

**Fortschritte in der Früherkennung
des Mammakarzinoms
in den Jahren 1981 – 1990.
Ergebnisse einer Longitudinalstudie**

Gabriele Angelika Harms



Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. K. Friese

**Fortschritte in der Früherkennung des Mammakarzinoms
in den Jahren 1981 – 1990.
Ergebnisse einer Longitudinalstudie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gabriele Angelika Harms
aus
Tübingen

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|--|----------------------------------|
| Berichterstatter: | PD Dr. W. Janni |
| Mitberichterstatter: | PD Dr. M. Untch |
| Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: | Dr. B. Rack |
| Dekan: | Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 18.11.2004 |

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG (HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG) | 1 |
| 2 | HISTORISCHE ENTWICKLUNG | 2 |
| 2.1 | HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER BRUSTKREBSFRÜHERKENNUNG | 2 |
| 2.2 | HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER BRUSTKREBSTHERAPIE | 5 |
| 3 | METHODIK | 10 |
| 3.1 | PATIENTINNEN | 10 |
| 3.2 | DIAGNOSESICHERUNG | 10 |
| 3.3 | KLINISCHE AUSWERTUNG | 11 |
| 3.3.1 | <i>Histologie</i> | 11 |
| 3.3.2 | <i>Tumorgröße</i> | 12 |
| 3.3.3 | <i>Stadieneinteilung</i> | 12 |
| 3.3.4 | <i>Lymphknotenstatus</i> | 13 |
| 3.3.5 | <i>Histologisches Grading</i> | 13 |
| 3.3.6 | <i>Hormonrezeptorstatus</i> | 13 |
| 3.4 | PRIMÄRTHERAPIE | 14 |
| 3.5 | POSTOPERATIVE ADJUVANTE THERAPIE | 14 |
| 3.5.1 | <i>Strahlentherapie</i> | 14 |
| 3.5.2 | <i>Chemotherapie</i> | 15 |
| 3.5.3 | <i>Hormontherapie</i> | 16 |
| 3.6 | REZIDIVE | 16 |
| 3.6.1 | <i>Diagnostik und Therapie der Rezidive</i> | 16 |
| 3.6.2 | <i>Einteilung der Rezidive</i> | 16 |
| 3.7 | NACHBEOBACHTUNG | 17 |
| 3.8 | STATISTISCHE AUSWERTUNG | 18 |
| 3.8.1 | <i>Erhebungsbogen zur Datenerfassung</i> | 18 |
| 3.8.2 | <i>Statistische Methoden</i> | 20 |
| 4 | ERGEBNISSE | 21 |
| 4.1 | PATIENTINNENCHARAKTERISTIKA | 21 |
| 4.1.1 | <i>Altersverteilung</i> | 22 |
| 4.1.2 | <i>Menopausenstatus</i> | 24 |
| 4.1.3 | <i>Risikogruppen</i> | 25 |
| 4.1.3.1 | <i>Familiäre Belastung</i> | 25 |
| 4.1.3.2 | <i>Malignom-Vorbelastung</i> | 27 |
| 4.2 | EINSATZ APPARATIVER DIAGNOSTIK ZUR DIAGNOSESICHERUNG | 29 |
| 4.2.1 | <i>Klinische Untersuchung</i> | 29 |
| 4.2.2 | <i>Sonographische Untersuchung</i> | 31 |
| 4.2.3 | <i>Mammographische Untersuchung</i> | 33 |
| 4.2.4 | <i>Zytologische Untersuchung</i> | 35 |
| 4.3 | MAMMOGRAPHISCHER BEFUND IN ABHÄNGIGKEIT VON VERSCHIEDENEN UNTERSUCHUNGSFAKTOREN | 37 |
| 4.3.1 | <i>Vergleich Mammographie – Klinik</i> | 37 |
| 4.3.2 | <i>Vergleich Mammographie – Sonographie</i> | 38 |
| 4.3.3 | <i>Vergleich Mammographie – Zytologie</i> | 38 |
| 4.3.4 | <i>Vergleich Mammographie – Lymphknotenmetastasen</i> | 39 |
| 4.3.5 | <i>Vergleich Mammographie – Alter</i> | 40 |
| 4.3.6 | <i>Vergleich Mammographie – Tumorgröße < / > 2cm</i> | 40 |
| 4.4 | TUMORCHARAKTERISTIKA | 41 |
| 4.4.1 | <i>Tumorgröße</i> | 41 |
| 4.4.1.1 | <i>Entwicklung der Tumorgröße</i> | 43 |
| 4.4.2 | <i>Tumorlokalisation</i> | 44 |
| 4.4.3 | <i>Histologisches Grading</i> | 46 |
| 4.4.4 | <i>Östrogenrezeptorstatus</i> | 48 |
| 4.4.5 | <i>Lymphknotenstatus</i> | 50 |
| 4.4.5.1 | <i>Axilläre Lymphknotenmetastasen</i> | 52 |
| 4.4.5.2 | <i>Entwicklung des Nodalstatus</i> | 54 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.5 | OPERATIVES VORGEHEN..... | 55 |
| 4.6 | POSTOPERATIVE THERAPIE..... | 57 |
| 4.6.1 | Adjuvante Strahlentherapie..... | 57 |
| 4.6.2 | Adjuvante systemische Therapie..... | 58 |
| 4.7 | POSTTHERAPEUTISCHE VERLÄUFE..... | 60 |
| 4.7.1 | Ausscheiden aus der Nachbeobachtung..... | 60 |
| 4.7.2 | Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen durch Mammakarzinom..... | 61 |
| 4.7.3 | Entwicklung des Gesamtüberlebens..... | 62 |
| 4.7.3.1 | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen..... | 64 |
| 4.7.3.2 | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter..... | 66 |
| 4.7.3.3 | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe | 68 |
| 4.7.3.4 | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der apparativen Diagnostik | 72 |
| 4.7.3.4.1 | Klinische Untersuchung | 72 |
| 4.7.3.4.2 | Sonographische Untersuchung..... | 75 |
| 4.7.3.4.3 | Mammographische Untersuchung..... | 77 |
| 4.7.4 | Auftreten von Rezidiven..... | 79 |
| 4.7.5 | Kumulative Anzahl an einem Lokalrezidiv erkrankter Patientinnen..... | 80 |
| 4.7.6 | Entwicklung des lokalrezidivfreien Überlebens..... | 81 |
| 4.7.6.1 | Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen..... | 82 |
| 4.7.6.2 | Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter..... | 83 |
| 4.7.6.3 | Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe | 83 |
| 4.7.6.4 | Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der apparativen Diagnostik | 83 |
| 4.7.6.4.1 | Klinische Untersuchung | 83 |
| 4.7.6.4.2 | Sonographische Untersuchung..... | 84 |
| 4.7.6.4.3 | Mammographische Untersuchung..... | 85 |
| 4.7.7 | Kumulative Anzahl an einer Fernmetastasierung erkrankter Patientinnen..... | 86 |
| 4.7.8 | Entwicklung des fernmetastasenfreien Überlebens..... | 87 |
| 4.7.8.1 | Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen | 88 |
| 4.7.8.2 | Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter..... | 89 |
| 4.7.8.3 | Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe | 89 |
| 4.7.8.4 | Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der apparativen Diagnostik | 90 |
| 4.7.8.4.1 | Klinische Untersuchung | 90 |
| 4.7.8.4.2 | Sonographische Untersuchung..... | 90 |
| 4.7.8.4.3 | Mammographische Untersuchung..... | 91 |
| 4.8 | MULTIVARIATE ANALYSEN..... | 92 |
| 4.8.1 | Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben..... | 92 |
| 4.8.2 | Multivariate Analyse für das Lokalrezidivfreie Überleben..... | 93 |
| 4.8.3 | Multivariate Analyse für das Fernmetastasenfreie Überleben..... | 94 |
| 5 | DISKUSSION..... | 95 |
| 6 | AUSBLICK..... | 104 |
| 7 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 105 |
| 8 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 108 |
| 9 | TABELLENVERZEICHNIS | 109 |
| 10 | LITERATURVERZEICHNIS | 111 |
| 11 | ANHANG..... | 117 |
| 11.1 | PTNM-STAGING..... | 117 |
| 11.2 | MAMMA-DATENERHEBUNGSBOGEN | 118 |
| 12 | DANKSAGUNG..... | 121 |
| 13 | LEBENS LAUF | 122 |

1 Einleitung (Hintergrund und Fragestellung)

Der Forderung Halsted's nach radikaler, lokaler Tumorthherapie am Ende des letzten Jahrhunderts wurden zwischen 1950 und 1970 eine Reihe von Studien gegenübergestellt, die die Vorteile der eingeschränkten lokoregionären Brustkrebstherapie aufzeigten, und die brusterhaltende Mamma-Chirurgie letztendlich etablierten^{10,13,25,35,36,60,72}.

Grundlage für diese Entwicklung war unter anderem die zunehmende Erkenntnis, dass die Prognose des Mammakarzinoms von der systemischen Tumorzell dissemination determiniert wird. Eine solche Tumorausbreitung ist in Form von Fernmetastasen in 5 – 15 % der Patientinnen und in Form von regionären Lymphknotenmetastasen in 35 – 45 % der Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose nachzuweisen^{16,23}. Als Konsequenz dieser Feststellung bei nur geringen Fortschritten in der systemischen Therapie, sowie ersten positiven Ergebnissen über den Einsatz einer so genannten Reihenmammographie zur Mammakarzinomvorsorge, wurde in den 80er Jahren die Diskussion über sinnvolle Wege der Krebsfrüherkennung intensiviert^{4,41,62,66,75}.

Um die Frage der Effizienz eines Mammographiescreenings als Krebsfrüherkennungsinstrument zu klären, wurden in der ersten Hälfte der 80er Jahre außerhalb Deutschlands acht prospektiv randomisierte Studien initiiert. Erste Ergebnisse darüber lagen aber erst Ende der 80er Jahre oder in den 90er Jahren vor^{1,3,9,18,27,48,68}. Dennoch, gleichsam in Vorwegnahme der antizipierten Studienergebnisse, wurde in den 80er Jahren der häufigere Einsatz der Mammographie vielfach gefordert und realisiert.

Ziel der vorliegenden Studie war, am Patientinnenkollektiv einer deutschen Universitätsklinik zu untersuchen, ob diese Bestrebungen der Krebsfrüherkennung Einfluss auf die durchschnittliche Tumorgöße bei Primärdiagnose und auf die Überlebensprognose hatten.

2 Historische Entwicklung

2.1 Historische Entwicklung der Brustkrebsfrüherkennung

Die Brustkrebsfrüherkennung entwickelte sich erst relativ spät – nicht zuletzt durch die Scheu der Patientinnen wegen einer Brustveränderung den Arzt aufzusuchen und durch die lange fehlenden Methoden für eine aussichtsreiche Heilung des Mammakarzinoms.

Halsted hatte 1907 als einziges Untersuchungsmittel die *Inspektion und Palpation* der Brust, wofür er sich bei einigen Patientinnen bis zu einer Stunde Zeit nahm. Es verlangte besonders viel Erfahrung und Feingefühl des Untersuchers. Halsted selbst beschrieb die Diagnostik trotzdem als sehr einfach, leider auch durch das meist sehr fortgeschrittene Tumorstadium der Patientinnen. Durch die sich entwickelnden Therapiemöglichkeiten des Mammakarzinoms kam es zu einer langsamen Zunahme der frühzeitigen Arztkonsultationen. Dadurch wurden die Tumoren bei Erstuntersuchung jedoch immer kleiner und somit die Palpation immer schwieriger. Vor allem die Differentialdiagnose zur Zyste bereitete einige Schwierigkeiten³⁵.

Erstmals mit der Einführung der *Mammographie* in vielen Kliniken Anfang der 50-er Jahre gab es ein bildgebendes Untersuchungsverfahren, welches speziell an die Gewebeverhältnisse der weiblichen Brust angepasst war. Durch stetige Weiterentwicklung und Verbesserungen erlaubte sie bald eine Erfassung von wenigen Millimeter großen Tumoren und war somit ein entscheidender Schritt in der Diagnostik der Brustkrebsfrüherkennung⁶².

