

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Juliane Hörner-Rieber

**Synchron multizentrisches, multifokales und bilaterales Mammakarzinom:
Prognose, radiogene Toxizitäten und kosmetisches Langzeitergebnis
nach Bestrahlung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Andreas Matthias Fendel
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Christiane Matuschek

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Für meine Familie

I Zusammenfassung (deutsch)

Einleitung: Multizentrischer (MC) und multifokaler (MF) Brustkrebs scheint mit einem schlechterem Allgemeinüberleben assoziiert zu sein. Eine allgemeingültige Definition dieser Tumorentität liegt bis heute nicht vor, was der epidemiologischen Auswertung zuwiderläuft.

Methoden und Materialien: Von allen von 10/2008 bis 07/2021 mit synchron MC, MF und bilateralem Mammakarzinom (SBBC) im Zentrum adjuvant oder neoadjuvant bestrahlten Patientinnen wurden 105 in die Studie eingeschlossen. Eingeschlossen wurden weibliche Patientinnen mit mindestens zwei synchronen, invasiven, nichtmetastasierten Brustkrebstumoren. Es erfolgte die Einteilung in drei Subgruppen: 35 wurden der multizentrischen Gruppe, 46 der multifokalen Gruppe und 24 der synchron bilateralen Brustkrebsgruppe zugewiesen. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 119 Monate (9,9 Jahre). 26 Patientinnen verstarben. 31 Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Alle Patientinnen erhielten eine Strahlentherapie, davon 9 neoadjuvant. In 37 Fällen wurde die Radiatio mit Boost durchgeführt. Operativ wurde bei 53 Patientinnen eine brusterhaltende Therapie und bei 51 Patientinnen eine Mastektomie durchgeführt. Zur Beantwortung der primären Fragestellung in Bezug auf Gesamtüberlebensrate (OS), brustkrebsspezifisches Überleben (BCSS) und krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden onkologische Daten mittels retrospektiver Aktenrecherche erhoben; in 34 Fällen mittels fernmündlichen Rücksprachen und in 8 Fällen auch in zusätzlich angebotenen fachärztlichen Nachsorgeterminen aktualisiert (Zensus 11.12.2023).

Zur Klärung der sekundären Fragestellung hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses und radiogenen Spätnebenwirkungen wurden Daten basierend auf kosmetischen Ergebnissen in Eigenbeurteilung der Patientinnen erhoben.

Ergebnisse:

Insgesamt lag die Anzahl an Karzinomherden zwischen 2 und 9 synchronen Herden pro Patientin. Der Mittelwert lag bei 2,36 Herden pro Patientin (Standardabweichung: 1,1). In der multizentrischen Kohorte wurden mit durchschnittlich 3 Herden die meisten Herde pro Patientin beobachtet. In 16 Fällen konnte die Anzahl der Herde nicht erfasst werden. Als häufigster molekularer Phänotyp wurde Luminal A, gefolgt von Luminal B diagnostiziert.

Das 5-Jahre-OS konnte mit 87% angegeben werden, die 10-Jahres-Überlebensrate auf 73,6%. Das 5- und 10-Jahres-DFS betrugen 87,8% bzw. 80,6%. 19 Patientinnen erlitten ein Rezidiv, davon entwickelten 6 ein Lokalrezidiv und 13 Fernmetastasen. 12 Patientinnen starben infolge eines Tumorrezidivs, 14 erlitten bis zum Todeszeitpunkt kein nachgewiesenes Tumorrezidiv. In diesem Zusammenhang konnte das 5-Jahres-brustkrebsspezifische Überleben auf 93% geschätzt werden.

Das kosmetische Ergebnis wurde zu 41% mit „sehr gut“, 32% mit „gut“, 14 % mit „moderat“ und 9% mit „mäßig“ bewertet. 2 Patientinnen hatten aus Ihrer Sicht ein schlechtes Ergebnis. 61 Probandinnen konnten nicht befragt werden, da sie nicht kontaktierbar oder verstorben waren. Weder schwerwiegende radiogene Spätnebenwirkungen ab Grad 3 noch akute Toxizitäten Grad 4 traten auf.

Schlussfolgerungen:

1. Das 5-Jahres-OS scheint in diesem Patientinnenkollektiv ähnlich ausgeprägt zu sein wie in populationsbasierten Daten von Brustkrebspatientinnen, vor allem mit unifokalem bzw. sporadischem Mammakarzinom. Hingegen fällt das 10-Jahres-OS in der Kohorte dieser Studie wie auch in anderen Studien zu MMBC schlechter aus.

2. Luminal A war auch in dieser Studie der häufigste Subtyp. Ein *Mismatch* im ER-/PR-/HER2-Status ließ sich in 17% der Fälle beobachten. Ein *Mismatch* zeigte sich signifikant häufiger beim SBBC. MF Brustkrebs hatte signifikant häufiger konkordante Herde. Eine molekulare Konkordanz oder Diskordanz der Herde war nicht signifikant mit den onkologischen Prognoseparametern assoziiert.

3. Bei höheren T-Stadium und jüngeren Lebensalter wurde signifikant häufiger eine Mastektomie durchgeführt. Die Mastektomie war im Vergleich zur brusterhaltenden Therapie signifikant mit einem herabgesetzten OS und DFS assoziiert.

4. Die verschiedenen Bestrahlungsprotokolle, wie Boost-Bestrahlung, Normofraktionierung oder andere modifizierte Fraktionierungsansätze, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.
5. Sowohl die Anzahl der Tumorläsionen als auch das Vorhandensein von Axillametastasen vor Therapiebeginn hatten keinen signifikanten Einfluss auf die onkologischen Prognoseparameter.
6. Bezugnehmend auf das kosmetische Ergebnis zeigten sich die Patientinnen in über 80% der Fälle mindestens „zufrieden“.

II Zusammenfassung (englisch)

Introduction: Multicentric (MC) and multifocal (MF) breast cancer appear to be associated with poorer overall survival. A universally accepted definition of this tumor entity is still lacking, which complicates epidemiological analysis.

Methods and Materials: A total of 105 patients with synchronous MC, MF, and bilateral breast cancer (SBBC) who underwent adjuvant or neoadjuvant radiotherapy at our institution between 10/2008 and 07/2021 were included in the study. Female patients with at least two synchronous invasive non-metastatic breast cancer tumors were eligible for inclusion. The cohort was divided into three subgroups: 35 patients were assigned to the multicentric group, 46 to the multifocal group, and 24 to the synchronous bilateral breast cancer group. The median follow-up period was 119 months (9.9 years). Twenty-six patients died, and 31 patients received neoadjuvant chemotherapy. All patients underwent radiotherapy, including 9 who received neoadjuvant radiotherapy. In 37 cases, radiotherapy was performed with a boost. A total of 53 patients underwent breast-conserving surgery, while 51 underwent mastectomy.

Oncological data were collected through retrospective chart review to address the primary research question regarding overall survival (OS), breast cancer-specific survival (BCSS) and disease-free survival (DFS). Data for 34 cases were updated via telephone follow-up, and for 8 cases through additional specialist follow-up appointments (census date: 12/11/2023).

To investigate the secondary research question regarding cosmetic outcomes and radiation-induced late effects, data were collected based on patient self-assessment of cosmetic results.

Results: The total number of tumor foci per patient ranged from 2 to 9, with a mean of 2.36 foci per patient. The highest number of tumor foci per patient was observed in the multicentric cohort, with an average of 3 foci per patient. The number of foci could not be determined in 16 cases.

The most common molecular phenotype was luminal A, followed by luminal B.

The estimated 5-year survival rate was 87%, while the 10-year survival rate was 73.6%. Disease-free survival at 5 and 10 years was 87.8% and 80.6%, respectively. A total of 19 patients experienced a recurrence, including 6 local recurrences and 13 distant metastases. Twelve patients died due to tumor recurrence, while 14 patients had no documented tumor recurrence at the time of death. The 5-year breast cancer-specific survival rate was estimated at 93%.

The cosmetic outcome was rated as "very good" by 41%, "good" by 32%, "moderate" by 14%, and "fair" by 9%. Two patients considered their outcome poor. Sixty-one patients could not be surveyed due to loss of contact or death. Neither severe late radiation-induced toxicities of grade 3 or higher nor grade 4 acute toxicities were observed.

Conclusions:

1. The 5-year OS in this patient cohort is comparable to population-based data for breast cancer patients, particularly those with unifocal or sporadic tumors. In contrast, the 10-year OS shows a marked decline, consistent with observations in other studies on MMBC.

2. Luminal A was the most common molecular subtype. A mismatch in ER-/PR-/HER2-status was observed in 17% of cases, occurring significantly more frequently in SBBC. In contrast, MF breast cancer showed significantly more concordant lesions. Molecular concordance or discordance between tumor foci was not significantly associated with oncological outcome parameters

3. Patients with higher T-stage and younger age were significantly more likely to undergo mastectomy. Compared to breast-conserving surgery, mastectomy was significantly associated with reduced OS and DFS.

4. The different radiation protocols, such as boost radiation, normofractionation, or other modified fractionation approaches, showed no significant impact on mortality.

5. Neither the number of tumor lesions nor the presence of axillary metastases prior to treatment initiation had a significant impact on oncological prognostic parameters.
- 6 More than 80% of patients were at least "satisfied" with their cosmetic outcome.

III Abkürzungsverzeichnis

MC	multizentrisch
MF	multifokal
SBBC	synchron bilateraler Brustkrebs
ER	Östrogenrezeptor
PR	Progesteronrezeptor
UICC	Union internationale contre le cancer
MRT	Magnetresonanztomographie
MMBC	synchroner multizentrischer, multifokaler Brustkrebs
DCIS	duktales Carcinoma in situ
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
CBC	kontralateraler metachroner Brustkrebs
cm	Zentimeter
HER-2neu	human epidermal growth factor receptor 2
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	BReast CAncer, early onset
ILC	invasives lobuläres Karzinom
Ki-67	Kiel-67-Antigen
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCSS	<i>breast cancer specific survival</i>
DFS	<i>disease free survival</i>
BET	brusterhaltende Therapie
NSM	nippel-sparende Mastektomie
SSM	hautsparende Mastektomie/ <i>skin sparing mastectomy</i>
PMRT	Postmastektomieradiotherapie
Gy	Gray
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
T-Stadium	Größe bzw. Infiltrationstiefe des Primärtumors
IOERT	Intraoperative Elektronen Radiotherapie
LENT-SOMA	<i>Late effects on normal tissue/ subjective objective management analysis</i>
CCI	Charlson Komorbiditätsindex/ <i>charlson comorbidity index</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>

pCR	<i>pathologic complete response</i>
nonPCR	<i>non-pathologic complete response</i>
OS	<i>overall survival</i>
LR	<i>local relapse</i>
DR	<i>distant relapse</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
USA	<i>United States of America</i>

IV Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeiner Konsens zur Definition des MMBC	1
1.1.1 Metachroner kontralateraler Brustkrebs und synchroner bilateraler Brustkrebs	1
1.2 Soziodemographie Mammakarzinom der Frau	2
1.3 Soziodemographie von multizentrischem, multifokalem und synchron bilateralem Mammakarzinom	2
1.4 Risikofaktoren für MMBC sowie SBBC	3
1.5 Genetische Entstehungshypothesen von MMBC	4
1.6 Histologische Eigenschaften von MMBC	4
1.6.1 Molekularer Phänotyp	5
1.7 Staging der Tumortiefe von MMBC mittels TNM-Klassifikation	5
1.8 Prognose MMBC	5
1.9 Aktueller Therapiestandard von MMBC	6
1.9.1 Operative Therapie des MMBC	7
1.9.2 Strahlentherapie beim MMBC	8
1.9.3 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie beim MMBC	9
1.10 Ziele der Arbeit	9
2. Material und Methoden	9
2.1 Patientencharakteristika	9
2.2 Altersverteilung	12
2.3 Nebenerkrankungen	12
2.3.1 Charlson Komorbidiätsindex	13
2.4. Toxizität	14
2.4.1 Akute Toxizitäten	14
2.4.2 Radiogene Spätnebenwirkungen und kosmetisches Ergebnis	15
2.5 Tumorcharakteristika zu Studienbeginn	15
2.5.1 T-Stadium (Tumorgroße)	15
2.5.2 Tumorlokalisationen	16
2.5.3 Anzahl der Tumorfoci	17
2.5.4 Nodalstatus	18
2.5.5 Fernmetastasierung und Lokalrezidiv zu Beobachtungsbeginn	18
2.5.6 UICC Stadium	19
2.5.7 Intertumorale Heterogenität auf Grundlage des molekularen Phänotyps	19
2.6 Therapieverfahren	22
2.6.1 Operationsverfahren	22
2.6.2 Adjuvante und neoadjuvante Strahlentherapie	23
2.6.3 Chemotherapieregimes	24
2.7. <i>Local relapse</i> (LR) und <i>distant relapse</i> (DR)	26

2.8 Überlebensstatus und Todesursachen	27
2.9 Onkologische Prognoseparameter	27
2.9.1 Krankheitsfreies Überleben	27
2.9.2 Brustkrebspezifisches Überleben	27
2.9.3 Overall survival	27
2.9.4 Nachbeobachtungszeitraum	27
2.10 Statistische Methoden	28
2.10.1 Datenerhebung	28
2.10.2 Statistische Analysen	30
2.11 Ethikvotum	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Onkologisch	31
3.1.1 Gesamtüberleben (OS)	31
3.1.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)	32
3.1.3 Brustkrebspezifisches Überleben (BCSS)	33
3.2. Einflussfaktoren auf onkologisches Ergebnis	34
3.2.1 Fern- und Lokalrezidive	34
3.2.2 Charlson-Komorbiditätsindex	35
3.2.3 Nodalstatus vor Therapiebeginn	36
3.2.4 Anzahl Foci vor Therapiebeginn	36
3.2.5 UICC-Stadium vor Therapiebeginn	36
3.2.6 Einfluss des Ergebnisses der molekularen Konkordanzanalyse	37
3.2.7 Operationstechniken: BET versus Mastektomie	38
3.2.8 Einfluss der Bestrahlungsparameter auf die Mortalität	40
3.2.9 Radiogene Toxizitäten	41
3.3 Kosmetisches Ergebnis	41
4. Diskussion	42
4.1 Interpretation der Ergebnisse	42
4.2 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlandschaft	42
4.3 Onkologische Ergebnisse	43
4.4 Kosmetik	45
4.5 Radiogene Spätschäden	45
4.6 UICC-Stadium	45
4.7 N-Stadium vor Therapiebeginn	46
4.8 Anzahl der Tumorfoci	47
4.9 Molekularer Phänotyp und intertumorale Heterogenität	47
4.10 Schlussfolgerungen	49
5. Literatur- und Quellenverzeichnis	51
6. Anhang	58
6.1. Verwendete Fragebögen	58

7. Danksagung.....59

1. Einleitung

1.1 Allgemeiner Konsens zur Definition des MMBC

International bestehen zahlreiche Definitionen zu multizentrischem und multifokalem Brustkrebs [1-3]. Obwohl mit den beiden Begriffen zwei unterschiedliche Ausprägungsmuster von multiplen Tumormanifestationen in der Brust beschrieben werden, werden Multifokalität und Multizentrität häufig nur unter einem Begriff, nämlich multifokaler und multizentrischer Brustkrebs (MMBC), subsumiert [1, 2, 4, 5].

Trotz dieser definitorischen Unsicherheit sollten zur korrekten Diagnostik und Benennung eines MMBC sowohl ortsgebundene als auch zeitliche Kriterien erfüllt sein [2]. Die klinische Einteilung von Brustkrebs in multifokal und multizentrisch richtet sich nach den anatomischen Quadranten der Brust [6]: topographisch eingeteilt in oberen inneren, oberen äußeren, unteren inneren und unteren äußeren Quadranten [7].

Brustkrebs wird als multifokal definiert, wenn das Auftreten von mindestens zwei makroskopisch erkennbaren, getrennten, synchronen Karzinomherden in einem Quadranten [8, 9] bzw. nach Faverly [10] bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm vorliegt [6]. Multizentrischer Brustkrebs wird definiert als Auftreten von mindestens zwei getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten [8, 9] bzw. nach Faverly [10] bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden [6]. Da diese Abstandsfestlegung zwischen den Karzinomherden bisweilen willkürlich festgelegt wird [2, 8], akzeptieren einige Autoren jeden, wenn auch nur mikroskopisch abgrenzbaren Abstand zwischen den synchronen Läsionen als Diagnosekriterium von MMBC [2].

Sofern beide Brüste von Tumorherden betroffen sind, liegt ein bilaterales Mammakarzinom vor [6]. MC oder MF Tumorwachstum der Brust ist also ein streng ipsilaterales Geschehen [8, 11].

Das zweite wichtige Kriterium zur Charakterisierung von MMBC ist die Synchronität im Auftreten der einzelnen Läsionen [11-13], welches jedoch in der S3-Leitlinie Mammakarzinom nicht direkt benannt wird [6]. Explizit wird auch der synchrone ipsilaterale Befall von nicht-invasivem Karzinomen wie dem DCIS (duktales Carcinoma in situ) und LCIS (lobuläres Carcinoma in situ) unter dem Begriff MC/MF Brustkrebs subsumiert [2, 7].

Multizentrische und multifokale Karzinome sind stets maligne. Benigne Läsionen treten selten gleichzeitig auf und werden von dieser Nomenklatur im Übrigen ausgeschlossen [6, 11].

1.1.1 Metachroner kontralateraler Brustkrebs und synchroner bilateraler Brustkrebs

Da es sich bei MMBC um einen multilokuläres ipsilaterales synchrones Tumorwachstum einer Brust handelt, stellen metachroner kontralateraler Brustkrebs (CBC) und SBBC grundsätzlich abzugrenzende Tumorentitäten mit anderen Definitionen dar [6, 14].

Ein Zweitkarzinom tritt erst mit Latenz zum ersten beobachteten Primarius auf [15]. Für metachrone Brustkarzinome liegt wie beim MMBC keine einheitliche Definition vor. Tritt

bilateraler Brustkrebs innerhalb von 3 oder 6 Monaten auf, wird er abhängig von der zugrundeliegenden Definition als synchron klassifiziert [14, 15].

Das Risiko, CBC bei bereits vorhandenem MMBC im Vergleich zum nicht-MMBC zu entwickeln, scheint nicht erhöht zu sein [16, 17].

Im Vergleich zu unilateralem Brustkrebs hat die bilaterale Krebsmanifestation regelmäßig ein höheres histologisches *Grading*, eine erhöhte Rate an HER-2neu-Positivität sowie häufigeres Auftreten von nodalen Metastasen [4]. Synchroner bilateraler Brustkrebs tritt statistisch in unter 2% aller diagnostizierten Brustkrebspatientinnen auf [14, 18]. Die Altersverteilung bei Diagnosestellung ist bei unifokalem und bilateralem Brustkrebs annähernd gleich [14]. Ein Anstieg der Inzidenz von SBBC ist seit 1980 trotz technischer Fortschritte in der Brustkrebsdiagnostik nicht eingetreten [4].

1.2 Soziodemographie Mammakarzinom der Frau

Brustkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte maligne Karzinomentität weltweit und das häufigste Malignom der Frau [19, 20]. Weltweit wird eine steigende Inzidenz des Mammakarzinoms beobachtet [20, 21], das die häufigste Todesursache bei Frauen darstellt [17]. In Deutschland entfallen über 18.000 Todesfälle pro Jahr auf das Mammakarzinom [22]. Hierzulande ist Brustkrebs die am häufigsten diagnostizierte Tumorentität der Frau [23]. Es werden jährlich ca. 70.000 Frauen mit Brustkrebs diagnostiziert [23]. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2018 bei 64 Jahren [23]. Bei Frauen zwischen dem 60-64. sowie über dem 80. Lebensjahr werden die höchsten Neuerkrankungsraten in Deutschland beobachtet [23]. Wegen der breiten Verfügbarkeit von apparativer Diagnostik wird Brustkrebs in Deutschland meist in frühen Stadien (UICC 1 und 2) diagnostiziert [23]. Die steigende Inzidenz der Brustkrebsdiagnosen in Deutschland lässt sich durch die verbesserten Screeningmöglichkeiten des deutschen Mammographie-Vorsorgeprogramms ab den 2000er Jahren erklären [4, 24]. Gleichwohl konnte mit dieser nationalen Maßnahme die Mortalität in allen gescreenten Altersgruppen gesenkt werden [6, 24]. Apparative Diagnoseinstrumente wie die Ganzbrustmammasonographie oder die MRT werden klinisch immer häufiger bei unklaren Voruntersuchungsbefunden angewendet [25]. Die Zuhilfenahme dieser Diagnoseverfahren hat sich in der Detektion von synchronem multizentrischem und multifokalem Mammakarzinom als vorteilhaft gegenüber der alleinigen Mammographie erwiesen [5, 6, 26, 27].

Auf Grundlage dieser Entwicklung liegt es nahe, dass die klinische Häufigkeit des multizentrischen und multifokalen Mammakarzinoms als steigend angenommen werden kann [4, 13, 25].

1.3 Soziodemographie von multizentrischem, multifokalem und synchron bilateralem Mammakarzinom

Die Inzidenz von MMBC nimmt zu, was auf die höhere Empfindlichkeit der bildgebenden Diagnostik zurückzuführen ist [13].

Eine große Metaanalyse schätzt die Prävalenz von Multifokalität und Multizentrität bei Brustkrebspatientinnen auf schätzungsweise 9,5% [28]. Je nach Definition und angewandten Detektionsstrategien schwankt die Inzidenz von MMBC zwischen 6 und 60% [3]. Das Fehlen einer allgemeingültigen internationalen Definition von MMBC oder

SBBC läuft der einheitlichen epidemiologischen Auswertung der Inzidenz dieser Erkrankung zuwider [3, 8, 29-32]. Methodisch werden in zahlreichen Studien willkürliche Definitionen für MMBC und SBBC gewählt [31, 33, 34], und innerklinisch fehlt oft die nötige Vigilanz für diese Tumorphänomene [8]. Belastbare epidemiologische Daten zur Häufigkeitsverteilung multilokulärer Tumore liegen bis dato unter anderem deswegen nicht vor. Möglicherweise tritt Multifokalität häufiger als Multizentrität auf [31, 35, 36].

Ipsilaterales multilokuläres Wachstum wurde in pathologischen Mastektomiepräparaten zwischen 21 bis 63% nachgewiesen [2]. Die histologisch-mikroskopische Ganzbrustuntersuchung dürfte für sich genommen wohl der Goldstandard zur Detektion von MMBC sein [37]. Diese Erkenntnis zeichnet sich bereits in frühen Forschungsarbeiten zu MMBC ab. Basierend auf Studienergebnissen von Egan et al. konnte, mithilfe einer ausführlichen klinischen Vorauswahl sowie mikroskopiegestützten histopathologischen und radiologischen Diagnostik von Mammakarzinompräparaten, die Inzidenz von multifokalen Brustkrebs mit 60% angegeben werden [38]. Multilokularität wurde hier bei Vorhandensein mehrerer Tumorfoci, welche durch gutartiges, nicht entartetes Gewebe getrennt sind, angenommen [38]. Zur exakten Bestimmung der Karzinomausprägung wurden Mastektomiepräparate eingefroren und anschließend in millimeterdünne Scheiben geschnitten [38]. In einer retrospektiven Studie von Morgenstern et al., in der lediglich mindestens zwei zufällige weitere Gewebeproben eines von MMBC befallenen Brust-Quadranten untersucht wurden, wird die Häufigkeit von MMBC bei 500 Patientinnen auf unter 41,6% geschätzt [33]. Multizentrität wurde hierbei ab einem Abstand der Tumorfoci von 5 cm (Zentimeter) von der Haupttumormasse angenommen [33]. Sofern weniger Biopsiematerial untersucht wird, sinkt die beobachtete Inzidenz von MMBC [2]. Anders formuliert bedeutet das, dass je umfangreicher die histopathologische Untersuchung stattfand, desto mehr zusätzliche Karzinomherde pro Präparat festgestellt werden konnten [2, 39].

Diese Tendenz lässt sich auch bei der bildgebenden Brustuntersuchung feststellen. So steigert etwa die Kombination von Mammographie und Mammasonographie die Sensitivität in der Erkennung multilokulärer Läsionen [5]. Dies liegt daran, dass die alleinige Mammographie zwar zuverlässig die größte Indexläsion erkennt [5], jedoch kleinere Läsionen unterschätzt und damit das Risiko, diese zu übersehen, steigert [40]. In der klinischen Praxis hat es sich ebenso bewährt, eine zusätzliche Kontrastmittel-Mamma-MRT-Untersuchung bei unklaren Vorbefunden und Verdacht auf MMBC anzuwenden [6, 41].

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die beobachtete Inzidenz von MMBC von der Menge des Biopsiematerials sowie der angewandten klinischen, pathologischen und apparativen Detektionsmethode abhängig ist [40, 42].

1.4 Risikofaktoren für MMBC sowie SBBC

Zahlreiche Risikofaktoren werden für die Entstehung von Brustkrebs angenommen. Als wichtige Risikofaktoren für ein sporadisches Mammakarzinom sind hormonelle Ursache wie eine frühe Menarche, eine späte Menopause und Nulliparität ins Feld zu führen [43]. Ebenso gelten hohes Alter, erhöhter Alkoholkonsum und hoher postmenopausaler BMI (Body-Mass-Index) als Risikofaktor für sporadischen Brustkrebs [43].

Über unabhängige Risikofaktoren, die zur Entwicklung eines MMBC beitragen, ist weniger bekannt. Es ist davon auszugehen, dass Patientinnen mit synchronem

multilokulärem Tumorwachstum vor allem jünger und öfter prämenopausal sind [28, 30, 35, 44, 45].

