem gemischten linearen Regressionsmodell eine Analyse herangezogen, die diesem Umstand Rechnung trug und alle verfügbaren vollständigen Daten je Befragungszeitpunkt zur Schätzung einschließen konnte.

#### **4.1.2. Messinstrumente**

Zur Messung des Körperbildes, der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie der körperlichen Symptome der Patientinnen in der vorliegenden Arbeit wurden die entsprechenden Skalen des EORTC QLQ-C30 (körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerz), EORTC QLQ-BR23 (Armsymptome, Brustsymptome, Körperbild) und

BREAST-Q (Zufriedenheit mit der Brust) genutzt. Es handelt sich dabei um (mamma-)karzinomspezifische, standardisierte und validierte PRO-Fragebogen [58,167,169–171,174,175]. Die Auswahl der PROMs, der erhobenen demografischen, klinischen und tumorspezifischen Daten sowie der Befragungszeitpunkte orientierte sich an dem Standardset des ICHOM [179] zur Messung der langfristigen gesundheitlichen (Behandlungs-)Ergebnisse im Rahmen der Routineversorgung des Mammakarzinoms. Die Verwendung der standardisierten Messinstrumente nach Empfehlung des ICHOM stellt eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit dar: Die standardisierte Erhebung wird zukünftig den Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien ermöglichen, die Interpretation erleichtern und damit ihren klinischen Nutzen erhöhen. Ein Vergleich der Vor- und Nachteile verschiedener Therapien wird ermöglicht und letztendlich die partizipative Entscheidungsfindung zwischen Behandelnden und Behandelten gefördert [179].

Zur Interpretation der Änderungen der EORTC QLQ-C30- und QLQ-BR23-Scores hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz wurde sich in der vorliegenden Arbeit an der Definition der klinisch relevanten Änderung nach Osoba et al. [187] orientiert (*vgl. 2.4. Messinstrumente, S. 52 – 53*), da es sich um etablierte Richtwerte handelt. Bei der Bewertung der Ergebnisse sollte beachtet werden, dass weitere Ansätze zur klinischen Interpretation der PRO-Scores existieren [191–193], die möglicherweise zu einer abweichenden Einschätzung geführt hätten und zu denen im Folgenden ein kurzer Überblick gegeben werden soll: Eine evidenzbasierte Analyse von Cocks et al. untersuchte die klinische Relevanz von Unterschieden in den Scores verschiedener Gruppen getrennt für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30, kam dabei letztendlich jedoch zu ähnlichen Ergebnissen wie Osoba et al. [192]. Eine weitere Studie von Cocks et al. zur klinischen Relevanz der Score-Änderungen im Zeitverlauf beobachtete eine unterschiedliche klinische Relevanz von Änderungen um die gleiche Punktzahl abhängig davon, ob es sich um eine Verbesserung oder Verschlechterung für die Befragten handelte [191]. Ousmen et al. untersuchten zudem den Einfluss des „Response-Shift-Effekts“, d. h. der Veränderung des Bewertungshintergrundes z. B. der HRQoL im Rahmen der Auseinandersetzung mit einer schweren Erkrankung auf die MID der EORTC QLQ-C30- und QLQ-BR23-Scores [193]. Ihre Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom Veränderungen in ihrem Körperbild, ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit, ihren Arm- und Brustsymptomen sowie ihrem Schmerz bei Befragungen im Zeitverlauf durch eine gewisse Gewöhnung an die veränderte QoL unterschiedlich bewerten mit entsprechender Abweichung der

MID über die Zeit [193].

#### **4.1.3. Studienpopulation**

Die eingeschlossene Studienpopulation umfasste 325 Patientinnen aus einem Gesamtkollektiv von 647 Patientinnen, die aufgrund eines Mammakarzinoms oder DCIS im Brustzentrum der Charité therapiert wurden. Nach Maßgabe der festgelegten Ausschlusskriterien konnten 322 Patientinnen nicht in die vorliegende Analyse einbezogen werden. Die wichtigsten Gründe dafür waren, dass Patientinnen keine Einwilligung für die Teilnahme an der PRO-Erhebung erteilt hatten, über keine E-Mail-Adresse verfügten, keine therapeutische Brustoperation erhalten hatten oder für sie nicht mindestens zwei PRO-Messungen vorlagen. Im Zuge dieser Datenerhebung wurde nicht dokumentiert, warum Patientinnen der PRO-Erhebung nicht zustimmten, dies ist jedoch Gegenstand einer anderen Arbeit der Forschungsgruppe. Patientinnen, die bereits bei der Erstvorstellung im Brustzentrum an einem Mammakarzinom mit Fernmetastasierung (cM1) litten, wurden ebenfalls ausgeschlossen, um eine Verzerrung der Baseline-Scores zu verhindern. Auf weitere Ausschlussgründe wie Komorbiditäten, ein Rezidiv oder eine Metastasierung im Verlauf (cM1) sowie ein Wechsel der operativen Therapiestrategie (z. B. zunächst BEOP, auf die im weiteren Verlauf eine Mastektomie folgte) wurde bewusst verzichtet, um in der vorliegenden Studie die Heterogenität der Patientinnen und die Individualität der klinischen Verläufe in der Routineversorgung bestmöglich abzubilden. Dies stellt eine Stärke der Forschungsarbeit insbesondere im Vergleich mit vorhergehenden thematisch ähnlichen Studien dar, die oftmals Patientinnen mit relevanten Komorbiditäten oder einer Metastasierung im Verlauf der Studie ausschlossen [70,74,75,86] und daher nicht die Vielfalt der Patientinnen in der klinischen Versorgung des Mammakarzinoms widerspiegeln. Vergleicht man die verschiedenen Studienergebnisse, ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studienpopulation einige Patientinnen im postoperativen Verlauf rasch ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung erlitten, sodass eine entsprechende Auswirkung auf die QoL denkbar ist. Auch im Rahmen der statistischen Analyse wurde großen Wert daraufgelegt, die Vielfalt der individuellen klinischen Verläufe der Patientinnen in der Routineversorgung bestmöglich abzubilden. Wie bereits ausführlich im Methodikteil (*vgl. 2.2.2. Medizinische Daten, S. 48 – 50*) beschrieben, erhielten einige Patientinnen mehr als eine Brustoperation. Die Zuteilung in die Auswertungsgruppen konnte jedoch nur gemäß einer (in der Regel der initialen)

Brustoperation erfolgen. Der Einfluss zusätzlicher belastender Eingriffe wurde gewürdigt, indem die Durchführung von Folgeoperationen für die statistische Analyse vermerkt wurde.

Es ist hervorzuheben, dass die Größe der Studienpopulation ( $n=325$ ) und die vielen Erhebungszeitpunkte einen Vorteil der vorliegenden gegenüber vorausgegangenen Arbeiten darstellt, deren Ergebnisse aufgrund kleinerer Stichproben in ihrer Aussagekraft begrenzt sind [71,72,74,88]. Allerdings ist zu beachten, dass sich die Studienpopulation in der vorliegenden Arbeit ungleichmäßig auf die drei Auswertungsgruppen BEOP (212/325; 65,2 %), MA (27/325; 8,3 %) und MSR (86/325; 26,5 %) aufteilte, was die Aussagekraft für Patientinnen mit MA im Vergleich zu Patientinnen mit BEOP einschränkte. Gleichzeitig wurde in der vorliegenden Arbeit ein gemischtes lineares Regressionsmodell verwendet, das die longitudinale Struktur der Daten, insbesondere der Therapien im Zeitverlauf sowie den unregelmäßigen Rücklauf und die Mehrfachmessungen innerhalb der Patientinnen berücksichtigte. Für die Estimates (Schätzwerte) wurden darüber hinaus jeweils die KI berechnet, um den möglichen Einfluss quantitativ erfassen und interpretieren zu können.

Im Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen den Operationsgruppen BEOP, MA und MSR zeigten sich einige statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede, denen für die weitere statistische Analyse sowie die Interpretation der Ergebnisse eine besondere Bedeutung zukam. Die Patientinnen in der MSR-Gruppe waren signifikant jünger ( $p<0,001$ ) und wahrscheinlich dadurch bedingt auch seltener postmenopausal ( $p\approx 0,001$ ) als Patientinnen der anderen zwei Operationsgruppen. Durchschnittlich waren Patientinnen der Gruppe BEOP acht Jahre älter und Patientinnen der Gruppe MA achtzehn Jahre älter als die Patientinnen der MSR-Gruppe. Die Unterschiede des Alters und des Menopausenstatus sind klinisch von hoher Relevanz und müssen bei der Interpretation der weiteren Ergebnisse beachtet werden. Es wurde bereits gezeigt, dass das Alter einen entscheidenden Einfluss auf das Körperbild nehmen kann [62,90,92–94]. Es ist zudem naheliegend, dass natürliche Alterungsprozesse und die hormonelle Umstellung im Rahmen der Menopause die körperliche Funktionsfähigkeit und körperlichen Symptome der Patientinnen beeinflussen.

Weiterhin gilt es zu beachten, dass nach einer MA, der invasivsten und radikalsten Operation, bei allen Patientinnen eine R0-Resektion erreicht wurde, während in der Gruppe der MSR-Patientinnen bei rund 15 % und in der Gruppe mit BEOP, der am

wenigsten invasiven Operation, bei annähernd 25 % der Patientinnen mikroskopisch ein Residualtumor (R1-Situation) nachgewiesen wurde. Nach einer MSR erhielten im Vergleich der Operationsgruppen die meisten Patientinnen ein oder mehrere Reoperationen, die nicht einem Gruppenwechsel entsprachen, gefolgt von Patientinnen nach einer BEOP. Zu einem Gruppenwechsel kam es hingegen häufiger bei Patientinnen nach einer BEOP, wobei dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. Klinisch lassen sich diese Beobachtungen durch den Umstand erklären, dass bei einem Teil der MSR-Patientinnen zunächst ein Expander eingelegt und in einer zweiten Operation gegen das endgültige Implantat ausgetauscht wurde. Im Zeitverlauf nach einer Implantateinlage konnte zudem eine Kapselbildung auftreten, die einen erneuten Eingriff zur Kapselresektion notwendig machte. Zu Folgeoperationen nach einer BEOP kam es hingegen, wenn eine R0-Resektion mit entsprechend tumorfreien Rändern nicht erreicht wurde. In diesen Fällen konnte trotz der primären Entscheidung für eine BEOP eine sekundäre Mastektomie notwendig sein, um eine In-sano-Tumorresektion zu gewährleisten. Es ist für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung, dass Folgeoperationen, die in den Gruppen BEOP und MSR häufiger waren, vermutlich eine zusätzliche körperliche und seelische Belastung für betroffene Patientinnen darstellten. Die Operationsgruppen wiesen weitestgehend ähnliche histologische Tumoreigenschaften auf, bis auf folgende Unterschiede: Tumoren in den Gruppen BEOP und MA waren signifikant häufiger ER-positiv ( $p \approx 0,002$ ) als in der MSR-Gruppe. Für das Tumorgading wurden keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede detektiert ( $p \approx 0,130$ ), dennoch schien es aus klinischer Sicht relevant, dass in der Gruppe der MSR-Patientinnen ein größerer Anteil an invasiven G3-Tumoren vorlag (38,3 %) als in den Gruppen BEOP (19,1 %) und MA (17,4 %), wobei G3-Tumoren mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [194,195]. Hormonrezeptor-negative (ER- und PR-negative) Tumoren, G3-Tumoren und ein junges Erkrankungsalter (<35 Jahre) zählen leitliniengemäß zu den Kriterien für die Empfehlung einer adjuvanten CHT [5]. So lässt sich möglicherweise erklären, dass MSR-Patientinnen, die jüngste Operationsgruppe, mit dem höchsten Anteil an G3-Tumoren, signifikant häufiger (62,8 %) eine CHT erhielten als Patientinnen der Gruppen BEOP (36,8 %) oder MA (40,7 %;  $p < 0,001$ ). Eine adjuvante RT war mit über 80 % signifikant häufiger bei Patientinnen nach einer BEOP verglichen mit den anderen Operationsgruppen ( $p < 0,001$ ). Dies war zu erwarten, da die adjuvante RT sich im Rahmen der BET leitliniengerecht der BEOP anschließt, während eine postoperative RT nach einer Mastektomie erst im Falle eines lokal

fortgeschrittenen Mammakarzinoms oder eines Lymphknotenbefalls empfohlen wird [5]. In der MA-Gruppe erhielt rund die Hälfte der Frauen eine adjuvante RT, nach einer MSR waren es nur rund ein Viertel der Patientinnen. Auffällig war, dass trotz der Leitlinienempfehlung nicht alle brusterhaltend operierten Patientinnen eine adjuvante RT erhalten hatten. Dies lässt sich vermutlich auf folgende Gründe zurückführen: Im Falle eines DCIS ist eine adjuvante RT nach BEOP nur nach individuellem Risikoprofil der Patientin indiziert [5], in manchen Fällen lehnten Patientinnen eine adjuvante RT ab, bei einem Teil der Patientinnen schloss sich bei einem R1-Befund nach BEOP eine Mastektomie an, bevor die BET mittels adjuvanter RT vervollständigt wurde und adjuvante Therapien, die nach der letzten beantworteten PRO-Datenerhebung stattfanden, wurden nicht in die vorliegende deskriptive Analyse einbezogen. Wie bereits im Einleitungsteil ausführlich erläutert, weisen einige zuvor publizierte Studienergebnisse auf den negativen Einfluss einer RT [63,65,77,114,119,122,123,131,133,139] und CHT [64,132,140] auf das Körperbild sowie die körperliche Funktionsfähigkeit und Symptomatik bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom hin, sodass diesem Aspekt in der statistischen Analyse sowie Interpretation der Ergebnisse große Beachtung geschenkt wurde. Gleichmaßen wurde berücksichtigt, dass 50 % der MA-Patientinnen eine ALND erhalten hatten und sich damit signifikant von den BEOP- sowie MSR-Patientinnen unterschieden ( $p < 0,001$ ), von denen jeweils rund zwei Drittel nur eine SLNB erhalten hatten. Eine ALND, welche gegenüber der SLNB einen bedeutend invasiveren Eingriff darstellt, kann sich nachweislich negativ auf die körperlichen Beschwerden von Patientinnen mit einem Mammakarzinom auswirken [28,112,114,118,119,132]. Zuletzt ist anzumerken, dass sich die Gruppen in Hinblick auf den Anteil der Zweiterkrankungen sowie die Tumorausbreitung (pT) und den Lymphknotenbefall (pN) signifikant unterschieden. Klinisch auffällig war vor allem, dass in der Gruppe nach MA der Anteil größerer pT2- und pT3-Tumoren bei über 60 % lag, während diese in den Gruppen BEOP und MSR nur je rund ein Viertel der Tumoren ausmachten. Zudem war in der MA-Gruppe mit jeweils rund 40 % der Anteil an Patientinnen mit einem Lymphknotenbefall und mit Zweiterkrankungen besonders hoch. Der größere Anteil weiter fortgeschrittener Tumoren sowie Zweiterkrankungen bei MA-Patientinnen ließ sich klinisch dadurch erklären, dass es sich um wesentliche Kriterien für die operative Therapieentscheidung handelt. Leitliniengerecht wird eine Mastektomie unter anderem für Tumoren empfohlen, die im Rahmen einer BEOP (und eventuell anschließender Nachresektion) nicht vollständig entfernt werden können [5]. Der klinischen Erfahrung

zufolge beeinflusst die TumorgroÙe wesentlich, ob eine vollständige Tumorresektion im Rahmen einer BEOP möglich ist. Zudem empfiehlt die Leitlinie eine Mastektomie im Falle eines lokal rezidierten Mammakarzinoms zugunsten einer möglichst hohen lokalen Tumorkontrolle [5]. Da die Wahl der operativen Therapie beim Mammakarzinom keine zufällige Entscheidung ist, sondern das Ergebnis einer sorgfältigen Abwägung der individuellen Eigenschaften der Patientinnen sowie des Tumors, war bereits vor der Datenanalyse eine unterschiedliche Zusammensetzung der Operationsgruppen zu erwarten, sodass mögliche Störfaktoren („Confounder“) wie z. B. die (neo-)adjuvanten Therapien sowie das Alter der Patientinnen als Kovariablen in der statistischen Analyse berücksichtigt wurden. Da eine randomisierte Zuteilung der Operationsmethode beim Mammakarzinom weder aus ethischer Sicht vertretbar noch praktikabel ist, gewährleistete die vorliegende Arbeit durch eine sorgfältige Analyse der Patientinnencharakteristika sowie die Berücksichtigung von Kovariablen in der statistischen Analyse und Interpretation der Ergebnisse eine bestmögliche Kontrolle von Störfaktoren.

In allen Operationsgruppen hatten mindestens zwei Drittel der Patientinnen einen hohen Schulabschluss, sodass die vorliegende Studienpopulation verglichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung [196] einen überdurchschnittlich hohen Bildungsgrad aufwies. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Daten der vorliegenden Analyse monozentrisch an einem großen Universitätsklinikum erhoben wurden und somit vorrangig das Patientinnenspektrum eines deutschen Universitätsklinikums repräsentiert wird. Weiterhin denkbar ist, dass unter Patientinnen mit höherem Bildungsgrad das Interesse an der Teilnahme am PRO-Programm höher war.

## **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

Die vorliegende Arbeit untersuchte erstmals Körperbild und körperliches Wohlbefinden der im PRO-Programm des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin betreuten Patientinnen mit einem Mammakarzinom oder DCIS im postoperativen Zeitverlauf. Im Folgenden werden die Erkenntnisse dieser Analyse in Hinblick auf die einleitend aufgeworfenen Fragestellungen (*vgl. 1.6. Fragestellung, S. 42*) diskutiert.