In den 70-er Jahren wurde zwischenzeitlich vielfach die *Kontaktthermographie* angewandt^{4,26,41,66}. Vorteil war ein geringer apparativer Aufwand ohne Nebenwirkungen für die Patientinnen. Sie wurde zu Beginn als mögliche routinemäßige Untersuchungsmethode angesehen, da die Strahlenbelastung der Mammographie noch als sehr hoch eingestuft wurde⁴¹. Jedoch schon gegen Ende der 70-er Jahre wurde wegen einer hohen Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden konstatiert, dass die Thermographie nicht das geeignetste Untersuchungsverfahren zu einer flächendeckenden Brustkrebsfrüherkennung sei, sondern lediglich als additive Untersuchungsmethode zur sensitiveren Mammographie Bestand haben könne^{4,26,66}.

In den 70-er Jahren wurde somit Schweden das erste Land der Welt, welches ein flächendeckendes *Mammographiescreening* einführte^{3,4,9,68}.

In den 80-er Jahren wurde dieses Verfahren auch in Deutschland als Reihenuntersuchung gefordert und durchgeführt, obwohl es noch nicht im Vorsorgeprogramm enthalten war. Mit

der Verbesserung der Technik wurden immer bessere Bilder bei geringerer Strahlenbelastung erzielt ³⁷. Vor allem durch die Erkennung kleinster Mikrokalzifikationen, Frühzeichen von in-situ Karzinomen, war die Mammographie anderen Untersuchungsverfahren überlegen ^{4,62,66}.

Mit Einführung der *Mammasonographie* wurde eine risikolose Differenzierung zwischen soliden und zystischen Tumoren ermöglicht. Jedoch ist es bisher nicht möglich Tumoren mit weniger als 5 mm, Präkanzerosen oder kleinere Herde an Mikrokalk zu erfassen ^{21,46,55,56,77}.

Als Verfahren zur Brustkrebserkennung und Sicherung von Differentialdiagnosen stehen heute eine Vielzahl verschiedener diagnostischer Methoden zur Verfügung, wie z.B.: Vergrößerungsmammographie, Mammasonographie, Magnetresonanztomographie, Pneumozystographie, Galaktographie, Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie. Nicht jedes Verfahren eignet sich jedoch zur Frühdiagnose des Mammakarzinoms oder gar zum Screening, mit dem Ziel der Reduktion der Mortalität, da verschiedene Faktoren berücksichtigt werden müssen wie Sensitivität, Spezifität, Effizienz, Ausmaß der möglichen Nebenwirkungen, Aufwand der Untersuchungsdurchführung oder Kosten-Nutzen-Verhältnisse. Unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren, haben sich die klinische Untersuchung, die Mammographie und die Mammasonographie zur Frühdiagnostik des Mammakarzinoms bis heute durchgesetzt.

In den letzten Jahren wurden Frauen - verstärkt durch verschiedene Werbekampagnen - zusätzlich sensibilisiert und aufgefordert Eigenverantwortung durch selbständige Palpation der Brust, angeleitet vom Facharzt, zu übernehmen.

Durch die Einführung der sog. *Triple-Diagnostik* wurde der Versuch unternommen, mit drei möglichst aussagekräftigen Untersuchungsmethoden noch bessere Ergebnisse im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung zu erzielen. Der Triple-Test beinhaltet die Kombination einer klinischen Untersuchung, einer Mammographie und eines zytologischen Befundes. Zur Sicherung der Diagnose wird in der Regel zusätzlich eine Schnellschnittuntersuchung des Resektats durchgeführt. Positive Befunde rechtfertigen eine anschließende ausgedehnte Tumorthapie ²⁴. Durch die technischen Entwicklungen stehen heute jedoch vielmehr die Hochgeschwindigkeits-*Stanzbiopsie* bei soliden Knoten und die vakuumunterstützte Stanzbiopsie zur Diagnostik im Vordergrund. Letztere kann aufgrund des größeren Gewebszylinders, welcher in die Nadelöffnung gesaugt wird, auch für Biopsien von Mikroverkalkungen verwendet werden ¹⁴.

Das Ausmaß der Brustkrebserkrankung kann heute anhand des *Tumorstagings* schneller und besser bestimmt werden. Halsted konnte das Ausmaß der Erkrankung nur anhand von klinischen Beobachtungen erraten: (Halsted: „We know little of what is going on under the skin along the fascial planes even when our attention is drawn to the disease by the

appearance, here and there, of cutaneous or subcutaneous nodules at long distance from primary tumor.“) ³⁵.

Heute werden in den meisten Zentren Röntgen-Thoraxaufnahmen, Skelettszintigraphie und Ultraschalluntersuchungen der Leber zum Ausschluss oder zur Bestätigung von Fernmetastasierungen durchgeführt. Die Notwendigkeit dieses perioperativen Screenings scheint aber schon heute Kontroverse hervorzurufen. Nach der neuesten Studie von Gerber et al. ²⁹ wurden 1076 Patientinnen untersucht, die aufgrund ihrer Brustkrebserkrankung operiert wurden ohne klinische Zeichen einer Metastasierung aufzuweisen. Hierbei wurde mit einem hohen Kostenaufwand letztendlich in 96,6 % ein normaler Befund verzeichnet und bei lediglich 3,4 % der Patientinnen eine Metastasierung festgestellt. Die Kenntnis über das Metastasenscreeningergebnis zeigte jedoch keine therapeutische Konsequenz, da sich die adjuvante Therapie nach Gesichtspunkten wie Tumorgröße und Tumorbeschaffenheit, sowie Lymphknotenbefall richtet und alle metastatisch befallenen Patientinnen unabhängig des Screeningergebnisses eine adjuvante Therapie erhielten. Bei 12,1 % der Patientinnen kam es jedoch zwischenzeitlich zu suspekten Befunden, die sich in 94,6 % als falsch-positive Befunde erwiesen und zu einer, nach Gerber et al. unnötigen psychischen Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patientinnen führte. Die Autoren plädieren deshalb gegen diese perioperativen Screeninguntersuchungen bei Patientinnen, die keine fernmetastasen-spezifischen Symptome aufweisen, sowie bei primär operablen Mammakarzinomen kleiner 5 cm und/oder weniger als vier befallenen Lymphknoten (pT2 N1 M0) ²⁹.

Ab 1 Januar 2003 wurde die stufenweise Einführung einer **flächendeckenden Früherkennungs-Mammographie** für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren gefordert. Alle zwei Jahre sollen künftig Frauen, als Mitglieder einer gesetzlichen Krankenkasse, zwischen 50 und 69 Jahren zu einem Screening eingeladen werden. Frauen unter 50 Jahren werden aber auch weiterhin Anspruch auf eine Röntgenuntersuchung ihrer Brust haben, wenn ein konkreter medizinischer Verdacht auf eine Tumorerkrankung besteht. Dies kann der Fall sein bei Beschwerden oder aufgrund von Ergebnissen einer klinischen Untersuchung ²².

2.2 Historische Entwicklung der Brustkrebstherapie

Trotz geringer diagnostischer Mittel veränderten *Halsted (1894)* und *Rotter (1896)* durch ihre damalige Operationsmethode grundlegend die Therapie des Mammakarzinoms.

Fast zeitgleich, jedoch unabhängig voneinander, entwickelten Halsted 1894 in Baltimore und Rotter 1896 in Berlin ähnlich radikalere Operationsverfahren des Mammakarzinoms, als sie bisher durchgeführt wurden und konnten auch beide unabhängig voneinander deutlich bessere Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven nach operativer Mammakarzinombehandlung vorstellen^{35,59}.

Durch die makroskopische und mikroskopische Untersuchung von axillären Lymphknoten stellte Halsted schon 1894 fest, dass es bei negativem Lymphknoten (LK)-Status erheblich länger dauerte bis erneute Metastasierungen auftraten. Vor allem der Einbruch in das Lymphsystem und die Tumorgöße waren für *Halsted* von entscheidender Bedeutung. Daraus folgte *seine radikale Operationsweise* mit großflächiger Entfernung von Haut, Unterhautfettgewebe, Fascie des oberen Teils des M. rectus, M. serratus magnus, M. subscapularis und in manchen Fällen auch des M. latissimus dorsi und M. teres major. Außerdem die Entfernung der beiden Mm. pectoralis. An Lymphknoten entfernte er supra- und subclavikuläre Lymphknoten, die der Axilla und des Nackens bis zur Carotisbifurkation. Halsted dachte sogar über eine Amputation der Schulter mit Weichteilentfernung nach, um bei fortgeschrittenen Tumoren dem vermuteten Metastasenausbreitungsweg folgend den Tumor vollständig beseitigen zu können und so das Auftreten von Lokalrezidiven zu reduzieren³⁵.

Rotter bestätigte, dass eine Entfernung des Tumors im Gesunden Hauptanliegen bei dieser Operationsmethode sei und wies auf die Wichtigkeit der „en-bloc Resektion“ hin. Er forderte jedoch keine routinemäßige Ausräumung der Supraklavikulargrube, sondern wandte sie nur bei Befall der infra- oder supraklavikulären Lymphknoten an. Schon er bemerkte kritisch, dass diese Operationsmethode nur das Auftreten von Lokalrezidiven verhindern könne, jedoch keinen Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen habe, da diese bereits zum Zeitpunkt der Operation angelegt seien. Dies könne man seiner Meinung nach nur verbessern, wenn sich die Patientinnen frühzeitig operieren lassen würden⁵⁹.

Diese *radikale (klassische) Mastektomie nach Halsted und Rotter (1907)* wurde in etwas abgewandelter Form als „Goldstandard“ eingeführt und bis vor einigen Jahren in unveränderter Form folgendermaßen durchgeführt: En-bloc Resektion von Brustdrüsenkörper,

M. pectoralis minor et major, ipsilateralen Lymphknoten, axillärem Fettgewebe und evtl. parasternalen Lymphknoten entlang der A. mammaria.

Die häufigsten Folgen waren eine eingeschränkte Beweglichkeit von Schulter und Arm, ein Lymphödem von Arm und Hand, sowie eine große Narbe durch die ausgedehnte quere Schnittführung von der Brust bis zur Axilla ⁶⁵.

Schon in den 30-er Jahren wurde die **modifizierte radikale Mastektomie (nach Patey)** entwickelt, welche sich jedoch erst in den 70-er Jahren etablierte. Diese Operationsmethode sollte besonders die nach der radikalen Mastektomie auftretenden Folgeschäden mindern. Auch heute wird diese Methode in einigen Fällen noch angewandt, wobei vor allem die Pektoralismuskel belassen werden und nur noch folgende Strukturen entfernt werden: Brust, Pektoralisfaszie, Fettgewebe der Axilla bis an die V. axillaris und mindestens 10 axilläre Lymphknoten (pektoral, interpektoral, apikal, zentral, Level I+II,) zur Prognoseabschätzung und Therapieplanung. Auch der Hautschnitt änderte sich. Nun wird ein quer-ovaler, leicht nach lateral ansteigender Hautschnitt gewählt, welcher einen simultanen oder späteren plastischen Wiederaufbau ermöglicht. Postoperativ finden sich eine größere Beweglichkeit von Schulter und Arm und ein besseres kosmetisches Ergebnis mit einer geringeren psychischen Belastung der Patientinnen. Dieses Verfahren wird vor allem dann angewandt, wenn eine brusterhaltende Therapie aufgrund der Tumorgroße und des Ausbreitungsgrades kontraindiziert ist ^{65,73}.

In den 80-er Jahren setzte sich immer mehr die **brusterhaltende Therapie (BET)** durch, nachdem verschiedene randomisierte klinische Studien gleichwertige Überlebensraten, verglichen mit einer Mastektomie aufzeigten. Die Indikation dazu ist gegeben, wenn die zu operierende Brust nicht zu klein ist, der Sitz des Tumors günstig ist und weder Haut noch Muskel infiltriert werden. Außerdem darf keine Multifokalität bzw. Multilokalität des Tumors vorliegen. Die BET wird immer in Kombination mit einer Entfernung der axillären Lymphknoten und nachfolgender Strahlentherapie durchgeführt ^{13,25,36,60,67,72}. Als Modifikationen kennen wir heute die Entfernung des Knotens mit großzügigem Sicherheitsabstand, zusammen mit dem darüber liegenden Hautbereich (Wide Excision/ Tylektomie/ Segmentresektion/ Quadrantektomie/ Lumpektomie). Auch hier erfolgt anschließend eine Bestrahlung ^{24,44,65}.