Von allen Genmutationen, die mit familiärem Brustkrebs einhergehen, sind BRCA 1- und BRCA2-Mutationen (BRCAst CAncer, early onset) die wichtigsten hereditären Risikofaktoren für Brustkrebs [43]. BRCA1 und BRCA2 sind Tumorsuppressorgene, die sich auf Chromosom 13 und 17 befinden [45]. Das Lebenszeitrisko, an Brustkrebs zu erkranken, beträgt bei Genträgerschaft 80% [45]. Wie beim MMBC liegt bei familiärem Brustkrebs eine erhöhte Wahrscheinlichkeit vor, in jungen Jahren an Brustkrebs zu erkranken [45]. BRCA2-Mutationsträger scheinen im Vergleich zu BRCA1-Mutationsträgern aus unklarer Ursache ein dreifach höheres Risiko zu besitzen, ein MMBC zu entwickeln [45].

1.5 Genetische Entstehungshypothesen von MMBC

Die Evaluation des genetischen Reliefs der einzelnen Tumorherde spielt bei der Diagnostik von multizentrischem und multifokalem Mammakarzinom in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle [6, 46].

Biologisch gesehen handelt es sich bei MC und MF Brustkrebs jedoch um klinisch und pathologisch unterschiedliche Erkrankungen [2, 31]. Zwei Theorien liegen der Genese von MC und MF Brustkrebs zugrunde [2]. Demzufolge soll multifokaler Brustkrebs ausgehend vom selben Tumorklon entstehen, wohingegen multizentrischer Brustkrebs aus genetisch und pathologisch unabhängigen Tumorklonen bestehe [2, 7, 47, 48]. Multifokale Tumorausbreitung geschieht folglich klonal und multizentrisches Wachstum kann als klonal-unabhängiges Geschehen verstanden werden [2, 7]. Validiert werden konnten diese Theorien jedoch bisher nicht und es bleibt umstritten, ob sich MC und MF Tumore stringent nach ihrer Klonalität differenzieren lassen [49].

Sofern multifokale Läsionen Ursache einer klonalen Tumorausbreitung sind, könnte man diese zum einen als intramammäre Metastasen verstehen [8]. Außerdem spräche dieses Wachstumsmuster für eine generell invasivere Tumorbilogie als bei unilateralem Brustkrebs [8]. Auf der Grundlage der regelmäßig auftretenden lymphogenen oder vaskulären intramammären Metastasierung, könnte so auch das erhöhte Fernmetastasierungspotential von MMBC erklärbar sein [50].

1.6 Histologische Eigenschaften von MMBC

Das Karzinom vom dukalen Typ stellt sowohl beim MMBC als auch beim unifokalen Brustkrebs den häufigsten histologischen Subtyp der Brust dar [28]. Die zweithäufigste histologische Manifestationsform wird durch das invasiv lobuläre Karzinom (ILC) gebildet [28].

Sofern invasives Wachstum mit lobulärem Typ vorliegt, besteht einigen Autoren zur Folge die Tendenz zur Entwicklung von MMBC [7], bilateral-synchronen oder metachronen Tumormanifestationen [6, 51]. Ob sich die Manifestation vom invasiv lobulärem Typ als Risikofaktor für lokale Ausbreitung übersetzt, wurde bisher nicht bewiesen [52]. Zwar zeigt sich bei Betrachtung des Verlaufes, dass invasive lobuläre Karzinome, verglichen mit dukalen Karzinomen, eine verminderte Progressionswahrscheinlichkeit in den ersten Jahren haben, jedoch gehen ILC nach 10 Jahren mit einem schlechterem Überleben einher [6].

1.6.1 Molekularer Phänotyp

MMBC hat im Vergleich zu unifokaler Karzinomausprägung ein aggressiveres Verhalten [31, 53]. In der klinischen Praxis werden intrinsische Brustkrebs-Tumoreigenschaften mithilfe der molekularen Phänotypisierung zur leitliniengerechten Therapieentscheidungsfindung genutzt [6, 8, 54]. Die sogenannten intrinsischen Brustkrebs-Subtypen werden durch die An- bzw. Abwesenheit von den Hormonrezeptoren (Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor) sowie dem Her2neu-Status definiert [8] und durch den Proliferationsindex Ki-67 ergänzt [6, 8]. Die molekulare Phänotypisierung des Mammakarzinoms ist prognoserelevant [55], findet aber keine Berücksichtigung im UICC-Score [56].

Zur Abschätzung der karzinomassoziierten Mortalität und Auswahl einer zielgerichteten Therapie wird Brustkrebs tumorbiologisch in die Klassen Luminal A, Luminal B, basaler Typ und *Triple negative* unterschieden [57]. Eine einheitliche internationale Definition besteht zur Zeit nicht [55].

Besonders HER2-positive und Luminal-A- [12] aber auch Luminal-B-Tumore scheinen gehäuft mit MMBC aufzutreten [58, 59]. Es wird berichtet, dass die Luminal-A-Differenzierung beim MMBC mit einer erhöhten Nodalmetastasierungsfrequenz und einem herabgesetzten krankheitsfreien Überleben vergesellschaftet ist [12]. Häufig ist der lokale Ausbreitungsverlauf bei MMBC durch lymphovaskuläre Invasion gekennzeichnet [31]. In Verbindung mit der erhöhten Tumormasse könnte die lymphovaskuläre Invasion als Ursache für die erhöhte Axillapositivität bei MMBC gewertet werden [31, 60]. Ferner wird angenommen, dass bei diffusem Wachstum die MMBC-spezifische Mortalität erhöht ist [61].

1.7 Staging der Tumortiefe von MMBC mittels TNM-Klassifikation

Anders als das MMBC sollen synchrone bilaterale Mammakarzinome laut AWMF-Leitlinie getrennt klassifiziert werden, um bei Bilateralität eine eventuelle Zuordnung jedes einzelnen Malignomherdes zu verschiedenen histologischen Typen zu ermöglichen [6]. Bei bilateraler Karzinomausprägung wird also jeder Tumorherd histopathologisch erfasst und durch ein T-Stadium charakterisiert [6].

Im Falle des MMBC hingegen wird die Tumortiefe (T) auf Grundlage aktueller internationaler Stagingssysteme des UICC und AJCC lediglich über den größten Tumorherd bzw. größten -diameter klassifiziert [6, 7, 44, 62, 63]. Sofern multiple Tumorherde vorliegen, soll dieser Sachverhalt durch das Suffix „m“ (z.B. pT1(m)) gekennzeichnet werden [6, 62]. Ferner sollte auch die Anzahl und die Lokalisation der entfernten Tumorerkrankungen beschrieben werden [54]. Über die kumulierte Tumormasse wird beim TNM-Stadium keine Aussage getroffen [11, 64]. Eine histopathologische Untersuchung von sämtlichen MF und MC Brustkrebsherden findet in der klinischen Praxis nicht stringent statt und wird auch nicht ausdrücklich empfohlen [4, 13, 55].

1.8 Prognose MMBC

Welchen Einfluss das Vorhandensein von multiplen synchronen Tumorherden auf die Prognose von Brustkrebspatienten hat, bleibt umstritten [65].

Als besonders prognoserelevant bei sämtlichen onkologischen Erkrankungen gilt die krankheitsspezifische bzw. krebsspezifische Mortalität als Prädiktor für ein herabgesetztes Überleben.

Daten früher Studien auf Grundlage von histopathologischen Ganzbrustanalysen wie von Egan et al. legen nahe, dass die Manifestation von multiplen Tumorherden die Prognose negativ beeinflusst [38].

Auch die Erkenntnisse der aktuellen Metaanalyse von Zhang et. al stützen diese These: Das Vorhandensein von MMBC bedeutet für Patienten ein höheres Risiko zu versterben [17]. Ferner wurde beschrieben, dass die karzinomassoziierte Wahrscheinlichkeit, bei Vorhandensein von MMBC mit invasiven Karzinomkomponenten zu sterben, im Vergleich zu unilateralem Brustkrebs erhöht ist [61]. So ist zum Beispiel die Inzidenz von lokoregionären [66] und distanten Rezidiven bei MMBC höher als bei sporadischem Brustkrebs [67]. Eine weitere Erklärung für die schlechte Prognose von Patientinnen mit MMBC könnte auch die erhöhte Nodalpositivität der axillären Lymphknoten sein [7, 68, 69]. Die traditionelle Auffassung, dass MMBC mit einer erhöhten Nodalpositivität in der Axilla vergesellschaftet ist [25, 68, 70], wurde in jüngster Vergangenheit in Zweifel gezogen. Die über 65 000 Frauen umfassende Metaanalyse von Vera-Badillo et al. kommt zum Ergebnis, dass MMBC im Vergleich zu unizentrischem Brustkrebs nicht signifikant häufiger mit nodal-positiven axillären Lymphknoten einhergeht [28]. Studienergebnisse von Vlastos et al. stellen fest, dass sich sowohl das brustkrebsspezifische Überleben als auch das krankheitsfreie Überleben zwischen unifokalen und multifokalen Brustkrebspatientinnen nicht signifikant unterscheidet [7]. Gleichwohl erkennen Vlastos et al. an, dass im Falle von *early stage*-MMBC bei Vorliegen von nodalen Metastasen mit einer schlechteren Prognose zu rechnen ist, auch wenn die Ergebnisse dieser Studie allgemein keine prognostischen Unterschiede zwischen MMBC und unifokalem Krebs sehen [7]. In der retrospektiven Multizenterstudie von Wolters et al. wird dieses Erkenntnis gestützt, da zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen MMBC und dem Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren, wie etwa einer erhöhten Nodalmetastasierungsfrequenz berichten [35]. Ebenso sei MMBC auch bei leitliniengerechter Therapie mit einer schlechteren Prognose assoziiert [35].

Neben der Nodalpositivität als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei MMBC stellt auch die Tumorlast bei MMBC einen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität dar [17]. Dies spiegelt sich in dem Versuch einiger Autoren wider, die Tumorlast durch die Addition der Tumordiameter sämtlicher Herde zu quantifizieren [44, 69, 70].

Zusammenfassend tragen also eine erhöhte axillär-nodale Metastasierungsrate, die potentielle aggressivere Tumorbiologie sowie die erhöhte Tumorlast zur erhöhten Mortalität bei MMBC bei [12, 16, 17, 28, 67].

1.9 Aktueller Therapiestandard von MMBC

Aktuell besteht kein internationaler Konsens zur Therapie des MMBC [13, 31].

In der Tumorthherapie des MMBC muss stets das Risiko eines lokalen oder distalen Rückfalls gegen die Vorteile einer bestimmten Behandlung abgewogen werden [54].

Da die Therapiealgorithmen von malignem Brustkrebs vornehmlich auf der TNM-Klassifikation, molekularen Tumoreigenschaften oder etwa genetischer Anlagenträgerschaft beruhen, wird der Stellenwert synchroner multipler

Karzinomläsionen, welche ein MMBC ausmachen, nur leidlich bei der Therapieplanung berücksichtigt [6].

Eine multimodale Brustkrebstherapie schließt lokoregionäre und systemische Therapieformen ein. Unter leitliniengerechter adjuvanter Therapie des MMBC, welche sich durch die operative Therapie der Brust und gegebenenfalls der Axilla, der Strahlentherapie, der adjuvanten Chemotherapie und endokrinen Therapie zusammensetzt, lassen sich onkologische *Outcomes* ähnlich der Therapie von unifokalen Brusttumoren erreichen [35].

1.9.1 Operative Therapie des MMBC

Die chirurgische Therapie von MMBC basiert auf limitierter Evidenz [35, 71]. Wolters et al. beschreiben, dass bei MC und MF Mammakarzinompatienten seltener eine leitliniengerechte Therapie erfolgt [35].

Die chirurgische In-toto-Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern ist laut aktueller Leitlinienempfehlung die Grundlage der Brustkrebstherapie aller nicht fortgeschrittener invasiver Brustkrebsentitäten, einschließlich des MMBC [6].

Als Operationsverfahren stehen vor allem verschiedene Mastektomieverfahren und brusterhaltende Verfahren zu Verfügung [6]. Eine chirurgische Resektion im Sinne einer gewebesparenden brusterhaltenden Therapie (BET) wird bei R0-Resektion aller Herde in Einzelfällen empfohlen [63, 66, 72]. Im Falle des MMBC eignet sich die BET vor allem dann, wenn eine multifokale (also auf einen Quadranten beschränkte) Tumorausbreitung vorliegt [25, 72]. Die BET zeichnet sich also durch Ihre gute Anwendbarkeit bei lokal begrenztem Mammakarzinom aus [54]. Bei besonders ausgedehnten und disseminierten, mehrere Quadranten umfassenden Befunden sowie einer ungünstigen Tumor-Brust-Ratio empfiehlt sich eine Mastektomie zur Sicherstellung lokalen Kontrolle [25, 54, 73, 74]. In diesem Fall könnten durch die Ganzbrustentfernung auch okkulte Herde reseziert werden [73]. Sofern also die BET nicht möglich ist, sollte primär auch eine Mastektomie angestrebt werden [6, 75]. Diese kann zum Beispiel als einfache Mastektomie, Nippel-sparende Mastektomie (NSM) oder hautsparende Mastektomie (SSM) durchgeführt werden [54]. Die NSM ist onkologisch sicher [76]. Jedoch können bei der NSM und SSM an der Haut adhärente Tumorreste die Lokalrezidivrate erhöhen, insbesondere bei Vorliegen einer aggressiven Tumorbiologie [77]. Letztlich dürfte bei leitlinienmäßiger Applikation von Chemotherapie oder adjuvanter Radiatio die BET der Mastektomie bei *early-stage-breast cancer* hinsichtlich des Langzeitüberlebens bei MMBC ebenbürtig sein [2, 19, 35, 74].

Die Lebensqualität von Mammakarzinompatientinnen zu einem großem Teil auch durch die postoperative Kosmesis beeinflusst [78]. Die Resektion kleiner Tumervolumina dürfte mit einer besseren Kosmesis und damit verbundenen Lebensqualität einhergehen [19]. In Verbindung mit onkoplastischen Operationsverfahren dürfte die BET gute bis exzellente kosmetische Ergebnisse liefern [79] und mit einer hohen oder im Vergleich zur Mastektomie höheren Lebensqualitätssteigerung verbunden sein [19, 74]. Sofern im Rahmen einer BET nicht in sano reseziert worden ist, schließt sich in der Regel eine Mastektomie als Nachresektion an [2].

Die Entscheidung, ob eine Radiatio nach dem gewünschten Operationsverfahren indiziert ist, kann ebenfalls die Therapieplanung beeinflussen.

Nach einer BET sollte eine Bestrahlung erfolgen [9, 19, 63, 80]. Sofern eine Bestrahlung kontraindiziert ist, muss über eine Mastektomie nachgedacht werden [54]. Beim MMBC

besteht hingegen keine automatische Indikation für eine Postmastektomieradiotherapie (PMRT) [36].

Allen Patientinnen nach Mastektomie sollte eine sofortige Brustrekonstruktion angeboten werden; es sei denn, das operierte Mammakarzinom war inflammatorisch [54].

Nach ausführlicher Aufklärung über die Vor- und Nachteile eines Resektionsverfahrens sollte immer die Patientinnenpräferenz ausschlaggebend dafür sein, welche Operation durchgeführt werden soll [54, 80].

1.9.2 Strahlentherapie beim MMBC

Eine strahlentherapeutische Behandlung gilt unabhängig von der Tumorentität und der primären durchgeführten chirurgischen Intervention in allen Patiententeilgruppen als vorteilhaft [81]. Im Rahmen einer BET sollte eine adjuvante Radiotherapie üblicherweise durchgeführt werden, um eine lokale Kontrolle zu gewährleisten und das damit verbundene brustkrebsspezifische Überleben maßgeblich zu verbessern [82-84]. Die Präsenz multipler invasiver Karzinome stellt ein Hindernis für die Gewährleistung der lokalen Kontrolle dar [71]. Ferner könnte in Verbindung mit dem größerem Resektionsvolumen auch die hoch gewählte Boost-Bestrahlungsdosierung das kosmetische Ergebnis durch Fibrosebildung kompromittieren [63]. Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, die eine brusterhaltende Operation erhalten und eine Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy durchlaufen, senkt eine zusätzliche Boost-Bestrahlung des Tumorbetts mit 16 Gy das Risiko für ein Lokalrezidiv – insbesondere bei Frauen unter 50 Jahren [85].

Ein prospektive einarmige Phase-II-Studie, die den Einfluss der Strahlentherapie auf MMBC untersucht, ist das „ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial“ [86]. Rezente Studienergebnisse des „ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial“ zur Strahlentherapie mit Boost nach BET suggerieren eine gute lokale Kontrolle und gute bis exzellente Kosmesis trotz Boost [79, 86, 87] und unterstreichen die Sicherheit der BET bei MMBC [79]. Die Radiotherapie erfolgte als Ganzbrustbestrahlung aller Herde bis 45-50 Gy, fraktioniert zwischen 1,8-2,0 Gy täglich [87]. Radiogene Dermatitis ab Grad III traten lediglich in 3% der Fälle auf und eine schlechte Kosmesis wurde nur in 3,6% der Fälle berichtet [87]. Hypofraktionierte Schemata und Teilbrustbestrahlungen wurden nicht angewendet [87]. Diese beiden Bestrahlungsverfahren bleiben weiterhin kaum erprobt, da zahlreiche Studien MMBC (oder SBBC [86]) für eine Studienteilnahme ganz oder teilweise ausschließen [88-90].

So dürfte laut den aktuellen Empfehlungen die Teilbrustbestrahlung bei multifokalem Tumorwachstum ungeeignet sein [82]. Die Präsenz von MMBC stellt keine absolute Indikation für eine adjuvante PMRT dar [36]. Ein Konsens, unter welchen Bedingungen eine PMRT durchgeführt werden sollte, besteht nicht. Einige Autoren berichten, dass bei mastektomierten unifokalen Mammakarzinompatientinnen ein T-Stadium von 1 bis maximal 2 sowie das Fehlen von Axilla- und Fernmetastasen als hinreichend sichere Bedingungen gelten, keine PMRT auszuführen [91, 92]. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Patientinnen mit Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv wie junges Alter, Trippel-negativem Rezeptorstatus, R1-Resektion oder Verzicht auf adjuvante Chemotherapie [91, 92]. Bei MMBC findet sich eine erhöhtes Risiko von R1-Resektionen [93] und der Manifestation in jungen Alter [44]. Da beim MMBC eine erhöhtes Risiko für axilläre Metastasierung besteht [68, 70] und axilläre Metastasen sowie eine erhöhte

Tumorlast die lokale Kontrolle beeinflussen [94], könnten das Vorhandensein dieser Faktoren eine Indikation für eine PMRT darstellen [94].

1.9.3 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie beim MMBC

Zur Anwendung von adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie bei MMBC gibt es keine evidenzbasierten Leitlinien [13]. Da MMBC-Patienten meist nicht für neoadjuvante Therapiestudien zugelassen sind, ist die Evidenz auf diesem Gebiet sehr spärlich [13, 29]. Es wird jedoch beobachtet, dass Patientinnen mit MMBC häufiger und aggressiver zum Beispiel mit Mastektomie und Chemotherapie therapiert werden [17, 70, 75]. Wie auch beim unifokalem Brustkrebs wirkt Hormontherapie protektiv bei MMBC [13]. Eine MMBC-spezifische adjuvante antihormonelle Therapie besteht zur Zeit nicht [6].

1.10 Ziele der Arbeit

Inwieweit Multifokalität und Multizentrität einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, bleibt umstritten. Weiterhin ist unklar, ob diese Läsionen eine spezifischere Behandlung mit einer umfangreicheren Operation oder gezielteren adjuvanten Strahlen- und Systemtherapien erfordern. Die primären Fragestellungen dieser Arbeit umfassen die Analyse des Langzeitüberlebens, krankheitsfreien Überlebens sowie der lokoregionären und distanten Rückfallrate.

Im Rahmen dieser Studie soll, in einem großen Kollektiv von Brustkrebspatientinnen, der Einfluss von MF und MC auf die primären Fragestellungen in Abhängigkeit von anderen bekannten pathologischen und klinischen Faktoren und der Art der erhaltenen Behandlung retrospektiv und prospektiv untersucht werden.

Als sekundäre Fragestellung wurden die Evaluation von radiogenen Spätnebenwirkungen (Monate bis Jahre nach der Therapie) sowie die Erfassung des kosmetischen Behandlungsergebnisses nach Therapieende aus Sicht der Patientin formuliert.

Auf der Grundlage dessen könnten die Empfehlungen zukünftiger Leitlinien verbessert und den Betroffenen eine zielgerichtete Therapie angeboten werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientencharakteristika

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Fallsammlung mit sich anschließender *Follow-up*-Studie mit Patientinnen mit primär operablem, nicht metastasiertem, histologisch gesichertem synchron multizentrischem, multifokalem und synchron bilateralem Brustkrebs, welche am Universitätsklinikum Düsseldorf in kurativer Therapieintention interdisziplinär behandelt worden sind.

Keine Probandin hatte in Ihrer Vorgeschichte eine Brustkrebserkrankung. Es handelte sich bei allen Patientinnen also um die primäre Brustkrebsdiagnose. Ein Rezidiv oder Zweitkarzinom vor Studienbeginn stellte einen Ausschlussgrund zur Studienteilnahme dar. Fernmetastasen lagen bei keiner Probandin vor. Außerdem wurden nur Patientinnen mit invasiven Karzinomherden eingeschlossen. Ferner waren alle Frauen über 18 Jahre alt und es bestanden keine Limitationen bezüglich der Ethnie oder Nationalität. Die eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine adjuvante perkutane Strahlentherapie einer oder beider Mammae. Die Daten wurden retrospektiv auf Grundlage vorhandener

klinischer Datensätze und Bestrahlungspläne des UKD (Universitätsklinikum Düsseldorf) erhoben. Außerdem wurden die Datensätze durch Telefoninterviews, fachärztliche Kontrollen radiogener Spätnebenwirkungen sowie mithilfe der von Einwohnermeldeämtern abgefragten Todesdaten, im Rahmen der vorgeschriebenen Langzeitnachsorge aktualisiert. Die übrigen Daten wie Tumorcharakteristika (z.B. TNM-Stadium, Datum der Erstdiagnose, Tumorlokalisation nach Quadranten, Tumorhistologie, Tumorbiologie), Bestrahlungsdaten und -charakteristika, Chemotherapieregime, Operationsdaten und -verfahren sowie Nebenerkrankungen mittels Charlson-Komorbiditäts-Index wurden im Rahmen retrospektiver Aktenrecherche vorhandener Krankenakten ermittelt.

Von allen von 01/2008 bis 07/2021 mit nichtmetastasiertem synchron MC, MF und bilateralem Mammakarzinom im Zentrum adjuvant oder neoadjuvant bestrahlten Patientinnen wurden 105 in die Studie eingeschlossen. 35 (33,33%) Patientinnen hatten einen Brustkrebs mit der Ausprägung MC, 46 (43,81%) MF und 24 (22,86%) wiesen ein synchron bilaterales Mammakarzinom auf. Bei einer Patientin mit SBBC wurde zusätzlich multizentrisches Tumorwachstum diagnostiziert. Insgesamt lagen in diesem Fall 3 Tumorherde vor.

In 53 Fällen (50,48%) waren alle Herde in der rechten Mamma, in 28 Fällen (26,67%) waren die Herde links. Insgesamt wiesen die Patientinnen zwischen 2 und 9 synchrone multilokuläre invasive Herde auf. In 16 Fällen (15,29%) konnte die Anzahl der Läsionen nicht evaluiert werden. Durchschnittlich wurden 2,36 synchrone Mammakarzinomherde pro Patientin (Standardabweichung $\pm 1,102$) diagnostiziert.

105 Patientinnen erhielten eine Bestrahlung, davon 95 (90,48%) mit 50,4 Gy fraktioniert auf 1,8 Einzeldosen. 37 (35,24%) erhielten eine Boost-Bestrahlung. 7 Patientinnen (6,67%) erhielten eine IOERT (Intraoperative Elektronen Radiotherapie) mit 1x10 Gy Elektronen als Tumorboost und anschließend eine adjuvante Strahlentherapie. 9 Patientinnen (8,57%) wurden primär mit einer neoadjuvanten perkutanen Bestrahlung behandelt.

Als Operationsverfahren wurde in 53 Fällen (51%) eine BET und in 51 Fällen (49%) eine Mastektomie gewählt.

Bei einer Patientin aus der gesamten Studienpopulation wurde hereditärer Brustkrebs (BRCA) diagnostiziert. Eine Patientin wies ein inflammatorisches Mammakarzinom auf. Unter Einbeziehung der Daten der Einwohnermeldeämter sowie der retrospektiven Aktenrecherche konnte der Überlebens- und Rezidivstatus von 105 Patientinnen ermittelt werden.

Alle Patientinnen nahmen an einer Evaluation akuter radiogener Nebenwirkungen teil. 103 Patientinnen (98,1%) nahmen an einer strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchung zur Detektion von Spätnebenwirkungen teil.

In 36 Fällen (34,29%) konnte die Patienteninformation mithilfe von Telefoninterviews aktualisiert werden. Insgesamt konnten mithilfe von Telefoninterviews und Präsenzterminen 44 Patientinnen (41,9%) prospektiv eingeschlossen werden. Von diesen 44 besuchten 42 (95,45%) jährlich oder halbjährlich eine gynäkologische Nachsorge.

8 (7,62%) Patientinnen nahmen nach aktiver Kontaktaufnahme per Briefpost, Telefon oder E-Mail an einer zusätzlich angebotenen strahlentherapeutischen Nachsorge zur Evaluation von radiogenen Spätnebenwirkungen teil.