### **4.2.1. Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Körperbildes im Zeitverlauf**

#### **4.2.1.1. Art der operativen Therapie der Brust**

Erstes Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Körperbild der Studienpopulation vor der

folgenden Fragestellung zu untersuchen:

*(1) Wie verändert sich das Körperbild bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom zum Zeitpunkt einer BEOP, Mastektomie ohne Rekonstruktion und Mastektomie mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion sowie im Zeitverlauf danach?*

Die deskriptive Analyse der mittels EORTC QLQ-BR23 erhobenen Körperbild-Scores zeigte in allen drei Operationsgruppen ausgehend von den Baseline-Werten eine postoperative Verschlechterung des Körperbildes, welche bei Patientinnen nach MA (-29,2 Punkte) am stärksten und bei Patientinnen nach einer BEOP (-8,4 Punkte) am geringsten ausfiel. Zu beachten ist, dass bei den Patientinnen der MA-Gruppe bereits präoperativ ein schlechteres Körperbild erhoben wurde als bei Patientinnen der Gruppen BEOP oder MSR. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die MA-Patientinnen älter waren als Patientinnen der anderen zwei Operationsgruppen und häufiger an einer Zweiterkrankung litten. Sowohl altersbedingte körperliche Veränderungen als auch vorhergegangene operative und (neo-)adjuvante Therapien im Rahmen der Ersterkrankung könnten bereits zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zu einem schlechteren Körperbild der MA-Patientinnen geführt haben. Die weitergehende Analyse mittels des gemischten linearen Regressionsmodells bestätigte unter Kontrolle für relevante Kovariablen (Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenbefall, invasivere Folgeoperation mit „Gruppenwechsel“, CHT, RT, ET) einen statistisch signifikanten negativen Einfluss der operativen Therapie eines Mammakarzinoms auf das Körperbild betroffener Patientinnen. Die Durchführung einer BEOP oder MSR war unmittelbar zum Zeitpunkt des Eingriffs mit einer Verschlechterung des Körperbildes um etwa 5 bzw. 7 Punkte assoziiert, während die MA mit einer stärkeren Reduktion des Scores um annähernd 19 Punkte einherging [182,183]. Gemäß der Einteilung nach Osoba et al. handelte es sich nach einer BEOP oder MSR um eine klinisch relevante, jedoch milde Verschlechterung des Körperbildes, während es nach einer MA zu einer moderaten bis starken Verschlechterung kam [187]. Damit bestätigt die vorliegende Arbeit zunächst Ergebnisse früherer Studien, in denen eine BEOP weniger einschneidend für das Körperbild betroffener Patientinnen war als eine Mastektomie und die MSR einen geringeren negativen Effekt hatte als eine MA [65,70,72,80,86,90]. Die Ergebnisse scheinen plausibel vor dem Hintergrund, dass eine MA durch den Verlust der gesamten Brust mit der größten Veränderung des Aussehens einhergeht, während im Rahmen einer BEOP, auch verglichen mit einer MSR, das natürliche Aussehen der Brust bestmöglich bewahrt wird.

In einer retrospektiven Studie von Han et al., die zwischen 2005 und 2006 in der Universitätsmedizin Hannover durchgeführt wurde, erfolgte die Messung des Körperbildes von 112 Patientinnen mit einem Mammakarzinom entsprechend der vorliegenden Arbeit mit dem EORTC QLQ-BR23 [72]. Es wurden für den Körperbild-Score folgende Mittelwerte berichtet: 82,7 Punkte nach BET, 60,4 Punkte nach MA und 56,8 Punkte nach Rekonstruktion im Anschluss an eine BET oder Mastektomie [72]. Dabei zeigte die statistische Testung ein signifikant besser empfundenes Körperbild nach einer BET, während kein signifikanter Unterschied zwischen einer MA und einer Rekonstruktion nach Mastektomie oder BET beobachtet wurde [72]. Fehlende Angaben zum konkreten postoperativen Zeitpunkt der Befragung lassen nur einen groben Vergleich mit den Scores der vorliegenden Arbeit zu: In der vorliegenden Studienpopulation schienen Patientinnen nach einer BEOP mit medianen 83 Punkten vergleichbare Scores zu erreichen. Nach einer MSR hingegen überstieg der mediane Score der Charité-Patientinnen mit rund 67 Punkten den Score der Patientinnen aus Hannover um 10 Punkte, welche zusätzlich im Mittelwert rund fünf Jahre älter waren als die Berliner Patientinnen [72]. Nach einer MA erfuhr das Körperbild in der vorliegenden Studienpopulation zunächst eine Verschlechterung bis auf einen medianen Score von 54 Punkten mit anschließender Erholung im Zeitverlauf bis zum präoperativen Ausgangswert von 83 Punkten. Der Score der Patientinnen aus Hannover lag mit 60,4 Punkten innerhalb dieses Spektrums. Dass die Arbeit von Han et al. im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit keinen Unterschied zwischen dem Körperbild von Patientinnen nach MA und nach BET oder Mastektomie mit Rekonstruktion detektierte, könnte dem qualitativ weniger hochwertigen Studiendesign geschuldet sein: Es wurden keine präoperativen Ausgangswerte erhoben, die Studienpopulation war klein und es wurde nicht berichtet, wie lange die Operation der Patientinnen zum Zeitpunkt der Befragung zurücklag.

In einer retrospektiven Studie von Spatuzzi et al. wurde mittels EORTC QLQ-BR23 und Body Image Scale das Körperbild von 157 italienischen Patientinnen untersucht, die in den letzten fünf Jahren eine BEOP, MA oder Mastektomie mit Rekonstruktion aufgrund eines Mammakarzinoms erhalten hatten [75]. Im Mittel wurden die Patientinnen ein Jahr nach der Brustoperation befragt. Sie berichteten mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Scores: Nach einer BEOP lag der mittlere EORTC QLQ-BR23-Körperbild-Score bei rund 81 Punkten, nach MA oder Mastektomie mit Rekonstruktion bei rund 68 Punkten [75]. Wie in der Arbeit von Han et al. konnten auch Spatuzzi et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen MA und Mastektomie mit

Rekonstruktion beobachten trotz Kontrolle für Alter, Bildungsgrad und adjuvante Therapien [75]. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird jedoch durch die kleine Studienpopulation und eine fehlende präoperative Baseline-Befragung begrenzt. Möglicherweise wiesen Patientinnen der Gruppe Mastektomie mit Rekonstruktion bereits präoperativ ein schlechteres Körperbild auf, welches die postoperative Erhebung verzerrte. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit sind aufgrund des longitudinalen Studiendesigns mit Erhebung präoperativer Ausgangswerte und der größeren Studienpopulation als verlässlicher zu werten.

Während weder Han et al. noch Spatuzzi et al. in ihren Studien den Einfluss von Folgeoperationen auf das Körperbild betroffener Patientinnen untersuchten [72,75], konnte die vorliegende Arbeit einen zusätzlichen statistisch signifikanten negativen Einfluss einer nachfolgenden invasiveren Operation („Gruppenwechsel“) auf das Körperbild nachweisen [183]. Die vorliegenden Ergebnisse stützen die klinische Annahme, dass eine solch einschneidende Folgeoperation eine große emotionale Belastung für Patientinnen darstellt und einen entsprechend negativen Einfluss auf das Körperbild hat. Addiert man den Abfall des Scores nach einer BEOP (-5 Punkte) bzw. MSR (-7 Punkte) mit dem Abfall um rund 14 Punkte im Rahmen einer invasiveren Folgeoperation, zeigt sich eine Verschlechterung des Körperbildes, die im Ausmaß vergleichbar ist mit der Verschlechterung bei Patientinnen, die als primäre Brustoperation eine MA erhielten ( $-5 + (-)14 = -19$  Punkte).

Darüber hinaus lieferte die vorliegende Arbeit wichtige Erkenntnisse darüber, wie sich die Art der operativen Behandlungsstrategie auf die Entwicklung des Körperbildes im Zeitverlauf auswirkt: In der deskriptiven Darstellung der Körperbild-Scores war bei den Patientinnen nach MA im Verlauf eine Erholung der medianen Scores in Richtung der präoperativen Ausgangswerte erkennbar, während die Scores nach einer BEOP oder MSR sich nicht erholten, sodass die MSR-Patientinnen längerfristig betrachtet die schlechtesten Körperbild-Scores aufwiesen (66,7 Punkte). Obwohl im Rahmen des Regressionsmodells unter Kontrolle für potenzielle Störfaktoren („Confounder“) wie das Alter, invasivere Folgeoperationen und (neo-)adjuvante Therapien die zeitliche Interaktion der drei Arten der Brustoperation keine statistische Signifikanz erreichte, deutete sich nach einer BEOP und einer MA eine Erholung des Körperbildes über die Zeit an, während sich das Körperbild nach einer MSR weiter zu verschlechtern schien [182,183]. Bei fehlender statistischer Signifikanz bieten die vorliegenden Ergebnisse nur vorsichtige Hinweise darauf, dass Patientinnen nach einer MSR längerfristig betrachtet

das problematischste Körperbild aufweisen, wenngleich der Einschnitt unmittelbar zum Zeitpunkt der Operation schwächer ist als bei einer MA. Es ist zu berücksichtigen, dass keine Kontrolle für Reoperationen, die nicht zu einem Gruppenwechsel führten und am häufigsten bei Patientinnen nach einer MSR auftraten (38,4 % der Patientinnen), erfolgte, aber davon auszugehen ist, dass sie mit einer zusätzlichen körperlichen und seelischen Belastung der betroffenen Patientinnen einhergingen. Da die Wahl der operativen Strategie in dieser Arbeit nicht zufällig erfolgte, ist nicht auszuschließen, dass die Tendenz zur Erholung des Körperbildes nach MA und zur Verschlechterung nach MSR im langfristigen Zeitverlauf auch auf die Persönlichkeitseigenschaften der Patientinnen, die sich für die jeweilige Operationsmethode entschieden, zurückzuführen ist. Es ist denkbar, dass Patientinnen, denen ein unbeeinträchtigtes Äußeres besonders wichtig war, eher eine MSR wählten, während Patientinnen, welche der Änderung ihres Aussehens infolge der Brustentfernung eine geringere Bedeutung zumaßen, sich eher zu einer MA entschlossen. Unter Berücksichtigung der gesichteten Literatur untersucht die vorliegende Arbeit nach eigenem Wissen als erste die Entwicklung des Körperbildes nach einer BEOP, MA und MSR im Zeitverlauf. Vorhergegangene Studien lieferten teils widersprüchliche Hinweise auf eine mögliche Änderung des Körperbildes im Zeitverlauf [66,73,84,85].

Eine Studie von Arora et al. untersuchte das Körperbild von Frauen bis sechzig Jahre etwa einen Monat sowie sechs Monate nachdem sie aufgrund eines Mammakarzinoms an der Brust operiert wurden. Während die Patientinnen wenige Wochen nach der Operation nach einer Mastektomie ohne oder mit Rekonstruktion signifikant schlechtere Scores für das Körperbild angaben als Patientinnen nach einer BEOP, waren ein halbes Jahr nach der Operation keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar. [71]

Engel et al. hingegen beobachteten in einer multizentrischen prospektiven Studie mit 990 Mammakarzinompatientinnen im Raum München über einen postoperativen Zeitraum von zwei Jahren eine Verbesserung des Körperbildes nach einer BET, während sich diese nach einer Mastektomie nicht zeigte. Sowohl ein als auch zwei Jahre postoperativ wiesen Patientinnen nach einer Mastektomie ein signifikant schlechteres Körperbild auf als Patientinnen nach BET. Das Körperbild von Patientinnen, die sich einer Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion unterzogen, wurde nicht untersucht. [86]

Eine englische multizentrische Studie von Harcourt et al. verglich das Körperbild von 103 Mammakarzinompatientinnen präoperativ sowie sechs und zwölf Monate nach der

Durchführung einer MA (n=56), MSR (n=37) oder zeitversetzten Rekonstruktion (n=10). Es zeigte sich die gleiche Tendenz wie in der vorliegenden Arbeit: Ein Jahr nach einer MSR hatte sich bei 48,6 % der Patientinnen das Körperbild gegenüber der präoperativen Ausgangslage verschlechtert, während dies nach einer MA bei nur 35,7 % der Patientinnen der Fall war. Im Globaltest wurde eine statistisch signifikante zeitliche Interaktion zwischen der Art der Operation und dem Körperbild beobachtet, im Post-hoc-Test war diese nicht mehr signifikant. Insgesamt sollten die Ergebnisse der Studie aufgrund der geringen Populationsgröße mit Vorsicht interpretiert werden. [93]

In Zusammenschau aller Ergebnisse lassen sich folgende klinische Konsequenzen ableiten: Scheint eine brusterhaltende Tumorentfernung möglich, sollte Patientinnen zugunsten einer geringeren Erschütterung ihres Körperbildes eine BEOP angeboten werden [182,183]. Verglichen mit einer Mastektomie scheint das Risiko einer postoperativen R1-Situation zwar höher, jedoch wäre sogar im Fall einer sekundär notwendigen Mastektomie der negative Effekt beider Prozeduren zusammen auf das Körperbild der Patientinnen nicht größer, als wenn die Mastektomie als primäre operative Strategie gewählt worden wäre. Ist bei Patientinnen primär eine Mastektomie indiziert, kann eine (verzögerte) Sofortrekonstruktion angeboten werden, um den abrupten Einschnitt in das Körperbild direkt nach der Operation zu mildern [182,183]. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich das Körperbild im langfristigen Zeitverlauf nach einer MSR weiter verschlechtert, während es sich nach einer MA in Richtung der präoperativen Ausgangslage erholt [182,183]. Dies sollte mit den Patientinnen im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

#### **4.2.1.2. (Neo-)Adjuvante Therapien**

Weiterhin untersuchte diese Forschungsarbeit den Einfluss nicht operativer Therapien des Mammakarzinoms auf das Körperbild im Rahmen der folgenden Fragestellung:

*(2) Sind die Durchführung einer RT, CHT und ET mit einer Veränderung des Körperbildes der Patientinnen assoziiert?*

Das gemischte lineare Regressionsmodell ermöglichte es, den Effekt dieser Therapien auf das Körperbild unter Kontrolle für die operativen Therapien und die weiteren einbezogenen Kovariablen (Alter, BMI, Partnerschaft, Zweiterkrankung, Lymphknotenstatus, Gruppenwechsel) zu ermitteln:

Die Durchführung einer CHT war zunächst mit einer signifikanten Verschlechterung des Körperbildes um annähernd 22 Punkte ( $p \leq 0,0001$ ), aber auch einer anschließenden

Erholung des Scores um rund 15 Punkte jährlich ( $p \leq 0,0001$ ) assoziiert [182,183]. Der negative Effekt einer CHT auf das Körperbild war aufgrund der einhergehenden Nebenwirkungen wie Alopezie, Gewichtszunahme und menopausale Beschwerden [61] aus klinischer Perspektive zu erwarten. Die vorliegenden Ergebnisse bekräftigen vorhergegangene Studien, die ebenfalls einen negativen Einfluss der CHT auf das Körperbild von Patientinnen mit einem Mammakarzinom berichteten [64,90,140]:

Hopwood et al. beobachteten den nachteiligen Effekt einer CHT auf das Körperbild in einer Untersuchung mit 2208 Mammakarzinompatientinnen zwischen 26 und 87 Jahren. Erhoben wurde das Körperbild mittels Body Image Scale. Ein problematisches Körperbild schien vor allem mit einer emotionalen Belastung hinsichtlich des Haarverlusts in Zusammenhang zu stehen. Jüngere Patientinnen unter fünfzig Jahren waren zudem stärker betroffen als ältere Patientinnen. [90]

Eine Studie von Fobair et al. untersuchte 549 jüngere Frauen bis fünfzig Jahre, bei denen in den letzten sieben Monaten ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde und die in einer festen Partnerschaft bzw. Ehe lebten. Unter den sexuell aktiven Frauen war neben dem Haarverlust auch eine Gewichtsänderung mit einem negativen Körperbild assoziiert. Die Aktualität der Daten ist jedoch begrenzt, da Fobair et al. eine Studienpopulation mit Patientinnen analysierte, deren Mammakarzinom zwischen 1994 und 1997 diagnostiziert wurde, sie keine Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffklassen bzw. Therapieschemata machten und die Therapie des Mammakarzinoms in den letzten Jahrzehnten einem starken Wandel unterlag. [64]

Battisti et al. untersuchten in einer sehr aktuellen Studie den Einfluss einer CHT auf die QoL mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 bei 1520 älteren Patientinnen ab siebenzig Jahren mit einer Hochrisikosituation des Mammakarzinoms [140]. Die Analyse der prospektiv und multizentrisch erhobenen Daten ergab sechs Monate nach Diagnosestellung einen um rund 10 Punkte schlechteren Körperbild-Score bei Patientinnen mit einer CHT (etwa 75 Punkte) verglichen mit Patientinnen ohne CHT (etwa 85 Punkte) [140]. Die Differenz erreichte anders als in der vorliegenden Arbeit keine statistische Signifikanz [140], obwohl es sich nach der Einteilung von Osoba et al. um einen moderaten Unterschied handelte [187]. Dies könnte der unterschiedlichen Gruppengröße der Patientinnen mit und ohne CHT (mit CHT: 376/1520; 24,7 %) und einer damit einhergehenden niedrigeren Aussagekraft des verwendeten linearen gemischten Modells geschuldet sein [140]. Zudem umfasst die vorliegende Arbeit im Gegensatz zur Studie von Battisti et al. ein großes Spektrum an Altersklassen und zeigt, dass ein

höheres Alter im Allgemeinen mit einem besseren Körperbild einhergeht. Das höhere Alter in der Studienpopulation von Battisti et al. [140] könnte demnach möglicherweise die statistische Signifikanz des negativen Effekts einer CHT maskiert haben.