Die Therapie des Mammakarzinoms ist immer mehr von einer Individualisierung des Vorgehens gekennzeichnet, wobei das Ausmaß des operativen Eingriffs in erster Linie vom diagnostischen und histopathologischen Befund und vom Wunsch der Patientin bestimmt wird.

Zusätzlich hat sich im Laufe der Jahre eine ***konservative Therapieform*** entwickelt mit einer lokalen Tumorexzision mit Sicherheitsabstand, einer anschließenden loko-regionalen Radiotherapie und einer systemischen adjuvanten Therapie in Form einer Hormon- oder Chemotherapie. Diese adjuvante Therapie wird mit dem Gedanken der Elimination disseminierter Tumorzellen durchgeführt, welche nach der Tumorexzision noch verblieben sind oder schon als hämatogene oder auch lymphogene (mikro-)metastatische Herde vorliegen. Sie wird in Abhängigkeit von Menopausenstatus, LK-Status, Hormonrezeptorstatus, Tumorgröße und Grading durchgeführt^{7,44,61}.

Zur Planung der weiteren Therapie ist als „***Staging***“ der Befall der ***axillären Lymphknoten*** von besonderem Interesse. Ihre histopathologische Untersuchung dient als diagnostische Maßnahme zur Tumorklassifikation, zur lokoregionären Tumorkontrolle und somit zur Prognoseabschätzung und zur adjuvanten Therapieentscheidung. Als operativer Goldstandard beim invasiven Mammakarzinom gilt nach derzeitigem Stand die konventionelle axilläre Lymphonodektomie der Level I und II mit der Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten⁶. Dabei gilt in beiden Fällen die Vena axillaris als kraniale Präparationsgrenze, da somit ein Teil der vom Arm kommenden Lymphbahnen geschont werden kann und das Risiko eines Armlymphödems gemindert werden kann. Wegweisend für die Einteilung der Level I, II und III ist der Musculus pectoralis minor. So befinden sich die Lymphknoten Level I lateral des Muskels, die des Level II interpectoral zwischen Musculus pectoralis major und dem vertikal verlaufenden minor-Anteil. Falls im Level II ein makroskopisch erkennbarer Tumorbefall der Lymphknoten vorliegt, so kann auch Level III reseziert oder bestrahlt werden, wobei sich die Lymphknoten medial des Musculus pectoralis minor befinden. Um Nebenwirkungen wie Muskelatrophie oder Sensibilitätsstörungen zu vermeiden, sollten Strukturen wie Arteria, Vena und Nervus thoracodorsalis, N. thoracicus longus, N. pectoralis lateralis mit Gefäßen und Nn. intercostobrachiales sorgfältig geschont werden²⁴.

Neben der Entfernung der Lymphknoten (Level I-III) besteht heute auch die Möglichkeit der ***Sentinel-Lymphknotenbiopsie***, wobei hierunter nach dem Konsensusartikel von T. Kühn, der oder die ersten Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall verstanden werden^{6,42,68}.

Als Nachweismethode der Sentinel-Lymphknoten dient die Kombination aus präoperativer Lymphszintigraphie, intraoperativer Detektion der Anreicherung eines mit radioaktivem Technetium lymphgängigen Humanalbumins mittels Gammasonde, sowie der intraoperativen Blaumarkierung mittels lymphgängigem Patentblau. Durchschnittlich werden 1,9 – 2,4

axilläre Lymphknoten als Sentinel-Lymphknoten identifiziert, welche den Farbstoff, das Radionuklid oder beide Tracer aufweisen. Im Anschluss an die Biopsie erfolgt die intraoperative Gefrierschnittuntersuchung mit folgender endgültiger histopathologischer Aufarbeitung⁶.

Einige Zentren bieten diese Operation seit kurzem auch endoskopisch an^{15,40}.

Die „sentinel node - Operationsmethode“ soll vor allem die Folgeschäden des Lymphstaus vermindern, welcher sehr ausgeprägt bei den radikalen Lymphknotenentfernungen auftritt und besonders nodal-negativen Patientinnen erspart werden sollte. Jedoch wird diese Form der Lymphknotenentfernung noch kontrovers diskutiert⁷⁴, da Unstimmigkeiten darüber herrschen, ob diese Methode alle befallenen Lymphknoten erfasst und Langzeitergebnisse über Rezidiv- und Metastasenraten bislang noch ausstehen. Daher erscheint die axilläre Lymphadenektomie für das „Staging“ der Erkrankung und für die damit verbundene adjuvante Behandlung noch unerlässlich¹⁵.

Somit kommt die Arbeitsgruppe für die deutsche Gesellschaft für Senologie in ihrem interdisziplinären Konsens zu folgender Bewertung: „ Unter der Voraussetzung einer geeigneten Patientenselektion sowie einer standardisierten und qualitätsgesicherten Durchführung stellt die Sentinel-Node-Biopsie eine geeignete Alternative für das axilläre Staging beim Mammakarzinom dar. Zielsetzung ist die Reduktion der operationsbedingten Morbidität im Schulter-Arm-Bereich ohne Verminderung der Staging-Genauigkeit“⁴². Bauerfeind stellt zusammenfassend fest, dass auf die klassische axilläre Lymphonodektomie nur dann verzichtet werden sollte, wenn es sich um ein primäres, unifokales Mammakarzinom <3cm handle, mit klinisch und sonographisch unauffälligen axillären Lymphknoten, bei denen in den Sentinel-Lymphknoten sowohl in der Schnellschnitthistologie als auch in der endgültigen histopathologischen Untersuchung keine metastatischen Infiltrationen nachgewiesen werden könne⁶.

Zusätzliche Forschungen und Verbesserungen der *laborchemischen Untersuchung* auf Vorhandensein von Hormonrezeptoren (ER / HER-2/neu) im Resektat sind Wege zur Verbesserung der Therapieanpassung und Prognosensicherung⁴⁵.

HER-2/neu als „human epidermal growth factor receptor 2“ ist auf dem Chromosom Nr. 17q lokalisiert und verschlüsselt ein transmembranes Tyrosinkinase-Rezeptor Protein, welches zu den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren gehört. HER-2/neu wird in allen Brust-Epithelzellen exprimiert. Mit Hilfe verschiedener Tests, wie z.B. immunhistochemischen Methoden oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisationen (FISH) kann eine Überexprimierung in neoplastischen Tumorzellen erkannt werden⁵⁸.

Eine Überexprimierung von HER-2/neu ist nach neuesten Studien von Ross und Taucher signifikant verbunden mit negativem Östrogen (ER)- und Progesteron (PR)- Rezeptor Status, Grad III-Tumoren, hoher Tumorzell-Proliferationsrate und jungem Patientenalter – allesamt ungünstigeren Prognosefaktoren. In einigen Studien wurde zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem HER-2/neu und einer erhöhten Rezidivrate, sowie einer kürzeren Überlebensrate gefunden. Eine Testung auf HER-2/neu sollte deshalb, zur besseren Prognoseabschätzung, bei Auftreten eines der oben genannten Faktoren durchgeführt werden.

Therapeutisch wurden positive HER-2/neu-Tumoren, zum Teil auch mit positivem ER-Status, als resistent gegenüber Tamoxifen-Therapien beschrieben, mit besserer Erfolgsrate gegenüber Aromatase-Inhibitoren. Das Ansprechen dieser Tumoren auf eine CMF-Therapie wird in Studien kontrovers diskutiert. In einigen Studien wird ein positiver Effekt von Anthracyclinen und anderen Topoisomerase-Inhibitoren beschrieben.

Die Erforschung der Bedeutung von HER-2/neu ist noch lange nicht abgeschlossen und die therapeutischen Konsequenzen ebenfalls noch nicht standardisiert. So scheint die Untersuchung von aktivierten, phosphorylierten HER-2/neu Rezeptoren vielversprechender und die Erforschung therapeutischer Mittel der Rezeptorblockade ist in vollem Gange^{58,70}.

Auch die experimentelle Erforschung zell- und molekularbiologischer Vorgänge von z.B. Interferon, Interleukin 2, Tumornekrosefaktor, Onkogenen, Tumor- Supressorgenen, Wachstumsfaktoren, Immunotherapie usw. lassen auf eine stetige Weiterentwicklung in der Brustkrebstherapie hoffen.

3 Methodik

3.1 Patientinnen

In einer kontinuierlichen Longitudinalstudie wurden zwischen 1981 und 1990 Primärdaten und Folgerhebungen zu 1656 konsekutiv wegen eines Mammakarzinoms erstbehandelten Patientinnen gesammelt.

Studienzentren waren die Universitätsfrauenkliniken in Berlin-Charlottenburg (1981) und München (I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, seit 1982). Patientinnen mit Carcinomata in situ oder primärer systemischer Therapie sowie Patientinnen, bei denen eine primäre Fernmetastasierung vorlag oder der Primärtumor nicht im Gesunden entfernt werden konnte, wurden von der Studie ausgeschlossen. Um Entwicklungen in Diagnostik, Therapie und Überlebenswahrscheinlichkeiten innerhalb der 80er Jahre zu untersuchen, wurde das Gesamtkollektiv anhand der Behandlungszeiträume 1981-1985 (n = 849) und 1986-1990 (n = 807) dichotomisiert.

3.2 Diagnosesicherung

Die Diagnose eines Mammakarzinoms wurde durch klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), Sonographie, Mammographie und ggf. eine zusätzliche zytologische Untersuchung gestellt. Hierbei zählten vor allem die klinische Untersuchung und die seit den 80-er Jahren geforderte Mammographie zu den Standarduntersuchungen. Von insgesamt 1656 Patientinnen fehlten bei 11 Patientinnen (1,4 %) Angaben zur klinischen Untersuchung und bei 9 Patientinnen (1,1 %) Angaben zur mammographischen Untersuchung. Von 1981 – 1985 wurde bei 9 Patientinnen (1,1 %) keine Mammographie durchgeführt, ab 1986 fehlte sie bei 10 Patientinnen (1,2 %).

Die Mammasonographie entwickelte sich erst in den späteren Jahren und wurde somit in der ersten Gruppe bis 1985 mit n = 849 Patientinnen nur bei 96 Patientinnen (11,3 %) durchgeführt. Ab 1986 wurde sie hingegen schon von n = 807 Patientinnen bei 534 Patientinnen (66,2 %) durchgeführt. Auch die Feinnadelaspirationszytologie, welche heute zur sog. Triple-Diagnostik herangezogen wird, zählte in dem von uns untersuchten Zeitraum noch nicht zur Standarduntersuchung. So wurde sie bei nur 463 bzw. 492 Patientinnen unseres Kollektivs durchgeführt.

Postoperativ wurde bei allen Patientinnen das entnommene und in Paraffin gebettete Gewebe histologisch untersucht und somit die Diagnose des Mammakarzinoms bestätigt.

Gleichzeitig wurde für die Prognoseabschätzung und die weitere Therapieplanung eine Bestimmung der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe unternommen.

3.3 Klinische Auswertung

3.3.1 Histologie

In der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (1981) sowie der I. Frauenklinik der Universität München (ab 1982) wurden die Operationspräparate im klinikeigenen Labor histopathologisch aufgearbeitet und beurteilt. Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren wurde nach der WHO-Definition und in Anlehnung an die von Bässler vorgeschlagene Einteilung vorgenommen:^{8,76}

- I. Duktale Karzinome
 - A. Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom
 - 1. Solides, szirrhöses und medulläres Karzinom
 - 2. Adenomatöses (adenoides) Karzinom
 - B. Intraduktales Karzinom
 - 1. Nicht-invasives Karzinom
 - 2. Komedokarzinom
 - 3. Solides und kribriiformes Karzinom
 - 4. Papilläres und intrazystisches Karzinom
 - 5. Morbus Paget
 - C. Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung
 - 1. Muzinöses (gelatinöses) Karzinom
 - 2. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
 - 3. Adenoid-zystisches Karzinom
 - 4. Tubuläres Karzinom
 - 5. Apokrines Karzinom
 - 6. Plattenepithelkarzinom
 - 7. Karzinosarkom
- II. Lobuläre Karzinome
 - A. Carcinoma lobulare in situ
 - B. Infiltrierendes lobuläres Karzinom
- III. Sarkome

3.3.2 Tumorgröße

Anhand des makroskopischen Befundberichtes und der histopathologischen Schnitte wurde die anatomische Größe der malignen Geschwulst bestimmt.