Als häufigster Grund für eine Nichtteilnahme an einer zusätzlichen Präsenzuntersuchung wurde die mögliche Infektionsgefahr mit dem Coronavirus SarsCov2 und die seinerzeit zur Verhütung der Ansteckung einhergehenden Hygieneregeln und innerklinischen Präventionsvorschriften benannt. So wurde die Vorlage eines tagesaktuellen Corona-Schnelltest als Hindernis für eine Präsenzachsorge angegeben. Ferner wurden der lange Anfahrtsweg, hohes Alter oder die bereits bestehende Anbindung an eine andere näher gelegene gynäkologische oder strahlentherapeutische Niederlassung als Gründe für eine Nichtteilnahme angegeben. Darüber hinaus lief in vielen Fällen die fehlende telefonische und postalische Erreichbarkeit potentiell für die Studie rekrutierbarer Probandinnen zuwider.

Von allen eingeschlossenen Patienten verstarben 26 (24,76%) im Beobachtungszeitraum.

Eine Übersicht der Ausgestaltung des *Follow-ups* in dem beschriebenen Patientinnenkollektiv findet sich in Abbildung 1.

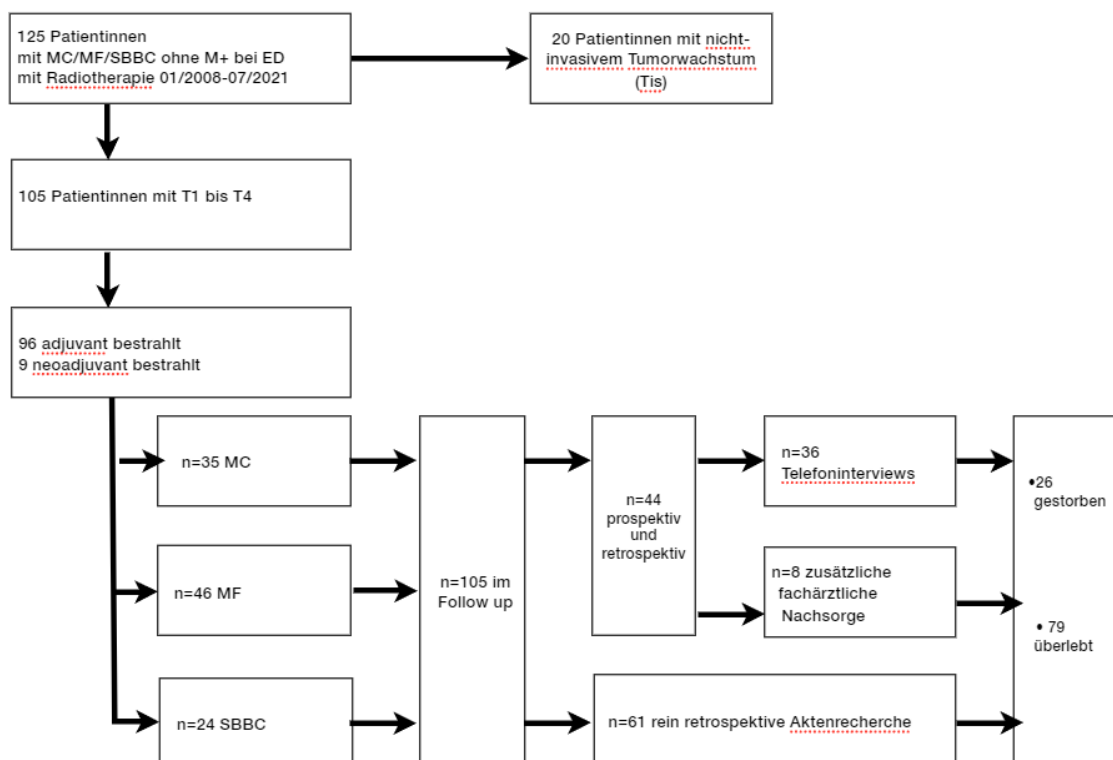


Abb. 1: Flussdiagramm: Patientinnen mit invasiven oder nicht-invasiven MMBC (N=125) und Studienkollektiv mit invasivem MMBC (N=105)

Als Zensusdatum wurde der 11.12.2023 festgelegt. Der mittlere Beobachtungszeitraum (Mittelwert) betrug 108,15 Monate (Standardabweichung $\pm 51,67$) und lag im Minimum bei 3 Monaten und im Maximum bei 192 Monaten. Der Beginn des Beobachtungszeitraums bzw. der Studienbeginn wurde durch das Datum der Erstdiagnose eines Erst-Mammakarzinoms mit den Eigenschaften MC/MF oder SBBC definiert.

In den Nachsorgegesprächen wurden die radiogenen Nebenwirkungen in Anlehnung an die *Late Effects on Normal Tissues – Subjective Objective Management Analysis* (LENT-SOMA) Kriterien erhoben [95, 96].

Die in diesem Zusammenhang untersuchten Kriterien umfassten:

1. Schmerz und Schmerzwahrnehmung
2. Brustödem
3. Lymphödem
4. Gewebedefekte wie Ulcera
5. Fibrosen

Außerdem wurden die kosmetischen Ergebnisse mittels Punktesystem von 0-10 von der betroffenen Patientin selbst evaluiert (siehe Abschnitt 2.10.1.4).

2.2 Altersverteilung

Für die Beschreibung der Altersverteilung wurde das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung gewählt. Das niedrigste Patientinnenalter bei Studienbeginn betrug 35 Jahre, das höchste 89. Der Alters-Median betrug 55 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 57,58 Jahre (Standardabweichung $\pm 12,02$).

Das Durchschnittsalter bei Studienende/Zensusdatum lag bei 66,69 (Standardabweichung $\pm 12,52$).

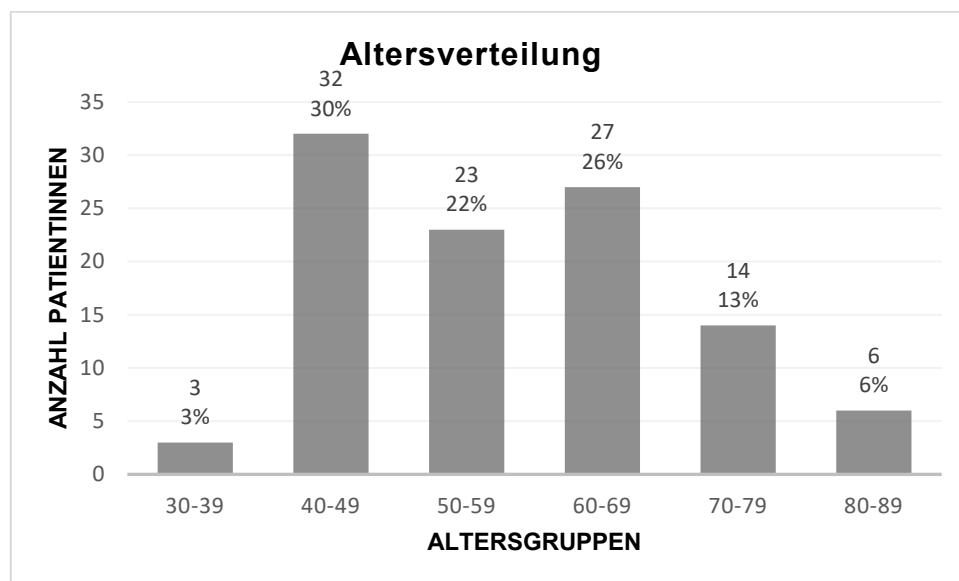


Abb. 2: Altersverteilung nach Altersgruppen bei Studienbeginn (N=105)

2.3 Nebenerkrankungen

Bei allen Patientinnen wurden etwaige Nebenerkrankungen durch den Charlson-Komorbiditätsindex (siehe Abschnitt 2.3.1) beschrieben.

Die häufigsten chronischen Nebenerkrankungen waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gefolgt von Diabetes mellitus. Neben dem MMBC lag bei Erstdiagnose keine weitere synchrone maligne Tumordiagnose vor. Keine der Probandinnen befand sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums in einem palliativen Zustand.

2.3.1 Charlson Komorbiditätsindex

Der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) ist ein medizinisches Bewertungsinstrument, welches zur Beurteilung von Komorbiditäten verwendet wird [97]. Der CCI wurde entwickelt, um die Schwere und den prognostischen Wert von Begleiterkrankungen bei Patienten mit bestimmten Hauptdiagnosen – insbesondere bei chronischen Krankheiten – zu berücksichtigen [97]. Wolters et. al empfehlen in weiteren Studien die Anwendung des CCI zur Analyse des Einflusses von Nebenerkrankungen bei MMBC [35]. Insgesamt werden 19 typische Begleiterkrankungen eingeschlossen und mit einer unterschiedlichen Bepunktung gewichtet:

• Myokardinfarkt (Herzinfarkt)	1 Punkt
• Herzinsuffizienz	1 Punkt
• Periphere Gefäßerkrankung	1 Punkt
• Zerebrovaskuläre Erkrankung	1 Punkt
• Demenz	1 Punkt
• Chronische Lungenerkrankung (COPD)	1 Punkt
• Bindegewbserkrankung	1 Punkt
• Ulcuserkrankung	1 Punkt
• Diabetes ohne Komplikationen	1 Punkt
• Leichte Lebererkrankung	1 Punkt
• Diabetes mit Endorganschaden	2 Punkte
• Hemiplegie oder Paraplegie	2 Punkte
• Niereninsuffizienz	2 Punkte
• Nichtmetastasierte Tumorerkrankung	2 Punkte
• Leukämie	2 Punkte
• Lymphom	2 Punkte
• Moderates bis schweres Leberversagen	3 Punkte
• Metastasierende Tumorerkrankung	6 Punkte
• Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)	6 Punkte

Im Anschluss wird jede Altersdekade ab 50 mit einem Punkt bepunktet [97].

• Ab 40. Lebensjahr bei Erstdiagnose Brustkrebs	0 Punkte
• Ab 50. Lebensjahr bei Erstdiagnose Brustkrebs	1 Punkt
• Ab 60. Lebensjahr bei Erstdiagnose Brustkrebs	2 Punkte
• Ab 70. Lebensjahr bei Erstdiagnose Brustkrebs	3 Punkte
• Ab 80. Lebensjahr bei Erstdiagnose Brustkrebs	4 Punkte

Die Gesamtpunktzahl des für einen Patienten erhobenen CCI ergibt sich aus der Summe der Punktwerte der vorhandenen Komorbiditäten [97]. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto schwerwiegender sind die Komorbiditäten des Patienten einzuschätzen [97]. In der Originalpublikation des CCI bestand die Studienpopulation unter anderem aus Brustkrebspatienten [97]. Eine externe Validierung des CCI wurde vorgenommen [98, 99].

Da jede Patientin eine aktive Tumorerkrankung besaß, war der niedrigste beobachtete CCI-Wert der Punktwert 2.

Die Spanne aller CCI-Werte umfasste 2 bis 10. Der häufigste CCI betrug 4. Der Mittelwert aller CCI-Werte bei 100 Patientinnen lag bei 3,72 (Standardabweichung $\pm 1,49$). Im Median lag die CCI-Bepunktung bei 4. Bei der Subgruppe SBBC lag die mittlere CCI-Bepunktung bei 4,125 (Standardabweichung $\pm 1,73$) und war in dieser Kohorte am höchsten. In der MF-Gruppe war der mittlere CCI-Wert 3,74 (Standardabweichung $\pm$

1,34). Der niedrigste CCI-Wert wurde bei der MC Population beobachtet und lag bei 3,37 (Standardabweichung $\pm 1,5$).

Eine Übersicht der CCI-Ränge und der Verteilung im Studienkollektiv findet sich in Abbildung 3.

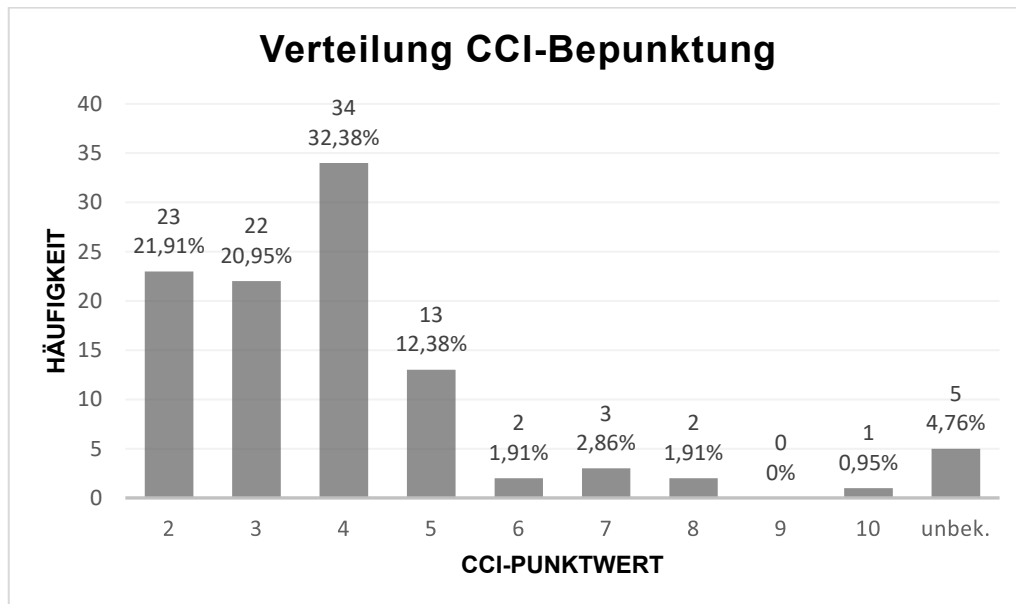


Abb. 3: Häufigkeiten der Punktwerte des Charlson Komorbiditätsindex (N=105)

2.4. Toxizität

Die Toxizität als strahlentherapeutische Nebenwirkung wird häufig in akute und späte radiogene Nebenwirkungen unterteilt. Hierbei treten akute Stigmata innerhalb 1 bis 2 Wochen auf [100], wohingegen Spätnebenwirkungen sich erst nach Monaten bis Jahren manifestieren können [6].

2.4.1 Akute Toxizitäten

Die akute Toxizität der Strahlentherapie betrifft vor allem Gewebe- und Stammzellen mit rascher Proliferationsfrequenz wie zum Beispiel Epithelzellen [100]. Die dort gesetzten DNA-Schäden können den Zelltod über verschiedene Mechanismen begünstigen [100].

Gängige akute radiogene Nebenwirkungen nach der Radiatio wurden fachärztlich erfasst. Diese umfassen unter anderem die Krankheitsbilder Riodermatitis, Pneumonitis, Fatigue oder kardiotoxische Strahlenschäden [100]. Kardiotoxische Strahlenschäden traten im Patientinnenkollektiv nicht auf.

Insgesamt traten im Nachgang der Bestrahlung keine akuten Grad IV-Toxizitäten auf. 10 Patientinnen wiesen Grad III-Toxizitäten auf. Die häufigsten Akuttoxizitäten ließen sich Grad I zuordnen und betrafen die Haut.

2.4.2 Radiogene Spätnebenwirkungen und kosmetisches Ergebnis

Radiogene Spätnebenwirkungen wurden fachärztlich oder durch Befragung oder Patientinnen mithilfe eines modifizierten LENT-SOMA-Fragebogens für Spättoxizitäten im ehemaligen Bestrahlungsfeld der Brust erhoben (siehe Anhang).

Die mittels Fragenkataloges erhobenen Daten umfassten die Kriterien:

- Ödem
- Schmerzen
- Lymphödem am Arm,
- Ulcus/Nekrose
- Fibrose.

Diese wurden in 102 Fällen (97,14%) fachärztlich nach vier Graden eingeschätzt und im Verlauf durch zusätzliche Nachsorgen objektiv oder Befragungen nach Patientinneneinschätzung subjektiv aktualisiert.

Zusätzlich wurde in diesem Zusammenhang in 44 Fällen (41,9%) auch die subjektive Bewertung des kosmetischen Therapieergebnisses auf einer Skala von 1-10 erhoben. Den Punktzahlen wurden im Vorhinein folgende Prädikate zugeordnet: 1-2 „schlecht“, 3-4 „mäßig“, 5-6 „durchschnittlich“, 7-8 „gut“ und 9-10 „sehr gut“. Die Ergebnisse des kosmetischen Endpunktes werden in Abschnitt 3.3.1. besprochen.

2.5 Tumorcharakteristika zu Studienbeginn

2.5.1 T-Stadium (Tumorgroße)

Das T-Stadium eines Mammakarzinoms kann durch die Bestimmung der Tumorausdehnung und -größe, unter Einbeziehung der klinischer Untersuchung, bildgebender Verfahren (wie Mammographie, Ultraschall und Magnetresonanztomographie) sowie der histopathologischer Befundung, determiniert werden.

Das sogenannte T- Stadium wird anhand des Tumorfokus mit dem größten Durchmesser bestimmt, wobei die kleineren zugehörigen Satellitenherde keine Berücksichtigung finden [56]. Zur Evaluation des TNM-Stadiums wurde folglich die Tumorkläsion im höchsten UICC-Stadium erhoben. Das häufigste und gleichzeitig auch das mediane T-Stadium war 2.

Gemäß den Einschlusskriterien lagen bei Studienbeginn keine Fernmetastasen vor. Insgesamt betrug die Anzahl der beobachteten T-Stadien im Studienkollektiv 103 (98%) (siehe Abbildung 4). In 2 Fällen (2%) konnte kein T-Stadium angegeben werden.

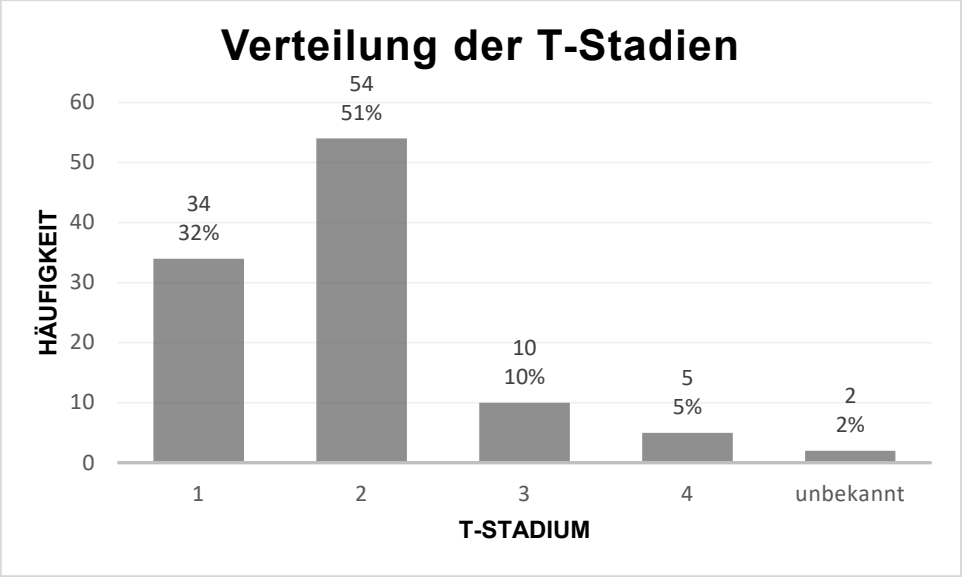


Abb. 4: Verteilung der T-Stadien im Studienkollektiv (N=105)

2.5.2 Tumorlokalisationen

Zur Beschreibung der Tumorlokalisation diente die Angabe der Seite, auf welchem sich das Mammakarzinom und etwaige Satellitenherde manifestierten.

Hierbei waren 53 (50%) Karzinome auf die rechte Mamma und 28 (27%) auf die linke Mamma beschränkt. Bei gleichzeitigem Auftreten von einem rechts- und linksseitigen Karzinomherd liegt per Definition ein bilaterales Mammakarzinom vor. Dieses lag in 24 Fällen (23%) vor. Eine Übersicht der Lokalisation wird in Abbildung 5 gezeigt.

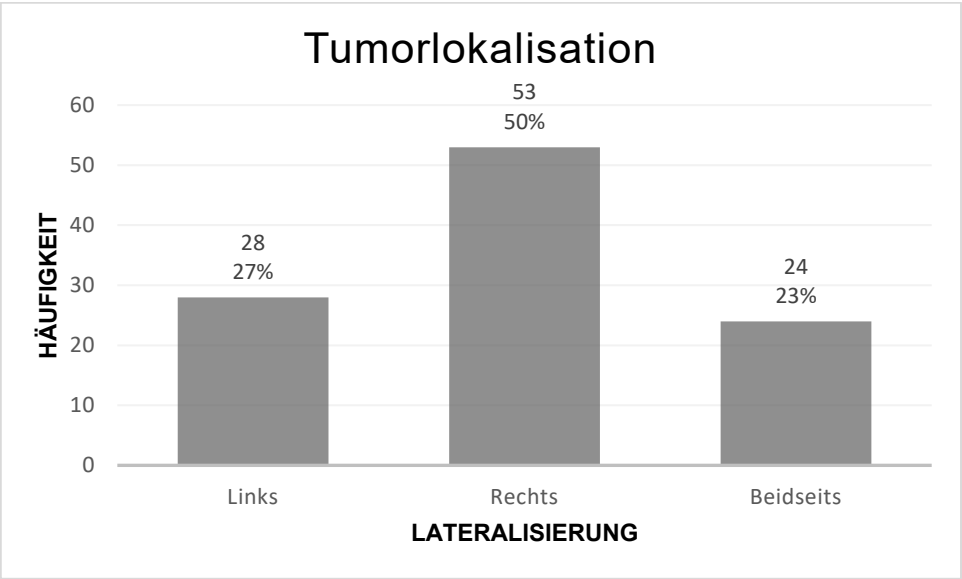


Abb. 5: Tumorlokalisationen nach Lateralisierung (N=105)

Zur Beschreibung der Verteilung der Tumorherde nach Anzahl der befallenen Brüste wurden alle Probandinnen in 3 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde aus Probandinnen mit einer multifokalen ipsilateralen Mammakarzinomausprägung gebildet. Eine weitere Gruppe wurde für Patientinnen mit einer multizentrischen ipsilateralen Tumordiagnose definiert. Darüber hinaus wurden Probandinnen mit einem bilateralen synchronen Mammakarzinom zu einer dritten Gruppe zusammengefasst.

Insgesamt war die Tumorausbreitung in 81 Fällen (77%) auf eine Brust (unilateral) und in 24 Fällen (23%) auf beide Brüste beschränkt (synchron bilateral).

Subtyp	Häufigkeit	Anteil [%]
MC	35	33,33
MF	46	43,81
SBBC	24	22,86
gesamt	105	100

Tabelle 1: Verteilung der Brustkrebs-Subtypen im Studienkollektiv (N=105)

2.5.3 Anzahl der Tumorfoci

Da nur synchrone Brustkrebsfälle untersucht worden sind, liegen bei Studienbeginn mindestens 2 Herde pro Patientin vor.

Die Zahl der Tumorherde pro Patientin konnte in 16 Fällen (15%) nur unvollständig oder gar nicht nachvollzogen werden. 16 Patientinnen mit unklarer Anzahl der Tumorfoci wurden bei den in diesem Abschnitt gezeigten Berechnungen nicht berücksichtigt. Nur wenn die Anzahl der Tumorherde pro Patientin als gesichert dokumentiert wurde, wurde diese Patientin mit ihren separaten Tumorfoci gezählt.

Die mittlere Anzahl der Mammakarzinom-Foci belief sich auf 2,36 Läsionen pro Patientin (Standardabweichung $\pm 1,102$). In diesem Zusammenhang war die häufigste beobachtete Anzahl an Malignomen pro Patientin 2. Eine Patientin wurde mit einem multizentrischen Mammakarzinom mit 9 synchronen, ipsilateralen, invasiven Tumorherden diagnostiziert. Die Spannweite aller erfassten Tumorherde lag zwischen 2 und 9 Herden pro Patientin.

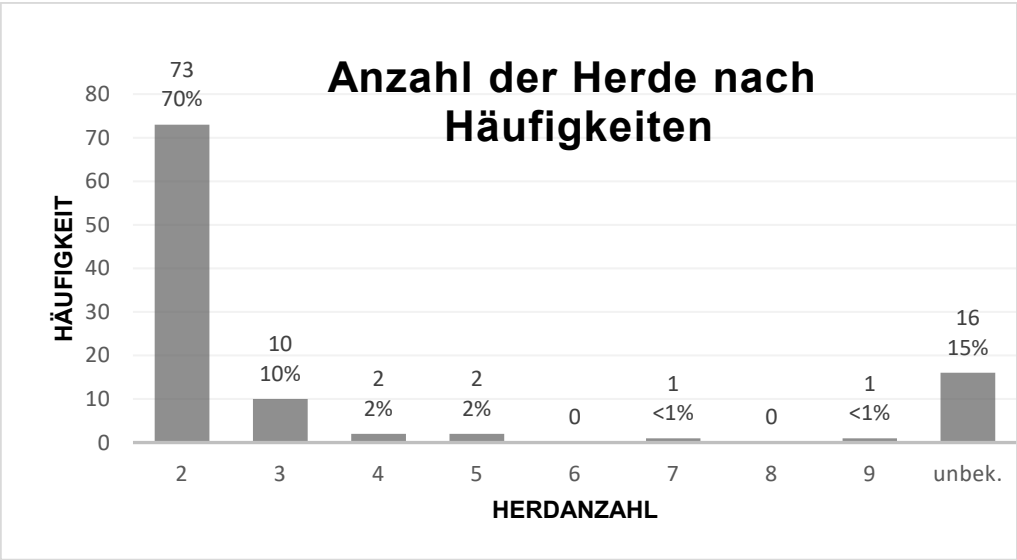


Abb. 6: Anzahl der invasiven synchronen Tumorfoci nach Häufigkeit pro Patientin (N=105)

In der MC Karzinomgruppe lag die durchschnittliche Anzahl der Tumorherde bei 3,06 (Standardabweichung $\pm 1,84$). In der multifokalen Karzinomkohorte wurden durchschnittlich 2,19 Herde dokumentiert (Standardabweichung $\pm 0,55$). Bei Probandinnen mit SBBC lagen im Durchschnitt 2,04 Läsionen vor (Standardabweichung $\pm 0,20$).