Bezüglich der vorliegenden Ergebnisse zur zeitlichen Entwicklung des Körperbildes unter und nach Ende der CHT lässt sich Folgendes festhalten: Das Regressionsmodell zur Analyse der Einflussfaktoren auf das Körperbild wurde gewählt, um die komplexen Wechselwirkungen bestmöglich abzubilden. Dennoch kann ein lineares statistisches Modell nur bedingt die Komplexität der Realität abbilden. Es gilt anzunehmen, dass die allmähliche Erholung des Körperbildes erst mit Ende der CHT und Abnahme der akuten Nebenwirkungen begann und nicht bereits unter der CHT, wie durch die vorliegende Berechnung suggeriert.

Mit Beginn einer RT zeichnete sich überraschenderweise zunächst eine statistisch signifikante, nach Osoba et al. grenzwertig klinisch relevante milde [187] Besserung des Körperbildes um 5 Punkte ab ( $p \approx 0,0038$ ) [182,183]. Im Zeitverlauf deutete sich jedoch eine statistisch nicht signifikante Verschlechterung des Scores um jährlich etwa 5 Punkte an ( $p \approx 0,1009$ ) [182,183]. In Hinblick auf die häufig mit der RT einhergehenden unerwünschten Reaktionen der Haut und des Gewebes der bestrahlten Brust [60] erscheint ein positiver Effekt auf das Körperbild unplausibel, zumal vorhergegangene Studien die Assoziation einer RT mit einem schlechteren Körperbild berichteten [63,65]: Rosenberg et al. beobachteten im Rahmen einer multivariablen Analyse einen statistisch signifikanten ( $p=0,01$ ) negativen Einfluss einer adjuvanten RT auf das Körperbild in einer Studienpopulation von 419 jüngeren Mammakarzinompatientinnen bis vierzig Jahre, deren Diagnose innerhalb der letzten sechs Monate gestellt wurde [65].

In einer Querschnittstudie verglichen Albornoz et al. in drei Zentren in den USA und Kanada mittels BREAST-Q das Körperbild von Patientinnen nach einer Implantatrekonstruktion ohne ( $n=414$ ) und mit adjuvanter RT ( $n=219$ ). Im Durchschnitt lag die Mammakarzinomtherapie drei bis vier Jahre zurück. Bei Patientinnen mit adjuvanter RT war vor allem die Zufriedenheit mit der Brust sowie das sexuelle Wohlbefinden statistisch signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß niedriger als bei Patientinnen ohne adjuvante RT. [63]

Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Besserung des Körperbildes mit Beginn der RT könnte auf eine subjektive Besserung des allgemeinen Wohlbefindens der Patientinnen zurückzuführen sein, nachdem die Brustoperation als erster wesentlicher

therapeutischer Schritt der Krebstherapie vollzogen wurde. Es ist denkbar, dass postoperativ ein Gefühl von Erleichterung empfunden wurde, welches auch die Wahrnehmung des eigenen Körpers positiv beeinflusste. Eine Verschlechterung des Körperbildes im Zeitverlauf erscheint trotz fehlender statistischer Signifikanz als Folge der typischen akuten und langfristigen Nebenwirkungen der RT plausibel. Zusätzlich ist nach Therapieende eine Verschiebung des Fokus der Patientinnen von der Sorge um die lebensbedrohliche Erkrankung zurück zum Alltag und der Sorge um das eigene Aussehen anzunehmen, die einen erheblichen Einfluss auf die Einschätzung und Gewichtung der eigenen QoL und speziell des Körperbildes genommen haben könnte.

Ein statistisch signifikanter Einfluss der ET auf das Körperbild wurde in der vorliegenden Analyse nicht beobachtet [182,183], was auch den Ergebnissen vorhergegangener Studien entspricht [88,90,91]:

Eine französische multizentrische prospektive Beobachtungsstudie von Laroche et al. beobachtete bei 135 Patientinnen über die ersten zwölf Monate einer ET mit Aromataseinhibitoren einen stabilen EORTC QLQ-BR23-Körperbild-Score [88].

Auch eine ältere retrospektive Studie von Schover et al. detektierte bei Patientinnen, die vor durchschnittlich vier Jahren eine BEOP (n=72) oder MSR (n=146) erhalten hatten, keinen statistisch signifikanten Effekt einer ET mit Tamoxifen auf das Körperbild (26 % hatten eine ET erhalten) [91].

Zum gleichen Ergebnis kam die zuvor in diesem Kapitel (vgl. S. 123) angeführte Studie von Hopwood et al. mit 2208 Patientinnen, von denen 82 % eine ET erhielten (>95 % davon mit Tamoxifen), unter Kontrolle für potenzielle Störfaktoren („Confounder“) wie Alter, Art der Brustoperation, Zeitabstand zur Brustoperation und adjuvante Therapien [90].

Insgesamt ist es für den klinischen Alltag hoch relevant, dass zusätzlich zur operativen Therapie des Mammakarzinoms auch die RT und CHT das Körperbild betroffener Frauen negativ beeinflussen [182,183]. Während sich der negative Effekt einer CHT vor allem akut während der Behandlung zeigt, beeinträchtigt die RT das Körperbild scheinbar zunehmend im langfristigen Verlauf [182,183]. Grundsätzlich ist eine BEOP zwar weniger schädlich für das Körperbild als eine Mastektomie mit oder ohne Rekonstruktion, allerdings muss leitliniengerecht eine RT folgen, auf die im Falle einer Mastektomie möglicherweise verzichtet werden könnte. Dies muss in der Abwägung der

therapeutischen Strategien beachtet und mit den Patientinnen im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung diskutiert werden.

Für die postoperative klinische Betreuung auch im Rahmen der Nachsorge nach Therapieabschluss lässt sich aus den dargestellten Ergebnissen ableiten, dass Patientinnen vor allem initial nach einer MA, während einer CHT und auch langfristig nach Erhalt einer MSR oder RT vermehrt unter Problemen hinsichtlich ihres Körperbildes leiden. Ein junges Alter wurde als weiterer Risikofaktor dahingehend identifiziert. Bei Patientinnen mit entsprechendem Risikoprofil sollte dieser Bereich ihrer QoL im Rahmen der klinischen Betreuung thematisiert werden, sodass, wenn notwendig, dem Bedarf an Interventionen zur Optimierung der QoL nachgekommen werden kann.

#### **4.2.2. Entwicklung der Zufriedenheit mit der Brust im Zeitverlauf**

Die Zufriedenheit mit der Brust wurde mittels der entsprechenden BREAST-Q-Module präoperativ, 12 und 24 Monate postoperativ sowie bei BEOP-Patientinnen zusätzlich zwei Wochen postoperativ erhoben. In der deskriptiven Analyse der Scores zeigten Frauen nach einer BEOP und MA postoperativ keine wesentliche Änderung der Zufriedenheit mit der Brust, während bei Patientinnen nach MSR die Zufriedenheit gemäß veröffentlichter Richtwerte von Cano et al. in klinisch relevantem Ausmaß abnahm [188]. Eine Arbeit von Stolpner et al. analysierte mittels BREAST-Q die Zufriedenheit mit der Brust bei 250 Patientinnen nach einer BET longitudinal, jedoch ohne Gruppenvergleiche mit anderen Operationsarten anzustellen [97]. Gegenüber der vorliegenden Arbeit wurde ein 3 Punkte niedrigerer Baseline-Score von 61 Punkten (SD 19) berichtet, welcher postoperativ statistisch signifikant auf 66 Punkte (SD 18) drei bis vier Wochen bzw. 67 Punkte (SD 21) ein Jahr nach dem Eingriff anstieg [97]. Da eine Änderung laut Cano et al. jedoch erst ab 8 Punkten klinische Relevanz erreicht [188], sind diese Beobachtungen vereinbar mit denen der vorliegenden Arbeit und es ist von einer stabilen Zufriedenheit mit der Brust nach einer BET auszugehen. Bezüglich des Gruppenvergleichs der vorliegenden Arbeit ist zu beachten, dass Patientinnen der MA-Gruppe bereits bei der Baseline und auch im postoperativen Verlauf die niedrigsten Scores, d. h. die geringste Zufriedenheit aufwiesen. Der mediane Baseline-Score der MA-Patientinnen (50,5 Punkte) lag 13,5 Punkte unter dem der Patientinnen mit einer BEOP (64,0 Punkte) oder MSR (64,0 Punkte). Aus klinischer Perspektive schien es überraschend, dass einer MSR die stärkste Abnahme der Zufriedenheit folgte, da die Brustrekonstruktion das Ausmaß der körperlichen Veränderung durch eine Mastektomie

mildern sollte. Gleichzeitig hatte die Auswertung des EORTC QLQ-BR23-Körperbild-Scores im langfristigen Zeitverlauf eine ähnliche Tendenz gezeigt. Es ist nicht auszuschließen, dass das jüngere Alter der MSR- gegenüber der MA-Patientinnen die postoperative Zufriedenheit beeinflusst hat. Da die Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ nur zu wenigen Zeitpunkten erhoben wurde und eine entsprechend geringe Anzahl an PRO-Scores pro Patientin vorlag, war es nicht möglich, mithilfe des gemischten linearen Regressionsmodells unter Kontrolle für potenzielle Störfaktoren verlässlichere Werte für den Einfluss der Art der operativen sowie (neo-)adjuvanten Therapien auf die Zufriedenheit zu ermitteln. Die vorliegenden deskriptiven Ergebnisse sollten aufgrund der bereits präoperativ bestehenden Gruppenunterschiede in Hinblick auf die Scores und Patientinnencharakteristika nur vorsichtig dahingehend gedeutet werden, dass eine BEOP die Zufriedenheit mit der Brust am geringsten beeinträchtigte, während insbesondere eine MSR diese negativ beeinflusste. Letztendlich entsprechen diese Beobachtungen jedoch Ergebnissen einer niederländischen Querschnittstudie (n=496) von Lagendijk et al., in welcher Patientinnen mehrere Jahre nach einer Mastektomie mit Implantatrekonstruktion eine geringere Zufriedenheit mit der Brust aufwiesen als Patientinnen nach einer BET oder MA [120]. Patientinnen nach einer Mastektomie mit autologer Rekonstruktion berichteten in der genannten Studie die höchste Zufriedenheit mit der Brust [120]. Im Brustzentrum der Charité erhielten die Patientinnen in der Regel eine Implantatrekonstruktion und nur in wenigen Fällen erfolgte eine autologe Rekonstruktion. Die Gruppe „MSR“ der vorliegenden Arbeit entsprach daher am ehesten der Gruppe „Mastektomie mit Implantatrekonstruktion“ der Studie von Lagendijk et al. [120]. In einem Bericht der OECD, welcher BREAST-Q-Scores von Patientinnen mehrerer internationaler Kliniken sechs bis zwölf Monate nach einer BET oder Mastektomie mit anschließender Brustrekonstruktion verglich, wiesen neben den Daten des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin auch Daten aus den Niederlanden, Schweden und Großbritannien auf eine höhere postoperative Zufriedenheit mit der Brust nach einer BET als nach einer Mastektomie mit Rekonstruktion hin [82]. Gegenüber den Arbeiten der OECD und Lagendijk et al. hat die vorliegende Analyse die wesentliche Stärke, dass sie die Zufriedenheit mit der Brust longitudinal sowohl präoperativ als auch ein und zwei Jahre postoperativ betrachtete. Um jedoch verlässliche Aussagen dazu treffen zu können, in welchem Ausmaß die Art der Brustoperation die Zufriedenheit mit der Brust postoperativ beeinflusst und welche Rolle dabei die (neo-)adjuvanten Therapien einnehmen, sollten zukünftige Arbeiten in

der statistischen Analyse für potenzielle Störfaktoren („Confounder“) kontrollieren.

### **4.2.3. Einflussfaktoren auf die Entwicklung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Symptome im Zeitverlauf**

#### **4.2.3.1. Art der operativen Therapie der Brust**

Ergänzend zum Körperbild wurden die körperliche Funktionsfähigkeit sowie typische körperliche Beschwerden im Rahmen der Erkrankung und Therapie des Mammakarzinoms in der vorliegenden Studienpopulation vor folgender konkreter Fragestellung untersucht:

*(3) Wie verändert sich die körperliche Funktionsfähigkeit sowie das Ausmaß an Armsymptomen, Brustsymptomen und Schmerz zum Zeitpunkt einer BEOP, Mastektomie ohne Rekonstruktion und Mastektomie mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion sowie im Zeitverlauf danach?*

In der deskriptiven Analyse war postoperativ in allen drei Operationsgruppen ein Anstieg der Brustsymptome, Armsymptome und Schmerzen sowie eine Abnahme der körperlichen Funktionsfähigkeit zu verzeichnen. Der Brustsymptome-Score stieg bei Patientinnen nach einer MSR am stärksten an (auf 33,3 Punkte vs. 25,0 Punkte nach BEOP und MA), während die Armsymptome und körperliche Funktionsfähigkeit sich nach einer MA oder MSR stärker verschlechterten als nach einer BEOP. Nach 24 Monaten hatten sich die Brustsymptome und die körperliche Funktionsfähigkeit gruppenübergreifend erholt und entsprachen wieder dem präoperativen Ausgangswert, wohingegen sich die Armsymptome nicht vollständig erholten. Schmerzen blieben vor allem bei Patientinnen nach einer MA und MSR über 24 Monate nach der Operation auf gleichbleibendem Niveau bestehen, während in der Gruppe nach BEOP eine Abnahme, jedoch keine vollständige Erholung erkennbar war. Die Scores der vorliegenden Studienpopulation unterschieden sich damit an einigen Stellen von den Beobachtungen der italienischen retrospektiven Studie von Spatuzzi et al. [75], welche bereits in der Diskussion der Ergebnisse zum Körperbild angeführt wurde (vgl. 4.2.1.1. *Art der operativen Therapie der Brust*, S. 119 – 120): Einerseits berichteten die Patientinnen der Berliner Charité ein Jahr nach der Operation in allen drei Gruppen eine höhere körperliche Funktionsfähigkeit, andererseits gaben sie stärkere Schmerzen und Brustsymptome an als die italienischen Patientinnen. Die Ergebnisse von Spatuzzi et al. entstammen einer einmaligen Befragung in einer kleinen Studienpopulation (n=157)

ohne Erhebung präoperativer Ausgangswerte [75]. Die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit ist nicht sicher gegeben, denn möglicherweise unterschieden sich die vorliegende und die italienische Studienpopulation bereits präoperativ in ihren körperlichen Beschwerden und Einschränkungen mit Folge einer Verzerrung der postoperativen Ergebnisse. In der präoperativen Erhebung der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass die Patientinnen der MA-Gruppe stärkere Brust- und Armsymptome sowie eine geringere körperliche Funktionsfähigkeit angaben als Patientinnen mit einer BEOP oder MSR. Dieser Unterschied könnte durch das höhere Alter der MA-Patientinnen verglichen mit den anderen zwei Operationsgruppen begründet sein sowie durch den höheren Anteil an Zweiterkrankungen in dieser Gruppe: Einerseits nehmen körperliche Beschwerden und Einschränkungen unabhängig von der Erkrankung an einem Mammakarzinom mit höherem Alter zu, andererseits könnten Langzeitfolgen vorhergegangener operativer und (neo-)adjuvanter Therapien im Rahmen der Ersterkrankung bereits vor der in dieser Arbeit untersuchten Operation Beschwerden verursacht haben. Die präoperativen Schmerz-Scores der Patientinnen waren in den drei Operationsgruppen ähnlich.

Unter der Kontrolle für das Alter, den BMI, das Leben in einer Partnerschaft, das Vorliegen einer Zweiterkrankung und eines Lymphknotenbefalls, invasivere Folgeoperationen („Gruppenwechsel“), die Art der axillären Operation sowie die (neo-)adjuvanten Therapien CHT, RT und ET im Rahmen des gemischten linearen Regressionsmodells bestätigte sich der negative Einfluss der operativen Therapie eines Mammakarzinoms sowohl in Form einer BEOP als auch einer MA oder MSR auf die körperliche Funktionsfähigkeit, Arm- und Brustsymptome sowie den Schmerz der Patientinnen.

Die Durchführung einer BEOP oder einer MSR verursachten unmittelbar zum Zeitpunkt des Eingriffs mit einer Abnahme des Scores um je 7 Punkte eine geringere Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit ( $p \leq 0,0001$ ) als die MA mit einer Reduktion um 17 Punkte ( $p \leq 0,0001$ ). Nach Osoba et al. entsprach eine Abnahme um 7 Punkte einer klinisch relevanten milden Verschlechterung, eine Abnahme um 17 Punkte hingegen einer moderaten Verschlechterung [187]. Es deutete sich im anschließenden Zeitverlauf eine langsamere Erholung nach einer MSR als nach einer BEOP oder MA an. Obwohl diese Effekte keine statistische Signifikanz erreichten, entsprach ein Anstieg von 6 Punkten im ersten Jahr nach einer BEOP sowie ein Anstieg um 8 Punkte im ersten Jahr nach einer MA gemäß der Einteilung von Osoba et al. einer klinisch relevanten milden Verbesserung [187] der körperlichen Funktionsfähigkeit. Patientinnen

nach einer BEOP würden demnach bereits ein Jahr nach der Operation wieder ihre präoperativ ermittelte körperliche Funktionsfähigkeit erreichen, während diese sich nach einer MA oder MSR erst nach zwei Jahren vollständig erholt hätte. Im langfristigen postoperativen Zeitverlauf war in Hinblick auf die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit entsprechend kein eindeutiger Vorteil einer MSR gegenüber der MA ersichtlich.