3.3.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung, das sog. „Staging“, erfolgte nach dem pTNM-System (pathologische Klassifikation), das von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) erarbeitet worden ist^{63,64,71}. Bei der Interpretation der Daten ist besonders zu berücksichtigen, dass ab 1987 eine modifizierte Einteilung der Tumorgröße eingeführt wurde (s.u. und s. Anhang). Davor wurden die T1-Tumoren nur in T1a /1b (ohne/ mit Fixation zur Muskelfaszie/dem Muskel) unterteilt, die pN1-Stadien jeweils noch in (i), (ii) und (iii) entsprechend 0,5cm, 0,5-1cm und 1-2cm.

pT - Primärtumor

- pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT 0 kein Anhalt für Primärtumor
- pT is Carcinoma in situ
- pT 1 Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
 - pT 1a Tumor bis 0,5 cm
 - pT 1b Tumor 0,5-1cm
 - pT 1c Tumor 1-2 cm
- pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
 - pT 4a mit Ausdehnung auf Brustwand
 - pT 4b mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
 - pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
 - pT 4d inflammatorisches Karzinom

pN – Regionäre Lymphknoten

- pN X regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN 0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
 - pN 1a nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
 - pN 1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
 - pN 1b i Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
 - pN 1b ii Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
 - pN 1b iii Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
 - pN 1b iv Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung

- pN 2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN 3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM – Fernmetastasierung

- pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM 0 keine Fernmetastasen
pM 1 Fernmetastasen

3.3.4 Lymphknotenstatus

Auch zur Erhebung der axillären Lymphknotenmetastasen wurde die genauere Einteilung entsprechend des pN-Status verwendet und nicht die von der St. Gallener Consensus Conference vorgeschlagene Einteilung der befallenen Lymphknoten¹⁹, welche lediglich zwischen negativen, 1 bis 3, 4 bis 9 und 10 oder mehr positiven Lymphknoten unterscheidet. Lediglich für die Darstellung der Überlebensschätzungen nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus wurde der Übersichtlichkeit halber auf die St. Gallener-Einteilung zurückgegriffen.

3.3.5 Histologisches Grading

Für die Auswertung des pathomorphologischen Malignitätsgrades der Tumoren für die prognostische Beurteilung des Mammakarzinoms wurde die geläufige Einteilung von Bloom und Richardson verwendet¹¹.

- G1: Gut differenziert
G2: Mäßig differenziert
G3: Schlecht differenziert
GX: Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

3.3.6 Hormonrezeptorstatus

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptorstatus wurde Wert auf die Bestimmung des Östrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors gelegt. Der Nachweis des Hormonrezeptors wurde auf biochemischem, seit 1989 zusätzlich auch auf immunhistochemischem Weg geführt. Bei der biochemischen Nachweismethode galten 20 ìmol/mg als semiquantitative Nachweisgrenze.

3.4 Primärtherapie

Die operativen Therapierichtlinien veränderten sich aufgrund der ab 1985 zur Verfügung stehenden Daten zur Sicherheit der brusterhaltenden Therapie¹⁰ eindeutig zugunsten der Brusterhaltung. Die Primäroperation, bestehend aus brusterhaltender Segmentektomie (23,0 %, n = 381) oder aus modifiziert radikaler Mastektomie (77,0 %, n = 1275) und ggf. von Nachresektionen führte jedoch bei allen untersuchten Patientinnen zu einer R₀-Resektion⁶⁴. Es wurde routinemäßig eine axilläre Dissektion mit systematischer Entfernung der Lymphknoten der Stationen I-II durchgeführt. Alle entfernten Lymphknoten wurden mittels lamellierter Paraffinschnitttechnik sorgfältig histologisch untersucht.

3.5 Postoperative adjuvante Therapie

3.5.1 Strahlentherapie

Alle Patientinnen mit brusterhaltender Operation (n = 381) sowie mastektomierten Patientinnen mit Zeichen von Lymphangiosis carcinomatosa oder Resttumor am Absetzungsrand des Abladats, großen Tumoren (\geq pT3) oder ausgedehntem axillären Lymphknotenbefall unterzogen sich einer adjuvanten Telekobaltbestrahlung. Diese wurde mittels tangentialer Gegenfelder mit Einzelfraktionen von 1,8 bis 2,0 Gray bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gray durchgeführt, welche bei erhöhtem Risiko mit einer zusätzlichen Boost-Bestrahlung mit Elektronen der Dosis 10 Gray vervollständigt wurde. Zusätzlich erfolgte bei medialem Tumorsitz eine Radiatio der retrosternalen Lymphabflussgebiete entlang der A. mammaria interna, bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten die Bestrahlung der supra- und infraclaviculären Lymphabflussgebiete.

3.5.2 Chemotherapie

Alle Patientinnen mit Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen erhielten eine adjuvante Chemotherapie (n = 407), außer postmenopausale Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus, bei welchen lediglich eine endokrine Therapie mit Tamoxifen durchgeführt wurde (s.u.). Die Art der angewandten Chemotherapie wurde durch die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten bestimmt.

Bei Patientinnen mit 1 bis 3 metastatisch befallenen axillären Lymphknoten wurde eine Chemotherapie nach dem CMF-Schema i.v. über 6 Zyklen appliziert.

- Cyclophosphamid [600 mg/m² Körperoberfläche i.v.],
- Methotrexat [40 mg/m² i.v.],
- 5-Fluoruracil [600 mg/m² i.v.],

Patientinnen mit mehr als 3 positiven Lymphknoten erhielten entweder eine Chemotherapie nach dem EC/CMF-Schema

- 4 Zyklen EC, Epirubicin [90 mg/m²] und Cyclophosphamid [600 mg/m²],
gefolgt von
- 3 Zyklen CMF

oder alternativ 6 Zyklen NC

- Novantron 12 mg/m² i.v.
- Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v.

Nodalpositive Patientinnen in der Postmenopause wurden in der Regel bei negativem Hormonrezeptorstatus mit oben genannten Chemotherapeutika behandelt. Bei nodalnegativen Frauen schloss sich in der Regel keine adjuvante systemische Therapie an.

3.5.3 Hormontherapie

Bei nodalpositiven Patientinnen in der Postmenopause mit positivem Hormonrezeptorstatus im Primärtumor wurde eine endokrine Therapie mit Antiöstrogenen durchgeführt. Hierbei erhielten die Patientinnen (n = 251) täglich 20 mg Tamoxifen oral über eine Dauer von 2 bis 5 Jahren.

3.6 Rezidive

3.6.1 Diagnostik und Therapie der Rezidive

Die präoperative Diagnose eines Rezidivs wurde vorwiegend klinisch, mammographisch oder zytologisch gestellt. Je nach Ausmaß konnte eine lokale Therapie im Sinne einer Nachresektion oder einer sekundären Mastektomie erfolgen. Bei einem Befall der regionären Lymphknoten erfolgte eine chirurgische Sanierung. Eine lokale Strahlentherapie erfolgte in Abhängigkeit von der primären Strahlendosis bei einigen Patientinnen.

3.6.2 Einteilung der Rezidive

Als Lokalrezidiv wurde jede Wiederkehr des Tumors in der behandelten Brust, oder im Operationsgebiet der Mastektomie, zwischen Mitte des Sternums und vorderer Axillarlinie sowie unterhalb der Fossa infraclavicularis und oberhalb der 7. Rippe definiert. Weiterhin wurden Rezidive an der Pektoralismuskulatur sowie an den Faszien von M. serratus lateralis und M. obliquus externus den Lokalrezidiven zugerechnet²⁸.

Als regionales Rezidiv wurde das Wiederauftreten des Malignoms in der Haut und/oder in den Lymphknoten der ipsilateralen Axilla zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie verstanden. Außerdem zählte hierzu der metastatische Befall der Noduli infraclavicularis.

Rezidive außerhalb dieser Grenzen wurden als Fernmetastasen gewertet. Hatten Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt des Mammakarzinoms nachgewiesene Fernmetastasen, so wurden sie aus unserer Studie ausgeschlossen.

3.7 Nachbeobachtung

Die Patientinnen wurden überwiegend in der onkologischen Ambulanz der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München nachbeobachtet. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate (Minimum 1, Maximum 181). In Fällen externer onkologischer Nachsorge wurden in regelmäßigen Abständen die niedergelassenen Kollegen kontaktiert, um den Gesundheitszustand der Patientinnen zu erheben. Während der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose oder Rezidivdiagnose erfolgten die Nachsorgetermine zunächst in einem 3-monatigen Intervall, während der nächsten drei Jahre im 6-monatigen Intervall und nach 5 Jahren jährlich. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden gemäß den „*Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome*“ des Tumorzentrums München^{24,61} durchgeführt.

Hierbei waren von großem Interesse die Verlaufsanamnese, sowie die klinische Untersuchung sowohl der operierten, als auch der kontralateralen Brust und der Lymphabflussgebiete beider Mammae. Zusätzlich wurde in den ersten 3 Jahren halbjährlich, danach in jährlichem Abstand eine Mammographie der operierten Restbrust bzw. jährlich der kontralateralen Brust angefertigt. Im halbjährlichen Abstand wurde eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt und jährlich eine Sonographiekontrolle der operierten, sowie der kontralateralen Mamma. Zusätzliche Untersuchungen wie Skelettszintigraphie, Röntgenzielaufnahme, Röntgen-Thoraxaufnahme, Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Ultraschall wurden bei Verdacht auf Rezidiv oder Fernmetastasierung durchgeführt.

Die Nachbeobachtungszeit der Patientinnen endete mit jenem Zeitpunkt, an dem die Patientin nicht mehr in der onkologischen Sprechstunde erschien oder verstarb. Als Ereignis bei den Gesamtüberlebenskurven wurden lediglich jene Todesfälle gewertet, die kausal mit der Erkrankung des Mammakarzinoms in Verbindung standen. Alle gemeldeten Todesfälle wurden durch Vergleich mit dem Tumorregister² verifiziert.

3.8 Statistische Auswertung

3.8.1 Erhebungsbogen zur Datenerfassung

In einer kontinuierlich gepflegten Datenbank wurden zeitnah zur Behandlung der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen pro Patientin 145 verschiedene Angaben erfasst. Hierfür wurden sämtliche Aufzeichnungen ambulanter präoperativer Untersuchungen, Krankengeschichten des stationären Aufenthalts (u.a. mit Operationsberichten, Histologiebefunden und Ergebnissen des Metastasenscreenings) sowie auch Berichte der ambulanten und stationären Nachbehandlung ausgewertet. Hierbei berücksichtigte man die Dokumentation sowohl der Strahlenabteilung, als auch der nachfolgenden Tumorsprechstunde der Klinik.

Waren Unterlagen unvollständig, so wurden die behandelnden Frauen- bzw. Hausärzte und andere Krankenanstalten angeschrieben und mittels eines Fragebogens um eine Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten.

Der eigene Beitrag zur Fortführung der longitudinalen Studie bestand in der kompletten Neudokumentation von jenen Patientinnen, die im Laufe von 2 Jahren in der I. Frauenklinik der Universität München primär an einem Mammakarzinom operiert wurden, der fortlaufenden Nacherhebung aller bei uns in der onkologischen Nachsorge sich befindenden Patientinnen, der Dokumentation diagnostizierter oder therapierter Rezidive/Progressionen sowie der Nachforschung bei niedergelassenen Haus- bzw. Frauenärzten. Außerdem wurde die Datenbank entsprechend der sich im Lauf der Zeit ändernden Bedürfnisse in regelmäßigen Abständen angepasst bzw. erweitert.

Bezüglich der in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen wurde Anfang der 90-er Jahre ein groß angelegtes Follow-up erhoben, weitere Nachforschungen waren aufgrund der Klinikschließung in den Folgejahren nicht mehr möglich.