Subtyp	Anzahl Foci	mittlere Anzahl Foci mit Standardabweichung	Pat. mit unbek. Anzahl Foci	Anteil Pat. mit unbek. Anzahl Foci [%]
MC	67	3,05 ($\pm 1,84$)	13	37,14
MF	94	2,19 ($\pm 0,55$)	3	6,52
SBBC	49	2,04 ($\pm 0,20$)	0	0
gesamt	210	2,36 ($\pm 1,1$)	16	15,24

Tabelle 2: Anzahl der Brustkrebsherde nach Subgruppen:
Anzahl Foci: Anzahl der Tumorfoci ohne Patientinnen mit unbekannter oder unvollständig dokumentierter Focusanzahl
mittlere Anzahl Foci: durchschnittliche Anzahl der Foci ohne Patientinnen mit unbekannter oder unvollständig dokumentierter Anzahl an Foci
Pat. mit unbek. Anzahl Foci: Anzahl an Patientinnen mit einer unbekannten oder unvollständigen dokumentierten Anzahl an Foci
Anteil Pat. mit unbek. Anzahl Foci: Anteil der Patientinnen in Prozent (gerundet auf 2 Nachkommastellen), bei denen die Anzahl der Foci unbekannt oder unvollständig dokumentiert ist, bezogen auf die jeweilige Subgruppe

2.5.4 Nodalstatus

Der Nodalstatus der Axilla wurde auf Grundlage der pathohistologischen Auswertung des resezierten Gewebes oder des klinischen Befunds festgestellt. 34 Patientinnen (32,38%) wiesen keine Nodalpositivität auf.

Bei 70 Frauen (66,67%) lagen Lymphknotenmetastasen in der Axilla vor. Alle 70 Patientinnen mit Axillametastasen wurden in die Gruppen N1, N2, N3, N+ und nicht zuweisbar unterteilt. Hiervon waren 39 (37,14%) in einer N1-Situation und 15 (14,29%) dem Stadium N2 zuzuordnen. In 5 Fällen (4,76%) entsprach die Axillametastasierung dem Stadium N3. In 11 Fällen (10,48%) war der Wächterlymphknotenstatus positiv, konnte aber keinem Ausprägungsgrad zugeordnet werden. In diesen Fällen wurde der Nodalstatus als klinisch positiv (N+) angegeben. Eine Patientin mit Lymphknotenmetastasen konnte keinem N-Stadium zugeordnet werden. Das häufigste Stadium war N1.

2.5.5 Fernmetastasierung und Lokalrezidiv

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, also mit dem Beginn des Beobachtungszeitraums, lag bei keiner Patientin eine Fernmetastasierung vor. Dies kann der Tumorformel entnommen werden (M0). Außerdem waren die Patientinnen in Ihrer Vergangenheit noch nie mit Brustkrebs diagnostiziert oder therapiert worden, weshalb auch kein Lokalrezidiv vorliegen konnte.

Die Fern- und Lokalrezidive während des Beobachtungszeitraumes werden in Abschnitt 2.7 besprochen.

2.5.6 UICC Stadium

Die Festlegung des UICC-Stadiums soll laut Leitlinie auf Grundlage der Tumorerläsion mit dem höchsten T-Stadium erfolgen. Allen Patientinnen wurde bei Studienbeginn ein individuelles UICC-Stadium zugeordnet. Da bei Studienbeginn keine Patientin Fernmetastasen aufwies, konnte das UICC-Stadium IV nicht diagnostiziert werden.

Als häufigstes UICC-Stadium ließ sich IIA feststellen. Insgesamt waren im Kollektiv sämtliche Stadien bis auf IB und IV vertreten.

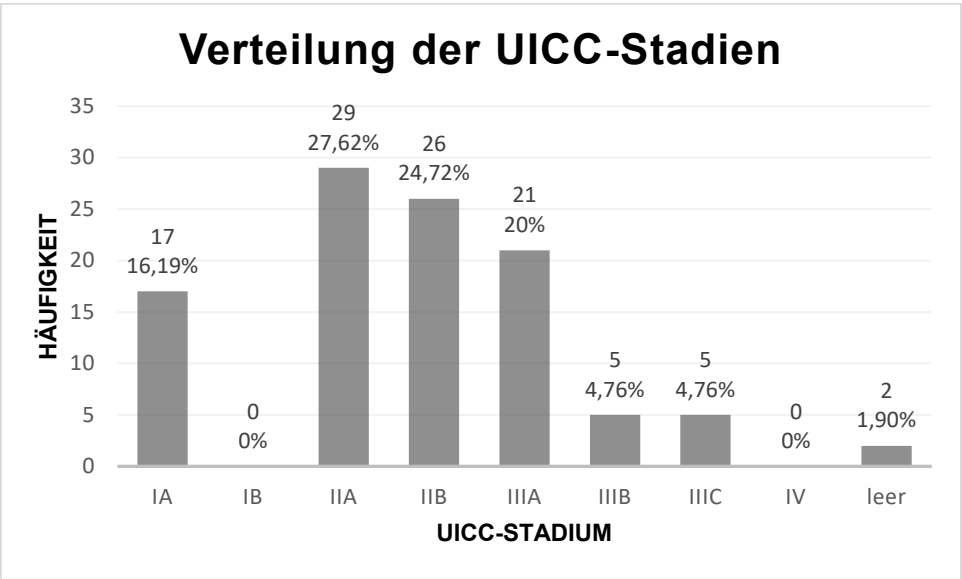


Abb. 7: Verteilung der UICC-Stadien im Studienkollektiv (N=105)
leer= nicht erhebbar

2.5.7 Intertumorale Heterogenität auf Grundlage des molekularen Phänotyps

Der molekulare Phänotyp der Tumorherde wurde auf Grundlage der internationalen Expertenkonsensusempfehlungen 2011 erhoben und durch den Hormon- und Her2neu-Rezeptorstatus sowie den Proliferationsmarker Ki-67 und das *Grading* definiert [6, 57, 101, 102]. Da ein Zusammenhang zwischen dem *Grading* und dem molekularen Phänotyp angenommen wird [61], wurde, sofern kein Ki-67 ermittelt werden konnte, der molekulare Phänotyp in Anlehnung an Thakur et al. mithilfe des *Gratings* determiniert [102]. Anschließend konnte der molekulare Phänotyp den Gruppen Luminal A, Luminal B, *Her2neu-enriched*, *Triple positive* und *Triple negative* zugeordnet werden.

Molekularer Subtyp	ER	PR	Her2neu	Ki-67	Grading
LUM A	pos	pos	neg	<14%	I und II
LUM B	pos	pos/neg	pos	> oder < 14%	II und III
LUM B	pos	neg	neg	>14%	II und III
Triple negativ	neg	neg	neg	>14%	III
Triple positiv	pos	pos	pos	> oder < 14%	II
HER2-enriched	neg	neg	pos	> oder < 14%	II und III

Tabelle 3: Molekularer Phänotyp. Modifizierte Fassung in Anlehnung an die Expertenkonsensusempfehlung 2011 [6, 57, 101, 102].
 pos: positiv, neg: negativ, LUM A: Luminal A, LUM B: Luminal B, HER2-enriched: HER2neu-enriched

Insgesamt konnten 212 Biopsate von 105 Patientinnen ausgewertet werden. In 21 Patientinnenfällen wurden nicht alle Herde biopsiert. Die Anzahl aller gesichert vorhandenen invasiven Läsionen pro Patientin wurde bereits in 2.5.3 besprochen. Das häufigste Tumorprofil stellte Luminal A dar. Luminal B wurde am zweithäufigsten diagnostiziert. *Triple positive* Tumoren bildeten den dritthäufigsten tumorbiologischen Subtyp. Dreifach negative, *Her2neu-enriched* sowie Tumore unklarer Klassifikation wurden jeweils 14 mal diagnostiziert und waren somit am seltensten vertreten.

Bei Tumoren unklarer Klassifikation konnten die Biopsate weder Luminal A, B, *Her2neu-enriched*, *Triple positive* oder *Triple negative* zugeordnet werden (siehe Abbildung 8).

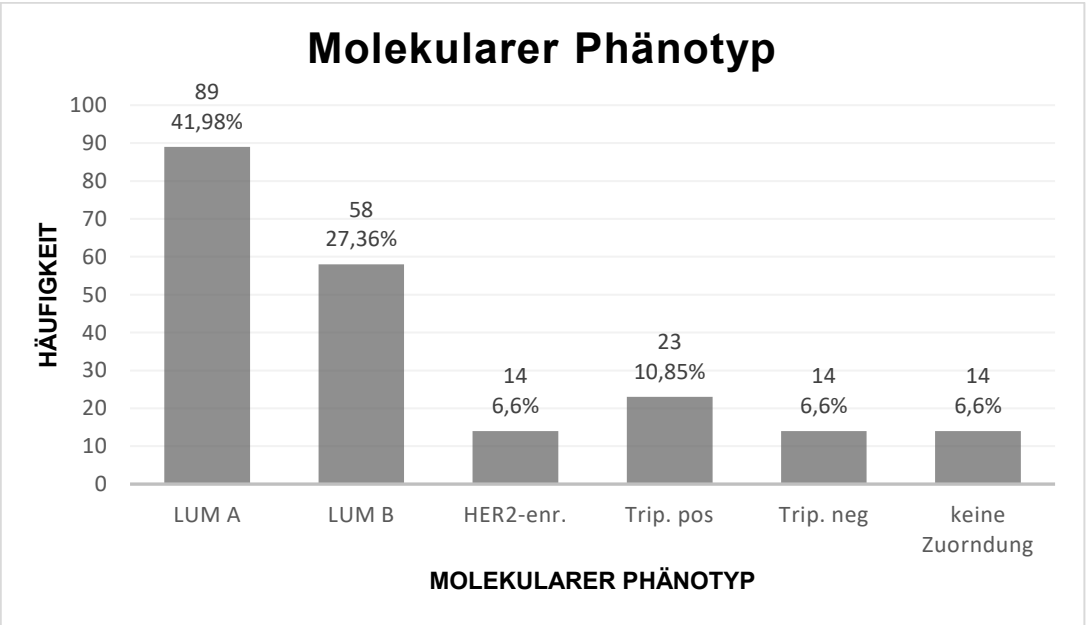


Abb. 8: Molekularer Phänotyp (N=212) der gewonnen Biopsate (N=210)
 LUM A: Luminal A
 LUM B: Luminal B
 Her2-enr.: Her2neu-enriched
 Trip. pos: Triple positiv

Trip. neg: Triple negativ
Keine Zuordnung: Keinem der o.g. molekularen Phänotypen zuzuordnen.

Zur Feststellung der Konkordanz oder Diskordanz des molekularen Phänotyps wurden alle Herde des MMBC pro Patientin verglichen und die Patientinnen in die Gruppen konkordant, diskordant oder unbekannt eingeteilt. Diese Methode wird im Folgenden molekulare Konkordanzanalyse genannt.

Intertumorale Heterogenität wurde als Diskrepanz mindestens zweier Herde in ihrem molekularen Rezeptorstatus definiert. Sofern allerdings eine molekulare Konkordanz der Tumorherde angenommen wird, ist es notwendig, diese in sämtlichen Biopsaten nachzuweisen. Falls das nicht möglich war, konnte die molekulare Konkordanzanalyse in diesen Patientinnenfälle nicht erfolgen.

Zur Erläuterung der molekularen Konkordanzanalyse soll Tabelle 4 mit fiktiven Probandinnen zur Veranschaulichung dienen.

Beispiel	Herd 1	Herd 2	Herd 3	Ergebnis
Probandin 1	LUM A	LUM A	LUM A	konkordant
Probandin 2	LUM A	LUM B	X	diskordant
Probandin 3	LUM A	LUM A	X	Konkordanzanalyse nicht möglich
Probandin 4	LUM A	LUM B	LUM A	diskordant

Tabelle 4: Beispielhafte Veranschaulichung der Ergebnisse der molekularen Konkordanzanalyse anhand Beispiel-Probandinnen.
LUM A= Luminal A, LUM B= Luminal B, X= unbekannter Phänotyp

Von der Gesamtpopulation von 105 Patientinnen konnte eine Konkordanzanalyse bei 23 Patientinnen nicht durchgeführt werden. Bei der Mehrheit von 82 Patientinnen war die Einteilung in Patientinnen mit molekular konkordantem MMBC und molekular diskordantem MMBC möglich. Eine intertumorale Heterogenität des molekularen Phänotyps fand sich in 18 Patientinnen mit MMBC.

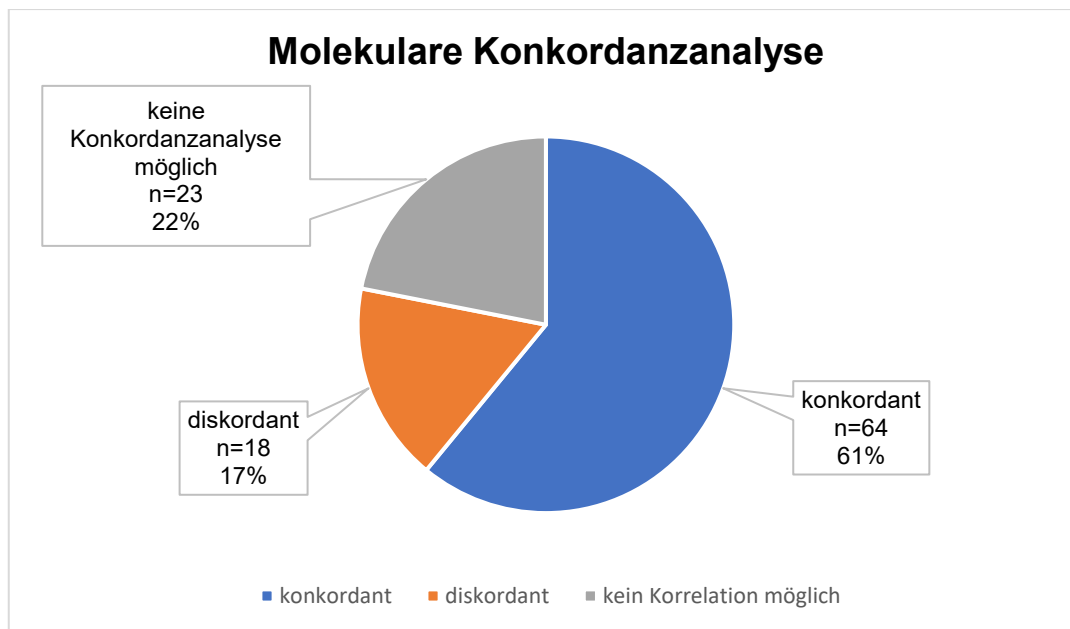


Abb. 9: Molekulare Konkordanzanalyse der Studienpopulation (N=105)

2.6 Therapieverfahren

2.6.1 Operationsverfahren

Von 105 Patientinnen wurden 104 Patientinnen operiert. Eine Patientin der SBBC-Gruppe entschied sich aus Altersgründen gegen eine Operation. Das häufigste Operationsverfahren stellte die brusterhaltende Operation in 53 Fällen dar. In 51 Fällen wurde mittels Mastektomie operiert.

Folgeoperationen wie Korrekturen von (post-)operativen Komplikationen oder notwendige Nachresektionen wurden nicht ausgewertet.

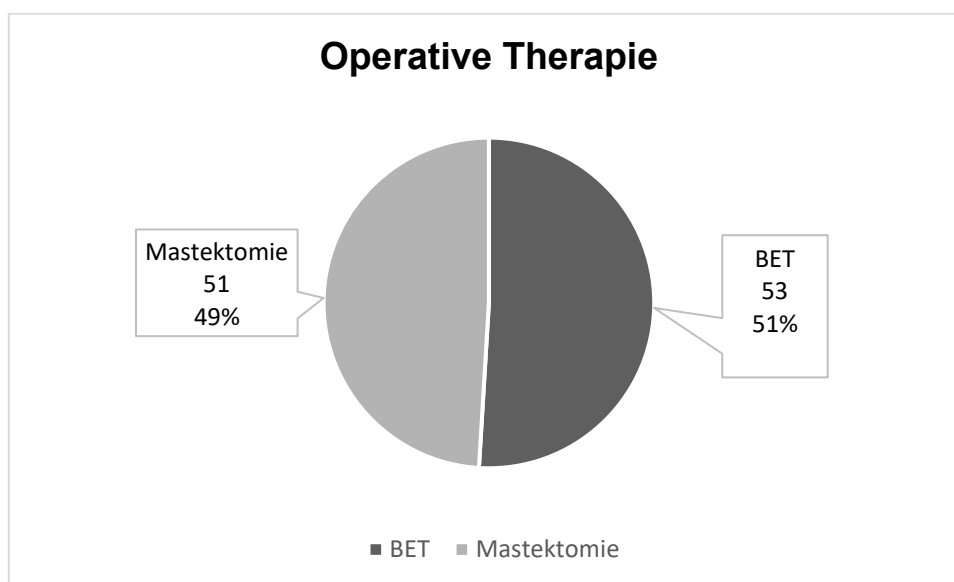


Abb. 10: Wahl der Operationsverfahren im Studienkollektiv (N=104), BET: Brusterhaltende Therapie

2.6.2 Adjuvante und neoadjuvante Strahlentherapie

Das Patientinnenkollektiv bestand ausschließlich aus Patientinnen, die in der strahlentherapeutischen Ambulanz eine Strahlentherapie erhielten.

96 Patientinnen (91,43%) aller 105 eingeschlossenen Patientinnen wurden adjuvant nach Ihrer Operation bestrahlt. 9 Patientinnen (8,57%) wurden neoadjuvant radiotherapiert. Die Patientin, die sich aus Altergründen gegen eine Operation entschied, wurde der adjuvanten Bestrahlungsgruppe zugeordnet.

Die Spannweite aller applizierten kumulativen perkutanen Bestrahlungsdosen umfasste 40,5 Gy bis 70,2 Gy. Am häufigsten wurden bei insgesamt 95 Patientinnen Schemata mit 50,4 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy pro Sitzung verabreicht.

Am zweithäufigsten wurde in 7 Fällen Schema mit 40,5 Gy mit einer Einzeldosis von 2,7 Gy gewählt.

In 3 Fällen kamen andere modifizierte Schemata der Ganzbrustbestrahlung zur Anwendung.

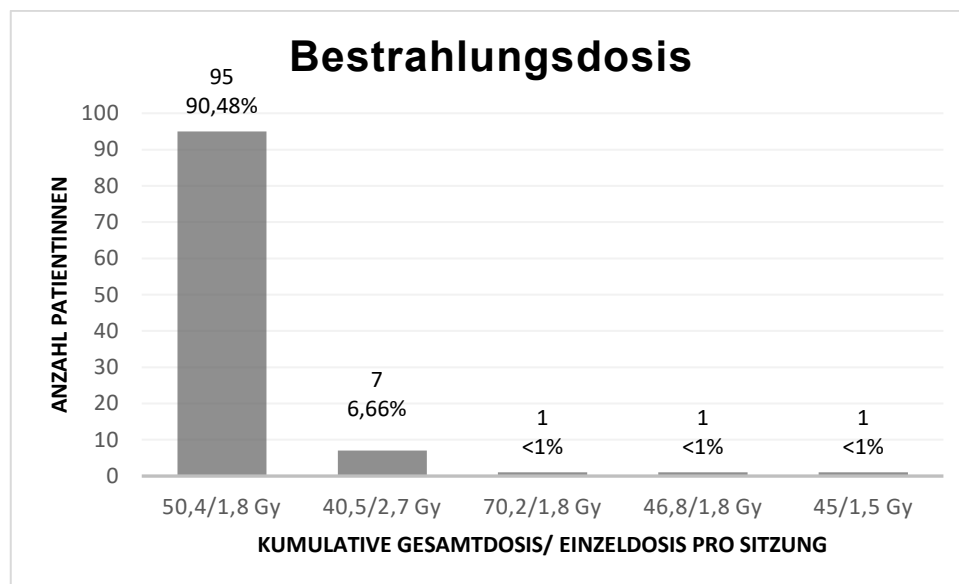


Abb. 11: Bestrahlungspläne mit verwendeter Dosierung und Fraktionierung (N=105)

Eine Boostbestrahlung wurde in 37 Fällen (35,24%) angewendet. 33 (31,43%) erhielten einen Boost von 16 Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy. Die zweithäufigste Boostbestrahlung wurde in 4 Fällen (3,81%) mit einem Boost von 10 Gy mit einer Einzeldosierung von 2 Gy kalkuliert. In einem Fall konnte nicht evaluiert werden, ob eine Strahlentherapie mit Boost zum Therapiekonzept gehört hat.

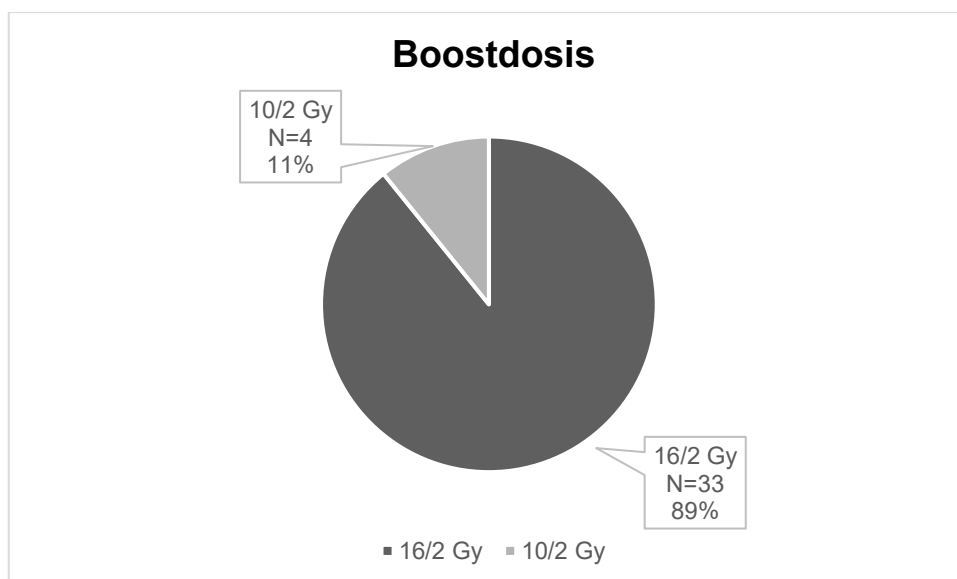


Abb. 12: Boostbestrahlung mit verwendeten Dosen und Fraktionierungen (N=37)

Gleichzeitig wurden bei 46 durchgeführten Therapieregimen (43,81%) zusätzlich die Lymphabflusswege links oder rechts bestrahlt. Diese umfassten unter anderem die infraklavikulären, supraklavikulären und parasternalen Lymphbahnen. In 3 Fällen (2,86%) wurden die Lymphabflusswege beidseits bestrahlt. Alle diese Patientinnen gehörten der Subgruppe Brustkrebs mit dem Merkmal SBBC an.

Eine intraoperative Bestrahlung in Form einer IOERT wurde in 7 Fällen (6,67%) durchgeführt.

2.6.3 Chemotherapieregimes

2.6.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie

31 Patientinnen (29,52%) erhielten eine primäre Chemotherapie im Sinne einer neoadjuvanten Chemotherapie. Diese wurde am häufigsten mit einer Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen durchgeführt.

Eine Übersicht aller applizierten Substanzen und deren relative Häufigkeiten findet sich in Tabelle 5.

Substanzen	Anzahl	Häufigkeit [%]
Anthrazyklin + Taxan	21	67,74
Anthrazyklin + Taxan + HER2-Blockade	6	19,35
Anthrathrazyklin + Taxan + Platinderivat	2	6,45
Anthrathrazyklin + Taxan + Platinderivat + duale Blockade	1	3,23
unbekannte Substanz	1	3,23
gesamt	31	100

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung neoadjuvanter Chemotherapieregimes (N=31)

In 6 Fällen (5,71%) wurde eine pathologische Komplettremission gemäß yTNM-Klassifikation festgestellt. Eine pathologische Komplettremission (pCR) wurde definiert als Fehlen von invasiven Tumorkomponenten nach Beendigung und Evaluation der neoadjuvanter Chemotherapie. Bei 23 Patientinnen (21,9%) schritt die Erkrankung trotz neoadjuvanter Chemotherapie fort (non-PCR). In 2 Fällen (1,9%) blieb der Therapieerfolg unklar.