Eine BEOP verursachte initial eine klinisch relevante moderate [187] Zunahme der Schmerzen (+10 Punkte;  $p \leq 0,0001$ ) und Armsymptome (+14 Punkte;  $p \leq 0,0001$ ) und hatte dabei im Gruppenvergleich den geringsten negativen Effekt. Nach einer MSR zeigte sich ein moderater bis starker Anstieg [187] um rund 20 Punkte ( $p \leq 0,0001$ ). Nach MA stieg der Armsymptome-Score sogar um 26 Punkte entsprechend einer starken Verschlechterung [187] der Symptomatik ( $p \leq 0,0001$ ). Die allmähliche Erholung der Armsymptome im weiteren Zeitverlauf nach der Operation schritt nach einer MSR am schnellsten ( $p \approx 0,0159$ ) und nach einer MA am langsamsten ( $p \approx 0,3807$ ) voran. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich für die Entwicklung der Schmerzen im Zeitverlauf. Nach einer BEOP und einer MSR erreichten der Armsymptome- sowie Schmerz-Score nach etwa eineinhalb Jahren die präoperative Ausgangslage, während sich nach MA auch zwei Jahre nach der Operation keine vollständige Erholung zeigte.

Die Brustsymptome nahmen unmittelbar postoperativ nach allen drei Operationsarten um etwa 20 Punkte zu. Im Zeitverlauf deutete sich nach einer MA eine etwas langsamere Erholung der Brustsymptome an als nach einer BEOP oder MSR, die Effekte erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Die vorliegende Arbeit bestätigte damit die Beobachtung von Hopwood et al., dass sich die Art der Operation (BEOP vs. Mastektomie, MSR nicht gesondert untersucht) nicht signifikant auf das Ausmaß der Brustsymptome auswirkt [90]. Nach Osoba et al. war der Anstieg der Brustsymptome in der vorliegenden Analyse unmittelbar zum Zeitpunkt der Operation als moderat bis stark einzuschätzen, bereits nach einem Jahr war jedoch gruppenübergreifend eine moderate Verbesserung zu erkennen [187]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die postoperativen Brustsymptome wie Schmerzen, Schwellung, Überempfindlichkeit und Hautprobleme vorrangig durch die akute operative Manipulation und die resultierende Wunde unabhängig der Art des Eingriffs verursacht wurden, sodass diese mit zunehmender Wundheilung rückläufig waren. Die vorliegenden Studienergebnisse können eine Beobachtung von Lagendijk et al., dass Patientinnen nach einer BET signifikant weniger Brustsymptome angaben als Patien-

tinnen nach einer MA oder Mastektomie mit Rekonstruktion [120], nicht bestätigen. Bezüglich der Armsymptome, Schmerzen und körperlichen Funktionsfähigkeit widersprechen die vorliegenden Beobachtungen den Ergebnissen einer multiplen Regressionsanalyse von Hopwood et al.: Während in der vorliegenden Arbeit sowie in mehreren Querschnittstudien [113,120,121] die BEOP mit weniger Armsymptomen assoziiert war als eine Mastektomie, machten Hopwood et al. die gegenteilige Beobachtung [90]. Sowohl Hopwood et al. als auch Lagendijk et al. konnten keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Ausmaß an Schmerzen oder der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Art der Brustoperation detektieren [90,120]. In der vorliegenden Arbeit hingegen zeigten sich nach einer BEOP ein geringerer Schmerz und eine bessere körperliche Funktionsfähigkeit verglichen mit den anderen zwei Operationsgruppen, wobei der Unterschied zur MSR eher gering und zur MA größer ausfiel. Die ausbleibende statistische Signifikanz in der Arbeit von Hopwood et al. könnte der verminderten Aussagekraft der statistischen Testung infolge des ungleichen Anteils an BEOP- (82,9 % der Patientinnen) und Mastektomie-Patientinnen (17,1 % der Patientinnen) in der Studienpopulation geschuldet sein [90]. Zudem basierte die Analyse von Hopwood et al. auf Daten, die nur zu einem Zeitpunkt und nicht wie in der vorliegenden Arbeit longitudinal erhoben wurden [90]. Es waren dementsprechend auch keine präoperativen Ausgangswerte in die Analyse eingegangen [90]. Bedeutende Schwächen der niederländischen Querschnittstudie von Lagendijk et al. (*vgl. 4.2.2. Entwicklung der Zufriedenheit mit der Brust im Zeitverlauf, S. 127*) lagen in der fehlenden Kontrolle für Störfaktoren in der statistischen Analyse, der einmaligen Befragung ohne Vorliegen präoperativer Ausgangswerte sowie den Unterschieden der Operationsgruppen bezüglich der Zeit, die seit der Operation vergangen war [120]. Die Ergebnisse der niederländischen Studie müssen daher ebenfalls mit Vorsicht interpretiert werden. In der deutschen retrospektiven Querschnittstudie von Han et al. (*vgl. 4.2.1.1. Art der operativen Therapie der Brust, S. 119*) gaben die Patientinnen bei der Erhebung des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach einer BET die niedrigsten Schmerzen und Armsymptome an. Die vorliegende Analyse konnte jedoch weitere, nicht statistisch signifikante Beobachtungen von Han et al., die körperliche Funktionsfähigkeit wäre nach einer Rekonstruktion am höchsten, die Schmerzen, Arm- und Brustsymptome hingegen am stärksten, nicht bestätigen. Auch die Beobachtung, dass Patientinnen nach einer Mastektomie die niedrigsten Brustsymptome angaben, bestätigte sich nicht. Dass anders als in der

vorliegenden Arbeit nicht bei Patientinnen nach einer MA, sondern bei Patientinnen nach einer Rekonstruktion die höchste Symptomlast beobachtet wurde, muss vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass in der Studienpopulation von Han et al. nur eine Patientin eine Implantatrekonstruktion und alle anderen eine autologe Rekonstruktion mittels Musculus latissimus dorsi erhalten hatten. Die gleichzeitig hohe körperliche Funktionsfähigkeit in dieser Gruppe könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patientinnen nach einer Rekonstruktion durchschnittlich sechs bis sieben Jahre jünger waren als Patientinnen der anderen zwei Operationsgruppen. Ein näherer Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den erhobenen Scores von Han et al. erschien aufgrund der fehlenden Angaben zum konkreten postoperativen Zeitpunkt ihrer Befragung nicht sinnvoll. [72]

Die Beobachtung der vorliegenden Arbeit, dass die BEOP als der am wenigsten invasive Eingriff an der Brust die wenigsten Symptome sowie geringste körperliche Einschränkung zur Folge hatte, erscheint aus klinischer Perspektive plausibel. Zudem wurde im Rahmen der Literatursichtung keine Studie mit einem ähnlich qualitativ hochwertigen Studiendesign gefunden und die vorliegende Arbeit untersuchte nach eigenem Wissen als erste den Einfluss einer BEOP, MA und MSR auf die körperliche Funktionsfähigkeit und körperlichen Beschwerden von Patientinnen mit einem Mammakarzinom unter Kontrolle für potenzielle Störfaktoren („Confounder“) im Zeitverlauf. Eine weitere Arbeit der Forschungsgruppe, deren vollständige Publikation noch folgt, untersuchte die körperliche Funktionsfähigkeit in der gleichen Patientinnenstichprobe in einem anderen inhaltlichen Kontext und ermittelte trotz Auswahl anderer Kovariablen in der statistischen Analyse ähnliche Effekte der operativen Therapien [197].

Ähnlich wie für das Körperbild lässt sich auch in Hinblick auf das Ziel möglichst geringer postoperativer körperlicher Beschwerden und dem Erhalt einer bestmöglichen körperlichen Funktionsfähigkeit für den klinischen Alltag zusammenfassen, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom, wenn möglich, eine BEOP angeboten werden sollte. Für die postoperative klinische Betreuung liefert die vorliegende Forschungsarbeit die wichtige Erkenntnis, dass die körperliche Funktionsfähigkeit von Patientinnen nach MA oder MSR durchaus auch langfristig beeinträchtigt sein kann und Patientinnen nach MA besonders gefährdet sind, unter persistierenden Armbeschwerden und Schmerzen zu leiden. Daher sollten diese potenziellen Problembereiche im Rahmen der klinischen Betreuung während und nach der Behandlung des Mammakarzinoms gezielt angesprochen und ein eventueller Unterstützungsbedarf bei den Patientinnen

identifiziert werden. An dieser Stelle ist auch die Signifikanz der Kovariablen Alter und BMI im Regressionsmodell hervorzuheben: Während ältere Patientinnen prädisponiert sind, eine geringere körperliche Funktionsfähigkeit aufzuweisen, leiden jüngere Patientinnen tendenziell stärker unter Arm- und Brustbeschwerden sowie Schmerzen. Zudem wurde ein höherer BMI als Risikofaktor für ein insgesamt geringeres körperliches Wohlbefinden im Sinne einer stärkeren Symptomatik und schlechteren Funktionsfähigkeit identifiziert. Diese Risikofaktoren sollten sowohl in der präoperativen Beratung der Patientinnen Beachtung finden als auch in Hinblick auf die postoperative Betreuung dafür sensibilisieren, welche Patientinnen besonders gefährdet sind, körperliche Einschränkungen zu erfahren.

#### **4.2.3.2. (Neo-)Adjuvante Therapien**

Letztes Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses nicht operativer Therapien auf die körperliche Funktionsfähigkeit und typische körperliche Beschwerden vor folgender Fragestellung:

*(4) Sind die Durchführung einer RT, CHT und ET mit einer Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie dem Ausmaß an Armsymptomen, Brustsymptomen und Schmerz der Patientinnen assoziiert?*

Im gemischten linearen Regressionsmodell wurden unter Kontrolle für die Art der operativen Therapie und weitere klinisch relevante Kovariablen die Effekte der RT, CHT und ET auf die körperliche Funktionsfähigkeit, Armsymptome, Brustsymptome und Schmerzen im Zeitverlauf ermittelt.

Eine CHT war der klinischen Erwartung entsprechend initial mit einem statistisch signifikanten Abfall der körperlichen Funktionsfähigkeit um 17 Punkte ( $p \leq 0,0001$ ) und einem Anstieg der Schmerzen um 11 Punkte ( $p \leq 0,0001$ ) assoziiert. Im Zeitverlauf nach der CHT kam es zu einer signifikanten Erholung der körperlichen Funktionsfähigkeit um annähernd 16 Punkte pro Jahr ( $p \leq 0,0001$ ), während sich eine Besserung der Schmerzen über die Zeit lediglich andeutete, ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $p \approx 0,3045$ ). Überraschenderweise war die CHT initial mit einer statistisch signifikanten Abnahme der Brustsymptomatik um rund 8 Punkte assoziiert ( $p \leq 0,0001$ ). Im Zeitverlauf zeigte sich hingegen, dass eine CHT langfristig zu einer signifikant langsameren Besserung der Brustsymptomatik führte ( $p \approx 0,0226$ ). Mit einer Änderung der Armsymptome war die CHT weder unmittelbar zum Zeitpunkt der Referenzoperation noch im Zeitverlauf signifikant assoziiert. Eine multiple Regressionsanalyse in der

bereits zuvor vorgestellten Studie von Hopwood et al. ermittelte ähnliche Ergebnisse: In Übereinstimmung mit der vorliegenden Analyse wurde ein signifikanter positiver Einfluss der CHT auf die Brustsymptome sowie ein negativer Einfluss auf die Schmerzen beobachtet [90]. Es bestand ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen der CHT und der Armsymptomatik [90]. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde keine signifikante Assoziation zwischen der CHT und der körperlichen Funktionsfähigkeit detektiert [90].

Die Untersuchung des Einflusses einer CHT auf die QoL älterer Patientinnen ab siebenzig Jahre mit einem Mammakarzinom von Battisti et al. bestätigte hingegen einen statistisch und klinisch signifikant negativen Einfluss der CHT auf die körperliche Funktionsfähigkeit (-8,05 Punkte) bei Frauen sechs Monate nach Diagnosestellung, der Zeitpunkt, zu dem die Patientinnen am häufigsten ihre CHT erhielten [140]. Im weiteren Zeitverlauf bis 24 Monate nach Diagnosestellung war der Einfluss der CHT jedoch nicht mehr klinisch relevant [140]. Entgegen der vorliegenden Ergebnisse berichteten Battisti et al. einen signifikant negativen Einfluss der CHT auf die Armsymptome ein Jahr (+4,94 Punkte), eineinhalb (+3,27 Punkte) und zwei Jahre (+4,02 Punkte) nach Diagnosestellung, jedoch keinen Einfluss auf die Brustsymptome oder Schmerzen [140].

Die Widersprüchlichkeit der Studien bezüglich des Einflusses einer CHT auf das körperliche Wohlbefinden lässt vermuten, dass die Kontrolle für Kovariablen bzw. potenzielle Störfaktoren („Confounder“), wie sie in der vorliegenden Arbeit erfolgte, essenziell ist, um verlässliche Angaben zu Assoziationen zwischen Therapien und verschiedenen Aspekten der QoL von Patientinnen zu erhalten. Aus klinischer Perspektive müssten sich die teils schwerwiegenden Nebenwirkungen der CHT erwartungsgemäß negativ auf das körperliche Wohlbefinden der Patientinnen auswirken. Als Erklärung für den vermeintlich positiven Effekt einer CHT auf die Brustsymptomatik ist in Betracht zu ziehen, dass unter der Belastung der CHT eventuell bestehende Brustsymptome für die Patientinnen in den Hintergrund rückten und daher als weniger beeinträchtigend wahrgenommen wurden. Bei der Interpretation von PRO-Werten ist stets zu beachten, dass es sich um eine subjektive Einschätzung der Patientinnen handelt, die der individuellen Gewichtung einer bestehenden Problematik im Kontext des allgemeinen Befindens sowie Gewöhnungseffekten im Zeitverlauf („Response-Shift-Effekt“) unterliegt [193,198]. Wie bereits in der Diskussion der Entwicklung des Körperbildes angeführt, ist auch eine Erholung des körperlichen Wohlbefindens nicht unter der laufenden adjuvanten Therapie, sondern am ehesten im

Zeitverlauf nach Ende der Therapie zu erwarten. Eine solche Entwicklung kann das gemischte lineare Regressionsmodell nicht abbilden. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse, die eine Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens bereits unter der Therapie suggerierten, bedacht werden.

Die RT war zunächst mit einem signifikanten Anstieg der körperlichen Funktionsfähigkeit um annähernd 5 Punkte ( $p \approx 0,0007$ ) und einer signifikanten Abnahme der Armsymptome um knapp unter 5 Punkte assoziiert ( $p \approx 0,011$ ). Nach Osoba et al. entsprechen 5 Punkte dem Grenzwert für eine milde, klinisch relevante Verbesserung [187]. Aus klinischer Perspektive erscheint eine Besserung des körperlichen Befindens durch bzw. unter einer RT nicht plausibel. Wie bereits zuvor angemerkt, handelt es sich bei der beschriebenen Verbesserung des Scores möglicherweise um den Effekt einer subjektiv wahrgenommenen Besserung des allgemeinen Wohlbefindens infolge der Erleichterung, mit der Brustoperation bereits einen wichtigen Bestandteil der Mammakarzinomtherapie bestritten zu haben. Wie klinisch zu erwarten, war im anschließenden Zeitverlauf unter dem signifikanten Einfluss einer RT eine Zunahme der Armsymptome ( $p \approx 0,0008$ ), eine langsamere Besserung der Brustsymptome ( $p \approx 0,0311$ ) sowie eine ausbleibende Besserung der Schmerzen ( $p \approx 0,0105$ ) und der körperlichen Funktionsfähigkeit ( $p \approx 0,0032$ ) zu verzeichnen. In Zusammenschau der Haupt- und Interaktionseffekte beeinflusste die RT die körperliche Funktionsfähigkeit nur geringgradig, während sie die Armsymptome über die Zeit zunehmend negativ beeinflusste. Obwohl die RT nicht direkt mit einem Anstieg der Brustsymptome oder Schmerzen assoziiert war, äußerte sich ihr negativer Effekt im Zeitverlauf durch eine langsamere Besserung der Symptome verglichen mit Patientinnen ohne RT. Zwei vorhergegangene systematische Reviews als auch eine Metaanalyse belegen, dass eine RT vor allem im Bereich der Axilla ein Risikofaktor für die Entstehung von Beschwerden im Bereich von Arm und Schulter ist [119,122,123]. Auch ein negativer Einfluss der RT auf die Brustsymptome wurde bereits in mehreren sowohl Querschnitt- als auch Längsschnittstudien beobachtet [77,131,133]. Gregorowitsch et al. bestätigten im Rahmen der prospektiven UMBRELLA-Studie mit einer longitudinalen Erhebung des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 in einer großen niederländischen Studienpopulation ( $n=949$ ) den negativen Einfluss einer RT auf die körperliche Funktionsfähigkeit von Mammakarzinompatientinnen [114].