Der von uns verwendete Patientenerhebungsbogen, welcher zusätzlich im Anhang abgebildet ist, soll im Folgenden kurz beschrieben werden:

Seite 1 enthält als Basisdokumentation epidemiologische Grunddaten wie Personaldaten, Erstdatum und Seitenlokalisation des Tumors, Verlauf (Nachsorgeverhalten, Nachbeobachtungszeit, Rezidivaufreten), Angaben über Überleben und Tod, sowie Todesursache bzw. Gründe für das Ausscheiden aus der Studie.

Auf den *Seiten 2 und 3* sind alle Diagnosen der prä- und postoperativen Maßnahmen erfasst. Dazu gehören insbesondere die Anamnese (gynäkologische Anamnese, prätherapeutische Diagnostik), Operationsmodalitäten, intraoperative Diagnostik, Malignomcharakteristika (wie Tumorgröße, Tumorbegleitreaktionen), histologische Zusatzdaten und Prognosefaktoren (wie Gefäßinvasion, Tumornekrose) und histologisches Grading, sowie ein detaillierter Lymphknotenstatus und histologische Grunddaten wie der Hormonrezeptorgehalt.

Seite 4 enthält Angaben über die Art und Ausmaß der adjuvanten Therapie sowie postoperative Komplikationen. Weiterhin beinhaltet er eine detaillierte Rezidiverfassung (Zeitpunkt ihres Auftretens, Lokalisation und Therapie). Auch die Remission bzw. Progression der Erkrankung nach Rezidivtherapie wird registriert.

Auf *Seite 5* schließlich befindet sich die Adresse des jeweils betreuenden Hausarztes.

3.8.2 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden mittels Computermaske (siehe Anhang) eingegeben, codiert, und an die Datenbank (D-Base) weitergeleitet. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und ggf. eine Fehlerkorrektur statt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware 'Statistical Package for the Social Sciences 11.5' (SPSS Inc., Chicago, USA). Die Berechnung der Überlebenskurven geschah nach der Kaplan-Meier-Methode³⁸, die auf einer univariaten Überlebensschätzung beruht. Hierbei interessierte das Zeitintervall zwischen Startereignis - in unserer Untersuchung Tag der operativen Erstbehandlung der an Brustkrebs erkrankten Frau, und einem Zielereignis - in unserer Studie Tod der Patientin als Folge ihres Mammakarzinoms oder Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung. Die durch Teilkollektive erhaltenen Kurven wurden mit Hilfe des log-rank Tests untereinander verglichen und auf Signifikanz überprüft, wobei man einen signifikanten Unterschied bei einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ annahm⁵⁴. Die multivariaten Analysen erfolgte nach dem Cox-Regressions Modell im sequentiellen Einschlussverfahren²⁰. Die Signifikanzprüfung zwischen kategorialen Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson durchgeführt, der Vergleich von Mittelwerten kontinuierlicher Größen mit dem zweiseitigen T-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnencharakteristika

In den Jahren 1981 - 1990 wurden insgesamt 1656 Patientinnen aufgrund eines Mammakarzinoms behandelt. Um die Entwicklungen der Diagnostik, Therapie und Überlebenschancen durch die Mammographie innerhalb der 80-er Jahre untersuchen zu können, wurde das Gesamtkollektiv in die Behandlungszeiträume 1981 - 1985 und 1986 - 1990 aufgeteilt. Nach Abschluss der Aufnahme neuer Patientinnen standen ab 1991 insgesamt 1656 mammographierte Patientinnen zur Verfügung, welche bis 1998 nachbeobachtet werden konnten. Von 1981 – 1985 wurden 849 Patientinnen (51,3 %) behandelt, von 1986 – 1990 waren es 807 Patientinnen (48,7 %). Der Vergleich dieser beiden Patientengruppen stellt die Grundlage dieser Studie dar, mit dem Ziel aktuelle Aussagen über Entwicklungsprozesse und Langzeitüberlebensprognosen zu stellen und zu erörtern, ob diese Bestrebungen der Krebsfrüherkennung Einfluss auf die durchschnittliche Tumorgröße bei Primärdiagnose hatten.

Die Nachbeobachtung (Zeitraum zwischen Operationsdatum und Datum der letzten Nachsorge/ Ausscheiden/ etc.) des Patientengutes erstreckte sich bis 04.März 1998, wobei die mittlere Nachbeobachtungszeit dieser Longitudinalstudie 60 Monate (5 Jahre) und das längste Follow-up 181 Monate (15 Jahre) betrug (Abbildung 1).

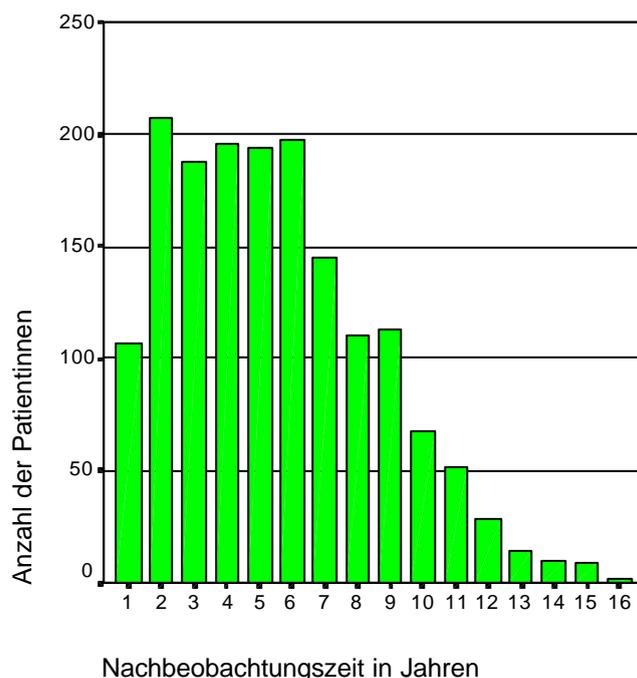


Abbildung 1: Nachbeobachtungszeit der Patientinnen (n=1656)

4.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Primärdiagnose betrug 56,7 Jahre bzw. 56,5 Jahre und unterschied sich statistisch nicht zwischen den beiden Patientinnengruppen ($p = 0,77$ (ANOVA-Analyse für mehrfache Mittelwertsvergleiche), Tabelle 1, Seite 23).

Die jüngste Patientin war 24 Jahre alt, die älteste Patientin war 89 Jahre alt.

Die meisten Patientinnen wurden zwischen dem 45.- 49. Lebensjahr wegen eines Mammakarzinoms therapiert (14,1 %). Mit einer Häufung zwischen 10,6 % - 11,8 % waren die Altersgruppen der 40 – 44-jährigen und der 50 – 74-jährigen Patientinnen vertreten. Immerhin noch 5,3 % machte die Altersgruppe der 35 – 39-jährigen Patientinnen aus und 6,7% der 75 – 79-jährigen. Hingegen waren nur noch 3,5 % unter 35 Jahren und 2,6 % älter als 79 Jahre.

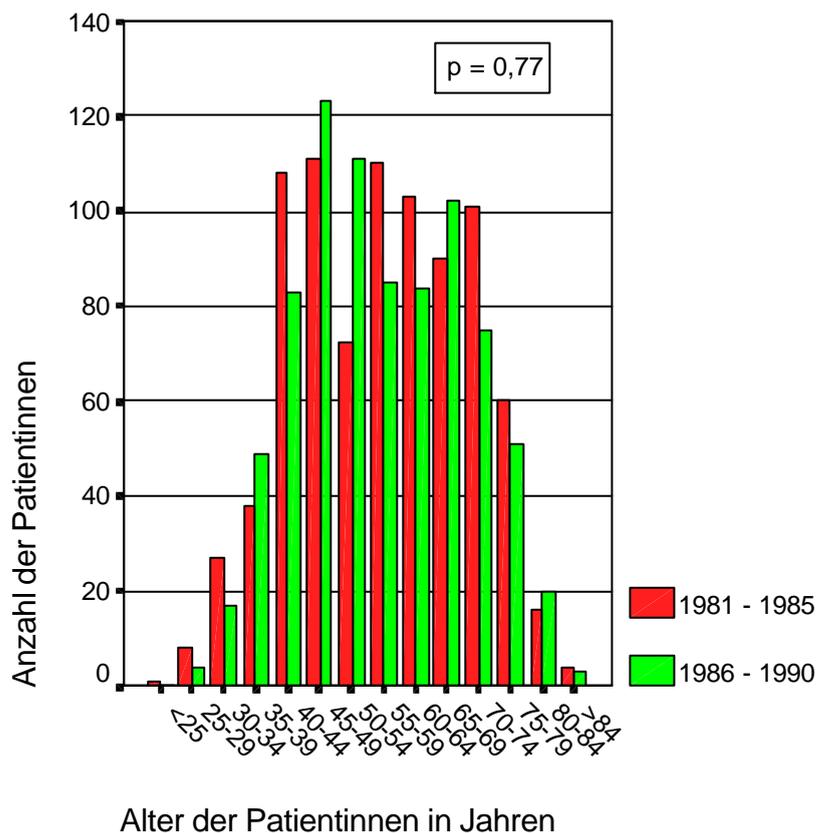


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen (n=1656)

| | 1981 - 1985 ^a | | 1986 - 1990 ^b | | Gesamt ^c | |
|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| <25 J. | 1 | ,1% | | | 1 | ,1% |
| 25-29 J. | 8 | ,9% | 4 | ,5% | 12 | ,7% |
| 30-34 J. | 27 | 3,2% | 17 | 2,1% | 44 | 2,7% |
| 35-39 J. | 38 | 4,5% | 49 | 6,1% | 87 | 5,3% |
| 40-44 J. | 108 | 12,7% | 83 | 10,3% | 191 | 11,5% |
| 45-49 J. | 111 | 13,1% | 123 | 15,2% | 234 | 14,1% |
| 50-54 J. | 72 | 8,5% | 111 | 13,8% | 183 | 11,1% |
| 55-59 J. | 110 | 13,0% | 85 | 10,5% | 195 | 11,8% |
| 60-64 J. | 103 | 12,1% | 84 | 10,4% | 187 | 11,3% |
| 65-69 J. | 90 | 10,6% | 102 | 12,6% | 192 | 11,6% |
| 70-74 J. | 101 | 11,9% | 75 | 9,3% | 176 | 10,6% |
| 75-79 J. | 60 | 7,1% | 51 | 6,3% | 111 | 6,7% |
| 80-84 J. | 16 | 1,9% | 20 | 2,5% | 36 | 2,2% |
| >84 J. | 4 | ,5% | 3 | ,4% | 7 | ,4% |

a. Alters-Mittelwert: 56,7 Jahre

b. Alters-Mittelwert: 56,5 Jahre

c. p-Wert = 0,77 (ANOVA-Analyse)

Tabelle 1: Altersverteilung der Patientinnen (n=1656)

4.1.2 Menopausenstatus

Die Zyklusanamnese ergab bei Diagnosestellung einen postmenopausalen Status bei 1001 Patientinnen (60,4 %), einen prämenopausalen Status bei 585 der Patientinnen (35,3 %) und einen perimenopausalen Status bei 70 Patientinnen (4,2 %). Der Menopausenstatus unterschied sich nicht zwischen den beiden Kollektiven ($p = 0,20$).