Remissionsstatus	Häufigkeit	Anteil [%]
pCR	6	19,35
non-pCR	23	74,19
unbekannter Remissionstsatus	2	6,451
gesamt	31	100

Tabelle 6: pathologisches Ansprechen nach Applikation neoadjuvanter Chemotherapie

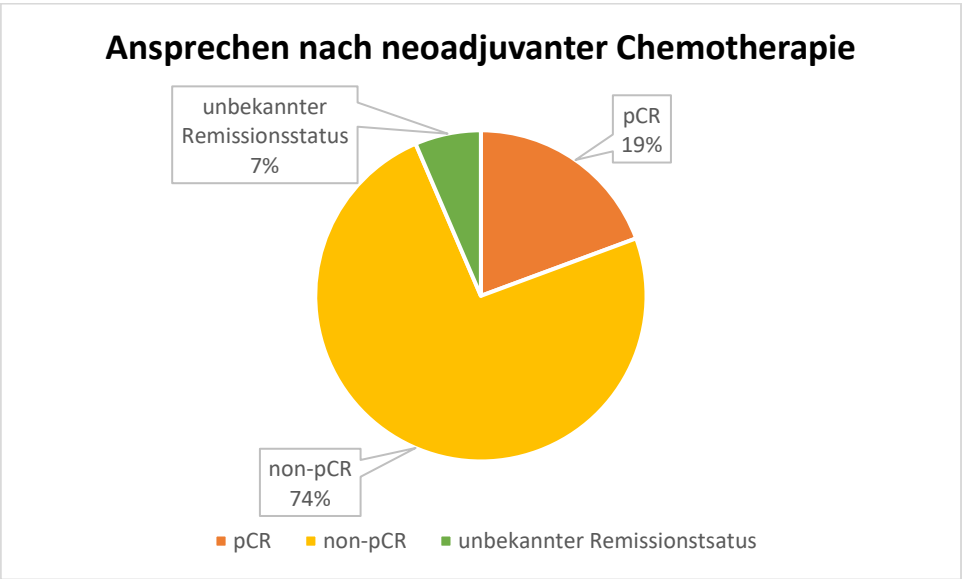


Abb. 13: pathologisches Ansprechen nach Applikation neoadjuvanter Chemotherapie

2.6.3.2 Adjuvante Chemotherapie und Hormontherapie

Eine adjuvante Chemotherapie und/oder endokrine Therapie wurde in 86 Fällen (81,91%) appliziert.

2.7. Local relapse (LR) und distant relapse (DR)

Ein Rückfall in der gleichen Brust wurde als Lokalrezidiv definiert. Sofern eine Patientin gemäß TNM-Klassifikation Metastasen entwickelte, wurden diese als Fernmetastasen protokolliert. Insgesamt erlitten 19 Patientinnen ein Lokal- oder Fernrezidiv. Hierunter hatten 6 Patientinnen ein Lokalrezidiv (*local relapse*) (5,71%) und 13 Fernmetastasen (*distant relapse*) (12,38%).

Rezidivtyp	Subtyp	Patientinnen mit Rezidiv
Lokalrezidive	MC	1
	MF	4
	SBBC	1
Fernrezidive	MC	4
	MF	7
	SBBC	2
Summe		19
Anteil Rezidive [%]		18,1

Tabelle 7: Auflistung Rezidivlast im Beobachtungszeitraum.
Anteil Rezidive [%]: Anzahl der Patientinnen mit Rezidiv im Verhältnis zum gesamten Studienkollektiv (N = 105).

Der häufigste primäre Ort der Fernmetastasierung war mit 4 Fällen ossär. Am zweithäufigsten war der primäre Metastasenlocus in 3 Fällen hepatisch. In 6 Fällen war das Mammakarzinom bereits multipel fernmetastasiert.

Bei 2 Patientinnen mit Lokalrezidiven traten im Abstand von 7 und 12 Monaten zusätzlich Fernmetastasen auf. Alle übrigen Patientinnen entwickelten kein zweites Rezidiv bis zum Zensusdatum.

Ort der Fernmetastasierung	Häufigkeit	[%]
ossär	4	31
hepatisch	3	23
primär multipel	6	46
Summe	13	100

Tabelle 8: Fernmetastasierung (N = 13) nach Ort und absoluter Häufigkeit im Studienkollektiv (N=105)

2.8 Überlebensstatus und Todesursachen

26 Patientinnen (24,76%) verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Der früheste Todesfall trat 3 Monate nach Studienbeginn ein und war mit dem Tumorleiden assoziiert. Der späteste Todesfall ereignete sich 143 Monate nach Studienbeginn und war natürlicher Ursache.

Von allen 26 verstorbenen Patienten, verschieden 12 an ihrem Tumorleiden (11,43%). 14 (13,34%) erlitten einen natürlichen Tod.

2.9 Onkologische Prognoseparameter

2.9.1 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben oder *disease free survival* (DFS), wurde in dieser Studie als die Zeitspanne nach Erstdiagnose, in der kein onkologisches Rezidiv oder Tod auftritt, definiert. Andere rezente Brustkrebs-Studien wählten eine vergleichbare Definition des DFS zur Beschreibung des onkologischen Outcomes [99, 103-105].

Anschließend konnte das DFS als 5- und 10-Jahres-DFS angegeben werden. Auf Grundlage des DFS konnte die lokale Kontrolle bzw. das brustkrebsspezifische Überleben abgeleitet werden.

2.9.2 Brustkrebsspezifisches Überleben

Das brustkrebsspezifische Überleben oder *breast cancer specific survival* (BCSS) ist die Zeitspanne, in der eine Person nach der Diagnose noch am Leben ist, ohne dass sie an einer brustkrebsassoziierten Todesursache gestorben ist. Dargestellt wurde das BCSS als Zeitspanne zwischen Erstdiagnose bis zum Tod durch Brustkrebs.

2.9.3 Overall survival

Das Gesamtüberleben oder *overall survival* (OS) beschreibt die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Tod durch jede Ursache. In dieser Studie wurde das OS ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose von MMBC bis zum Zensusdatum (11.12.2023) definiert.

2.9.4 Nachbeobachtungszeitraum

Das Studienende wurde durch das Zensusdatum am 11.12.2023 festgelegt. Der Nachbeobachtungszeitraum wird definiert als die Zeitspanne zwischen dem Datum der gesicherten Erstdiagnose und dem Todesdatum, dem Datum des letzten *Follow-ups* oder dem Zensusdatum, abhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat.

2.10 Statistische Methoden

2.10.1 Datenerhebung

2.10.1.1 Modifizierte LENT-SOMA-Kriterien für die Brust

Die Daten wurden im Rahmen der strahlentherapeutischen Langzeitnachsorge durch subjektive Patientinneneinschätzungen sowie auch in einigen Fällen durch eine Fachärztin oder einen Facharzt erhoben. Die Fragen wurden auf Grundlage des Fragebogens der LENT-SOMA-Kriterien für die Brust erhoben [95, 106] (siehe Anhang). Sofern Spättoxizitäten über oder gleich Grad III auftraten, wurden diese dokumentiert.

Schmerz

Grad 0= keine Schmerzen

Grad 1= minimales Missempfinden, Pruritus, Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika wie Diclofenac oder Aspirin

Grad 2= intermittierend, tolerabel, regelhafte Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika

Grad 3= intensiv, persistierend, Therapie mit Opioiden

Grad 4= therapierefraktär, Therapie chirurgisch

Ödem der Brust

Grad 0= kein Ödem

Grad 1= asymptomatisches Ödem

Grad 2= symptomatisches Ödem

Grad 3= ausgeprägtes Ödem, welches nur chirurgisch therapiert werden kann

Lymphödem des Arms

Grad 0= kein Lymphödem

Grad 1= Armumfang 2-4 cm größer als kontralateraler Arm, keine Therapie notwendig

Grad 2= Armumfang 4-6 cm größer als kontralateraler Arm, Therapie mit elastischer Binde, Hochlagerung des Arms

Grad 3= Armumfang über 6 cm größer als kontralateraler Arm, Therapie mit Kompressions-Binde und Physiotherapie

Grad 4= Ödem, wodurch eine Dysfunktion des Arms entsteht, chirurgische Therapie notwendig

Ulcus/Nekrose der Brust

Grad 0= kein Ulcus, keine Nekrose

Grad 1= epidermales Ulcus/Nekrose

Grad 2= dermales Ulcus/Nekrose, konservative Therapie

Grad 3= subkutanes Ulcus/Nekrose, chirurgische Debridement-Therapie

Grad 4= freiliegender Knochen, Therapie mit Mastektomie

Fibrose der Brust

Grad 0= keine Fibrose

Grad 1= kaum tastbar, leicht verdichtet

Grad 2= tastbar, deutlich verdichtet

Grad 3= stark verdichtet, Retraktion und Fixation

Teleangiektasien der Brust (nicht erhoben)

Grad 0= keine

Grad 1= kleiner als 1 cm²

Grad 2= 1-4 cm²

Grad 3= über 4 cm²

Pigmentierung (nicht erhoben)

Grad 0= keine

Grad 1= transitorisch, leicht

Grad 2= permanent, deutlich

2.10.1.2 Charlson Komorbiditätsindex

(siehe Abschnitt 2.3.1)

2.10.1.3 Molekularer Phänotyp und Konkordanzanalyse

(siehe Abschnitt 2.5.7)

2.10.1.4 Bewertung des kosmetischen Ergebnisses

Die subjektive, optische Bewertung des kosmetischen Ergebnisses wurde durch die befragten Patientinnen auf Grundlage des Bewertungsmaßstabes der Düsseldorfer Kohorte von 2017 erhoben [95]. Die Patientinnen wurden gebeten, das kosmetische Ergebnis auf eine Skala von 1 bis 10 zu bewerten. Der Bepunktung liegt eine Notenskala über 5 Notenwerte von „schlecht“ bis „sehr gut“ zu Grunde. Ein Ergebnis zwischen 5 und 10 Punkten galt als zufriedenstellend.

Punktränge	Benotung
9 bis 10	sehr gut
7 bis 8	gut
5 bis 6	moderat
3 bis 4	mäßig
1 bis 2	schlecht

Tabelle 9: Bewertungsskala Kosmesis in Anlehnung der Düsseldorfer Kohorte von 2017 [95]

2.10.2 Statistische Analysen

Die Daten wurden mit dem Programm R Version 4.4.1 (ucrt 2024-06-24) für Windows verarbeitet und analysiert. Zusammenhänge und Ergebnisse mit einem p-Wert <0,05 werden als signifikant gewertet. Alle Tests erfolgten zweiseitig.

Als Maß für die Effektstärke wurde Cramér’s V in ausgewählten Fällen berechnet.

Angewendet wurden:

- Pearson's Chi-Quadrat-Test
- Odds-Ratio mit Konfidenzintervall
- Fisher's Exact Test (im Folgenden als exakter Fisher-Test benannt)
- Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Log-Rank-Test
- Cramér’s V
- Likelihood-Ratio-Testung mit Chi-Quadrat-Test

2.11 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität geprüft. Von Seiten der Kommission bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Ein positives Votum mit dem Aktenzeichen 2021-1719 wurde erteilt.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 105 Probandinnen mit nichtmetastasierter gesicherter MMBC-Diagnose in die Auswertung eingeschlossen.

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 119 Monaten, also 9,9 Jahren.

3.1. Onkologisch

Zur Beschreibung der Prognose aus onkologischer Sicht wurden das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das brustkrebspezifische Überleben analysiert.

3.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Das OS als Maß für das allgemeine Überleben wurde definiert als die Überlebenszeit nach Diagnosestellung des MMBC bis zum Todesdatum.

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 87,07%. Im Vergleich hierzu lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 73,58%.

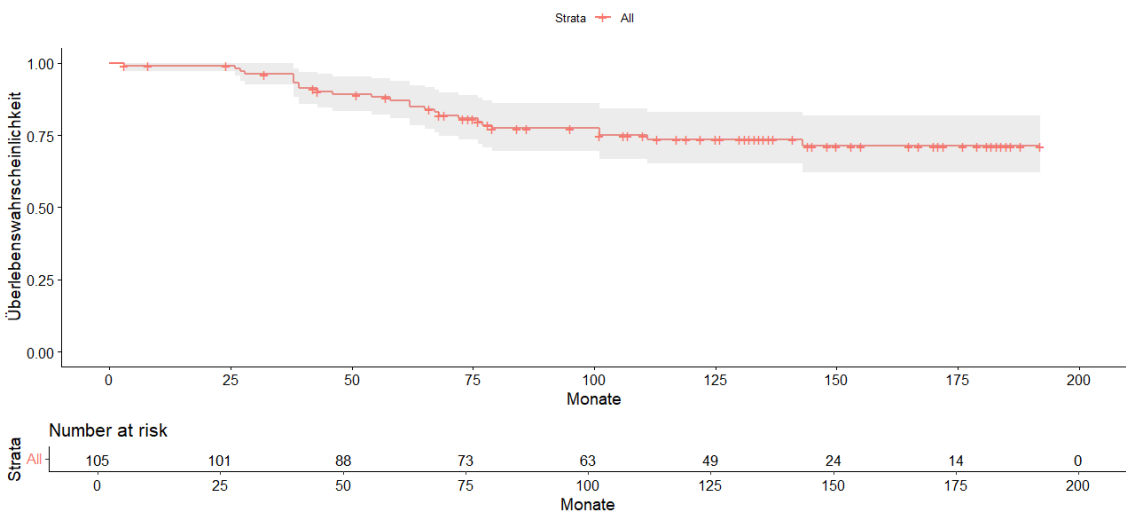


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studiengruppe (N=105)

Nach 5 Jahren lag in den Subgruppen MC und SBBC das Überleben bei ca. 91%. Hingegen überlebten nur 82,6% aller Patientinnen mit MF Brustkrebs nach 5 Jahren. Nach 10 Jahren zeigte sich das Überleben bei der Population mit MC Karzinom mit 68,9% am geringsten. Beim SBBC ergab sich, verglichen mit den anderen Subgruppen, das beste 10-Jahres-Überleben von 76,22%. Das initiale schlechte 5-Jahres-OS der MF Population zeigte sich nach 10 Jahren im Vergleich mit den anderen Gruppen ausgeglichen. Die Unterschiede hinsichtlich der OS in den einzelnen Subgruppen erwiesen sich in der Signifikanztestung mittels Log-Rank-Test als nicht signifikant (Log Rank $X^2(2) = 0.08159546$, p-Wert = 0.9600233). Eine Übersicht findet sich in Tabelle 10.

Subgruppen	5-Jahres-OS [%]	10-Jahres-OS [%]
MC	90,71	68,9
MF	82,61	75,28
SBBC	90,87	76,22
gesamt	87,07	73,58

Tabelle 10: OS der Brustkrebs-Subgruppen

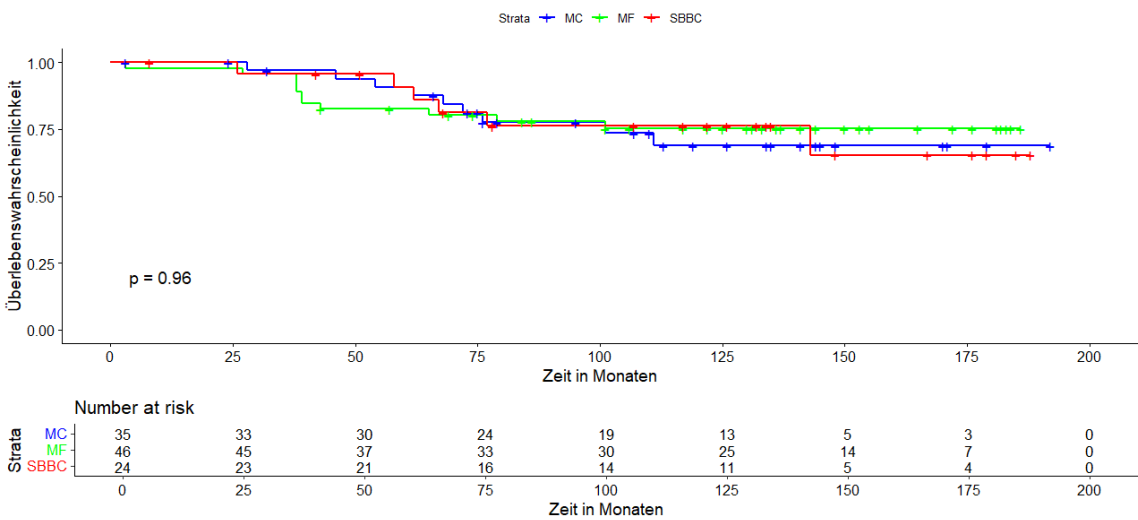


Abb. 15: OS in den Subgruppen mit Signifikanzanalyse mittels Log-Rank-Testung (N=105)

3.1.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das DFS konnte auf Grundlage des Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate in der Studienpopulation ermittelt werden.

Nach 5 Jahren ließ sich ein krankheitsfreies Überleben von 87.75% konstatieren. Hingegen lag das 10-Jahres-DFS bei 80,57%.

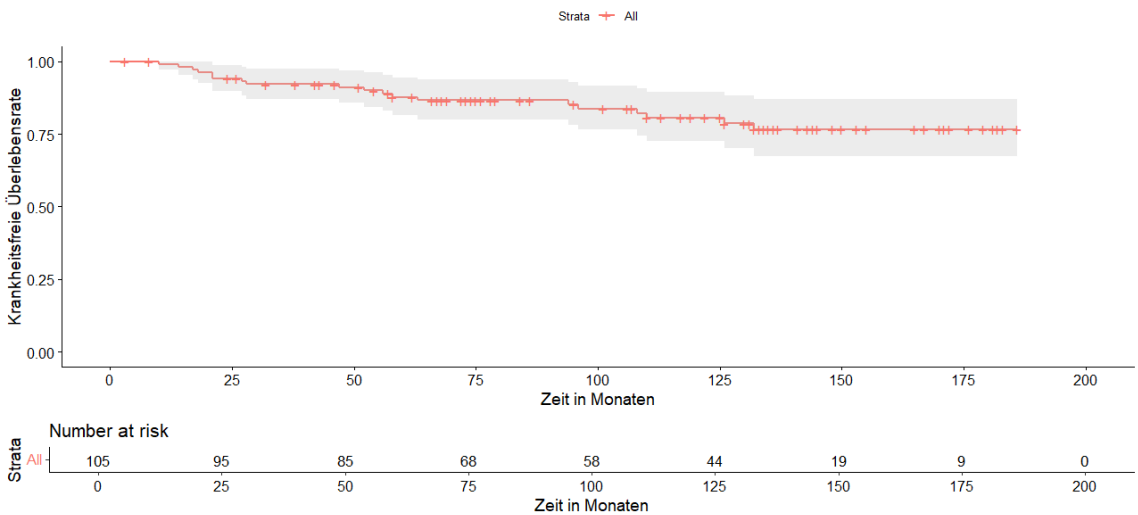


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve für das DFS in der Studiengruppe (N=105)

Die Population mit SBBC wiesen sowohl bezugnehmend auf das 5- und 10-Jahres-DFS die geringste Anzahl an Rückfällen auf. Patienten mit MF Mammakarzinom hatten das schlechteste 5-Jahres-DFS mit 82% sowie das geringste 10-Jahres-DFS mit 76%. Die Unterschiede im DFS in den einzelnen Subgruppen zeigten sich mittels Log-Rank-Test nicht statistisch signifikant. Log Rank $X^2(2) = 1,371718$, p-Wert=0.5036573)

Subgruppen	5-Jahres-DFS [%]	10-Jahres-DFS [%]
MC	86,89	82,06
MF	82,03	75,72
SBBC	100	87,69
gesamt	87,75	80,57

Tabelle 11: DFS-Ergebnisse der Subgruppen

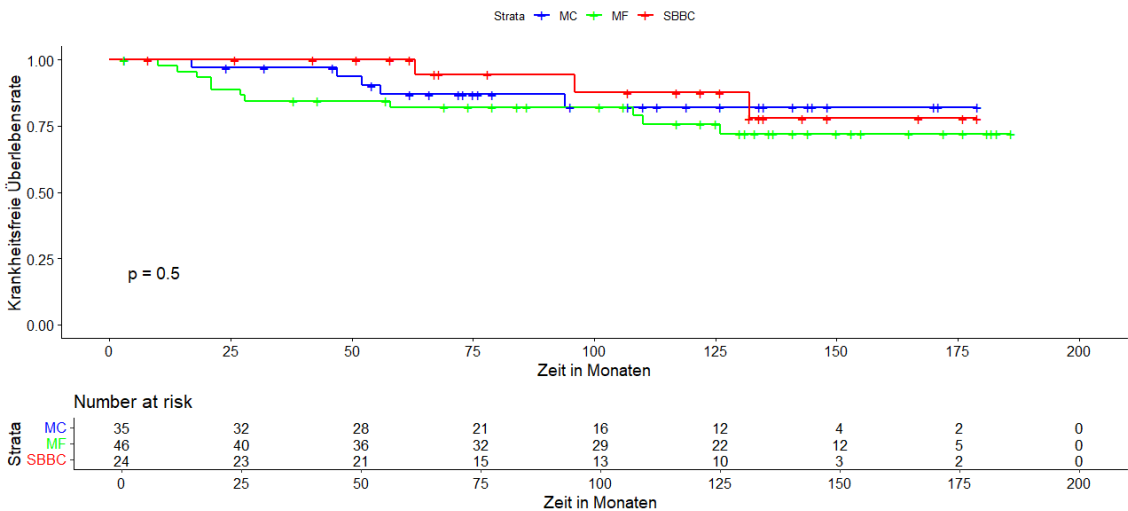


Abb. 17: DFS der 3 Subgruppen mit Signifikanzanalyse mittels Log-Rank-Testung (N=105)

3.1.3 Brustkrebspezifisches Überleben (BCSS)

Zur genaueren Einschätzung der Krankheitsprognose dient das BCSS. Hier werden, anders als beim OS, nur brustkrebsassoziierte Todesfälle gewertet.

Das 5-Jahres-BCSS belief sich auf 92,9%. Nach 10 Jahren lag das BCSS bei 86,68%. Da lediglich eine SBBC-Patientin nach über 5 Jahren einen brustkrebsassoziierten Tod erlitten hatte, belief sich das 10-Jahres-BCSS für die SBBC-Population auf 93,75%. Aus diesem Grund belief sich das 5-Jahres-BCSS auf 100%. In der statistischen Testung mittels Log Rank-Test zeigten sich die Unterschiede des BCSS in den Subgruppen nicht signifikant (Log Rank $X^2(2) = 1.561166$, p-Wert=0.4581389).

Subgruppen	5-Jahres-BCSS [%]	10-Jahres-BCSS [%]
MC	96,97	84,62
MF	86,5	84,1
SBBC	100	93,75
gesamt	92,9	86,68

Tabelle 12: BCSS nach Subgruppen

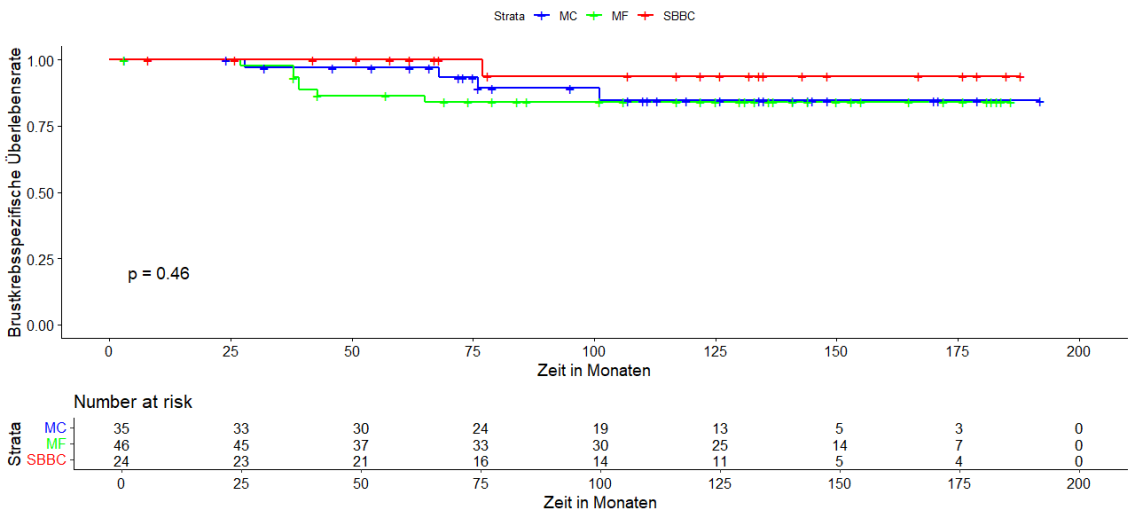


Abb. 18: BCSS nach Subgruppen mit Signifikanzanalyse mittels Log-Rank-Testung (N=105)

3.2. Einflussfaktoren auf das onkologische Ergebnis

3.2.1 Fern- und Lokalrezidive

Nach Beobachtungsende wurde bei 19 Patientinnen ein primäres Rezidiv dokumentiert. Das Vorhandensein eines Rezidivs ging mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für den Tod der Patientin einher. Im Log-Rank-Test zeigte sich dieser Zusammenhang stark signifikant ($p < 0,001$). Log Rank $X^2(1) = 19.8975$.

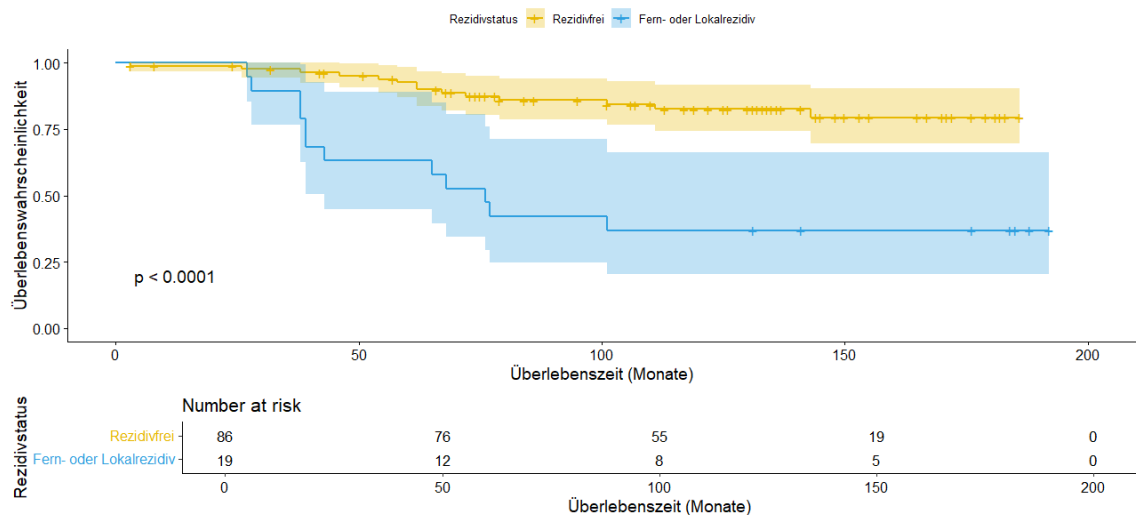


Abb. 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom primären Lokal- und Fernrezidiv (Ereignis eines Lokalrezidiv oder Fernrezidiv) (N=105)

3.2.2 Charlson-Komorbiditätsindex

Zur Einschätzung des Effektes der Nebenerkrankungslast auf die Mortalität erfolgte die Korrelation der Mortalität mit Charlson-Komorbiditätsindex als Kaplan-Meier-Analyse

Ein CCI über 5 Punkten korrelierte im Log-Rank-Test schwach nicht-signifikant mit der Mortalität (Log Rank $X^2(1) = 3,312$, p-Wert=0,069). Auch wenn dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant war, ging eine niedrige Nebenerkrankungslast (CCI unter 5 Punkten) in der Kaplan-Meier-Analyse mit einer vergleichsweise höheren Mortalität einher, als eine hohe Nebenerkrankungslast (CCI über 5). Bei 5 Patientinnen (4,76%) konnte kein CCI-Stadium erfasst werden.