Die ET war mit einem statistisch signifikanten, nach Osoba et al. [187] jedoch klinisch nicht relevanten initialen Anstieg der körperlichen Funktionsfähigkeit um 3 Punkte assoziiert ( $p \approx 0,0164$ ). Klinisch relevant erschien hingegen der statistisch signifikante Effekt der ET über die Zeit, welcher dazu führte, dass sich die körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen unter ET nicht erholte ( $p \approx 0,0427$ ), während sich bei Patientinnen ohne ET eine jährliche Besserung um rund 5 Punkte abzeichnete. Die ET war weder initial noch im Zeitverlauf mit einer signifikanten Änderung der Brust- und Armsymptome sowie Schmerzen assoziiert. Damit bestätigt die vorliegende Arbeit weitestgehend Ergebnisse von Hopwood et al., welche ebenfalls keinen Effekt einer ET auf die Brustsymptome, Armsymptome, Schmerzen und körperliche Funktionsfähigkeit ergaben [90]. Die Autoren äußerten im Rahmen einer kritischen Betrachtung ihrer Ergebnisse die Vermutung, ein negativer Effekt der ET auf das körperliche Wohlbefinden der Patientinnen könnte im längeren Zeitverlauf noch ersichtlich werden [90]. Die ausbleibende Erholung der körperlichen Funktionsfähigkeit unter einer ET in der vorliegenden Arbeit stützt diese These. Obwohl eine ET insgesamt mit geringeren Nebenwirkungen einhergeht als eine CHT, kann es im Rahmen der antihormonellen Wirkung zu typischen postmenopausalen Beschwerden kommen. Dazu zählen unter anderem Hitzewallungen, Muskelschmerzen, Erschöpfung und vaginale Trockenheit, die aufgrund der langen Therapiedauer über mehrere Jahre als sehr belastend empfunden werden können [87–89]. Um den langfristigen Einfluss der ET auf das körperliche Wohlbefinden weitergehend zu untersuchen, bedarf es einer längeren Follow-up-Zeit über zwei Jahre postoperativ hinaus. Das fortlaufende PRO-Programm im Brustzentrum der Charité wird mithilfe zukünftiger Auswertungen wichtige Erkenntnisse hierzu beitragen.

Zusammenfassend ergeben sich aus den dargestellten Beobachtungen folgende Konsequenzen für den klinischen Alltag: Der durchaus klinisch relevante potenzielle negative Effekt der (neo-)adjuvanten Therapien auf das körperliche Wohlbefinden sollte prä- und postoperativ in der Beratung betroffener Patientinnen thematisiert werden. Patientinnen, die eine BET erhalten, sollten darüber aufgeklärt werden, dass eine BEOP das körperliche Wohlbefinden prinzipiell am wenigsten einschränkt, die einhergehende RT jedoch vor allem langfristig negative Effekte mit sich bringen kann. In Situationen, in denen eine RT oder CHT nicht eindeutig indiziert ist, möglicherweise aber das Risiko eines Lokalrezidivs reduzieren könnte, sollte zusammen mit den Patientinnen eine genaue Risiko-Nutzen-Abwägung im Sinne einer partizipativen

Entscheidungsfindung erfolgen. Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass körperliche Einschränkungen infolge einer CHT oder RT potenziell langfristig persistieren und betroffene Patientinnen daher von Unterstützungsangeboten im Rahmen der klinischen Nachsorge profitieren könnten. Der negative Effekt einer ET auf das körperliche Wohlbefinden von Patientinnen ist aufgrund der Therapiedauer mehrerer Jahre von besonderer klinischer Relevanz. Da Nebenwirkungen stets die Therapieadhärenz gefährden, sollten diese regelmäßig im Rahmen der klinischen Betreuung evaluiert und bei Bedarf Interventionen bzw. Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

### **4.3. Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Ergebnisse der durchgeführten Analyse ermöglichen eine differenzierte Beantwortung der Fragestellungen. Es lässt sich zusammenfassen, dass eine BEOP das Körperbild von Patientinnen mit einem Mammakarzinom am wenigsten und eine MA dieses unmittelbar nach dem Eingriff zunächst am stärksten erschüttert [182,183]. Die Ergebnisse deuten an, dass eine MSR langfristig gesehen zu einem besonders problematischen Körperbild führt [182,183], zur Erhärtung dieser Annahme muss die Studienpopulation jedoch über 24 Monate postoperativ hinaus weiter beobachtet werden. Auch die körperliche Funktionsfähigkeit scheint nach einer BEOP geringer und kürzer beeinträchtigt zu sein als nach einer MA oder MSR. Im langfristigen Zeitverlauf scheint sich in Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit kein eindeutiger Vorteil der MSR gegenüber der MA zu zeigen. Postoperative Armsymptome und Schmerzen scheinen insbesondere nach einer MA über mindestens zwei Jahre nach der Operation zu persistieren, während nach einer BEOP oder MSR innerhalb von ein bis zwei Jahren eine Erholung zu erwarten ist. Während eine BEOP für die Patientinnen den am wenigsten invasiven Eingriff mit der geringsten Manipulation des umliegenden Gewebes darstellt, lässt sich anhand des operativen Prozederes klinisch nicht erklären, dass körperliche Symptome nach einer MA länger bestehen als nach einer MSR. Es ist von komplexen Wechselwirkungen zwischen der Art der Operation und psychosozialen Aspekten der QoL wie dem Körperbild und dem körperlichen Befinden betroffener Frauen auszugehen. Unter postoperativen Brustsymptomen scheinen Patientinnen unabhängig der Art der Brustoperation zu leiden mit allmählicher Abnahme der Beschwerden über die Zeit. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse zeigen, dass neben der operativen Therapie die RT und die CHT sowie andere therapieunabhängige Faktoren wie das Alter oder der BMI das Körperbild [182,183], die körperliche

Funktionsfähigkeit sowie die körperlichen Beschwerden der Patientinnen in klinisch relevantem Ausmaß beeinflussen. Diese Faktoren sollten daher in der prä- und postoperativen klinischen Betreuung der Patientinnen ebenfalls Beachtung finden.

Die vorliegenden Daten erweitern den Wissensstand bezüglich der Entwicklung des Körperbildes sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit und typischen Symptome im postoperativen Zeitverlauf bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom erheblich. Die bisher teils uneinheitlichen Studienergebnisse zu diesen Aspekten der QoL weisen darauf hin, dass es sich um ein komplexes Konstrukt handelt und ein qualitativ hochwertiges Studiendesign mit Erhebung einer präoperativen Baseline-Befragung sowie Kontrolle für potenzielle Störfaktoren in der Analyse unerlässlich ist. Die vorliegende Arbeit erfüllt diese Kriterien und untersuchte als erste gezielt das Körperbild und das körperliche Wohlbefinden im Zeitverlauf im Vergleich der drei operativen Ansätze der Therapie des Mammakarzinoms: BEOP, Mastektomie ohne Rekonstruktion und Mastektomie mit (verzögerter) Sofortrekonstruktion. Damit liefert sie wertvolle neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet, mithilfe derer Behandelnde im klinischen Alltag Patientinnen präoperativ umfassend und evidenzbasiert im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung informieren können als auch gezielt potenzielle Problembereiche im Rahmen der postoperativen Betreuung und Nachsorge thematisieren können. Perspektivisch ermöglicht die longitudinale PRO-Erhebung als Teil der Routineversorgung des Mammakarzinoms die regelmäßige umfassende Evaluation der QoL jeder Patientin während und auch nach Ende der Therapie. Anhand der individuellen Verläufe der PRO-Scores können problematische Entwicklungen frühzeitig detektiert und entsprechende Interventionen eingeleitet werden. Studien wie die vorliegende Arbeit haben demnach mithilfe der Erhebung und Auswertung von PROs das Potenzial, die Versorgung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom entscheidend zu individualisieren und letztendlich zu verbessern.

## 5. Literaturverzeichnis

1. WHO International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. gco.iarc.fr. 2020 [zitiert 6. Juli 2022]. Verfügbar unter: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1)
2. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe [Internet]. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2021 [zitiert 5. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile)
3. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg.); 2010 [zitiert 5. April 2020]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile)
4. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe [Internet]. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); 2019 [zitiert 5. April 2020]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c50\\_brust.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile)
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL [Internet]. 2020 [zitiert 12. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
6. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*. 1. August 2020;147(3):709–18.
7. Mannu GS, Wang Z, Broggio J, Charman J, Cheung S, Kearins O, Dodwell D, Darby SC. Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ*. 27. Mai 2020;369:m1570.
8. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren: korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2020.
9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1. August 2019;30(8):1194–220.
10. 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*. 17. Oktober 2002;347(16):1233–41.
11. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N,

- Deutsch M, Montague E, Saffer E, Wickerham L, Lerner H, Glass A, Shibata H, Deckers P, Ketcham A, Oishi R, Russell I. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14. März 1985;312(11):665–73.
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 17. Oktober 2002;347(16):1227–32.
  13. Toth BA, Lappert P. Modified Skin Incisions for Mastectomy: The Need for Plastic Surgical Input in Preoperative Planning. *Plast Reconstr Surg*. Juni 1991;87(6):1048–53.
  14. Agarwal S, Agarwal S, Neumayer L, Agarwal JP. Therapeutic nipple-sparing mastectomy: trends based on a national cancer database. *Am J Surg*. Juli 2014;208(1):93–8.
  15. Sisco M, Kyrillos AM, Lapin BR, Wang CE, Yao KA. Trends and variation in the use of nipple-sparing mastectomy for breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. November 2016;160(1):111–20.
  16. Hinton CP, Doyle PJ, Blamey RW, Davies CJ, Holliday HW, Elston CW. Subcutaneous mastectomy for primary operable breast cancer. *Br J Surg*. 1984;71(6):469–72.
  17. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, Solin LJ. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. Dezember 2010;46(18):3219–32.
  18. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M. SSO-ASTRO Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. März 2014;88(3):553–64.
  19. Association of Breast Surgery at BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(Suppl 1):S1–22.
  20. Cordeiro PG. Breast Reconstruction after Surgery for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 9. Oktober 2008;359(15):1590–601.
  21. Zhong T, McCarthy CM, Price AN, Pusic AL. Evidence-Based Medicine: Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. Dezember 2013;132(6):1658–69.
  22. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ, Disa JJ, Pusic AL, McCarthy CM, Cordeiro PG, Matros E. A Paradigm Shift in U.S. Breast Reconstruction: Increasing Implant Rates. *Plast Reconstr Surg*. Januar 2013;131(1):15–23.
  23. Kamali P, Zettervall SL, Wu W, Ibrahim AMS, Medin C, Rakhorst HA, Schermerhorn ML, Lee BT, Lin SJ. Differences in the Reporting of Racial and Socioeconomic Disparities among Three Large National Databases for Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. April 2017;139(4):795–807.
  24. 2018 Plastic Surgery Statistics Report [Internet]. American Society of Plastic Surgeons; 2018 [zitiert 15. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2018/plastic-surgery-statistics-full-report-2018.pdf>
  25. Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT, Rowland JH, Mandelblatt JS. Breast Cancer Treatment in Older Women: Does Getting What You Want Improve Your Long-Term Body Image and Mental Health? *J Clin Oncol*. 1. Oktober 2004;22(19):4002–9.
  26. Saulis AS, Mustoe TA, Fine NA. A Retrospective Analysis of Patient Satisfaction with Immediate Postmastectomy Breast Reconstruction: Comparison of Three Common

- Procedures. *Plast Reconstr Surg*. Mai 2007;119(6):1669–76.
27. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson III AB, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody III H, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 1. Mai 2014;32(13):1365–83.
  28. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 7. August 2003;349(6):546–53.
  29. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HMC, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Oktober 2010;11(10):927–33.
  30. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 12. November 2011;378(9804):1707–16.
  31. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 1. Oktober 2013;14(11):1086–94.
  32. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Januar 2015;16(1):47–56.
  33. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S, EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 21. Juni 2014;383(9935):2127–35.
  34. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23. Juli 2015;373(4):317–27.
  35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 14. Mai 2005;365(9472):1687–717.
  36. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer

- JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol*. 20. April 2006;24(12):1940–9.
37. Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M, Nordenskjöld B, Lang I, Jakesz R, Vorobiof D, Gutiérrez J, van Hazel G, Dolci S, Jamin S, Bendahmane B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Piccart-Gebhart M, BIG 02-98 Collaborative Group. Adjuvant Chemotherapy With Sequential or Concurrent Anthracycline and Docetaxel: Breast International Group 02-98 Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 16. Januar 2008;100(2):121–33.
  38. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 15. März 2003;21(6):976–83.
  39. Estévez LG, Muñoz M, Alvarez I, Fernández Y, García-Mata J, Ruiz-Borrego M, Tusquets I, Seguí MÁ, Rodríguez-Lescure A, Adrover E, Lluch A. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev*. August 2007;33(5):474–83.
  40. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 18. April 2012;2012(4):CD006243.
  41. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 27. August 2011;378(9793):771–84.
  42. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mitra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R, Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 9. März 2013;381(9869):805–16.
  43. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ, Bonnefoi HR, Bellet M, Martino S, Geyer CE, Goetz MP, Stearns V, Pinotti G, Puglisi F, Spazzapan S, Climent MA, Pavesi L, Ruhstaller T, Davidson NE, Coleman R, Debled M, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Maibach R, Rabaglio-Poretti M, Ruepp B, Di Leo A, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12. Juli 2018;379(2):122–37.
  44. Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo – Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast Edinb Scotl*. April 2016;26:106–14.

45. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):CD002747.
46. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow J, Hortobagyi GN, Moy B, Yee D, Brundage SB, Danso MA, Wilcox M, Smith IE. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 10. Oktober 2014;32(29):3307–29.
47. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 1. Juli 2014;32(19):2078–99.
48. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, Houssami N. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* November 2016;23(12):3811–21.
49. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, Horton J, Hwang S, Johnson PL, Marinovich ML, Schnitt SJ, Wapnir I, Moran MS. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol.* 15. August 2016;34(33):4040–6.
50. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, Forbes JF, Bishop H, Fentiman IS, George WD. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.* 8. Dezember 2010;12(1):21–9.
51. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12. Juni 1999;353(9169):1993–2000.
52. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, von Minckwitz G, Eiermann W, Neven P, Stierer M, Holcombe C, Coleman RE, Jones L, Ellis I, Cuzick J, IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 27. Februar 2016;387(10021):866–73.
53. Morrow M. Refining the Use of Endocrine Therapy for Ductal Carcinoma in Situ. *J Clin Oncol.* 20. April 2012;30(12):1249–51.
54. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, Ringberg A, Karlsson P, Arnesson LG, Anderson H, Jirström K, Holmberg L. Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma in Situ: 20 Years Follow-Up in the Randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol.* 10. November 2014;32(32):3613–8.
55. Cash TF, Szymanski ML. The Development and Validation of the Body-Image Ideals Questionnaire. *J Pers Assess.* Juni 1995;64(3):466–77.
56. Mock V. Body Image in Women Treated For Breast Cancer. *Nurs Res.* Juni 1993;42(3):153–7.

57. White CA. Body image dimensions and cancer: a heuristic cognitive behavioural model. *Psychooncology*. Juni 2000;9(3):183–92.
58. 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*. Oktober 1996;14(10):2756–68.
59. Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer*. Januar 2001;37(2):189–97.
60. Schmitz KH, Speck RM, Rye SA, DiSipio T, Hayes SC. Prevalence of Breast Cancer Treatment Sequelae Over 6 years of Follow-Up. *Cancer*. 15. April 2012;118(S8):2217–25.
61. Shapiro CL, Recht A. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 28. Juni 2001;344(26):1997–2008.
62. Bhattacharya IS, Haviland JS, Kirby AM, Kirwan CC, Hopwood P, Yarnold JR, Bliss JM, Coles CE. Patient-Reported Outcomes Over 5 Years After Whole- or Partial-Breast Radiotherapy: Longitudinal Analysis of the IMPORT LOW (CRUK/06/003) Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 1. Februar 2019;37(4):305–17.
63. Albornoz CR, Matros E, McCarthy CM, Klassen A, Cano SJ, Alderman AK, VanLaeken N, Lennox P, Macadam SA, Disa JJ, Mehrara BJ, Cordeiro PG, Pusic AL. Implant Breast Reconstruction and Radiation: A Multicenter Analysis of Long-Term Health-Related Quality of Life and Satisfaction. *Ann Surg Oncol*. Juli 2014;21(7):2159–64.
64. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D'Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology*. Juli 2006;15(7):579–94.
65. Rosenberg SM, Tamimi RM, Gelber S, Ruddy KJ, Kereakoglow S, Borges VF, Come SE, Schapira L, Winer EP, Partridge AH. Body image in recently diagnosed young women with early breast cancer. *Psychooncology*. August 2013;22(8):1849–55.
66. Dahl CAF, Reinertsen KV, Nesvold IL, Fossa SD, Dahl AA. A Study of Body Image in Long-Term Breast Cancer Survivors. *Cancer*. 1. August 2010;116(15):3549–57.
67. Lyngholm CD, Christiansen PM, Damsgaard TE, Overgaard J. Long-term follow-up of late morbidity, cosmetic outcome and body image after breast conserving therapy. A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol*. Februar 2013;52(2):259–69.
68. Ahn SH, Park BW, Noh DY, Nam SJ, Lee ES, Lee MK, Kim SH, Lee KM, Park SM, Yun YH. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. *Ann Oncol*. Januar 2007;18(1):173–82.
69. Anagnostopoulos F, Myrzianni S. Body Image of Greek Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy or Breast Conserving Surgery. *J Clin Psychol Med Settings*. Dezember 2009;16(4):311–21.
70. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer*. Oktober 2000;36(15):1938–43.
71. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, McTavish F, Cella DF, Pingree S, Mendenhall JH, Mahvi DM. Impact of Surgery and Chemotherapy on the Quality of Life of Younger Women with Breast Carcinoma: A Prospective Study. *Cancer*. 1. September 2001;92(5):1288–98.
72. Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P. Quality of life and satisfaction