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt ^a | |
|---------------|-------------|----------|-------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| Prämenopause | 323 | 38,0% | 332 | 41,1% | 655 | 39,6% |
| Postmenopause | 526 | 62,0% | 475 | 58,9% | 1001 | 60,4% |

a. p -Wert = 0,20 (Pearson Chi-Quadrat Test)

Tabelle 2: Menopausenstatus bei Diagnosestellung (n=1656)

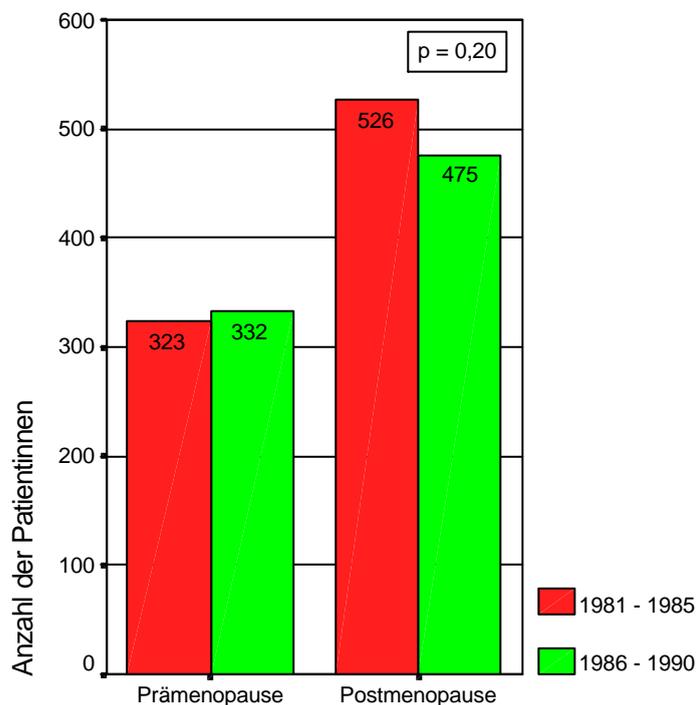


Abbildung 3: Menopausenstatus bei Diagnosestellung (n=1656)

4.1.3 Risikogruppen

4.1.3.1 Familiäre Belastung

Bei der Analyse der familiären Belastung geht hervor, dass in beiden Gruppen bei über 80 % keine familiäre Vorbelastung bestand. Am häufigsten wurde eine familiäre Belastung durch die Erkrankung der Mutter an Brustkrebs registriert. Dies war bei 58 (6,8 %) bzw. 37 (4,6 %) Patientinnen der Fall. In der zweiten Gruppe war bei 32 (4 %) Patientinnen die Tante erkrankt, in der ersten Gruppe bei 22 (2,6 %) der Patientinnen. Eine Brustkrebserkrankung zusammen mit der Schwester lag bei 25 (2,9 %) bzw. bei 22 (2,7 %) der Patientinnen vor. Immerhin noch 10 (1,2 %) bzw. 12 (1,5 %) der Großmütter wiesen auch schon ein Mammakarzinom auf (siehe Tabelle 3).

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|-------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| keine Angabe | | | 10 | 1,2% | 10 | ,6% |
| keine | 724 | 85,3% | 673 | 83,4% | 1397 | 84,4% |
| Mutter | 58 | 6,8% | 37 | 4,6% | 95 | 5,7% |
| Schwester | 25 | 2,9% | 22 | 2,7% | 47 | 2,8% |
| Großmutter | 10 | 1,2% | 12 | 1,5% | 22 | 1,3% |
| Tante | 22 | 2,6% | 32 | 4,0% | 54 | 3,3% |
| Mutter+Schwester | 2 | ,2% | 4 | ,5% | 6 | ,4% |
| Mutter+Großmutter | 1 | ,1% | 1 | ,1% | 2 | ,1% |
| Mutter+Tante | 7 | ,8% | 16 | 2,0% | 23 | 1,4% |

Tabelle 3: Familiäre Belastung durch Brustkrebs (n=1656)

Insgesamt bestand mit $p = 0,64$ kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Nachbeobachtungszeiträumen hinsichtlich der familiären Vorbelastung durch Brustkrebs.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 ^a | | Gesamt ^b | |
|-------------------|-------------|----------|--------------------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| nicht vorbelastet | 724 | 85,3% | 673 | 84,4% | 1397 | 84,9% |
| vorbelastet | 125 | 14,7% | 124 | 15,6% | 249 | 15,1% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 797 | 100,0% | 1646 | 100,0% |

a. keine Angaben $n = 10$

b. p -Wert = 0,64 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

Tabelle 4: Familiäre Vorbelastung durch Brustkrebs (n=1656)

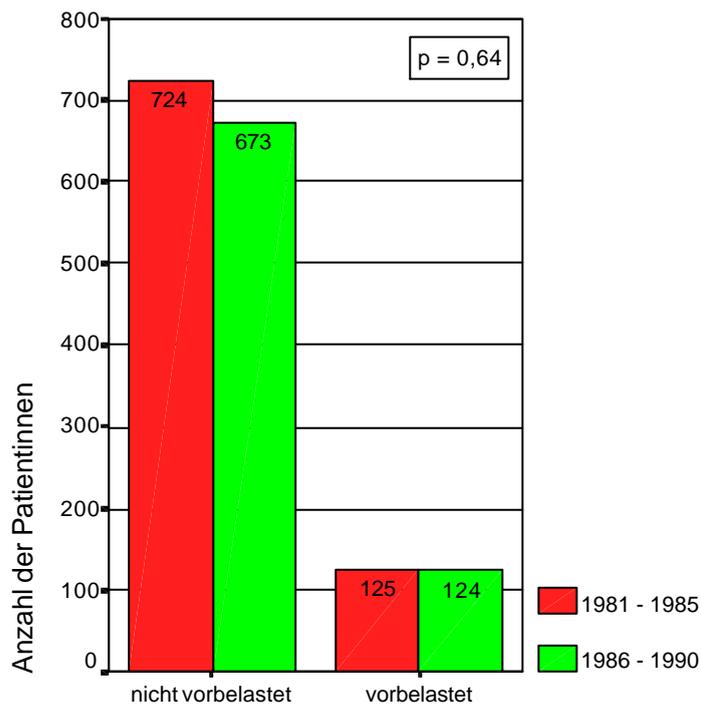


Abbildung 4: Familiäre Vorbelastung durch Brustkrebs (n=1656)

4.1.3.2 Malignom-Vorbelastung

Bei der Verteilung der Vorbelastung der Patientinnen durch mehrere Karzinome (beidseitige, frühere Brustkrebserkrankungen und andere Malignome) bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,09$) im Vergleich beider Kollektive. 5,7 % bzw. 4,5 % der Patientinnen wiesen beidseitig eine Brustkrebserkrankung auf. 4,0 % bzw. 3,7 % der Patientinnen wurden wegen eines Zweitkarzinoms behandelt, wobei hierunter Patientinnen eingeteilt wurden, bei denen es Jahre nach einem Erstkarzinom der Brust zu einem erneuten Befall kam, entweder in anderen Quadranten oder in der kontralateralen Brust. Durch den zeitlichen Abstand, eine andere Lokalisation und teilweise eine andere Histologie wurde vielmehr von einem Zweitkarzinom ausgegangen als von einem Rezidiv.

Ein noch relativ großer Anteil der Patientinnen, 6,0 % bzw. 4,5 %, hatte eine Brustkrebserkrankung als Erstkarzinom mit gleichzeitigem, oder in der Vorgeschichte bestehendem anderen Malignom (wie z.B. Uteruskarzinom oder Malignes Melanom). Nur 0,8% wiesen ein Zweitkarzinom oder ein beidseitiges Karzinom mit anderen Malignomen auf.

In beiden Gruppen unseres Kollektivs handelte es sich in über 80 % um Patientinnen mit einem Erstkarzinom (Tabelle 5).

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|--------------------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| keine Angabe | | | 10 | 1,2% | 10 | ,6% |
| Erstkarzinom | 712 | 83,9% | 692 | 85,7% | 1404 | 84,8% |
| Zweitkarzinom | 34 | 4,0% | 30 | 3,7% | 64 | 3,9% |
| beidseits | 48 | 5,7% | 36 | 4,5% | 84 | 5,1% |
| Erstkarzinom+andere Malignome | 51 | 6,0% | 36 | 4,5% | 87 | 5,3% |
| Zweitkarzinom+andere Malignome | 3 | ,4% | 1 | ,1% | 4 | ,2% |
| beidseits+andere Malignome | 1 | ,1% | 2 | ,2% | 3 | ,2% |

Tabelle 5: Klinische Diagnose (Malignom-Vorbelastung) (n=1656)

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 ^a | | Gesamt ^b | |
|-------------------|-------------|----------|--------------------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| Erstkarzinom | 712 | 83,9% | 692 | 86,8% | 1404 | 85,3% |
| mehrere Karzinome | 137 | 16,1% | 105 | 13,2% | 242 | 14,7% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 797 | 100,0% | 1646 | 100,0% |

a. keine Angaben n= 10

b. p-Wert = 0,09 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

Tabelle 6: Malignom-Vorbelastung (n=1656)

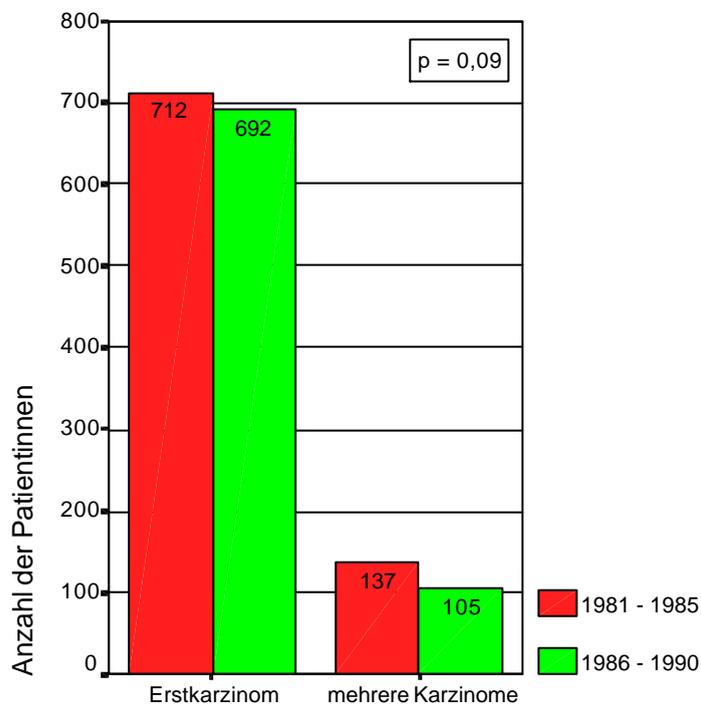


Abbildung 5: Malignom-Vorbelastung (n=1656)

4.2 Einsatz apparativer Diagnostik zur Diagnosesicherung

4.2.1 Klinische Untersuchung

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen beider Untersuchungsgruppen wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Klinik bereits der *klinische Verdacht* auf ein Mammakarzinom erhoben (72,8 %) (Tabelle 7). Insgesamt wurde im späteren Nachbeobachtungszeitraum etwas seltener ein suspekter (20,4 % vs. 18,0 %) oder karzinomverdächtiger Befund (72,8 % vs. 71,9 %) ertastet, welcher aufgrund wenigstens eines pathologischen Resultates in der bildgebenden Diagnostik und einer dadurch durchgeführten Operation histologisch als Karzinom diagnostiziert wurde.

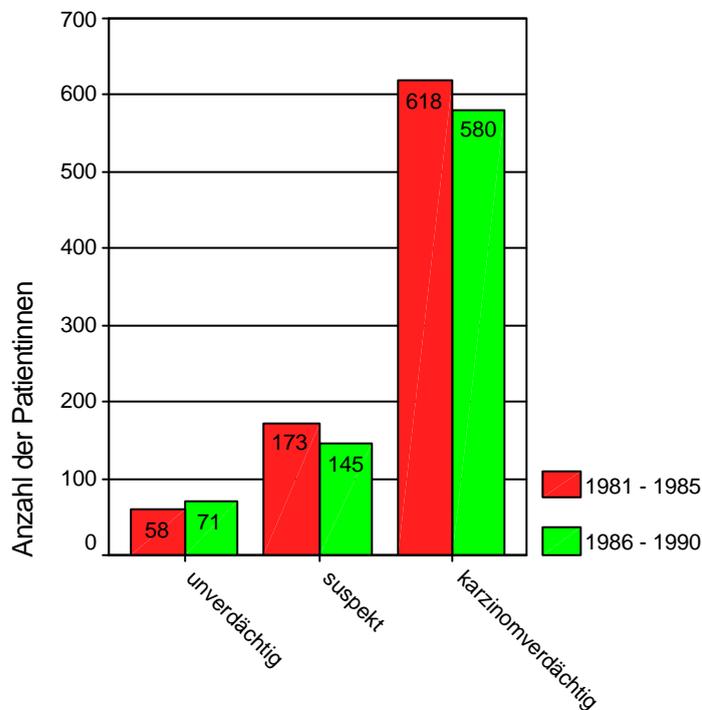


Abbildung 6: Klinische Untersuchung (n=1656)

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 ^a | | Gesamt | |
|--------------------|-------------|----------|--------------------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| unverdächtig | 58 | 6,8% | 71 | 8,9% | 129 | 7,8% |
| suspekt | 173 | 20,4% | 145 | 18,2% | 318 | 19,3% |
| karzinomverdächtig | 618 | 72,8% | 580 | 72,9% | 1198 | 72,8% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 796 | 100,0% | 1645 | 100,0% |

a. keine Angabe n = 11

Tabelle 7: Klinische Untersuchung (n=1656)

Zur statistischen Berechnung wurden im Nachfolgenden suspekte und karzinomverdächtige Befunde zusammengefasst und diese als „verdächtig“ den unverdächtigen Befunden gegenübergestellt. Mittels Pearsons Chi-Quadrat Test wurde untersucht, ob sich ein Unterschied vom früheren zum späteren Nachbeobachtungszeitraum feststellen ließ. Bei der klinischen Untersuchung ergibt sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p = 0,12$, vergleicht man die klinisch unverdächtigen Befunde (6,8 %, $n = 58$ vs. 8,9 %, $n = 71$) und die klinisch verdächtigen Befunden (93,2 %, $n = 791$ vs. 91,1 %, $n = 725$) über beide Nachbeobachtungszeiträume.