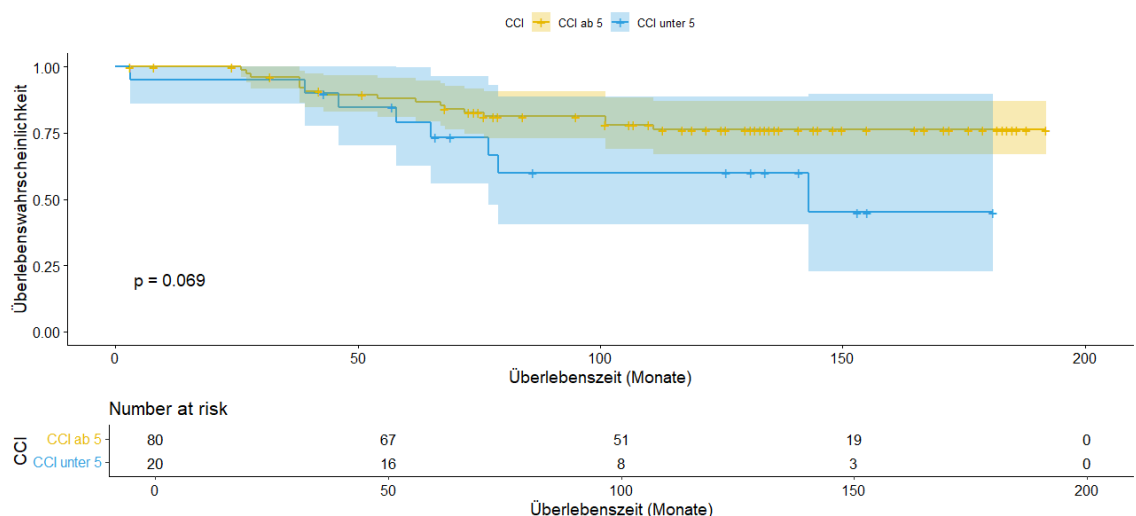


Abb. 20: Zusammenhang zwischen Patientinnen mit einem CCI über 5 Punkten und CCI unter 5 Punkten dem Überleben (N=100)

Genauso scheint das krankheitsfreie Überleben nicht signifikant mit einem CCI über 5 Punkten zu korrelieren (Log Rank $X^2(1) = 0.131602$, p-Wert = 0.7167768,).

Letztlich zeigt sich auch der Zusammenhang zwischen einer hohen Nebenerkrankungslast und dem BCSS nicht signifikant in der Log-Rank-Testung (Log Rank $X^2(1) = 0,3056$, p-Wert = 0.5803776).

3.2.3 Nodalstatus vor Therapiebeginn

Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von axillärer Nodalpositivität auf das OS, DFS und BCSS wurde mittels Log-Rank-Testung untersucht.

Bezugnehmend auf das OS zeigte sich kein signifikanter Einfluss zwischen dem Vorliegen von Axillametastasen und dem Überleben (Log Rank $X^2(1) = 1.321935$, p-Wert = 0.2502451). Diese Erkenntnisse lassen sich ebenfalls beim DFS (Log Rank $X^2(1) = 0.2221284$, p-Wert = 0.6374229) und dem BCSS (Log Rank $X^2(1) = 0.07118292$, p-Wert = 0.7896222) dokumentieren.

3.2.4 Anzahl Foci vor Therapiebeginn

Um den Zusammenhang zwischen der Anzahl der synchronen multilokulären Herde ab mindestens 3 Herden auf das OS, DFS und BCSS zu ermitteln, wurden Kaplan-Meier-Analysen mit Log-Rank-Testung durchgeführt.

Beim Einfluss der Anzahl der Läsionen auf das Gesamtüberleben ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen. (Log Rank $X^2(2) = 0.09062326$, p-Wert = 0.9556996). Hinsichtlich des DFS lässt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang feststellen (Log Rank $X^2(2) = 0.1326387$, p-Wert = 0.9358319).

Ein signifikanter Zusammenhang liegt auch beim BCSS nicht vor (Log Rank $X^2(2) = 0.05857498$, p-Wert = 0.9711372).

3.2.5 UICC-Stadium vor Therapiebeginn

Das UICC-Stadium als Staging-Marker der lokalen und systemischen Tumorausbreitung konnte als potentieller Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifiziert werden. Patienten in höheren Stadien haben möglicherweise eine schlechtere Überlebensprognose. Beim OS zeigte sich, dass ein UICC-Stadium ab IIIa im Beobachtungszeitraum häufiger mit dem Tod einherging als ein UICC-Stadium unter IIIa. (Log Rank $X^2(1) = 14.6052$, p-Wert = 0.0001325482). Eine Übersicht findet sich in Abbildung 21.

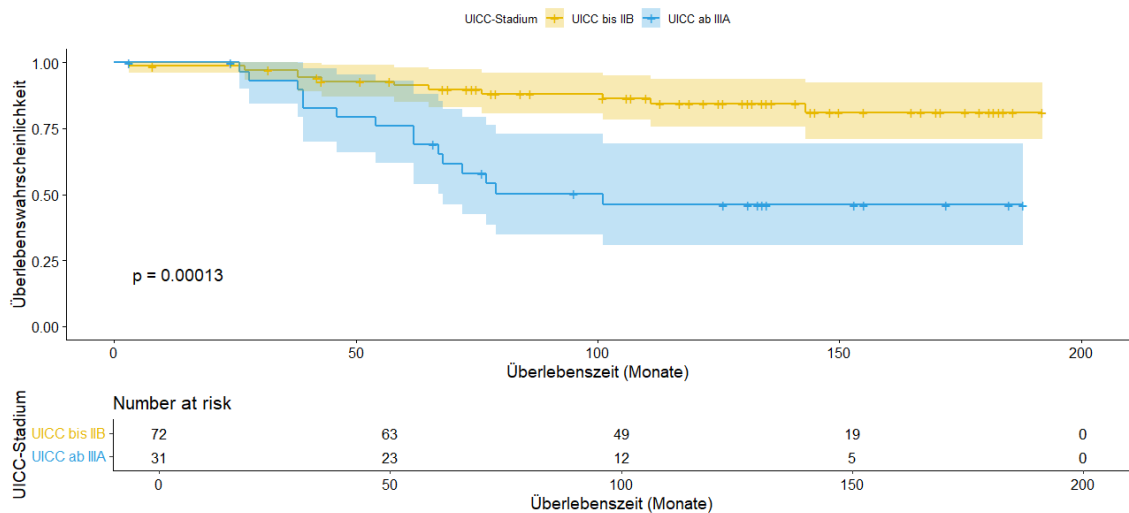


Abb. 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium (N=103)

Bei der Testung der Assoziation zwischen dem UICC-Stadium ab IIIa und DFS (Log Rank $X^2(1) = 2.549457$, p-Wert = 0.1103321) als auch dem BCSS Log Rank $X^2(1) = 1.569207$, p-Wert = 0.2103222) ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Ein Zusammenhang zwischen konkordanten oder diskordanten Rezeptorstatus mit einem hohen UICC-Stadium zeigte sich nicht. Nach Darstellung als Vier-Felder-Tafel und Analyse mittels exakten Tests nach Fisher ergibt sich keine signifikante Assoziation zwischen einem UICC-Stadium ab IIIa und molekularer Konkordanz oder Diskordanz der Herde (exakter Fisher-Test: $p=0.566$, Cramér's $V = 0.082$ (nicht signifikanter geringer Effekt)).

Der weitere Einfluss der molekularen Konkordanzanalyse auf das onkologische Ergebnis wird im folgenden Abschnitt 3.2.6 behandelt.

3.2.6 Einfluss des Ergebnisses der molekularen Konkordanzanalyse

Nach molekularer Phänotypisierung aller Brustkrebsherde pro Patientin wurde eine Konkordanzanalyse (Abschnitt 2.4.7) durchgeführt.

Dass molekulare Konkordanz oder molekulare Diskordanz bei den Herden von MMBC einen Einfluss auf die onkologischen Prognoseparameter OS (Log Rank $X^2(2) = 0.003145994$, p-Wert = 0.9984282), DFS (Log Rank $X^2(2) = 0.1205458$, p-Wert = 0.9415076) oder BCSS (Log Rank $X^2(2) = 0.2990156$, p-Wert = 0.8611317) hat, konnte nicht gezeigt werden.

Zur Klärung, ob die Subgruppen MC, MF oder SBBC als Risikofaktoren oder Prädiktoren für Konkordanz oder Diskordanz zu werten sind, wurden Chi-Quadrat-Testungen sowie der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Vor diesem Hintergrund stellte sich heraus, dass multifokaler Brustkrebs im Vergleich zu allen anderen Subgruppen signifikant häufiger mit molekularer Konkordanz vergesellschaftet war (exakter Fisher-Test: $p = 0.0310$, Cramér's $V = 0.257$, Likelihood-Ratio-Test: $X^2(1) = 5.6946$, $p = 0.017017$ (signifikanter mittlerer Effekt)). Multifokaler Brustkrebs wies folglich seltener molekular diskrepante Foci auf.

Hingegen lässt sich in der multizentrischen Subgruppe kein Zusammenhang zu gehäufterem Auftreten von molekularer Konkordanz oder Diskordanz feststellen. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer molekularen Diskordanz oder Konkordanz unabhängig davon ist, ob ein Tumor multizentrisch oder nicht-multizentrisch auftritt (Pearson $X^2(1) = 0.1389$, $p = 0.7094$, OR = 1.2624, 95%-KI [0.3315, 6.0009]).

Zusammenfassend lässt sich allerdings konstatieren, dass bilaterale Tumore signifikant häufiger diskordant sind (Pearson $X^2(1) = 6.988231$, $p = 0.00820474$, OR = 4.788431, 95%-KI [1.394755, 17.25024], Cramér's V = 0.325, Likelihood-Ratio-Test: $X^2(1) = 10.512$, $p = 0.001$ (signifikanter mittlerer Effekt). Unilateraler multilokulärer Brustkrebs, welcher durch die Subgruppen MC und MF dargestellt wird, stellte sich hingegen signifikant häufiger konkordant dar als SBBC.

Ob der molekulare Phänotyp einen Einfluss auf die Wahl des operativen Verfahrens hatte, also ob eine Mastektomie oder BET avisiert wurde, konnte nicht gezeigt werden. (Pearson $X^2(1) = 1.625$, $p = 0.2024$; OR = 0.503, 95%-KI [0.146, 1.695].

Letztlich bleibt es unklar, ob der molekulare Phänotyp einen Einfluss auf das Ansprechen der Chemotherapie hat. Es wurde untersucht, ob das Ergebnis der Konkordanzanalyse einen Einfluss auf das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (pCR/nonPCR) hat. Hier lassen sich allenfalls schwache Hinweise erkennen, dass ein konkordanter Phänotyp eher mit einer pCR einhergeht als ein diskordanter Phänotyp: (exakter Fisher-Test: $p = 0.1923$, Cramer's V = 0.522 (nicht signifikanter starker Zusammenhang). Ein wichtiger Grund hierfür ist vermutlich die verhältnismäßig kleine Stichprobe der neoadjuvant chemotherapierten Frauen (N=31).

3.2.7 Operationstechniken: BET versus Mastektomie

104 Patientinnen unterzogen sich einer operativen Therapie ihres Brustmalignoms. In 53 Fällen wurde eine Mastektomie durchgeführt, in 51 Fällen wurde brusterhaltend operiert. Eine Übersicht über die Anzahl der durchgeführten Operationen nach Subtypen wird in Tabelle 13 dargestellt.

Subtyp	BET	Anteil Subgruppe [%]	Mastektomie	Anteil Subgruppe [%]
MC	7	13,2	28	54,9
MF	32	60,4	14	27,5
SBBC	14	26,4	9	17,6
gesamt	53	100	51	100

Tabelle 13: Operation nach Subtyp

In der Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test konnte im Kollektiv gezeigt werden, dass eine Mastektomie mit einer signifikant höheren Mortalität einherging als eine BET (Log Rank $X^2(1) = 9.047488$, $p = 0.002630559$). Ein gleicher Zusammenhang wird beim DFS beobachtet (Log Rank $X^2(1) = 8.062869$, $p = 0.004518159$).

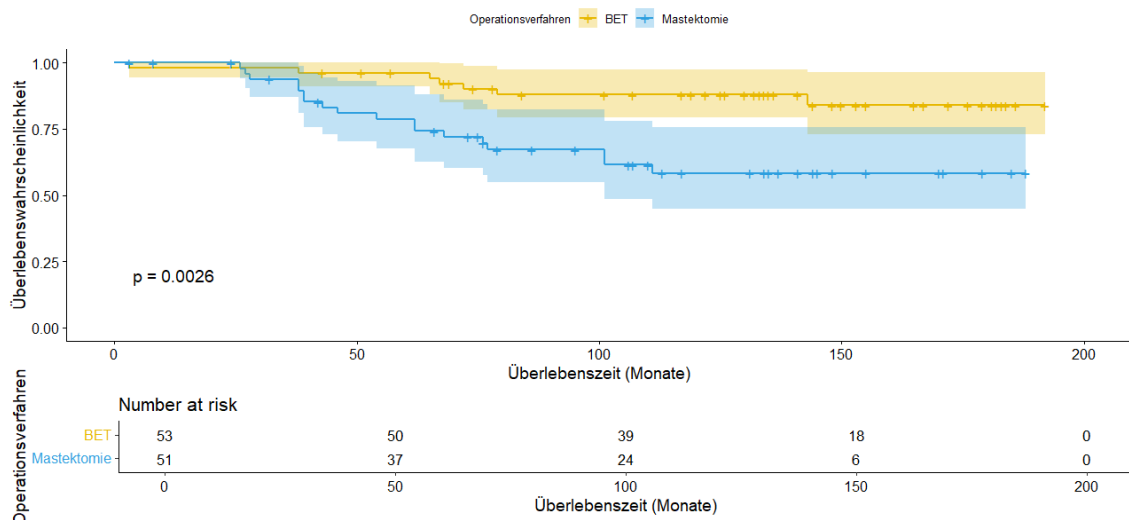


Abb. 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der operativen Versorgung, (N=104)

Die Überlebenszeiten ab Studienbeginn in den einzelnen Untergruppen unterschieden sich im Hinblick auf den durchgeführten operativen Ansatz signifikant. Durchschnittlich überlebten Patientinnen, die brusterhaltend operiert worden sind, 126 Monate (Median 133 Monate). Mastektomierte Patientinnen hatten ein durchschnittliches Überleben von 91,8 Monaten (Median 86 Monate).

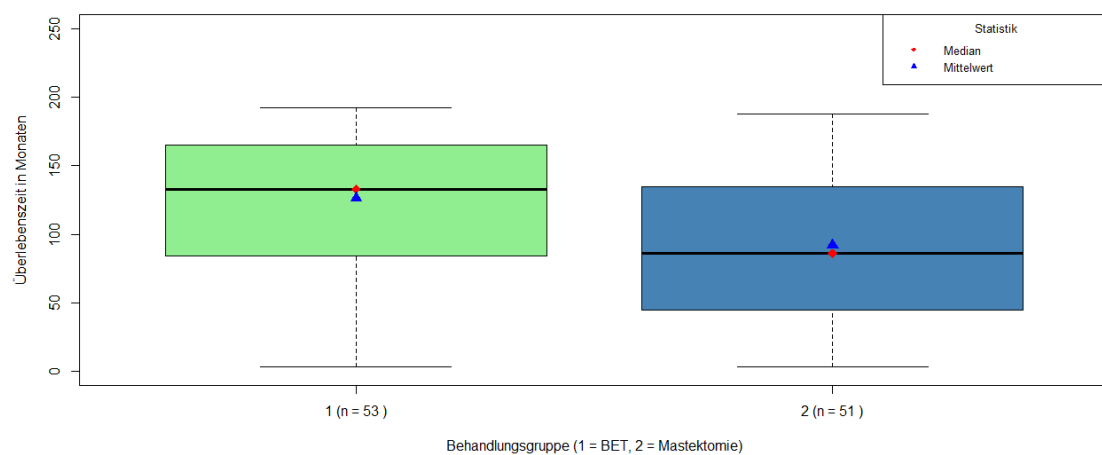


Abb. 23: Boxplots: Überlebenszeiten BET und Mastektomie (N=104)

Ferner konnte gezeigt werden, dass das Alter signifikant mit der Art des operativen Eingriffs assoziiert war. Patientinnen die brusterhaltend operiert worden sind, waren häufiger über 50 Jahre alt. Patientinnen, die eine Mastektomie erfuhren, waren signifikant häufiger unter 50 Jahre alt (Pearson $X^2(1) = 9.174$, $p = 0.0015$; OR = 0.276, 95%-KI [0.104, 0.695]; Cramér's V = 0.297, Likelihood-Ratio: $X^2(1) = 9.174$, $p = 0.002$ (signifikanter mittlerer Zusammenhang).

Als weitere wichtige Variable, welche mit der Wahl des operativen Verfahrens assoziiert war, konnte das T-Stadium identifiziert werden. Sofern ein niedriges T-Stadium (T1 bis

T2) vorlag, wurde häufiger eine BET durchgeführt. Hingegen wurde ab T3 eine Mastektomie präferiert. Diese Erkenntnisse zeigten sich in der Signifikanzanalyse mittels exaktem Fisher-Test signifikant: exakter Fisher-Test: $p = 0.0015$; OR = 9.03, 95%-KI [1.87, 87.39]. Cramér's $V = 0.321$, Likelihood-Ratio= $X^2(1) = 10.512$, $p = 0.001$ (signifikanter mittlerer Effekt).

Allerdings bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation (einseitig/beidseitig) und der Wahl der operativen Versorgung (Pearson $X^2(1) = 1.160$, $p = 0.2815$; OR = 1.667, 95%-KI [0.593, 4.902]).

Außerdem hatten die Ergebnisse der molekularen Konkordanzanalyse (konkordant/diskordant) keinen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung, ob eine BET oder Mastektomie erfolgte (Pearson $X^2(1) = 1.625$, $p = 0.2024$; OR = 0.5031, 95%-KI [0.1461, 1.6951]).

Darüber hinaus konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Subgruppen MC, MF und SBBC jeweils als unabhängige Risikofaktoren für ein vermindertes Überleben nach BET oder Mastektomie fungieren. Der Zusammenhang zwischen der Mortalität und der einzelnen Subgruppen (SBBC, MC, MF) erwies sich als nicht signifikant.

Mastektomie	X^2 (Pearson)	$p(X^2)$	df	X^2 (LR)	Exakter Fisher-Test	OR	95%-KI	Cramér's V	Ergebnis
MF	1.8274	0.1764	1	1.782	---	2.3213	0.5501 - 9.9978	0.189	ns
MC	1.2287	0.2677	1	1.2287	---	0.5269	0.1383 - 1.9335	0.155	ns
SBBC	---	---	--	---	$p = 1$	---	---	0.019	ns

Tabelle 14: Mortalität in Abhängigkeit der Wahl des Operationsverfahrens in den Subgruppen

BET	Exakter Fisher-Test	Cramér's V	Ergebnis
MF	$p = 0.2037$	0.189	ns
MC	$p = 1$	0.012	ns
SBBC	$p = 1$	0.019	ns

Tabelle 15: Mortalität in Abhängigkeit der Wahl des Operationsverfahrens in den Subgruppen

3.2.8 Einfluss der Bestrahlungsparameter auf die Mortalität

Ein Einfluss der Bestrahlungsparameter auf die Mortalität konnte nicht gezeigt werden.

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass die Applikation eines Boosts keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatte. (Log Rank $X^2(1) = 1.114491$, p -Wert = 0.2911078)

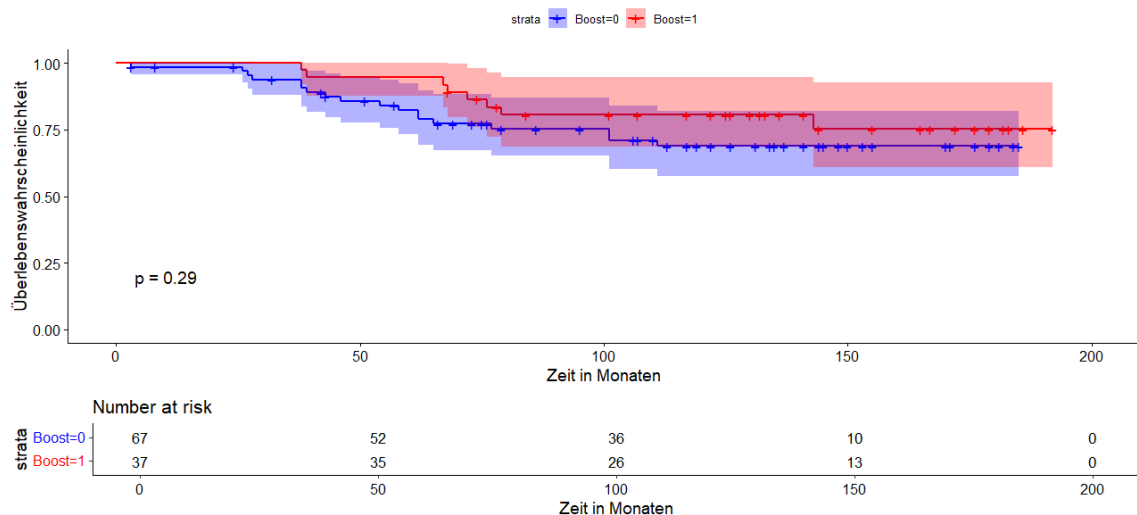


Abb. 24: Kaplan-Meier-Analyse: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Boostbestrahlung (N=104)
 Boost = 1: Boost appliziert
 Boost = 0: kein Boost durchgeführt

Das mit Abstand häufigste Bestrahlungsregime umfasste eine Gesamtdosis von 50,4 Gy verteilt auf 1,8 Gy Einzeldosen (50,4/1,8 Gy). In 10 Fällen (9,52%) fanden andere Aufteilungen von Gesamtdosen und Einzeldosen Anwendung (siehe Abschnitt 2.6.2). Vergleicht man das Standardregime von 50,4/1,8 Gy mit den Bestrahlungsparametern der abweichenden 10 Fälle, zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang im Log-Rank-Test (Log Rank $X^2(1) = 0.03960779$, p-Wert = 0.8422494).

3.2.9 Radiogene Toxizitäten

Sämtliche radiogene Toxizitäten ab Grad III wurden dokumentiert und analysiert. Insgesamt konnte in 10 Patientinnenfällen eine akute Bestrahlungstoxizität festgestellt werden. Spättoxizitäten ab Grad III traten im gesamten Patientinnenkollektiv nicht auf.

Im Folgenden wird analysiert, ob Multizentrität, Multifokalität oder SBBC als Risikofaktoren für akute Bestrahlungsfolgen zu werten sind. Zwischen dem Subtyp des MMBC und dem Auftreten von Toxizitäten ab Grad III zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Die Assoziation zwischen dem Auftreten von Akuttoxizitäten ab Grad III und Multizentrität (exakter Fisher-Test: $p = 0.4901$) oder Multifokalität (exakter Fisher-Test: $p = 0.5072$) zeigte sich statistisch nicht signifikant.

Hingegen zeigte sich ein schwacher statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen SBBC und dem Auftreten von akuten Strahlennebenwirkungen ab Grad III (exakter Fisher-Test: $p = 0.04662$, Cramér's $V = 0,21$, Likelihood-Ratio= $X^2(2) = 4,618$, $p = 0,032$).

3.3 Kosmetisches Ergebnis

Die Kosmesis wurde von 44 Patientinnen anhand eines Punktesystems subjektiv bewertet und in eine Benotung übertragen.

Die Mehrheit aller Befragten, nämlich 41%, bewertete das kosmetische Ergebnis als sehr gut. Fast ein Drittel der Patientinnen (32%) befand das kosmetische Ergebnisse als gut.

Lediglich 2 Patientinnen hatten nach ihrer Einschätzung ein schlechtes kosmetisches Ergebnis. Eine Übersicht über alle abgegebenen Bewertungen findet sich in Tabelle 16. 61 Patientinnen konnten nicht befragt werden, da sie entweder verstorben waren, verzogen waren oder kein Interesse an einer Befragung im Rahmen des *Follow-ups* hatten.