- after breast cancer operation. *Arch Gynecol Obstet*. Juli 2010;282(1):75–82.
73. Härtl K, Janni W, Kästner R, Sommer H, Strobl B, Rack B, Stauber M. Impact of medical and demographic factors on long-term quality of life and body image of breast cancer patients. *Ann Oncol*. Juli 2003;14(7):1064–71.
  74. Moreira H, Canavarro MC. A longitudinal study about the body image and psychosocial adjustment of breast cancer patients during the course of the disease. *Eur J Oncol Nurs*. September 2010;14(4):263–70.
  75. Spatuzzi R, Vespa A, Lorenzi P, Miccinesi G, Ricciuti M, Cifarelli W, Susi M, Fabrizio T, Ferrari MG, Ottaviani M, Giuliotti MV, Merico F, Aieta M. Evaluation of Social Support, Quality of Life, and Body Image in Women with Breast Cancer. *Breast Care Basel Switz*. Februar 2016;11(1):28–32.
  76. Nicholson RM, Leinster S, Sassoon EM. A comparison of the cosmetic and psychological outcome of breast reconstruction, breast conserving surgery and mastectomy without reconstruction. *Breast Edinb Scotl*. August 2007;16(4):396–410.
  77. Kindts I, Laenen A, van den Akker M, Weltens C. PROMs following breast-conserving therapy for breast cancer: results from a prospective longitudinal monocentric study. *Support Care Cancer*. November 2019;27(11):4123–32.
  78. Volders JH, Haloua MH, Krekel NMA, Negenborn VL, Kolk RHE, Lopes Cardozo AMF, Bosch AM, de Widt-Levert LM, van der Veen H, Rijna H, Taets van Amerongen AHM, Jóźwiak K, Meijer S, van den Tol MP. Intraoperative ultrasound guidance in breast-conserving surgery shows superiority in oncological outcome, long-term cosmetic and patient-reported outcomes: Final outcomes of a randomized controlled trial (COBALT). *Eur J Surg Oncol*. April 2017;43(4):649–57.
  79. Wang HT, Barone CM, Steigelman MB, Kahlenberg M, Rousseau D, Berger J, Daum A, Ortegón DP. Aesthetic Outcomes in Breast Conservation Therapy. *Aesthet Surg J*. April 2008;28(2):165–70.
  80. Oh DD, Flitcroft K, Brennan ME, Snook KL, Spillane AJ. Patient-reported outcomes of breast reconstruction in older women: Audit of a large metropolitan public/private practice in Sydney, Australia. *Psychooncology*. Dezember 2018;27(12):2815–22.
  81. Atisha DM, Alderman AK, Kuhn LE, Wilkins EG. The Impact of Obesity on Patient Satisfaction with Breast Reconstruction: *Plast Reconstr Surg*. Juni 2008;121(6):1893–9.
  82. OECD. Health at a Glance 2019: OECD Indicators [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2019 [zitiert 26. Februar 2020]. Verfügbar unter: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019\\_4dd50c09-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en)
  83. Kelsall JE, McCulley SJ, Brock L, Akerlund MTE, Macmillan RD. Comparing oncoplastic breast conserving surgery with mastectomy and immediate breast reconstruction: Case-matched patient reported outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Oktober 2017;70(10):1377–85.
  84. Lam WWT, Li WWY, Bonanno GA, Mancini AD, Chan M, Or A, Fielding R. Trajectories of body image and sexuality during the first year following diagnosis of breast cancer and their relationship to 6 years psychosocial outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. Februar 2012;131(3):957–67.
  85. Volders JH, Negenborn VL, Haloua MH, Krekel NMA, Jóźwiak K, Meijer S, van den Tol PM. Cosmetic outcome and quality of life are inextricably linked in breast-conserving therapy. *J Surg Oncol*. Juni 2017;115(8):941–8.
  86. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of Life Following Breast-Conserving Therapy or Mastectomy: Results of a 5-Year Prospective Study. *Breast J*. Juni 2004;10(3):223–31.

87. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Brustkrebs: Die Antihormontherapie [Internet]. krebsinformationsdienst.de. 2018 [zitiert 3. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/hormontherapie.php>
88. Laroche F, Perrot S, Medkour T, Cottu PH, Pierga JY, Lotz JP, Beerblock K, Tournigand C, Chauvenet L, Bouhassira D, Coste J. Quality of life and impact of pain in women treated with aromatase inhibitors for breast cancer. A multicenter cohort study. *PLoS One*. 8. November 2017;12(11):e0187165.
89. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribí K, Bernhard J, Luo W, Gómez HL, Burstein HJ, Parmar V, Torres R, Stewart J, Bellet M, Perelló A, Dane F, Moreira A, Vorobiof D, Nottage M, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Colleoni M, Fleming GF. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol*. 20. September 2017;35(27):3113–22.
90. Hopwood P, Haviland J, Mills J, Sumo G, Bliss JM. The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: An analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (Standardisation of Breast Radiotherapy Trial). *Breast Edinb Scotl*. Juni 2007;16(3):241–51.
91. Schover LR, Yetman RJ, Tuason LJ, Meisler E, Esselstyn CB, Hermann RE, Grundfest-Broniatowski S, Dowden RV. Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. *Cancer*. 1. Januar 1995;75(1):54–64.
92. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, Daggy J, Smith L, Cohee A, Ziner KW, Haase JE, Miller K, Pradhan K, Unverzagt FW, Cella D, Ansari B, Sledge GW. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall QoL domains. *Cancer*. 1. August 2014;120(15):2237–46.
93. Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR, Cawthorn SJ, Reid CD, Maddox PR, Kenealy JM, Rainsbury RM, Umpleby HC. The Psychological Effect of Mastectomy with or without Breast Reconstruction: A Prospective, Multicenter Study. *Plast Reconstr Surg*. März 2003;111(3):1060–8.
94. Przezdziecki A, Sherman KA, Baillie A, Taylor A, Foley E, Stalgis-Bilinski K. My changed body: breast cancer, body image, distress and self-compassion. *Psychooncology*. August 2013;22(8):1872–9.
95. Ribeiro FE, Vanderlei LCM, Palma MR, Tebar WR, Caldeira DT, Teles Fregonesi CEP, Christofaro DGD. Body dissatisfaction and its relationship with overweight, sedentary behavior and physical activity in survivors of breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Oktober 2018;229:153–8.
96. Rojas KE, Matthews N, Raker C, Clark MA, Onstad M, Stuckey A, Gass J. Body mass index (BMI), postoperative appearance satisfaction, and sexual function in breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv*. Februar 2018;12(1):127–33.
97. Stolpner I, Heil J, Riedel F, Wallwiener M, Schäffgen B, Feißt M, Golatta M, Hennigs A. Long-Term Patient Satisfaction and Quality of Life After Breast-Conserving Therapy: A Prospective Study Using the BREAST-Q. *Ann Surg Oncol*. Dezember 2021;28(13):8742–51.
98. Olfatbakhsh A, Mehrdad N, Ebrahimi M, Alavi N, Hashemi E, Kaviani A, Najafi M, Haghghat S, Arefanian S. Evaluation of Factors Impacting Cosmetic Outcome of Breast Conservative Surgery - a Study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6):2203–7.
99. Raggio GA, Butryn ML, Arigo D, Mikorski R, Palmer SC. Prevalence and correlates of

- sexual morbidity in long-term breast cancer survivors. *Psychol Health*. 2014;29(6):632–50.
100. Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, van Beurden M, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology*. Februar 2011;20(2):115–26.
  101. Pinto BM, Trunzo JJ. Body Esteem and Mood Among Sedentary and Active Breast Cancer Survivors. *Mayo Clin Proc*. Februar 2004;79(2):181–6.
  102. Speck RM, Gross CR, Hormes JM, Ahmed RL, Lytle LA, Hwang WT, Schmitz KH. Changes in the Body Image and Relationship Scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema. *Breast Cancer Res Treat*. Juni 2010;121(2):421–30.
  103. Pinto BM, Clark MM, Maruyama NC, Feder SI. Psychological and fitness changes associated with exercise participation among women with breast cancer. *Psychooncology*. März 2003;12(2):118–26.
  104. Leung J, Pachana NA, McLaughlin D. Social support and health-related quality of life in women with breast cancer: a longitudinal study. *Psychooncology*. September 2014;23(9):1014–20.
  105. Michael YL, Berkman LF, Colditz GA, Holmes MD, Kawachi I. Social networks and health-related quality of life in breast cancer survivors: A prospective study. *J Psychosom Res*. Mai 2002;52(5):285–93.
  106. Zimmermann T, Scott JL, Heinrichs N. Individual and dyadic predictors of body image in women with breast cancer. *Psychooncology*. Oktober 2010;19(10):1061–8.
  107. Rhondali W, Chisholm GB, Filbet M, Kang DH, Hui D, Cororve Fingeret M, Bruera E. Screening for Body Image Dissatisfaction in Patients with Advanced Cancer: A Pilot Study. *J Palliat Med*. Februar 2015;18(2):151–6.
  108. Galiano-Castillo N, Ariza-García A, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Arroyo-Morales M. Depressed mood in breast cancer survivors: Associations with physical activity, cancer-related fatigue, quality of life, and fitness level. *Eur J Oncol Nurs*. April 2014;18(2):206–10.
  109. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: A review. *Maturitas*. August 2010;66(4):397–407.
  110. Hart AM, Pinell-White X, Losken A. The Psychosexual Impact of Postmastectomy Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg*. November 2016;77(5):517–22.
  111. Juhl AA, Christensen S, Zachariae R, Damsgaard TE. Unilateral breast reconstruction after mastectomy – patient satisfaction, aesthetic outcome and quality of life. *Acta Oncol*. Februar 2017;56(2):225–31.
  112. Hidding JT, Beurskens CHG, van der Wees PJ, van Laarhoven HWM, Nijhuis-van der Sanden MWG. Treatment Related Impairments in Arm and Shoulder in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 9. Mai 2014;9(5):e96748.
  113. Verbelen H, Tjalma W, Meirte J, Gebruers N. Long-term morbidity after a negative sentinel node in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. September 2019;28(5):e13077.
  114. Gregorowitsch ML, Verkooijen HM, Houweling A, Fuhler N, Koelemij R, Schoenmaeckers EJP, Sier MF, Ernst MF, Witkamp AJ, Van Dalen T, Young-Afat DA, van den Bongard DHJG. Impact of modern-day axillary treatment on patient reported arm morbidity and physical functioning in breast cancer patients. *Radiother Oncol*. Februar 2019;131:221–8.
  115. Rietman JS, Geertzen JHB, Hoekstra HJ, Baas P, Dolsma WV, de Vries J, Groothoff JW,

- Eisma WH, Dijkstra PU. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* März 2006;32(2):148–52.
116. Chrischilles EA, Riley D, Letuchy E, Koehler L, Neuner J, Jernigan C, Gryzlak B, Segal N, McDowell B, Smith B, Sugg SL, Armer JM, Lizarraga IM. Upper extremity disability and quality of life after breast cancer treatment in the Greater Plains Collaborative clinical research network. *Breast Cancer Res Treat.* Juni 2019;175(3):675–89.
  117. Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, Klassen A, Cano S, Sulimanoff I, Hernandez M, Massey M, Cordeiro P, Morrow M, Mehrara B. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv.* März 2013;7(1):83–92.
  118. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Long-Term Morbidity of Sentinel Node Biopsy Versus Complete Axillary Dissection for Unilateral Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* Juli 2008;15(7):1996–2005.
  119. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GKD, Scott-Conner C. The Risk of Developing Arm Lymphedema Among Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis of Treatment Factors. *Ann Surg Oncol.* Juli 2009;16(7):1959–72.
  120. Lagendijk M, van Egdome LSE, Richel C, van Leeuwen N, Verhoef C, Lingsma HF, Koppert LB. Patient reported outcome measures in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* Juli 2018;44(7):963–8.
  121. Nesvold IL, Dahl AA, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol.* 2008;47(5):835–42.
  122. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* Juli 2008;110(1):19–37.
  123. Liu C, Guo Y, Shi J, Sheng Y. Late morbidity associated with a tumour-negative sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* Juni 2009;45(9):1560–8.
  124. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity After Sentinel Lymph Node Biopsy in Primary Breast Cancer: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 1. Juli 2005;23(19):4312–21.
  125. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM, Gabram S, Schmitz KH. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer.* 15. April 2012;118(8 Suppl):2237–49.
  126. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 17. Januar 2001;93(2):96–111.
  127. Janz NK, Mujahid M, Chung LK, Lantz PM, Hawley ST, Morrow M, Schwartz K, Katz SJ. Symptom Experience and Quality of Life of Women Following Breast Cancer Treatment. *J Womens Health.* November 2007;16(9):1348–61.
  128. Wennman-Larsen A, Petersson LM, Saboonchi F, Alexanderson K, Vaez M. Consistency of breast and arm symptoms during the first two years after breast cancer surgery. *Oncol Nurs Forum.* März 2015;42(2):145–55.
  129. Mak KS, Chen YH, Catalano PJ, Punglia RS, Wong JS, Truong L, Bellon JR. Dosimetric Inhomogeneity Predicts for Long-Term Breast Pain After Breast-Conserving Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Dezember 2015;93(5):1087–95.
  130. Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR, START Trial

- Management Group. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol.* März 2010;11(3):231–40.
131. Friese CR, Harrison JM, Janz NK, Jagsi R, Morrow M, Li Y, Hamilton AS, Ward KC, Kurian AW, Katz SJ, Hofer TP. Treatment-Associated Toxicities Reported by Patients with Early-Stage Invasive Breast Cancer. *Cancer.* 1. Juni 2017;123(11):1925–34.
  132. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN, Christian NJ, Costantino JP, Wolmark N, Ganz PA. Patient-Reported Outcomes in Sentinel Node-Negative Adjuvant Breast Cancer Patients Receiving Sentinel-Node Biopsy or Axillary Dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Phase III Protocol B-32. *J Clin Oncol.* 1. September 2010;28(25):3929–36.
  133. Mukesh MB, Qian W, Wilkinson JS, Dorling L, Barnett GC, Moody AM, Wilson C, Twyman N, Burnet NG, Wishart GC, Coles CE. Patient reported outcome measures (PROMs) following forward planned field-in field IMRT: Results from the Cambridge Breast IMRT trial. *Radiother Oncol.* Mai 2014;111(2):270–5.
  134. Assis MR, Marx AG, Magna LA, Ferrigno ISV. Late morbidity in upper limb function and quality of life in women after breast cancer surgery. *Braz J Phys Ther.* Mai 2013;17(3):236–43.
  135. Phillips SM, Dodd KW, Steeves J, McClain J, Alfano CM, McAuley E. Physical Activity and Sedentary Behavior in Breast Cancer Survivors: New Insight into Activity Patterns and Potential Intervention Targets. *Gynecol Oncol.* August 2015;138(2):398–404.
  136. Kwan ML, Sternfeld B, Ergas IJ, Timperi AW, Roh JM, Hong CC, Quesenberry CP, Kushi LH. Change in Physical Activity During Active Treatment in a Prospective Study of Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat.* Januar 2012;131(2):679–90.
  137. 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.* Dezember 2008;134(12):1311–8.
  138. Howes BHL, Watson DI, Xu C, Fosh B, Canepa M, Dean NR. Quality of life following total mastectomy with and without reconstruction versus breast-conserving surgery for breast cancer: A case-controlled cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* September 2016;69(9):1184–91.
  139. Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Hamill JB, Billig J, Kim HM, Pusic AL, Wilkins EG. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst.* Februar 2018;110(2):157–65.
  140. Battisti NML, Reed MWR, Herbert E, Morgan JL, Collins KA, Ward SE, Holmes GR, Bradburn M, Walters SJ, Burton M, Lifford K, Edwards A, Robinson TG, Martin C, Chater T, Pemberton KJ, Shrestha A, Brennan A, Cheung KL, Todd A, Audisio RA, Wright J, Simcock R, Green T, Revell D, Gath J, Horgan K, Holcombe C, Winter MC, Naik J, Parmeshwar R, Gosney MA, Hatton MQ, Thompson AM, Wyld L, Ring A. Bridging the Age Gap in breast cancer: Impact of chemotherapy on quality of life in older women with early breast cancer. *Eur J Cancer.* Februar 2021;144:269–80.
  141. Emery CF, Yang HC, Frierson GM, Peterson LJ, Suh S. Determinants of physical activity among women treated for breast cancer in a 5-year longitudinal follow-up investigation. *Psychooncology.* April 2009;18(4):377–86.
  142. 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.* 22. September 2021;43(3):521–31.