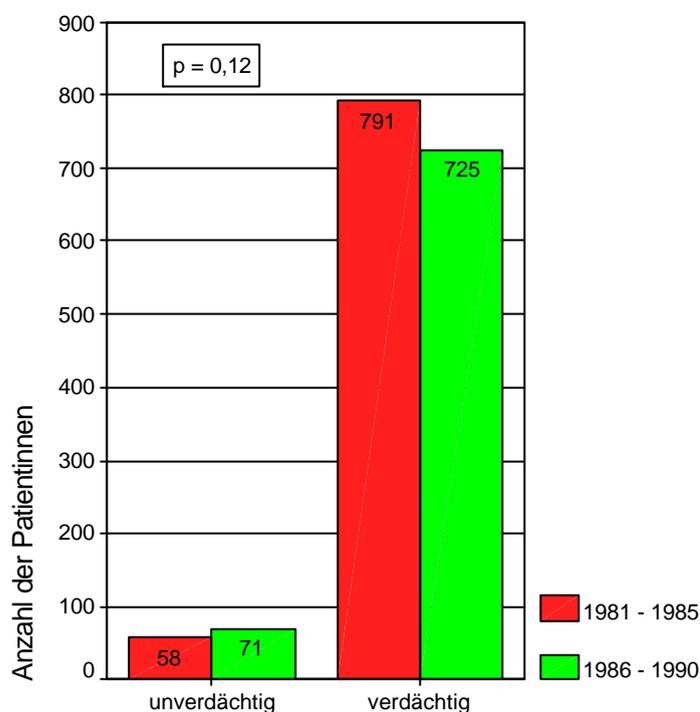


Abbildung 7: Klinische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) (n=1645)

4.2.2 Sonographische Untersuchung

Die *Ultraschalluntersuchung* der Brust spielte während des Untersuchungszeitraumes noch keine übergeordnete Rolle und wurde insgesamt nur in 630 Fällen (38,0 %) durchgeführt. Von diesen Untersuchungen erfolgten 534 (84,8 %) in den Jahren 1986 bis 1990. Bei 33,5 % (n = 267) der Patientinnen aus diesen Jahren wurde das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung als karzinomverdächtig eingeschätzt, während dies nur bei 8,1 % der Patientinnen aus den Jahren 1981 – 1985 der Fall war (Abbildung 8 ,Tabelle 8).

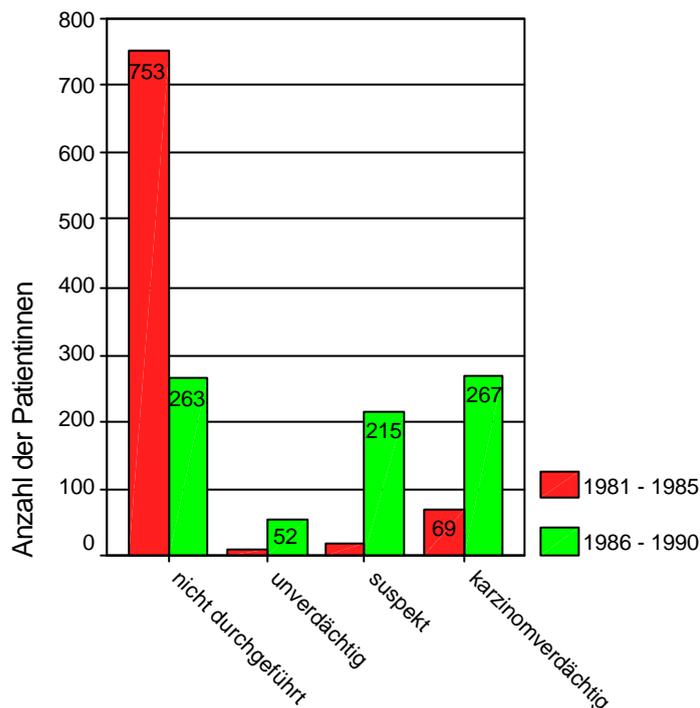


Abbildung 8: Sonographische Untersuchung (n=1656)

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 ^a | | Gesamt | |
|--------------------|-------------|----------|--------------------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| nicht durchgeführt | 753 | 88,7% | 263 | 33,0% | 1016 | 61,7% |
| unverdächtig | 8 | ,9% | 52 | 6,5% | 60 | 3,6% |
| suspekt | 19 | 2,2% | 215 | 27,0% | 234 | 14,2% |
| karzinomverdächtig | 69 | 8,1% | 267 | 33,5% | 336 | 20,4% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 797 | 100,0% | 1646 | 100,0% |

a. keine Angabe n = 10

Tabelle 8: Sonographische Untersuchung (n=1656)

Vergleicht man mittels Pearsons Chi-Quadrat Test die sonographisch unverdächtigen Befunde (8,3 %, n = 8 vs. 9.7 %, n = 52) und die sonographisch verdächtigen Befunden (91,7%, n = 88 vs. 90,3 %, n = 482) über beide Nachbeobachtungszeiträume, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied mit $p = 0,67$.

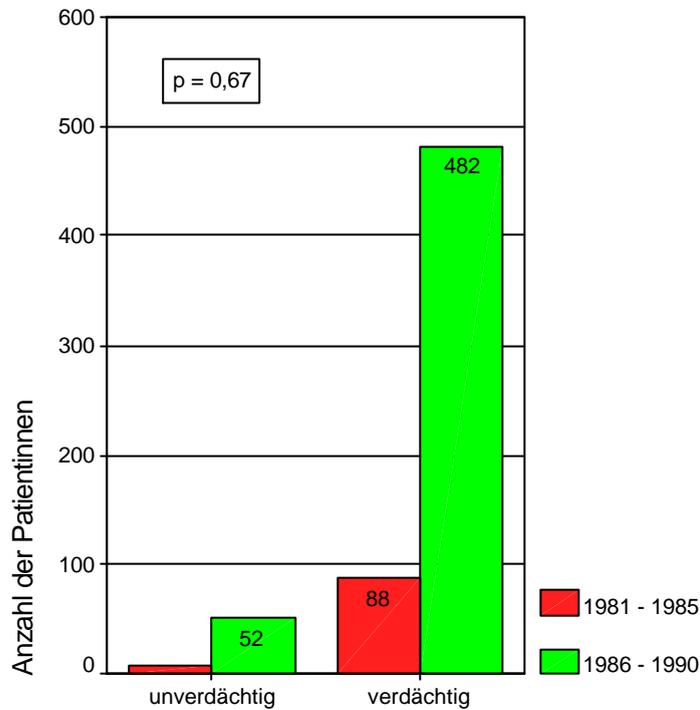


Abbildung 9: Sonographische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) (n=630)

4.2.3 Mammographische Untersuchung

Eine *Mammographie* wurde insgesamt in 1628 der untersuchten Fälle (98,3 %) durchgeführt. Der Anteil der Patientinnen, bei denen präoperativ überhaupt keine Mammographie erfolgte, unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Kollektiven bis 1985 (n = 9; 1,1 %) und ab 1986 (n = 10; 1,2 %). Allerdings wurde in der ab 1986 behandelten Gruppe von Patientinnen signifikant häufiger eine Operation bereits wegen eines suspekten mammographischen Befundes durchgeführt. Der Prozentsatz der Patientinnen mit suspektem mammographischen Resultat als Grundlage für die operative Abklärung stieg von 19,3 % (n = 164) in der Gruppe bis 1986 auf 26,9 % (n = 215) in der Patientinnengruppe ab 1986 (Tabelle 9).

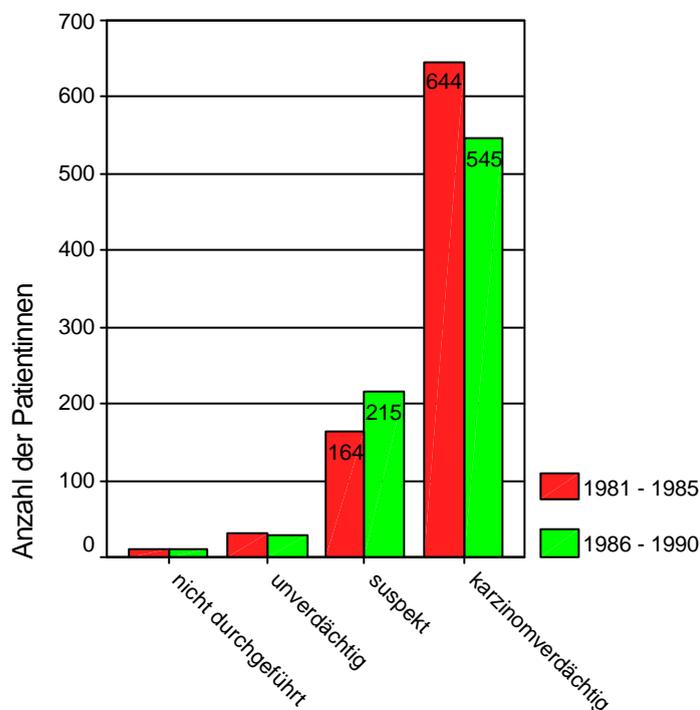


Abbildung 10: Mammographische Untersuchung (n=1656)

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 ^a | | Gesamt | |
|--------------------|-------------|----------|--------------------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| nicht durchgeführt | 9 | 1,1% | 10 | 1,3% | 19 | 1,2% |
| unverdächtig | 32 | 3,8% | 28 | 3,5% | 60 | 3,6% |
| suspekt | 164 | 19,3% | 215 | 26,9% | 379 | 23,0% |
| karzinomverdächtig | 644 | 75,9% | 545 | 68,3% | 1189 | 72,2% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 798 | 100,0% | 1647 | 100,0% |

a. keine Angabe n = 9

Tabelle 9: Mammographische Untersuchung (n=1656)

Es findet sich kein signifikanter Unterschied mit $p = 0,78$ (Chi-Quadrat Test) zwischen beiden Gruppen, bei dem Vergleich der mammographisch unverdächtigen Befunde (3,8 %, $n = 32$ vs. 3,6 %, $n = 28$) und der mammographisch verdächtigen Befunden (96,2 %, $n = 808$ vs. 96,4 %, $n = 760$).