Bewertungsmaßstab	Anzahl der Bewertungen	Anteil [%]
9 bis 10 (sehr gut)	18	40,91
7 bis 8 (gut)	14	31,82
5 bis 6 (moderat)	6	13,64
3-4 (mäßig)	4	9,09
1 bis 2 (schlecht)	2	4,55
gesamt	44	100

Tabelle 16: Abgegeben Bewertungen mit Notenskala

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.2 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlandschaft

Synchrones multilokuläres Tumorwachstum kann in die Subgruppen MC, MF und SBBC unterteilt werden [25, 53, 107]. Das Fehlen einer allgemeingültigen Definition dieser Tumorphänomene trägt zur studienübergreifenden Heterogenität in der Prognosebewertung bei [2, 28].

Ob synchrone Multilokularität von Brustkrebstumoren einen Einfluss auf die onkologischen Prognoseparameter hat, bleibt umstritten.

In den vergangenen Jahren konnten die Fortschritte in der apparativen Diagnostik sowie eine erhöhte klinische Vigilanz die Detektionsrate von MMBC steigern [13, 40]. Die Analyse ergab, dass multifokaler Brustkrebs signifikant häufiger mit molekularer Konkordanz assoziiert war, während multizentrische Tumore keine relevante Assoziation zum Ergebnis der Konkordanzanalyse aufwiesen. Zudem traten synchron bilaterale Tumoren häufiger molekular diskordant auf. Diese Beobachtung lassen zwar keine Aussage zur Klonalität der Läsionen dieser Subgruppen zu, werden jedoch in aktuellen Studien zur genetischen Identität von MMBC intensiv diskutiert [8, 48, 108].

Die prognostische Aussagekraft der UICC-Klassifikation beim MMBC wird weiterhin kontrovers diskutiert [8, 11, 68, 109]. Ebenso bleibt unklar, ob eine Biopsie mit Evaluierung aller oder nur einzelner invasiver Brustkrebsherde eine verlässliche Grundlage für die Prognosebewertung darstellt [8, 13]. Dennoch wird empfohlen, dass die molekulare Phänotypisierung von invasiven Herden mindestens die Analyse des Hormonrezeptorstatus, des HER2/neu-Status sowie des Ki-67-Index einschließt [6, 110].

Die vorliegenden Daten stützen die etablierte Erkenntnis, dass die brusterhaltende Therapie eine onkologisch sichere Alternative zur Mastektomie darstellt [86, 111].

Es lässt sich feststellen, dass die onkologischen Prognoseparameter mit denen von Brustkrebspatientinnen aus populationsbasierten Datensätzen aus den Vereinigten Staaten, die vorwiegend sporadischen Brustkrebs erfassen, konkurrieren können [112, 113], auch wenn das 10-Jahres-OS in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studienkohorte erniedrigt war. Ausgehend von Ergebnissen großer Metaanalysen ist es strittig, ob MMBC und unifokaler Krebs sich signifikant im OS, DFS und BCSS unterscheiden.

Als häufigstes Bestrahlungsregime wurden 50,4 Gy verteilt auf 1,8 Einzeldosen gewählt. Ob gewisse Bestrahlungsparameter oder eine Boost-Bestrahlung des Tumorbetts prognoserelevante Implikationen haben, konnte nicht gezeigt werden. Rezente Studien wie ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial nutzten ähnliche Bestrahlungsdosen und Fraktionierungen [86, 87].

Limitationen ergeben sich durch das primär retrospektive Studiendesign: Die exakte Herdanzahl konnte nicht konsistent ermittelt werden, und die molekulare Phänotypisierung erfolgte in variierendem Umfang.

Letztlich liefern die Ergebnisse einen weiteren Beitrag zur laufenden Diskussion über die Prognose von MMBC und SBBC. Diese werden in den folgenden Abschnitten besprochen.

4.3 Onkologische Ergebnisse

Im Studienkollektiv konnte nicht gezeigt werden, dass sich OS, BCSS und DFS in den Subgruppen MC, MF und SBBC signifikant voneinander abgrenzen ließen. Lynch et al. gelang es ebenfalls nicht, MC oder MF Wachstum als unabhängige Risikofaktoren mit einem Einfluss auf diese onkologischen Prognoseparameter darzustellen [30]. Rezo et al. wiesen ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem OS und MMBC nach [42].

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie liegt es nahe, dass die Prognose von MMBC nach 5 Jahren durchaus mit der von sporadischem Brustkrebs konkurrieren kann. Nach 10 Jahren zeigt sich jedoch das OS im analysierten Kollektiv reduziert.

Das 5-Jahres-Überleben im Studienkollektiv lag bei ca. 87%. Epidemiologische Daten aus den USA schätzen das allgemeine relative 5-Jahres-Überleben für lokalen Brustkrebs auf 98,9%, bei regionalem Brustkrebs auf 85,2% und bei metastasiertem Tumorleiden auf 26,9% [113]. Über alle Stadien hinweg liegt das allgemeine relative 5-Jahres-Überleben bei 89,7% [113]. Nach 10 Jahren liegt es bei 84% [112]. Im Studienkollektiv konnte ein Gesamtüberleben von 73% angegeben werden.

Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher Studien. Vergleicht man die 10-Jahres-Endpunkte der onkologischen Prognoseparameter DFS, OS und BCSS anderer Autoren, zeigt sich in der Tendenz ein herabgesetztes 10-Jahres-Überleben bei MMBC und SBBC zwischen 57 bis 74% [44, 114, 115]. Letztlich bleibt die Evidenz der Tumorprognose nach 10 Jahren Beobachtungszeit weiterhin spärlich.

Autoren	Publikation	Fallzahl MMBC	Subtypen	OS (5-Jahres/10- Jahres)	DFS (5-Jahres/10- Jahres)	BCSS (5-Jahres/10- Jahres)
Shaikh et al. [114]	2015	110	MC/MF	82%/66%	75%/71%	89%/79%
Karakas et al. [44]	2018	323	MC/MF	k.A./74%	k.A./61%	k.A./k.A.
Sun et al. [111] ¹	2024	2415	MC/MF	95.8% ² /k.A.	88.3% ³ /k.A.	k.A./k.A.
Vlastos et al. [7] ⁴	2000	60	MC/MF	k.A./k.A.	85%/78%	95%/83%
Kadioğlu et al. [65]	2014	507	MC/MF/SBBC	82,7%; 86,9%; 90,5% ⁵ /k.A.	82,7%; 80,7%; 75,5% ⁵ /k.A.	k.A./k.A.
Mejdahl et al. [115]	2019	1214	SBBC	80,7%/56,7%	k.A./k.A.	k.A./k.A.
Neri et al. [67]	2015	191	MC/MF	k.A./k.A.	k.A./k.A.	79.4%/72.5%
Cabioglu et al. [68]	2008	147	MC/MF	93%/k.A.	82%/k.A.	k.A./k.A.

Tabelle 17: 5- und 10-Jahres-OS, -DFS, -BCSS ausgewählter Studien;

k.A.=keine Angabe,

¹=bei Patienten nach BET, ²=basierend auf 5 Studien mit 905 Patienten, ³= basierend auf 6 Studien mit 1729 Patienten, ⁴= bei Patienten nach modifizierter radikaler Mastektomie und adjuvanter Therapie mit Doxorubicin, ⁵=jeweils für SBBC, MC, MF Brustkrebs

Allerdings wird in Bezug auf die onkologischen Prognoseparameter deutlich, dass große Metaanalysen keine konsistenten Ergebnisse liefern:

Die Metaanalysen von Vera-Badillo und Zhang et al. kommen bezüglich des OS auf diskrepante Ergebnisse: Während Vera-Badillo ein signifikant schlechteres OS von MMBC als bei unifokalen Malignomen angibt, zeigen die Daten von Zhang et al. keinen signifikanten Zusammenhang in dieser Fragestellung [17, 28].

Vera-Badillo et al. berichten, dass das DFS in der univariaten Analyse bei MMBC im Vergleich zum Mammakarzinom mit nur einem Focus signifikant schlechter ist [28]. In der ergänzenden multivariaten Analyse bestätigt sich die Erkenntnis nicht [28]. Zhang et al. finden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem DFS von MMBC und unifokalem Brustkrebs [17]. Eine tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 19.

Autoren	Studientyp	Publika- tion	Gesamt- popula- tion	Fallzahl MMBC	Subtypen	OS	DFS	BCSS
Vera-Badillo et al.	Metaana- lyse	2014	67557	6434	MF/MC	schlechter für MMBC ¹	ns ²	schlechter für MMBC ³
Zhang et al.	Metaana- lyse	2022	88147	k.A.	MC/MF	ns ⁴	ns ⁴	ns ⁴

Tabelle 18: qualitativer Vergleich des OS, DFS und BCSS zwischen MMBC und unifokalem Brustkrebs

ns= Assoziation nicht signifikant, k.A.= keine Angabe,

¹= nur bezüglich 5-Jahres-OS in der multivariaten Analyse, Ergebnisse 10-Jahres-OS nicht signifikant

²=nicht signifikant in der multivariaten Analyse

³=in der univariaten Analyse, multivariate Analyse liegt nicht vor

⁴=in der multivariaten Analyse

Die uneinheitlichen Definitionen und inkonsistenten Beschreibungen von MF und MC Brustkrebs könnten zu den in der Literatur beobachteten Diskrepanzen in der Prognosebewertung beitragen, ebenso wie unterschiedliche diagnostische und evaluative Methoden [53].

Da sich bisher fast alle großen Studien zu synchronem multilokulären Brustkrebs zur Auswertung onkologischer Parameter vornehmlich auf retrospektive Studiendesigns stützen [17, 28], sind diese häufig nur von limitierter Evidenz. Prospektive Studiendesigns sind in diesem Zusammenhang in der Zukunft wünschenswert.

4.4 Kosmetik

Auch im Falle des MMBC lassen sich gute kosmetische Ergebnisse nach Bestrahlung der Brust dokumentieren [87]. In der Langzeitbetrachtung dieser Arbeit bewertete der überwiegende Teil der befragten Patientinnen das kosmetische Ergebnis als „gut“. Taylor et al. beschreiben, dass das Behandlungsergebnis auch Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie von Ärzten zu 81 % als mindestens zufriedenstellend beurteilt wurde [116]. Whelan et al. stellten fest, dass nach 10 Jahren ungefähr 71% der Patientinnen ein mindestens gutes kosmetisches Ergebnis erzielten [117]. Im beobachteten Kollektiv dieser Studie beurteilten 84% der Patientinnen ihr Ergebnis als mindestens als moderat.

4.5 Radiogene Spätschäden

Im Allgemeinen zeigen moderne Strahlentherapietechniken eine deutliche Tendenz, das Risiko für langfristige Nebenwirkungen zu reduzieren [118]. In dem dieser Arbeit zugrunde liegendem Kollektiv wurden keinerlei Grad III-Toxizitäten registriert.

Höhergradige radiogene Spätnebenwirkungen der Haut oder des subkutanen Gewebes werden selten beobachtet [117]. Die Bewertung dieser und anderer Spätfolgen wird jedoch durch die Vielzahl der in aktuellen Studien verwendeten Bewertungsskalen erheblich erschwert [119].

4.6 UICC-Stadium

Rezo et al. berichten, dass die initiale Tumorgöße bei MMBC einen Einfluss sowohl auf das OS als auch auf das DFS hat [42]. Im Studienkollektiv der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das UICC-Stadium signifikant mit der Mortalität assoziiert war. Ein höheres UICC-Stadium war häufiger mit dem Endpunkt Tod vergesellschaftet als ein niedrigeres. In Bezug auf das DFS zeigte sich beim UICC-Stadium keine signifikante Assoziation.

Eine Evaluierung der Tumorausdehnung beziehungsweise Tumortiefe konnte auf Grundlage der Daten nicht stringent erfolgen. Insofern bleibt es unklar, ob der (kombinierte) Tumordiameter einen Einfluss auf das onkologische Ergebnis hat.

Das am häufigsten diagnostizierte T-Stadium in der Studienpopulation war T2. In der Studie von Neri et al. wurden die meisten MMBC Patienten T-Stadium 1c oder 2 zugeteilt [67].

Ob die UICC-Kriterien die Tumorlast bei MMBC adäquat abbilden, ist umstritten. Die aktuellen Stagingssysteme schätzen die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs anhand des größten Karzinomherdes [62]. Der kombinierte Tumordurchmesser aller synchronen MC und MF Tumorerkrankungen (dargestellt als Summe der Einzeldurchmesser oder -volumina) könnte eine geeignetere Methode sein, um insbesondere die Tumorlast und damit verbundene potentiell aggressivere Tumorbilogie bei Multifokalität und Multizentrität besser darstellen zu können [8, 32, 68, 70, 109]. Einige Autoren plädieren jedoch für die Beibehaltung der aktuellen TNM-Klassifikation zum Staging von MMBC [7, 68]. Ob durch Summation der einzelnen Tumordiameter die Prognose bei MMBC besser abgeschätzt werden könnte als bei Messung des größten Tumordurchmessers, ist Gegenstand aktueller Forschung [7, 8, 11, 44, 68]. You et al. geben diesbezüglich zu bedenken, dass eine große Tumorausdehnung bei Luminal-A und B-Brustkrebstumoren in Verbindung mit Lymphknotenmetastasen eines zügigen Beginns der adjuvanten Radiotherapie bedarf [120]. Im Studienkollektiv der vorliegenden Studie war der häufigste molekulare Phänotyp Luminal A. Außerdem waren bei der Mehrheit aller Patientinnen bereits Axillametastasen nachweisbar.

Die anatomisch-quadrantengestützte Definition von MMBC trägt der wahren anatomisch-biologischen Struktur der weiblichen Brust keine Rechnung [8, 34]. Die Karzinogenese findet nämlich ausgehend vom Brustdrüsenparenchym statt, welches nicht durch eine rechtwinklig zulaufende Quadranteneinteilung der Brust abgebildet wird. Vielmehr besteht die Brust aus zahlreichen radiär gefächert angelegten Brustdrüsen, welche die Milchdrüsenläppchen mit der Mamille verbinden [8]. Insbesondere diffuses Wachstum ist bei MMBC laut Pekar et al. mit einem schlechteren Überleben assoziiert als bei vielen Patientinnen mit unifokalem Mammakarzinom [61]. Ein Verständnis über das Wachstumsmuster von MMBC könnte die Grundlage für ein besseres Verständnis der Tumorbilogie sowie für die Entwicklung angepasster Therapieoptionen schaffen.

4.7 N-Stadium vor Therapiebeginn

Es wird angenommen, dass die Tumorbilogie bei MMBC sich durch eine erhöhte Nodalmetastasierungsfrequenz im Vergleich zu unifokalem Brustkrebs auszeichnet. [16, 30, 68]. Diese Erkenntnis ist jedoch nicht konsistent mit den Ergebnissen einer umfassenden Meta-Analyse von Vera-Badillo et al. [28]. Tong et al. ziehen diese Ansicht ebenfalls in Zweifel: Basierend auf ihren Ergebnissen lässt sich Multilokularität nicht als Risikofaktor für Lymphknotenmetastasen werten [32].

Bezugnehmend auf das N-Stadium im Studienkollektiv hatten 70 von 124 Patientinnen axilläre Metastasen. Das entspricht mehr als der Hälfte aller Patientinnen (56,45%). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nodalstatus und DFS, OS oder BCSS ließ sich nicht ableiten. Auch in der Wissenschaft wird diskutiert, ob der Nodalstatus einen Einfluss auf die Prognose von MMBC-Patientinnen hat.

Cabioglu et al. postulieren, dass MMBC mit einer erhöhten Nodalmetastasierungsfrequenz unabhängig von der Tumorgöße einhergeht [68]. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse derselben Studie, dass das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben lediglich bei Stage-I-Brustkrebs bei MMBC-Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen mit unifokalem Brustkrebs signifikant reduziert war [68]. Das allgemeine DFS nach 5 Jahren wies keine signifikanten Unterschiede zu unifokalem Mammakarzinom auf [68]. Die mediane Follow-up-Zeit dieser Studie betrug 55 Monate [68]. Weissenbacher et al. berichten, dass der Nodalstatus einen Prädiktor für das DFS darstellt [121]. Dal et al. fassen zusammen, dass das pathologische N-Stadium wohl als unabhängiger Risikofaktor für das DFS zu werten ist [64]. Sowohl der Auswertung

Weissenbacher et al. als auch von Dal et al. lagen größere mediane Follow-up-Zeiträume von 70 [121] beziehungsweise 83 Monaten zugrunde [64]. Ob die erhöhte Last an Axillametastasen bei MMBC vor allem eine Auswirkung auf das Langzeit-DFS hat, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Die erhöhte Rate an Axillametastasen könnte letztlich auch mit einer vermehrten lymphovaskulären Invasion bei MMBC-Patientinnen zu erklären sein [16]. Welchen Einfluss dieses mikroinvasive Wachstum auf die Karzinogenese hat, muss erst noch gezeigt werden.

4.8 Anzahl der Tumorfoci

Die häufigste Anzahl aller synchronen Tumorherde ließ sich im Studienkollektiv dieser Arbeit auf 2 Herde pro Patientin beziffern. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit aktuellen Studienergebnissen [55, 122]. Dass bei Kombination verschiedener diagnostischer Instrumente mehr Herde erkannt werden, konnten Steinhof-Radwańska et al. bereits demonstrieren [40]. Da die Kombination verschiedener apparativer Untersuchungsansätze sich als Detektionsvorteil für multilokuläre Läsionen erwiesen hat [40], könnte der standardmäßige Einsatz von Mammographie, dem Mamma-MRT [13] und/oder der Mamasonographie von Vorteil sein. Dieser multimodale Ansatz könnte es in Zukunft erleichtern, die exakte Herdanzahl der synchronen Karzinome zu ermitteln, welche im nächsten Schritt jeweils molekular phänotypisiert werden könnten. Die Kosten-Nutzen-Abwägung in dieser Frage ist Gegenstand aktueller Debatten [8, 64].

Sowohl die Evaluation der Gesamtanzahl der Herde als auch eine Phänotypisierung aller Läsionen war im Studienkollektiv nicht stringent erfolgt. In der Subgruppe MC Mammakarzinom wurden die Anzahl der Brustkrebsherde am häufigsten nicht vollständig erfasst. In dieser Gruppe war auch das 10-Jahres-OS mit 68,9% am niedrigsten. Ob eine Detektion und Evaluation aller Herde das Überleben verbessert hätte, lässt sich nicht sagen.

4.9 Molekularer Phänotyp und intertumorale Heterogenität

Betrachtet man alle Entitäten von Brustkrebs, ist Luminal A der häufigste molekulare Phänotyp [123]. Auch in der vorliegenden Arbeit war der Luminal A-Tumor im Vergleich am häufigsten beobachtet.

Li et al. beschreiben, dass intertumorale Heterogenität im Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-, Her2neu- und Ki-67-Status MMBC in 24% der Fälle beobachtet wurde [122]. Ferner waren diese Fälle durch ein herabgesetztes DFS gekennzeichnet [122]. In der vorliegenden Arbeit gelang es nicht, eine Assoziation zwischen dem molekularen Rezeptorstatus und der Prognose wie etwa dem DFS festzustellen.

Multifokaler Brustkrebs wird als klonale Tumorausbreitung in demselben Quadranten der Brust verstanden [2, 48]. Hingegen wird multizentrischem Krebs ein klonal-unabhängiges Wachstum zugeschrieben [2, 48]. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie lässt sich ableiten, dass multifokaler Brustkrebs signifikant häufiger eine molekulare Konkordanz aufwies als die übrigen Subgruppen. Demzufolge ist davon auszugehen, dass in der multifokalen Subgruppe eine gewisse tumorbiologische Ähnlichkeit der Herde auf Grundlage des Hormonrezeptor-, Her2neu- und Ki-67-Status besteht. Eine Klonalität der MF Herde ist hiermit allerdings nicht bewiesen. Eine Whole-

Exome-Sequenzierung wie bei Schwartz et al. könnte bei multifokalem Brustkrebs vielversprechend sein, um Klonalität nachzuweisen [48]. Genetische Analysen von Desmedt et al. legen nahe, dass die Herde bei multifokalem Brustkrebs nicht stringent genetisch identisch sind [34]. Trotzdem zeigten die Daten, dass die Mehrheit der analysierten Patienten Ähnlichkeiten oder komplett übereinstimmende Gensequenzen aufwiesen [34]. Die Studie von Desmedt et al. zeigte außerdem, dass Tumorerläsionen mit geringem Abstand zueinander eine größere onkogenetische Übereinstimmung aufwiesen, während bei weiter auseinanderliegenden Läsionen die onkogenetischen Unterschiede größer waren [34]. Ob der Abstand der Läsionen untereinander als ein Entscheidungskriterium für die Anzahl der zu biopsierenden Herde herangezogen werden sollte, muss erst noch diskutiert werden.

Der molekulare Phänotyp der Malignomherde bei SBBC war eher diskordant. SBBC-Fälle mit Rezeptordiskordanz sind beschrieben [124]. Letztlich bleibt unklar, ob es sich trotz synchronen Auftretens nicht doch um tumorbiologisch unterschiedliche Tumore oder okkulte metachrone Zweitkarzinome handelte.

Die molekulare Phänotypisierung fand im Studienkollektiv gehäuft nur auf Grundlage der Biopsie des größten Tumorerdes statt. In diesem Fall konnte keine Konkordanzanalyse stattfinden. Der allgemeine Therapiestandard umfasst ohnehin nur die immunhistochemische Auseinandersetzung mit dem größten Tumorerd [125]. Die potentielle histologische Heterogenität der einzelnen MC/MF Tumorerde [55, 64], welche sich in eine für jeden Herd unterschiedliche prognoserelevante Tumorbiologie übersetzen könnte, blieb also in der klinischen Diagnostik teilweise unberücksichtigt.

Ein klarer Konsens darüber, ob alle invasiven Tumorfoki einer molekularen Evaluation unterzogen werden sollten, ist in der gegenwärtigen wissenschaftlichen Literatur nicht etabliert [8, 13, 31, 64]. Buggi et al. zeigten, dass durch Charakterisierung jedes Tumorerdes in der gelebten klinischen Praxis bei 12% der 113 von ihnen beobachteten Patientinnen andere Therapieentscheidungen erfahren hätten [126]. Ähnliche Zusammenhänge ließen sich auch bei Dal et al. beobachten [64]. Allerdings hatte die intertumorale Heterogenität in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko und das Überleben [64]. Die Folge einer pauschalen Charakterisierung jedes Tumorerdes wären höhere Kosten und vermehrter Arbeitsaufwand [64]. Mosbah et al. vertreten die Ansicht, dass eine immunhistochemische Analyse bei bizentrischem oder bifokalem Brustkrebs nur auf Grundlage des größten Tumorerdes erfolgen sollte [127]. Diese Empfehlung stützt sich unter anderem auf die hohe immunhistochemische Konkordanz in Bezug auf den Hormonrezeptor-, HER2- und Ki-67-Status der 205 Patienten umfassenden Studienpopulation. [127]. Pekar et al. sehen die diagnostische Praxis, eine Therapieentscheidung auf Grundlage nur einer Tumorbiose zu fällen, durchaus kritisch [55]. Ähnlich wie in den dieser Dissertation zugrundeliegenden Auswertungen wurden hier mehrere internationale Klassifikationssysteme zur Zuordnung des molekularen Phänotyps angewandt [55].

Die Forschung und Leitlinienschreibung sind sich in ihren Empfehlungen uneinig, ob mindestens 2 Herde oder in jedem Fall alle biopsierbaren Herde evaluiert werden sollten [8, 13]. Zur diagnostischen Abklärung multizentrischer und multifokaler, nicht tastbarer Mammakarzinome sieht der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eine Erstattung von jeweils bis zu zwei Biopsien pro Brustseite vor [128]. Diese können unter der Gebührenordnungsposition 34271 abgerechnet werden [128].

Bei der Datensammlung für diese Dissertation wurde bei Patientinnen mit Erstdiagnose eines MMBC insbesondere zu Beginn der 2010er Jahre häufig keine oder nur eine nicht jeden Herd umfassende Ki-67-Messung durchgeführt. Zur Minimierung der Heterogenität der Analyseverfahren in zukünftigen Studien sollten einheitliche

Analysekriterien angewendet werden. Löönd et al. geben zu bedenken, dass die polyklonale Tumorbilogie und Tumorprogression von Brustkrebs explizit auch die Biopsie von mehreren Läsionen notwendig machen sollte [129]. Viele präklinische Sequenzierungstechniken finden außerdem in der klinischen Praxis noch keine Anwendung [129]. Eine personelle und finanzielle Mehrbelastung der Laboratorien wäre die Folge [8]. Vielleicht könnten sich allerdings neue Methoden der histopathologischen Begutachtung in prognoserelevante Therapieentscheidungen übersetzen.

Zur Individualisierung der Therapieentscheidung scheint bei MMBC auch das Testverfahren mittels Oncotype X sinnvoll zu sein [108]. Pawloski et al. berichten, dass insbesondere Frauen unter 50 Jahren von einer Testung aller ihrer MC oder MF Herde profitieren, da in dieser Gruppe gehäuft diskordante *recurrence scores* auftreten [108].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass viele Autoren von Unterschieden in der Tumorbilogie zwischen MMBC und unifokalem Brustkrebs überzeugt sind [13, 68]. Weitere Studien und molekulare Ansätze sind notwendig um die genetischen Unterschiede zwischen MMBC und unifokalen Brustkrebs aufzuzeigen [13].

Letztlich ist nicht auszuschließen, dass die biologische Tumorcharakterisation beim MMBC vor dem Hintergrund der wahrscheinlich immer häufiger verwendeten Systemtherapien [130] möglicherweise zunehmend relevanter als anatomische-definitische Lageinformationen werden könnten [131]. So könnte zum Beispiel der interläsionale Abstand als ein Entscheidungskriterium für Biopsien dienen.

4.10 Schlussfolgerungen

In dem 105 Patientinnen umfassenden Studienkollektiv wurden gängige onkologische Prognoseparameter sowie diagnostische Erkenntnisse samt Therapieentscheidungen und -folgen über knapp 10 Jahre ausgewertet.