143. Schmidt ME, Wiskemann J, Steindorf K. Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. *Qual Life Res.* August 2018;27(8):2077–86.
144. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2009 Dez [zitiert 20. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/77832/download>
145. Abernethy AP, Herndon 2nd JE, Wheeler JL, Patwardhan M, Shaw H, Lyerly HK, Weinfurt K. Improving Health Care Efficiency and Quality Using Tablet Personal Computers to Collect Research-Quality, Patient-Reported Data. *Health Serv Res.* Dezember 2008;43(6):1975–91.
146. Fortner B, Okon T, Schwartzberg L, Tauer K, Houts AC. The Cancer Care Monitor: psychometric content evaluation and pilot testing of a computer administered system for symptom screening and quality of life in adult cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* Dezember 2003;26(6):1077–92.
147. Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, Mitchell SA, Minasian LM, Denicoff AM, Wind JK, Shaw MC, Heon N, Shi Q, Ginos B, Nelson GD, Meyers JP, Chang GJ, Mamon HJ, Weiser MR, Kolevska T, Reeve BB, Bruner DW, Schrag D. Feasibility of Implementing the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events in a Multicenter Trial: NCCTG N1048. *J Clin Oncol.* 1. November 2018;36(31):3120–5.
148. Berry DL, Blumenstein BA, Halpenny B, Wolpin S, Fann JR, Austin-Seymour M, Bush N, Karras BT, Lober WB, McCorkle R. Enhancing Patient-Provider Communication With the Electronic Self-Report Assessment for Cancer: A Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 10. März 2011;29(8):1029–35.
149. 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.* 20. Dezember 2018;4(2):e11373.
150. Mooney KH, Beck SL, Wong B, Dunson W, Wujcik D, Whisenant M, Donaldson G. Automated home monitoring and management of patient-reported symptoms during chemotherapy: results of the symptom care at home RCT. *Cancer Med.* März 2017;6(3):537–46.
151. Basch E, Pugh SL, Dueck AC, Mitchell SA, Berk L, Fogh S, Rogak LJ, Gatewood M, Reeve BB, Mendoza TR, O'Mara AM, Denicoff AM, Minasian LM, Bennett AV, Setser A, Schrag D, Roof K, Moore JK, Gergel T, Stephans K, Rimner A, DeNittis A, Watkins Bruner D. Feasibility of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events via the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in a Chemoradiotherapy Cooperative Group Multicenter Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Juni 2017;98(2):409–18.
152. 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.* 20. Februar 2016;34(6):557–65.
153. Denis F, Basch E, Septans AL, Bennouna J, Urban T, Dueck AC, Letellier C. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. *JAMA.* 22. Januar 2019;321(3):306–7.
154. Egbring M, Far E, Roos M, Dietrich M, Brauchbar M, Kullak-Ublick GA, Trojan A. A Mobile App to Stabilize Daily Functional Activity of Breast Cancer Patients in

- Collaboration With the Physician: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Med Internet Res.* 6. September 2016;18(9):e238.
155. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E, Dalkin S, Wright J, Valderas J, Black N. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? A realist synthesis. *J Patient-Rep Outcomes.* Dezember 2018;2:42.
  156. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 11. Juli 2017;318(2):197–8.
  157. Fann JR, Hong F, Halpenny B, Blonquist TM, Berry DL. Psychosocial outcomes of an electronic self-report assessment and self-care intervention for patients with cancer: a randomized controlled trial. *Psychooncology.* November 2017;26(11):1866–71.
  158. Ho B, Houck JR, Flemister AS, Ketz J, Oh I, DiGiovanni BF, Baumhauer JF. Preoperative PROMIS Scores Predict Postoperative Success in Foot and Ankle Patients. *Foot Ankle Int.* September 2016;37(9):911–8.
  159. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, Gridelli C, Gebbia V, Ciardiello F, De Placido S, Ceribelli A, Favaretto AG, de Matteis A, Feld R, Butts C, Bryce J, Signoriello S, Morabito A, Rocco G, Perrone F. Symptomatic Toxicities Experienced During Anticancer Treatment: Agreement Between Patient and Physician Reporting in Three Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 10. März 2015;33(8):910–5.
  160. 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.* September 2012;21(7):1159–64.
  161. LeBlanc TW, Abernethy AP. Patient-reported outcomes in cancer care - hearing the patient voice at greater volume. *Nat Rev Clin Oncol.* Dezember 2017;14(12):763–72.
  162. van Egdorn LSE, Lagendijk M, van der Kemp MH, van Dam JH, Mureau MAM, Hazelzet JA, Koppert LB. Implementation of Value Based Breast Cancer Care. *Eur J Surg Oncol.* Juli 2019;45(7):1163–70.
  163. Hartkopf AD, Graf J, Simoes E, Keilmann L, Sickenberger N, Gass P, Wallwiener D, Matthies L, Taran FA, Lux MP, Wallwiener S, Belleville E, Sohn C, Fasching PA, Schneeweiss A, Brucker SY, Wallwiener M. Electronic-Based Patient-Reported Outcomes: Willingness, Needs, and Barriers in Adjuvant and Metastatic Breast Cancer Patients. *JMIR Cancer.* 7. August 2017;3(2):e11.
  164. Fu MR, Axelrod D, Cleland CM, Qiu Z, Guth AA, Kleinman R, Scagliola J, Haber J. Symptom report in detecting breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer Dove Med Press.* Oktober 2015;7:345–52.
  165. Janz NK, Wren PA, Copeland LA, Lowery JC, Goldfarb SL, Wilkins EG. Patient-Physician Concordance: Preferences, Perceptions, and Factors Influencing the Breast Cancer Surgical Decision. *J Clin Oncol.* 1. August 2004;22(15):3091–8.
  166. Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L, Lakhani I, Salem B, Katz SJ. Satisfaction with Surgery Outcomes and the Decision Process in a Population-Based Sample of Women with Breast Cancer. *Health Serv Res.* Juni 2005;40(3):745–67.
  167. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw 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.* 3. März 1993;85(5):365–76.
  168. Waldmann A, Schubert D, Katalinic A. Normative Data of the EORTC QLQ-C30 For the German Population: A Population-Based Survey. *PLoS One.* 10. September

- 2013;8(9):e74149.
169. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Brédart A, Söderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer*. September 2000;36(14):1796–807.
  170. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. März 1997;6(2):103–8.
  171. 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*. August 2009;124(2):345–53.
  172. Mundy LR, Homa K, Klassen AF, Pusic AL, Kerrigan CL. Breast Cancer and Reconstruction: Normative Data for Interpreting the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg*. Mai 2017;139(5):1046e–55e.
  173. Cano SJ, Klassen AF, Scott AM, Pusic AL. A Closer Look at the BREAST-Q®. *Clin Plast Surg*. April 2013;40(2):287–96.
  174. Fuzesi S, Cano SJ, Klassen AF, Atisha D, Pusic AL. Validation of the electronic version of the BREAST-Q in the army of women study. *Breast Edinb Scotl*. Juni 2017;33:44–9.
  175. Stolpner I, Heil J, Feißt M, Karsten MM, Weber WP, Blohmer JU, Forster T, Golatta M, Schütz F, Sohn C, Hennigs A. Clinical Validation of the BREAST-Q Breast-Conserving Therapy Module. *Ann Surg Oncol*. September 2019;26(9):2759–67.
  176. Clement RC, Welander A, Stowell C, Cha TD, Chen JL, Davies M, Fairbank JC, Foley KT, Gehrchen M, Hagg O, Jacobs WC, Kahler R, Khan SN, Lieberman IH, Morisson B, Ohnmeiss DD, Peul WC, Shonnard NH, Smuck MW, Solberg TK, Stromqvist BH, Hooff MLV, Wasan AD, Willems PC, Yeo W, Fritzell P. A proposed set of metrics for standardized outcome reporting in the management of low back pain. *Acta Orthop*. Oktober 2015;86(5):523–33.
  177. Mak KS, van Bommel ACM, Stowell C, Abrahm JL, Baker M, Baldotto CS, Baldwin DR, Borthwick D, Carbone DP, Chen AB, Fox J, Haswell T, Koczywas M, Kozower BD, Mehran RJ, Schramel FM, Senan S, Stirling RG, van Meerbeeck JP, Wouters MWJM, Peake MD. Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. *Eur Respir J*. September 2016;48(3):852–60.
  178. McNamara RL, Spatz ES, Kelley TA, Stowell CJ, Beltrame J, Heidenreich P, Tresserras R, Jernberg T, Chua T, Morgan L, Panigrahi B, Rosas Ruiz A, Rumsfeld JS, Sadwin L, Schoeberl M, Shahian D, Weston C, Yeh R, Lewin J. Standardized Outcome Measurement for Patients With Coronary Artery Disease: Consensus From the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). *J Am Heart Assoc*. 19. Mai 2015;4(5):e001767.
  179. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, Stowell C, Allison KH, Benn KE, Browne JP, Cooter RD, Delaney GP, Duhoux FP, Ganz PA, Hancock P, Jagsi R, Knaul FM, Knip AM, Koppert LB, Kuerer HM, McLaughlin S, Mureau MAM, Partridge AH, Reid DP, Sheeran L, Smith TJ, Stoutjesdijk MJ, Vrancken Peeters MJTFD, Wengström Y, Yip CH, Saunders C. A Standard Set of Value-Based Patient-Centered Outcomes for Breast Cancer: The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM)

- Initiative. *JAMA Oncol.* 1. Mai 2017;3(5):677–85.
180. Pruzinsky T. Enhancing quality of life in medical populations: a vision for body image assessment and rehabilitation as standards of care. *Body Image.* Januar 2004;1(1):71–81.
  181. Paterson CL, Lengacher CA, Donovan KA, Kip KE, Tofthagen CS. Body Image in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancer Nurs.* Februar 2016;39(1):E39–58.
  182. Afshar-Bakshloo M, Albers S, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. 109P Routine collection of patient-reported outcomes: Impact of breast cancer therapies on body image. *Ann Oncol.* 1. Mai 2022;33(Suppl 3):S175.
  183. Afshar-Bakshloo M, Albers S, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. Routine Collection of Patient-Reported Outcomes (PRO): Impact of Breast Cancer Therapies on Body Image [Internet]. Posterausstellung auf dem: ESMO BREAST CANCER Kongress 2022; 2022 Mai 4 [zitiert 1. Juni 2022]; Berlin. Verfügbar unter: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-congress/routine-collection-of-patient-reported-outcomes-impact-of-breast-cancer-therapies-on-body-image>
  184. Fayers P, Aaronson N, 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) [Internet]. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001 [zitiert 22. November 2020, 17:40 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>
  185. Pusic A, Klassen A, Cano S, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, The University of British Columbia. BREAST-Q | BREAST CANCER [Internet]. qportfolio.org. 2018 [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: <https://qportfolio.org/breast-q/breast-cancer/>
  186. Pusic A, Klassen A, Cano S. USER'S GUIDE BREAST-Q Version 2.0© [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia; 2017 Nov [zitiert 28. November 2019, 18:24 Uhr]. Verfügbar unter: <http://qportfolio.org/wp-content/uploads/2019/03/BREAST-Q-USERS-GUIDE.pdf>
  187. 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.* Januar 1998;16(1):139–44.
  188. Cano SJ, Klassen AF, Scott A, Alderman A, Pusic AL. Interpreting Clinical Differences in BREAST-Q Scores: Minimal Important Difference. *Plast Reconstr Surg.* Juli 2014;134(1):173e–5e.
  189. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows. Version 26.0 [software]. Armonk, NY: IBM Corp; 2019 [zitiert 26. April 2021]. Verfügbar unter: <https://www.ibm.com/de-de/products/spss-statistics>
  190. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [software]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020 [zitiert 27. April 2021]. Verfügbar unter: <https://www.R-project.org/>
  191. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro Jr G, 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.* Juli 2012;48(11):1713–21.
  192. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-Based Guidelines for Determination of Sample Size and Interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol.* 1. Januar 2011;29(1):89–96.

193. Ousmen A, Conroy T, Guillemin F, Velten M, Jolly D, Mercier M, Causeret S, Cuisenier J, Graesslin O, Hamidou Z, Bonnetain F, Anota A. Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time. *Health Qual Life Outcomes*. 3. Dezember 2016;14(1):167.
194. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1. Juli 2008;26(19):3153–8.
195. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic Grade Remains a Prognostic Factor for Breast Cancer Regardless of the Number of Positive Lymph Nodes and Tumor Size: A Study of 161 708 Cases of Breast Cancer From the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med*. August 2014;138(8):1048–52.
196. Bildungsstand der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus 2018. Ausgabe 2019 [Internet]. Statistisches Bundesamt (Destatis); 2020 März [zitiert 12. Dezember 2020] S. 23. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Publikationen/Downloads-Bildungsstand-bevoelkerung-5210002187004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Publikationen/Downloads-Bildungsstand/bildungsstand-bevoelkerung-5210002187004.pdf?__blob=publicationFile)
197. Albers S, Afshar-Bakshloo M, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. Real-world data of changes of EORTC QLQ-C30 physical functioning scores over time after surgical breast cancer treatments [Internet]. Vortrag zur Zweitplatzierung Preisausschreibung Florence-Nightingale-Preis 2022 gehalten auf der: 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.; 2022 Juni 30 [zitiert 7. Juli 2022]; Stuttgart. Verfügbar unter: <https://www.senologiekongress.de/xconfig/upload/files/Presse/DGS-Kongress%20Pressemappe%202022.pdf>
198. Sprangers MAG, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med*. Juni 1999;48(11):1507–15.
199. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat*. Mai 1999;55(2):189–99.
200. Kavadas V, Blazeby JM, Conroy T, Sezer O, Holzner B, Koller M, Buckels J, EORTC Quality of Life Group. Development of an EORTC disease-specific quality of life questionnaire for use in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer*. Juni 2003;39(9):1259–63.

# Anhang

## I. Einverständniserklärung zur Teilnahme am Patient-Reported-Outcome-Programm



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](mailto: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](mailto:patientenbefragung-qualitaet@charite.de)

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

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patient/in

\_\_\_\_\_  
Vorname

\_\_\_\_\_  
Nachname

\_\_\_\_\_  
Geburtsdatum

Vielen Dank, Ihr Team des Brustzentrums der Charité

## II. Aufnahmebefragung Version 4

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

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
<p><b>Handelt es sich bei Ihnen um eine Ersterkrankung an der Brust?</b>  Maximale Antworten: 1  Nein [ 0 ] Ja [ 1 ]</p>	<p>Nur wenn: „Handelt es sich bei Ihnen um eine Ersterkrankung an der Brust?“ = 0:  <b>Handelt es sich bei Ihnen um eine Zweiterkrankung an der Brust?</b>  Maximale Antworten: 1  Nein [ 0 ] Ja [ 1 ]</p>	<p>Nur wenn: „Handelt es sich bei Ihnen um eine Zweiterkrankung an der Brust?“ = 1:  <b>Wann ist die Ersterkrankung aufgetreten?</b>  Maximale Antworten: 1  Datumsangabe</p>	
		<p>Nur wenn: „Handelt es sich bei Ihnen um eine Zweiterkrankung an der Brust?“ = 1:  <b>Um was für eine Erkrankung handelte es sich?</b>  Erläuterung: Mehrfachauswahl möglich  Maximale Antworten: 2  Gutartig [ 1 ] Bösartig [ 2 ]</p>	<p>Nur wenn: „Um was für eine Erkrankung handelte es sich?“ = 1:  <b>Um welche gutartige Erkrankung handelte es sich?</b>  Freitext</p>
			<p>Nur wenn: „Um was für eine Erkrankung handelte es sich?“ = 2:  <b>Wie war Ihr Tumorstadium?</b>  Freitext</p> <p>Nur wenn: „Um was für eine Erkrankung handelte es sich?“ = 2:  <b>Welche Therapien haben Sie hierfür erhalten?</b>  Maximale Antworten: 10  Chemotherapie [ 1 ] Endokrine Therapie [ 2 ] Brusterhaltende OP [ 3 ] Mastektomie [ 4 ] OP mit Brustrekonstruktion [ 5 ] Strahlentherapie [ 8 ] Immuntherapie [ 6 ] Antihormonelle Therapie [ 7 ] Andere [ 888 ]</p>
<p><b>Welche aktuellen Beschwerden haben Sie?</b>  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 Achselhöhe [ 7 ] Andere [ 888 ]</p>	<p>Nur wenn: „Welche aktuellen Beschwerden haben Sie?“ = 888:  <b>Welche 'Andere' Beschwerden haben Sie?</b>  Freitext</p>		
<p><b>Hat Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt, dass Sie eine der folgenden Erkrankungen haben?</b>  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 ] Blasenschwäche [ 14 ] Harnwegsentzündungen [ 15 ] Arthritis [ 16 ]</p>	<p>Nur wenn: „Hat Ihnen Ihr Arzt mitgeteilt, dass Sie eine der folgenden Erkrankungen haben?“ = 10:  <b>Um welche Krebsart handelt es sich?</b>  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 ]</p>	<p>Nur wenn: „Um welche Krebsart handelt es sich?“ = 888:  <b>Um welche 'Andere' Krebsart handelt es sich?</b>  Freitext</p>	
<p><b>Sind Sie von einer der folgenden Infektionserkrankungen betroffen?</b>  Maximale Antworten: 9  Keine [ 0 ] HIV/AIDS [ 1 ] Tuberkulose/TBC [ 2 ] Hepatitis [ 3 ] Borreliose [ 4 ] Syphilis [ 5 ] Chlamydien [ 6 ] Tripper (Gonorrhoe) [ 7 ] Andere [ 888 ]</p>	<p>Nur wenn: „Sind Sie von einer der folgenden Infektionserkrankungen betroffen?“ = 888:  <b>Um welche 'Andere' Infektionserkrankung handelt es sich?</b>  Freitext</p>		

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

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

Hauptfrage	Subfrage 1 abhängig von Hauptfrage	Subfrage 2 abhängig von Subfrage 1	Subfrage 3 abhängig von Subfrage 2
<b>Wie viel Alkohol trinken Sie?</b> Maximale Antworten: 1 Kein [ 0 ] Gelegentlich [ 1 ] Wöchentlich [ 2 ] Täglich [ 3 ]			
<b>Rauchen Sie?</b> Maximale Antworten: 1 Nein [ 0 ] Ja [ 1 ] Ich habe früher geraucht [2]	Nur wenn: „Rauchen Sie?“ = 1: <b>Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?</b> Zahlenangabe		
	Nur wenn: „Rauchen Sie?“ = 1: <b>Wie lange rauchen Sie schon?</b> Erläuterung: Angabe in Jahre. Bitte auf ganze Zahlen aufrunden. Zahlenangabe		
	Nur wenn: „Rauchen Sie?“ = 2: <b>Seit wie vielen Jahren haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?</b> Zahlenangabe		
<b>Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?</b> Maximale Antworten: 1 Nein [ 0 ] Ja [ 1 ]	Nur wenn: „Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?“ = 1: <b>Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein?</b> 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: <b>Welches Diabetesmedikament nehmen Sie ein?</b> Erläuterung: Mehrauswahl möglich Maximale Antworten: 3 Metformin [ 1 ] Insulin [ 2 ] Anderes [ 888 ]	Nur wenn: „Welches Diabetesmedikament nehmen Sie ein?“ = 888: <b>Falls Sie ein Diabetesmedikament nehmen welches hier nicht aufgeführt war welches nehmen Sie?</b> Freitext
		Nur wenn: „Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein“ = 11: <b>Welches gerinnungshemmende Medikament nehmen Sie ein?</b> Maximale Antworten: 1 Marcumar [ 1 ] Falithrom [ 2 ] Xarelto [ 3 ] Plavix [ 4 ] Anderes [ 888 ]	Nur wenn: „Welches gerinnungshemmende Medikament nehmen Sie ein?“ = 888: <b>Falls Sie ein gerinnungshemmendes Medikament nehmen welches hier nicht aufgeführt war welches nehmen Sie?</b> Freitext
	Nur wenn: „Nehmen Sie regelmäßig Medikamente?“=1: <b>Bitte tragen Sie hier alle Medikamente (inkl. der eben genannten), die sie regelmäßig nehmen, ein.</b> Erläuterung: Medikamente (alle), Name, Dosierung, Häufigkeit Freitext		
<b>Welcher ist Ihr höchster erreichter Schulabschluss?</b> 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: <b>Sie haben 'Anderer Schulabschluss' angeklickt. Bitte geben Sie Ihr Schulabschluss hier ein.</b> Freitext		
<b>Bitte geben Sie Ihren Beziehungsstatus an.</b> 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 <b>Wie oft tasten Sie Ihre Brust ab?</b> Maximale Antworten: 1 Nie [ 0 ] Jährlich [ 1 ] Monatlich [ 2 ] Wöchentlich [ 3 ] Täglich [ 4 ]	Nur wenn: „Wie oft tasten Sie Ihre Brust ab?“ = 1-4: <b>Welche Aussagen treffen zu?</b> Erläuterungen: Mehrfachauswahl möglich Maximale Antworten: 9 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ich taste meine Brust eine Woche nach Beginn der Regelblutung ab. [ 1 ]</li> <li>• Der Tag für die Abtastung ist fest in meinem Kalender vermerkt. [ 2 ]</li> <li>• Ich nehme mir genug Zeit für das Abtasten. [ 3 ]</li> <li>• Ich führe die Abtastung meistens nebenbei durch, z.B. beim Zähneputzen. [ 4 ]</li> <li>• Ich benutze einen Spiegel für die Abtastung. [ 5 ]</li> <li>• Ich taste mich in mehrere Positionen ab (Stehen/Liegen). [ 6 ]</li> <li>• Ich taste mich nur im Stehen oder im Liegen ab. [ 7 ]</li> <li>• Ich bin mir unsicher wie ich meine Brust abtasten soll. [ 8 ]</li> <li>• Keine der Aussagen trifft zu. [ 100 ]</li> </ul>		
	Nur wenn: „Wie oft tasten Sie Ihre Brust ab?“ = 1-4: <b>Ist Ihnen beim Abtasten etwas aufgefallen?</b> Maximale Antworten: 1 Nein [ 0 ] Ja [ 1 ]	Nur wenn: „Ist Ihnen beim Abtasten etwas aufgefallen?“ = 1: <b>Was ist Ihnen aufgefallen?</b> Freitext	
<b>Items des FACT-ES</b> (Copyright 1987-1997. Questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations are owned and copyrighted by David Cella)			
<b>Hatten Sie Schmerzen in den Gelenken?</b> <b>Hatten Sie vaginalen Ausfluss?</b> <b>Hatten Sie Juckreiz im Vaginalbereich?</b> <b>Hatten Sie vaginale Blutungen oder Schmierblutungen?</b> <b>Leiden Sie unter Scheidentrockenheit?</b> <b>Hatten Sie Schmerzen oder Unwohlsein beim Geschlechtsverkehr?</b> Erläuterung: Diese Frage bezieht sich auf die vergangene Woche. Maximale Antworten: 1 Jeweils zu beantworten mit: Überhaupt nicht [ 0 ] Ein wenig [ 1 ] Mäßig [ 2 ] Ziemlich viel [ 3 ] Sehr viel [ 4 ]			
<b>Item des EORTC QLQ-LMC21</b> (© QLQ-LMC21 Copyright 2002 EORTC Quality of life Group. Alle Rechte vorbehalten)			
<b>Hatten Sie Kribbeln in den Händen oder Füßen?</b> Erläuterung: Diese Frage bezieht sich auf die vergangene Woche. Maximale Antworten: 1 Überhaupt nicht [ 0 ] Ein wenig [ 1 ] Ziemlich viel [ 2 ] Sehr viel [ 3 ]			
<b>Feedback/Evaluation/Administratives</b>			
<b>Wie leicht ist Ihnen das Ausfüllen des Fragebogens gefallen?</b> Erläuterungen: Nun möchten wir Ihnen einige kurze Fragen zur neuen digitalen Anamnese stellen / Schwierigkeiten beim Ausfüllen Schrittweise absteigend (1 = Müheles, 6 = Mit großen Schwierigkeiten) 1 [ 1 ] 2 [ 2 ] 3 [ 3 ] 4 [ 4 ] 5 [ 5 ] 6 [ 6 ]			
<b>Würden Sie einen Ausfüllen des Fragebogens in Papierform bevorzugen?</b> Maximale Antworten: 1 Ja [ 1 ] Nein [ 0 ]			
<b>Haben Sie sonstige Anmerkungen zur neuen digitalen Anamnese?</b> Freitext			
<b>Falls Sie eine Operation zur Behandlung ihrer Brusterkrankung benötigen, würden Sie diese lieber ambulant oder stationär durchführen lassen, falls dies medizinisch möglich wäre?</b> Maximale Antworten: 1 Ambulant [ 1 ] Stationär [ 2 ]			
<b>Um sicherzustellen, dass wir Ihre korrekte E-Mail-Adresse haben, geben Sie diese bitte hier ein.</b> Freitext			

Die vorliegende Darstellung der Aufnahmebefragung Version 4 wurde in Zusammenarbeit mit Sarah Albers der AG Karsten-Speiser auf Basis der elektronischen Befragung des PRO-Programms der Charité erstellt. Einzelne entsprechend markierte Items entstammten dem FACT-ES [199] und EORTC QLQ-LMC21 [167,200].

### III. EORTC QLQ-C30 Version 3.0

Nutzung und Abbildung des EORTC QLQ-C30 [167] mit freundlicher Genehmigung der EORTC.

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
<b>Während der letzten Woche:</b>				
	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

**Während der letzten Woche:**

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf Zeitungslesen oder Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammensein</u> oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

**Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, die am besten auf Sie zutrifft:**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?
- |               |   |   |   |   |   |               |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1             | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7             |
| sehr schlecht |   |   |   |   |   | ausgezeichnet |
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?
- |               |   |   |   |   |   |               |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1             | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7             |
| sehr schlecht |   |   |   |   |   | ausgezeichnet |

Der Erklärungstext wurde ausgehend vom Originalfragebogen für die vorliegende elektronische PRO-Erhebung inhaltlich angepasst und lautet: „Das Kapitel beschäftigt sich mit der Messung Ihrer Lebensqualität im Rahmen Ihrer Diagnose. Die dadurch gewonnene Information wird uns helfen Ihre Behandlung besser abzustimmen. Außerdem kann der klinische Verlauf dadurch genauer beurteilt werden. Wenn Sie sich unsicher sind, wie Sie einzelne Fragen beantworten sollen, wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen am zutreffendsten erscheint.“

## IV. EORTC QLQ-BR23

Nutzung und Abbildung des EORTC QLQ-BR23 [58,167] mit freundlicher Genehmigung der EORTC.

GERMAN



### EORTC QLQ - BR23

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
32. War Ihr Geschmackempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder trännten sie?	1	2	3	4
34. Haben Sie Haarausfall?	1	2	3	4
35. Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich?	1	2	3	4
41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen?	1	2	3	4
42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
Während der letzten <u>vier</u> Wochen:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
44. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
45. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv? (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
46. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit hatten Sie Freude an Sex?	1	2	3	4

Bitte wenden

**Während der letzten Woche:**

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter?	1	2	3	4
48. War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen?	1	2	3	4
49. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert?	1	2	3	4
50. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen?	1	2	3	4
51. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen?	1	2	3	4
52. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust (z. B. juckende, trockene oder schuppige Haut)?	1	2	3	4

© OLO-BR23 Copyright 1994 EORTC Quality of Life Group. Alle Rechte vorbehalten. Version 1.0

Der Erklärungstext wurde ausgehend vom Originalfragebogen für die vorliegende elektronische PRO-Erhebung inhaltlich angepasst und lautete: „Das Kapitel beschäftigt sich mit der Messung Ihrer Lebensqualität. Die dadurch gewonnene Information wird uns helfen Ihre Behandlung besser abzustimmen. Bitte beschreiben Sie wie stark Sie folgende Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Wenn Sie sich unsicher sind, wie Sie einzelne Fragen beantworten sollen, wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen am zutreffendsten erscheint.“

## V. BREAST-Q Zufriedenheit mit der Brust

Die Lizenzvereinbarung für den BREAST-Q [171] erlaubt keine Abbildung der vollständigen Skalen bzw. Items. Daher ist im Folgenden in einer vereinfachten Übersicht mit freundlicher Genehmigung des Q-Portfolio-Teams dargestellt, welche Aspekte in der Skala „Zufriedenheit mit der Brust“ je nach prä- und postoperativem Modul für die BET, MA und Mastektomie mit Rekonstruktion abgefragt wurden. Die Fragen bezogen sich jeweils auf die Zufriedenheit mit dem abgefragten Aspekt in Hinblick auf die operierte/entfernte/rekonstruierte Brust. Zur Auswahl standen vier Antwortmöglichkeiten, die den vorliegenden Grad der Zufriedenheit bzw. Unzufriedenheit repräsentierten.

	<b>Brusterhaltende Therapie</b>	<b>Alleinige Mastektomie</b>	<b>Mastektomie mit Rekonstruktion</b>
<b>Präoperativ</b>	Aussehen im Spiegel bekleidet		
	bequemer Sitz des BHs		
	Tragen figurbetonender Kleidung		
	Aussehen im Spiegel unbekleidet		
<b>Postoperativ</b>	Aussehen im Spiegel bekleidet	Aussehen im Spiegel bekleidet	Aussehen im Spiegel bekleidet
	Form der Brust	bequemer Sitz des BHs	Form der Brust
	in Kleidung normal fühlen	Tragen figurbetonender Kleidung	in Kleidung normal fühlen
	Tragen figurbetonender Kleidung	Aussehen im Spiegel unbekleidet	Größe der Brust
	Stehen/Hängen der Brust		Tragen figurbetonender Kleidung
	gleichmäßige Form der Brust		Anordnung der Brüste zueinander
	Kontur der Brust		bequemer Sitz des BHs
	gleiche Größe der Brüste		Weichheit der Brust
	normales Aussehen der Brust		gleiche Größe der Brüste
	gleiches Aussehen der Brüste		natürliches Aussehen der Brust
	Aussehen im Spiegel unbekleidet		natürliches Sitzen/Fallen der Brust
			Anfühlen der Brust beim Anfassen
			Anfühlen der Brust wie natürlicher Teil des Körpers
			gleiches Aussehen der Brüste
	Aussehen im Spiegel unbekleidet		

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. Alle Rechte vorbehalten.

Aufgrund einer technischen Problematik wurde den Patientinnen für das präoperative Modul sowie die postoperativen Module für die MA und Mastektomie mit Rekonstruktion angezeigt, die Fragen bezögen sich auf die „letzten 14 Tage“. Entsprechend der aktualisierten Version 2.0 des BREAST-Q hieße die korrekte Angabe „letzte Woche“.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Melissa Afshar-Bakshloo, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen der Therapie des Mammakarzinoms auf Körperbild und körperliches Wohlbefinden – Analyse von Patient-Reported Outcomes“ (Impact of breast cancer therapy on body image and physical well-being – Analysis of patient-reported outcomes) 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 untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung

Melissa Afshar-Bakshloo hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Afshar-Bakshloo M, Albers S, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. 109P Routine collection of patient-reported outcomes: Impact of breast cancer therapies on body image. Ann Oncol. Mai 2022;33(Suppl 3):S175. *(Publikation des Kongressabstracts und Posterausstellung auf dem ESMO BREAST CANCER Kongress vom 03. bis 05.05.2022 in Berlin)*

Beitrag im Einzelnen: Der Abstract und das Poster inklusive aller Tabellen und Abbildungen wurden durch Melissa Afshar-Bakshloo erstellt. Die Abbildungen 3 und 5 sowie die Tabelle 19 dieser Monografie waren in modifizierter Form auf dem Poster abgebildet. Die auf dem Poster präsentierten Ergebnisse basieren auf Rohdaten eines großen Datensatzes, der zu gleichen Teilen von Melissa Afshar-Bakshloo und anderen Doktorandinnen der AG Karsten-Speiser erhoben wurde. Für die statistische Analyse erfolgte die Planung des gemischten linearen Regressionsmodells in Beratung mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

**Publikation 2:** Albers S, Afshar-Bakshloo M, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. Real-world data of changes of EORTC QLQ-C30 physical functioning scores over time after surgical breast cancer treatments. Präsentation gehalten auf der: 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.; 2022 Juni 30; Stuttgart. *(Zweitplatzierung im Rahmen der Ausschreibung des Florence-Nightingale-Preises 2022 mit Kongressvortrag und Beitrag in der Pressemappe)*

Beitrag im Einzelnen: Die im Vortrag und der Pressemappe dargestellten Ergebnisse zur körperlichen Funktionalität basieren auf Rohdaten eines großen Datensatzes, der zu gleichen Anteilen von Melissa Afshar-Bakshloo und anderen Doktorandinnen der AG Karsten-Speiser erhoben wurde. Die Durchführung der statistischen Analysen sowie die Ergebnisdarstellung erfolgten unabhängig voneinander separat durch Melissa Afshar-Bakshloo und Sarah Albers vor unterschiedlichen Fragestellungen und unter Einbezug abweichender Kovariablen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

- Albers S, Afshar-Bakshloo M, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. Real-world data of changes of EORTC QLQ-C30 physical functioning scores over time after surgical breast cancer treatments. Präsentation gehalten auf der: 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.; 2022 Juni 30; Stuttgart. (*Zweitplatzierung im Rahmen der Ausschreibung des Florence-Nightingale-Preises 2022 mit Kongressvortrag und Beitrag in der Pressemappe (verfügbar unter: [www.senologiekongress.de/xconfig/upload/files/Presse/DGS-Kongress%20Pressemappe%202022.pdf](http://www.senologiekongress.de/xconfig/upload/files/Presse/DGS-Kongress%20Pressemappe%202022.pdf))*)
- Afshar-Bakshloo M, Albers S, Berninger O, Richter C, Röhle R, Hage AM, Karsten MM. 109P Routine collection of patient-reported outcomes: Impact of breast cancer therapies on body image. Ann Oncol. Mai 2022;33(Suppl 3):S175. (*Publikation des Kongressabstracts und Posterausstellung auf dem ESMO BREAST CANCER Kongress vom 03. bis 05.05.2022 in Berlin*)
- 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. (*Kongressabstract/Poster zum 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vom 07. bis 10.10.2020 in München*)
- Schulz M, Afshar-Bakshloo M, Koch A, Capper D, Hernáiz Driever P, Tietze A, Grün A, Thomale UW. Management of pineal region tumors in a pediatric case series. Neurosurg Rev. Juni 2021;44(3):1417–27.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die mich in meinem Promotionsvorhaben unterstützt und dieses begleitet haben, herzlich bedanken.

Ich danke Frau PD Dr. med. Maria Margarete Karsten und Frau Prof. Dr. med. Dorothee Speiser für die Überlassung des Themas sowie ihre ausgezeichnete, stets geduldige und motivierende Betreuung sowie der gesamten AG Karsten-Speiser, dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie und allen am PRO-Programm des Brustzentrums der Charité teilnehmenden Patientinnen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir mit ihrer liebevollen Unterstützung in allen Lebenslagen das Studium der Humanmedizin sowie mein Promotionsvorhaben erst ermöglichte.

# Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

**Name, Vorname: Afshar-Bakshloo, Melissa**  
**Emailadresse: melissa.afshar-bakshloo@charite.de**  
**Matrikelnummer: 222369**  
**PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Dorothee Speiser**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Gynäkologie inkl. Brustzentrum CCM**

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin  
Tel. +49 (0)30 450 562161  
Frank.konietzschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Melissa Afshar-Bakshloo 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: 05.08.2022

Name des Beraters: Robert Röhle



Unterschrift Berater, Institutsstempel