Bezogen auf die primäre Fragestellung, nämlich der Analyse klassischer onkologischer Prognoseparameter wie des Gesamtüberlebens, zeigen die Ergebnisse, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit MMBC mit denen von Patientinnen mit sporadischem Brustkrebs vergleichbar ist. Im Kontext der 10-Jahres-Überlebensrate zeigte sich in der Studienkohorte eine unerwartet erhöhte Mortalität. Diese wird in anderen Studien zu MMBC ebenfalls beobachtet, lässt sich aber in den 2 großen Metaanalysen nicht stringent nachvollziehen. Gründe für dieses herabgesetzte Überleben beim MMBC könnten eine aggressivere Tumorbilogie oder eine schlechtere lokale Kontrolle aufgrund der erhöhten Tumorlast beziehungsweise Tumormultilokularität sein.

Auf molekularer Ebene könnte die Heterogenität und Diskordanz des Rezeptorstatus zwischen den Herden die Prognose negativ beeinflussen und zu einem reduzierten therapeutischen Ansprechen führen [126]. Zusammenhänge zwischen dem molekularen Phänotyp und der onkologischen Prognose ließen sich nicht ableiten. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass bestimmte molekulare Phänotypen mit einigen klinischen Subtypen des MMBC assoziiert waren. Ein *Mismatch* im molekularen Phänotyp trat in 17% der Fälle auf, wobei diese Diskordanz signifikant häufiger beim SBBC als bei anderen Subgruppen beobachtet wurde. Die Läsionen bei MF Mammakarzinom waren signifikant häufiger molekular konkordant, was auf eine tumorbiologische Ähnlichkeit innerhalb dieser Läsionen hindeutet.

Das Vorhandensein von Axillametastasen vor Therapiebeginn und die für MMBC charakteristischen multiplen synchronen Tumorherde, die als Wesensmerkmal dieser Erkrankung gelten, zeigten keine signifikante Assoziation mit den onkologischen Prognoseparametern.

Bezugnehmend auf die Therapieentscheidungen zeigte sich, dass die BET eine sichere Alternative zur Mastektomie darstellen kann.

Die verschiedenen Bestrahlungsprotokolle, einschließlich der Anwendung eines Boosts sowie der Wahl zwischen Normofraktionierung und anderen modifizierten Fraktionierungsansätzen, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die zweite Fragestellung umfasste die Evaluation der radiogener Spätnebenwirkungen und des kosmetischen Langzeitergebnisses. Schwerwiegende Langzeitfolgen der Strahlentherapie wie Grad III und IV bestanden bei keiner Patientin. Ferner bewertete die absolute Mehrheit aller Probandinnen ihre Kosmesis als „sehr gut“ oder „gut“.

In zukünftigen Studien sollten einheitliche Definitionen und prospektive Studiendesigns verwendet werden, um die prognostische Bedeutung von MMBC klarer zu verstehen. Eine genauere molekulare Analyse aller Tumorfoci könnte in Zukunft eine individuellere Therapieentscheidung ermöglichen, wenngleich auch hier noch Unsicherheiten hinsichtlich der klinischen Relevanz und der Kosten-Nutzen-Relation bestehen [8].

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Khan, S.A., *The Many Questions That Surround Multicentric and Multifocal Breast Cancer*. The Breast Journal, 2010. **16**(3): p. 219-221.
2. Jain, S., et al., *Synchronous multiple ipsilateral breast cancers: implications for patient management*. Pathology, 2009. **41**(1): p. 57-67.
3. Masannat, Y., et al., *Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again?* The Annals of The Royal College of Surgeons of England, 2020. **102**(1): p. 62-66.
4. Ilić, I., *Multifocality, Multicentricity, and Bilaterality of Breast Cancer*. 2021, IntechOpen.:p 1-21.
5. Bozzini, A., et al., *Sensitivity of imaging for multifocal-multicentric breast carcinoma*. BMC Cancer, 2008. **8**(1): p. 275.
6. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 15.12.2023).*
7. Vlastos, G., et al., *Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2000. **7**(8): p. 581-587.
8. Salgado, R., et al., *Evolving paradigms in multifocal breast cancer*. Seminars in Cancer Biology, 2015. **31**: p. 111-118.
9. Rosenkranz, K.M., et al., *The Feasibility of Breast-Conserving Surgery for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: An Initial Report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial*. Annals of Surgical Oncology, 2018. **25**(10): p. 2858-2866.
10. Faverly, D.R., et al., *Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications*. Semin Diagn Pathol, 1994. **11**(3): p. 193-198.
11. Onisăi, M., et al., *Synchronous Multiple Breast Cancers—Do We Need to Reshape Staging?* Medicina, 2020. **56**(5): p. 230.
12. Chu, J., et al., *The Prognostic Impact of Synchronous Ipsilateral Multiple Breast Cancer: Survival Outcomes according to the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging and Molecular Subtype*. Journal of Pathology and Translational Medicine, 2018. **52**(6): p. 396-403.
13. Corso, G., et al., *Multicentric breast cancer with heterogeneous histopathology: a multidisciplinary review*. Future Oncology, 2020. **16**(8): p. 395-412.
14. Hartman, M., et al., *Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study*. The Lancet Oncology, 2005. **6**(6): p. 377-382.
15. Broët, P., et al., *[Contralateral breast cancer: metastasis or second primary cancer?]*. Bull Cancer, 1996. **83**(10): p. 870-876.
16. Yerushalmi, R., et al., *Does multicentric/multifocal breast cancer differ from unifocal breast cancer? An analysis of survival and contralateral breast cancer incidence*. Breast Cancer Research and Treatment, 2009. **117**(2): p. 365-370.
17. Zhang, Y., et al., *Comparing the outcome between multicentric/multifocal breast cancer and unifocal breast cancer: A systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**.
18. Al-Jurf, A.S., et al., *Factors influencing survival in bilateral breast cancer*. Journal of Surgical Oncology, 1981. **16**(4): p. 343-348.
19. Jain, U., et al., *Breast conserving surgery revisited: a narrative review*. Annals of Breast Surgery, 2022. **6**.
20. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
21. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.

22. *Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019.*
23. *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.*
24. Katalinic, A., et al., *Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program.* International Journal of Cancer, 2020. **147**(3): p. 709-718.
25. Oh, J.L., *Multifocal or Multicentric Breast Cancer: Understanding Its Impact on Management and Treatment Outcomes.* 2008, Springer Netherlands. p. 583-587.
26. Van Goethem, M., et al., *MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound.* European Radiology, 2004. **14**(5): p. 809-816.
27. Gatzemeier, W., et al., *Präoperative MR-Mammographie beim Mammacarcinom Einfluß auf die operative Behandlung aus chirurgischer Sicht.* Der Chirurg, 1999. **70**(12): p. 1460-1468.
28. Vera-Badillo, F.E., et al., *Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Breast Cancer Research and Treatment, 2014. **146**(2): p. 235-244.
29. Moody, L.C., et al., *Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer.* Surgery, 2012. **152**(3): p. 389-396.
30. Lynch, S.P., et al., *Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes.* Annals of Oncology, 2012. **23**(12): p. 3063-3069.
31. Kanumuri, P., et al., *Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers.* Annals of Surgical Oncology, 2015. **22**(8): p. 2475-2482.
32. Tong, Y., et al., *Multifocal/multicentric breast cancer: Does each focus matter?* Cancer Medicine, 2023. **12**(7): p. 8815-8824.
33. Morgenstern, L., P.A. Kaufman, and N.B. Friedman, *The case against tylectomy for carcinoma of the breast: The factor of multicentricity.* The American Journal of Surgery, 1975. **130**(2): p. 251-258.
34. Desmedt, C., et al., *Uncovering the genomic heterogeneity of multifocal breast cancer.* The Journal of Pathology, 2015. **236**(4): p. 457-466.
35. Wolters, R., et al., *Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients.* Breast Cancer Research and Treatment, 2013. **142**(3): p. 579-590.
36. Lynch, S.P., et al., *Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence.* The Oncologist, 2013. **18**(11): p. 1167-1173.
37. Sardanelli, F., et al., *Sensitivity of MRI Versus Mammography for Detecting Foci of Multifocal, Multicentric Breast Cancer in Fatty and Dense Breasts Using the Whole-Breast Pathologic Examination as a Gold Standard.* American Journal of Roentgenology, 2004. **183**(4): p. 1149-1157.
38. Egan, R.L., *Multicentric breast carcinomas: Clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival.* Cancer, 1982. **49**(6): p. 1123-1130.
39. Fisher, E.R., et al., *Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol no. 4).I. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer.* Cancer, 1975. **35**(1): p. 247-254.
40. Steinhof-Radwańska, K., et al., *Multifocality and Multicentricity in Breast Cancer: Comparison of the Efficiency of Mammography, Contrast-Enhanced Spectral Mammography, and Magnetic Resonance Imaging in a Group of Patients with Primarily Operable Breast Cancer.* Current Oncology, 2021. **28**(5): p. 4016-4030.
41. Girardi, V., et al., *Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: breast MR imaging in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer.* La radiologia medica, 2011. **116**(8): p. 1226-1238.

42. Rezo, A., et al., *Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer*. The Breast, 2011. **20**(3): p. 259-263.
43. Arver, B., et al., *Hereditary breast cancer: a review*. Seminars in Cancer Biology, 2000. **10**(4): p. 271-288.
44. Karakas, Y., et al., *The Effect of Total Size of Lesions in Multifocal/Multicentric Breast Cancer on Survival*. Clinical Breast Cancer, 2018. **18**(4): p. 320-327.
45. McCrorie, A.D., et al., *Multifocal breast cancers are more prevalent in *BRCA2* versus *BRCA1* mutation carriers*. The Journal of Pathology: Clinical Research, 2020. **6**(2): p. 146-153.
46. Winchester, D.P. and J.D. Cox, *Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma*. American College of Radiology. American College of Surgeons. College of American Pathologists. Society of Surgical Oncology. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 1998. **48**(2): p. 83-107.
47. Noguchi, S., et al., *Discrimination between multicentric and multifocal carcinomas of the breast through clonal analysis*. Cancer, 1994. **74**(3): p. 872-877.
48. Schwartz, C.J., et al., *Revisiting multifocal breast cancer: a clonality study of ductal carcinoma using whole exome sequencing*. Human Pathology, 2019. **94**: p. 71-77.
49. Kim, H., et al., *Clonality analysis of multifocal ipsilateral breast carcinomas using X-chromosome inactivation patterns*. Human Pathology, 2018. **78**: p. 106-114.
50. Choi, Y., et al., *The hormone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and molecular subtype status of individual tumor foci in multifocal/multicentric invasive ductal carcinoma of breast*. Human Pathology, 2012. **43**(1): p. 48-55.
51. Hammood, Z.D., et al., *Bilateral invasive ductal carcinoma of the breast; a case report with literature review*. Ann Med Surg (Lond), 2022. **78**: p. 103743.
52. Mejdahl, M.K., et al., *Synchronous bilateral breast cancer: a nationwide study on histopathology and etiology*. Breast Cancer Research and Treatment, 2020. **182**(1): p. 229-238.
53. Avera, E., L. Valentic, and L. Bui, *Current understanding and distinct features of multifocal and multicentric breast cancers*. Cancer Reports, 2023. **6**(9). p. 1-7.
54. Cardoso, F., et al., *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2019. **30**(8): p. 1194-1220.
55. Pekar, G., et al., *Molecular phenotype of the foci in multifocal invasive breast carcinomas: Intertumoral heterogeneity is related to shorter survival and may influence the choice of therapy*. Cancer, 2014. **120**(1): p. 26-34.
56. *BREAST TUMOURS*, in *TNM Atlas*. 2021. p. 267-285.
57. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Annals of Oncology, 2011. **22**(8): p. 1736-1747.
58. Chuthapisith, S., et al., *Breast Cancer Subtypes Identified by the ER, PR and HER-2 Status in Thai Women*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012. **13**(2): p. 459-462.
59. Baradaran, A., et al., *Multicentricity in Different Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Cross-sectional Study in Isfahan*. Adv Biomed Res, 2023. **12**: p. 9.
60. Gajdos, C., P.I. Tartter, and I.J. Bleiweiss, *Lymphatic Invasion, Tumor Size, and Age Are Independent Predictors of Axillary Lymph Node Metastases in Women With T1 Breast Cancers*. Annals of Surgery, 1999. **230**(5): p. 692.
61. Pekar, G., et al., *Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections*. Cancer, 2013. **119**(6): p. 1132-1139.
62. Lester, S.C., et al., *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2009. **133**(10): p. 1515-1538.

63. Nijenhuis, M.V. and E.J.T. Rutgers, *Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer*. *The Breast*, 2015. **24**: p. S96-S99.
64. Dal, F., et al., *Does focal heterogeneity affect survival in postoperative ipsilateral multifocal and multicentric breast cancers?* *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2022. **68**(3): p. 405-412.
65. Kadioğlu, H., et al., *Comparison of the histopathology and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal multicentric breast cancers*. *World Journal of Surgical Oncology*, 2014. **12**(1): p. 266.
66. Fang, M., et al., *Local Control of Breast Conservation Therapy versus Mastectomy in Multifocal or Multicentric Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Breast Care*, 2019. **14**(4): p. 188-193.
67. Neri, A., et al., *"Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases"*. *BMC Surgery*, 2015. **15**(1): p. 1.
68. Cabioglu, N., et al., *Increased Lymph Node Positivity in Multifocal and Multicentric Breast Cancer*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. **208**(1): p. 67-74.
69. Andea, A.A., et al., *Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma*. *Cancer*, 2002. **94**(5): p. 1383-1390.
70. Tiong, L.U., et al., *Dilemma in multifocal breast cancer – largest versus aggregate diameter*. *ANZ Journal of Surgery*, 2011. **81**(9): p. 614-618.
71. Milulescu, A., et al., *Management of Multifocal-Multicentric Breast Cancer: Current Perspective*. *Chirurgia*, 2017. **112**(1): p. 12.
72. Patani, N. and R. Carpenter, *Oncological and Aesthetic Considerations of Conservational Surgery for Multifocal/Multicentric Breast Cancer*. *The Breast Journal*, 2010. **16**(3): p. 222-232.
73. Gentilini, O., et al., *Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer*. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009. **113**(3): p. 577-583.
74. Veronesi, U., et al., *Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(16): p. 1227-1232.
75. Chung, A.P., et al., *Comparison of Outcomes of Breast Conserving Therapy in Multifocal and Unifocal Invasive Breast Cancer*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2012. **215**(1): p. 137-146.
76. De La Cruz, L., et al., *Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review*. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. **22**(10): p. 3241-3249.
77. Tokin, C., et al., *Oncologic Safety of Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy: A Discussion and Review of the Literature*. *International Journal of Surgical Oncology*, 2012. **2012**: p. 1-8.
78. Volders, J.H., et al., *Cosmetic outcome and quality of life are inextricably linked in breast-conserving therapy*. *Journal of Surgical Oncology*, 2017. **115**(8): p. 941-948.
79. Rosenkranz, K.M., et al., *Cosmetic Outcomes Following Breast-Conservation Surgery and Radiation for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: Data from the Alliance Z11102 Study*. *Annals of Surgical Oncology*, 2020. **27**(12): p. 4650-4661.
80. Loibl, S., et al., *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2024. **35**(2): p. 159-182.
81. Formenti, S.C. and S. Demaria, *Local control by radiotherapy: is that all there is?* *Breast Cancer Research*, 2008. **10**(6): p. 215.
82. Lange, T., A.C. Knöchelmann, and M. Bremer, *Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms*. *Die Radiologie*, 2023. **63**(9): p. 693-702.

83. *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* The Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-2106.
84. *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.* The Lancet, 2011. **378**(9804): p. 1707-1716.
85. Bartelink, H., et al., *Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation.* New England Journal of Medicine, 2001. **345**(19): p. 1378-1387.
86. Boughey, J.C., et al., *Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy in Patients With Multiple Ipsilateral Breast Cancer: Results From ACOSOG Z11102 (Alliance).* Journal of Clinical Oncology, 2023. **41**(17): p. 3184-3193.
87. Cuttino, L.W., et al., *The Feasibility of Radiation Therapy after Breast-Conserving Surgery for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: An Initial Report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial.* International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2022. **112**(3): p. 636-642.
88. Bartelink, H., et al., *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.* The Lancet Oncology, 2015. **16**(1): p. 47-56.
89. Dong, J., et al., *Hypofractionated Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy Versus Conventional Fractionation Radiotherapy of Early Breast Cancer After Breast-Conserving Surgery: Clinical Observation and Analysis.* Technology in Cancer Research & Treatment, 2021. **20**: p. 153303382110647.
90. Refaat, T., et al., *Accelerated partial breast irradiation: current status and future directions.* Annals of Breast Surgery, 2021. **6**.
91. Park, H.J., et al., *Possible benefits from post-mastectomy radiotherapy in node-negative breast cancer patients: a multicenter analysis in Korea (KROG 14-22).* Oncotarget, 2017. **8**(35): p. 59800-59809.
92. Barrientos, R., et al., *Clinical decision making in postmastectomy radiotherapy in node negative breast cancer.* ecancermedicalscience, 2018. **12**.
93. Lombardi, A., et al., *Positive margins (R1) risk factors in breast cancer conservative surgery.* Breast Cancer: Targets and Therapy, 2019. **Volume 11**: p. 243-248.
94. Katz, A., et al., *Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation.* J Clin Oncol, 2000. **18**(15): p. 2817-27.
95. Halfmann, K., *Kosmetische und onkologische Ergebnisse, sowie Akut- und Spätnebenwirkungen von 10 Gy Elektronen als intraoperativer Boost in der Therapie des Mammakarzinoms im Frühstadium, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2021.*
96. Linsenmeier, C. (2012) 'Strategien zur Vermeidung respektive Symptomlinderung bei Brust- und gynäkologischen Tumoren', Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie, 05/2012, pp. 16-19.
97. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation.* Journal of Chronic Diseases, 1987. **40**(5): p. 373-383.
98. Zhang, Z., H. Yang, and M. Luo, *Association Between Charlson Comorbidity Index and Community-Acquired Pressure Injury in Older Acute Inpatients in a Chinese Tertiary Hospital.* Clin Interv Aging, 2021. **16**: p. 1987-1995.
99. Pedersen, R.N., et al., *The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2022. **114**(3): p. 391-399.
100. Wang, K. and J.E. Tepper, *Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention.* CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(5): p. 437-454.

101. Hennigs, A., et al., *Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study*. BMC Cancer, 2016. **16**(1).
102. Thakur, C., et al., *Epigenetics and environment in breast cancer: New paradigms for anti-cancer therapies*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**.
103. Liu, Y. and T. Yu, *Clinicopathological characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer invasive ductal carcinoma with ductal carcinoma in situ*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2023. **149**(13): p. 11181-11191.
104. Fendereski, A., et al., *Long-term outcomes of non-metastatic breast cancer patients by molecular subtypes*. BMC Women's Health, 2022. **22**(1).
105. European Medicines Agency, *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials – Scientific guideline*, 2023. Available at: <https://www.ema.europa.eu/> (Zugriff: 22 Februar 2025).
106. Stöver, I. and P. Feyer, *Unerwünschte Strahlentherapiefolgen*. 2018, Springer Berlin Heidelberg. p. 15-45.
107. Tousimis, E., *Synchronous bilateral invasive breast cancer*. Breast Cancer Online, 2005. **8**(04).
108. Pawloski, K.R., et al., *Concordance Between 21-Gene Recurrence Scores in Multifocal or Multicentric Breast Carcinomas Differs by Age and Histologic Subtype*. Annals of Surgical Oncology, 2021. **28**(8): p. 4256-4262.
109. Boyages, J., U.W. Jayasinghe, and N. Coombs, *Multifocal breast cancer and survival: Each focus does matter particularly for larger tumours*. European Journal of Cancer, 2010. **46**(11): p. 1990-1996.
110. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). *Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma 2023 – Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms [Internet]*. Deutschland: AGO; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. (Zugriff 22. Februar 2025)
111. Sun, Y., et al., *Local Recurrence and Survival Outcomes of Multifocal/Multicentric Breast Cancer After Breast Conserving Therapy: A systematic Review and Meta-Analysis*. Clinical Breast Cancer, 2024.
112. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2019.
113. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
114. Shaikh, T., et al., *Multifocal and Multicentric Breast Cancer is Associated with Increased Local Recurrence Regardless of Surgery Type*. The Breast Journal, 2015. **21**(2): p. 121-126.
115. Mejdahl, M.K., et al., *Breast cancer mortality in synchronous bilateral breast cancer patients*. British Journal of Cancer, 2019. **120**(7): p. 761-767.
116. Taylor, M.E., et al., *Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1995. **31**(4): p. 753-764.
117. Whelan, T.J., et al., *Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(6): p. 513-520.
118. Brownlee, Z., et al., *Late complications of radiation therapy for breast cancer: evolution in techniques and risk over time*. Gland Surgery, 2018. **7**(4): p. 371-378.
119. Batenburg, M.C.T., et al., *Factors Associated with Late Local Radiation Toxicity after Post-Operative Breast Irradiation*. The Breast Journal, 2022. **2022**: p. 1-13.

120. You, K.-Y., et al., *Large Tumor Size is an Indicator for the Timely Administration of Adjuvant Radiotherapy in Luminal Breast Cancer with Positive Lymph Node*. Cancer Management and Research, 2021. **Volume 13**: p. 1325-1332.
121. Weissenbacher, T.M., et al., *Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified?* Breast Cancer Research and Treatment, 2010. **122**(1): p. 27-34.
122. Li, S., et al., *Association of Molecular Biomarker Heterogeneity With Treatment Pattern and Disease Outcomes in Multifocal or Multicentric Breast Cancer*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**.
123. Yersal, O. and S. Barutca, *Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications*. World J Clin Oncol, 2014. **5**(3): p. 412-24.
124. Ojo, A.S., et al., *Synchronous Bilateral Breast Cancer With Discordant Receptor Status: Treating One Patient but Two Diseases*. World Journal of Oncology, 2023. **14**(3): p. 224-229.
125. Janeva, S., et al., *Clinical evaluation of molecular surrogate subtypes in patients with ipsilateral multifocal primary breast cancer*. Breast Cancer Research, 2023. **25**(1).
126. Buggi, F., et al., *Multicentric/multifocal breast cancer with a single histotype: is the biological characterization of all individual foci justified?* Annals of Oncology, 2012. **23**(8): p. 2042-2046.
127. Rabab, M., et al., *Pathological Characteristics of Both Tumors in Bifocal and Bicentric Breast Cancer*. Anticancer Research, 2015. **35**(9): p. 5111.
128. KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung), 2025. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2025*. Berlin: KBV. Seiten 831-832.
129. Lüönd, F., S. Tiede, and G. Christofori, *Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression*. British Journal of Cancer, 2021. **125**(2): p. 164-175.
130. Hirnas, N., J. Holtschmidt, and S. Loibl, *Shifting the Paradigm: The Transformative Role of Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer*. Cancers, 2024. **16**(18): p. 3236.
131. Koh, J. and M.J. Kim, *Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage*. Korean Journal of Radiology, 2019. **20**(1): p. 69.

6. Anhang

6.1. Verwendete Fragebögen

LENT-SOMA der Brust und kosmetisches Ergebnis					
Name	Nachname	Geburtsdatum	Datum der Untersuchung	Datum letzte Vorsorge	
LENT-SOMA-Kriterium	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Schmerz	keine Schmerzen	Minimales Missempfinden, Therapie: NSAIDs	Intermittierend, tolerabel, Therapie: Regelmäßige NSAIDs	Intensiv, persistierend, Therapie: Opioide	Therapierefraktär, chirurgische Therapie
Ödem der Brust	kein Ödem	Asymptomatisches Ödem	Symptomatisches Ödem	Ausgeprägtes Ödem, chirurgische Therapie notwendig	
Lymphödem des Arms	kein Lymphödem	Umfang 2-4 cm größer, keine Therapie	Umfang 4-6 cm größer, Therapie: Hochlagerung, Kompression	Umfang >6 cm größer, Kompression und Physiotherapie	Dysfunktion des Arms, chirurgische Therapie notwendig
Ulcus/Nekrose	kein Ulcus/Nekrose	Epidermales Ulcus/Nekrose	Dermales Ulcus/Nekrose, konservative Therapie	Subkutanes Ulcus/Nekrose, chirurgische Therapie	Freiliegender Knochen, Therapie: Mastektomie
Fibrose der Brust	keine Fibrose	Kaum tastbar, leicht verdichtet	Tastbar, deutlich verdichtet	Stark verdichtet, Retraktion und Fixation	
Subjektives kosmetisches Ergebnis (1-10):					
9-10: Sehr gut	7-8: Gut	5-6: Moderat	3-4: Mäßig	1-2: Schlecht	keine Angabe

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Matuschek, die mich in allen Phasen dieses Projekts mit großem Engagement, wertvollem fachlichen Rat und stetiger Unterstützung begleitet hat.

Ich danke auch Frau Prof. Dr. Fehm für die Übernahme der Ko-Betreuung.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Frau Prof. Dr. Hörner-Rieber für die Möglichkeit, meine Dissertation in ihrem Institut fortzuführen und für ihr konstruktives Feedback, das mir während dieser Phase sehr geholfen hat.

Außerdem möchte ich Herrn PD Dr. Jazmati und Prof. Dr. Edwin Bölke für ihre engagierten Rückmeldungen und gute Anleitung danken, die wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Budach möchte ich für seine Unterstützung in den frühen Phasen meiner Dissertation danken.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Strahlentherapie und Radioonkologie.

Abschließend danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Partnerin, die mir während dieser Zeit stets den Rücken gestärkt, mich motiviert und ermutigt haben.