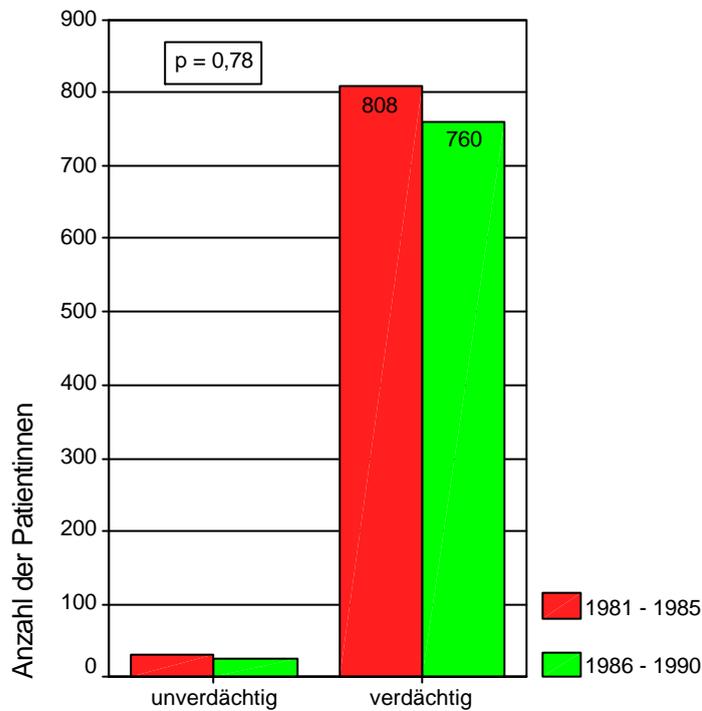


Abbildung 11: Mammographische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) ($n=1628$)

4.2.4 Zytologische Untersuchung

Die *zytologische Untersuchung* der Präparate etablierte sich erst während des Untersuchungszeitraumes, der komplett vor Einführung der Stanzbiopsie lag, und wurde bei unserem Kollektiv in 987 Fällen (59,6 %) durchgeführt, wobei 32 Präparate als „nicht beurteilbar“ eingestuft wurden. Bei insgesamt 763 Patientinnen (77,3 %) wurde das Präparat als karzinomverdächtig eingestuft, wobei 394 (51,6 %) Patientinnen aus der ersten Gruppe und 369 (48,4 %) aus der zweiten Gruppe unseres Kollektivs stammten. Die Zahl der Patientinnen, bei denen keine zytologische Untersuchung erfolgte, konnte von n = 381 (45,1%) bis 1986 auf n = 280 (36,3 %) ab 1986 deutlich gesenkt werden (Abbildung 12).

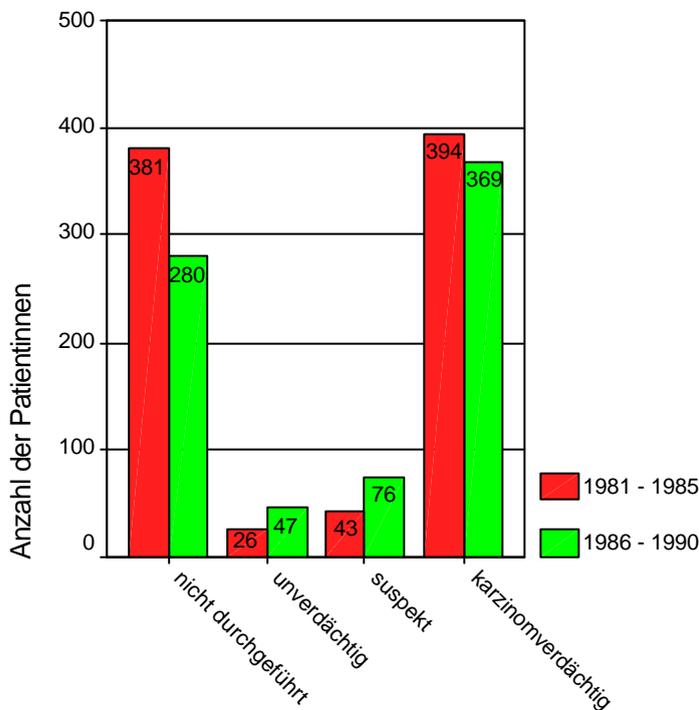


Abbildung 12: Zytologische Untersuchung (n=1656)

| | 1981 - 1985 ^a | | 1986 - 1990 ^b | | Gesamt | |
|--------------------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| nicht durchgeführt | 381 | 45,1% | 280 | 36,3% | 661 | 40,9% |
| unverdächtig | 26 | 3,1% | 47 | 6,1% | 73 | 4,5% |
| suspekt | 43 | 5,1% | 76 | 9,8% | 119 | 7,4% |
| karzinomverdächtig | 394 | 46,7% | 369 | 47,8% | 763 | 47,2% |
| Gesamt | 844 | 100,0% | 772 | 100,0% | 1616 | 100,0% |

a. nicht beurteilbar n = 5

b. nicht beurteilbar n = 27, keine Angabe n = 8

Tabelle 10: Zytologische Untersuchung (n=1656)

Vergleicht man mittels Pearsons Chi-Quadrat Test die zytologisch unverdächtigen Befunde (5,6 %, n = 26 vs. 9,6 %, n = 47) und die zytologisch verdächtigen Befunden (94,4%, n = 437 vs. 90,4 %, n = 445) zwischen den beiden Nachbeobachtungszeiträumen, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied von $p = 0,02$ zwischen beiden Kollektiven.

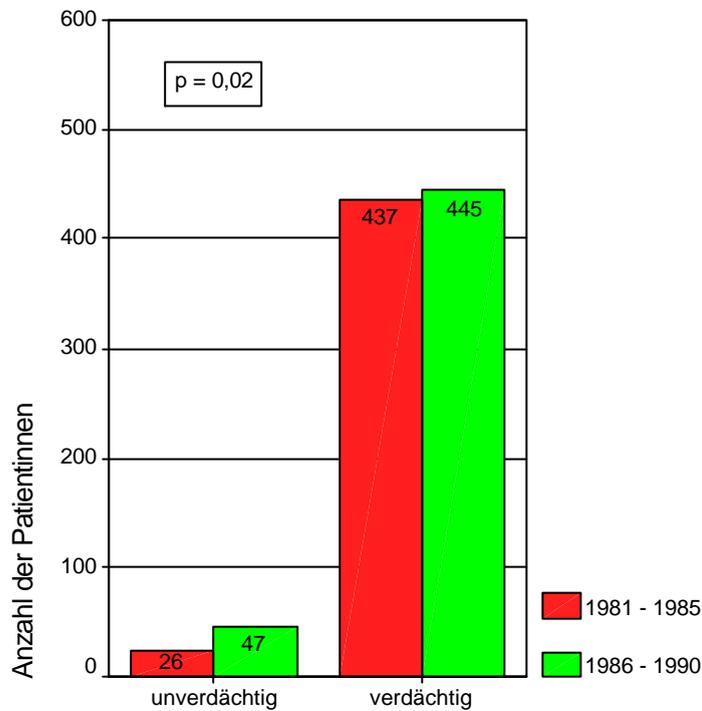


Abbildung 13: Zytologische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) (n=955)

4.3 Mammographischer Befund in Abhängigkeit von verschiedenen Untersuchungsfaktoren.

Von besonderem Interesse war, in wie weit der mammographische Befund mit anderen Befunden in Korrelation stand. Hierfür wurden im Folgenden verschiedene Kreuztabellen angefertigt. Dabei wurden Patientinnen, bei denen mammographisch oder bei anderen Untersuchungsmethoden keine Angaben vorlagen als fehlend in der Gesamtzahl vermerkt. Dazu kamen diejenigen, bei denen eine Untersuchungsmethode nicht durchgeführt wurde. In den folgenden Kreuztabellen wurden zur besseren Übersicht suspekte und karzinomverdächtige Befunde zusammengefasst und diese als „verdächtig“ den unverdächtigen Befunden gegenübergestellt. Allgemein wurde jede Korrelation mittels Pearsons Chi-Quadrat Test untersucht, ob sich ein Unterschied vom früheren zum späteren Nachbeobachtungszeitraum feststellen ließ.

4.3.1 Vergleich Mammographie – Klinik.

| Mammographie | | | 1981 – 1985 n (%) | 1986 – 1990 n (%) | Gesamt (c) n (%) |
|--------------|------------|--------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| unverdächtig | Klinik (a) | unverdächtig | 11 (34,4) | 4 (14,3) | 15 (25,0) |
| | | verdächtig | 21 (65,6) | 24 (85,7) | 45 (75,0) |
| | Gesamt | | 32 (100,0) | 28 (100,0) | 60 (100,0) |
| verdächtig | Klinik (b) | unverdächtig | 46 (5,7) | 66 (8,7) | 112 (7,2) |
| | | verdächtig | 762 (94,3) | 692 (91,3) | 1454 (92,8) |
| | Gesamt | | 808 (100,0) | 758 (100,0) | 1566 (100,0) |

(a) p-Wert = 0,07 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(b) p-Wert = 0,02 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(c) fehlend: n = 30

Tabelle 11: Kreuztabelle Mammographie – Klinik (n=1656)

In der zweiten Dekade des Untersuchungszeitraumes wiesen Patientinnen trotz eines suspekten oder karzinomverdächtigen mammographischen Befunds signifikant häufiger einen unauffälligen klinischen Tastbefund auf (8,7 %, n = 66), als Patientinnen in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes (5,7 %, n = 46, p = 0,02, Pearsons Chi-Quadrat Test).

4.3.2 Vergleich Mammographie – Sonographie.

| Mammographie | | | 1981 – 1985 n (%) | 1986 – 1990 n (%) | Gesamt (c) n (%) |
|--------------|----------|--------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| unverdächtig | Sono (a) | Unverdächtig | 2 (50,0) | 10 (71,4) | 12 (66,7) |
| | | Verdächtig | 2 (50,0) | 4 (28,6) | 6 (33,3) |
| | Gesamt | | 4 (100,0) | 14 (100,0) | 18 (100,0) |
| verdächtig | Sono (b) | Unverdächtig | 6 (6,5) | 42 (8,1) | 48 (7,9) |
| | | verdächtig | 86 (93,5) | 477 (91,9) | 563 (92,1) |
| | Gesamt | | 92 (100,0) | 519 (100,0) | 611 (100,0) |

(a) p-Wert = 0,42 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(b) p-Wert = 0,61 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(c) fehlend: n = 1027

Tabelle 12: Kreuztabelle Mammographie – Sonographie (n=1656)

Durch die Mammographie konnte bei Patientinnen des zweiten Kollektivs in 8,1 % (n = 42) trotz eines unverdächtigen sonographischen Befundes ein mammographisch suspekter oder karzinomverdächtiger Befund festgestellt werden. Im ersten Kollektiv lag die Rate bei 6,5 % (n = 6; p = 0,61). Insgesamt ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungszeiträumen feststellen. Bei den Daten der Sonographie ist zu beachten, dass insgesamt in 62,0 % (n = 1027) der behandelten Patientinnen keine Daten über eine Sonographie in Kombination mit einer Mammographie vorlagen, da die Sonographie erst im zweiten Kollektiv als additive Untersuchungsmethode verstärkt zum Einsatz kam. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sonographische und mammographische Untersuchungsergebnisse sehr häufig in ihrer Aussage übereinstimmten.

4.3.3 Vergleich Mammographie – Zytologie

| Mammographie | | | 1981 – 1985 n (%) | 1986 – 1990 n (%) | Gesamt (c) n (%) |
|--------------|----------|--------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| unverdächtig | Zyto (a) | unverdächtig | 1 (7,7) | 5 (29,4) | 6 (20,0) |
| | | verdächtig | 12 (92,3) | 12 (70,6) | 24 (80,0) |
| | Gesamt | | 13 (100,0) | 17 (100,0) | 30 (100,0) |
| verdächtig | Zyto (b) | unverdächtig | 25 (5,6) | 41 (8,6) | 66 (7,1) |
| | | verdächtig | 425 (94,4) | 433 (91,4) | 858 (92,9) |
| | Gesamt | | 450 (100,0) | 474 (100,0) | 924 (100,0) |

(a) p-Wert = 0,14 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(b) p-Wert = 0,07 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(c) fehlend: n = 702

Tabelle 13: Kreuztabelle Mammographie – Zytologie (n=1656)

Ähnlich wie bei der Sonographie, verhielt es sich auch bei der Befunderhebung durch die Zytologie. Im zweiten Kollektiv wurden bei 8,6 % der Patientinnen (n = 41) trotz eines zytologisch unverdächtigem Befund durch die Mammographie ein suspekter oder karzinomverdächtiger Befund erhoben und die Patientin aufgrund eines Mammakarzinoms therapiert. Im ersten Kollektiv war dies nur bei 5,6 % (n = 25) der Fall (p = 0,07).

4.3.4 Vergleich Mammographie – Lymphknotenmetastasen

| Mammographie | | | 1981 – 1985 n (%) | 1986 – 1990 n (%) | Gesamt (c) n (%) |
|--------------|--------------------|------|----------------------|----------------------|---------------------|
| unverdächtig | Nodalstatus (a) | pN 0 | 22 (68,8) | 16 (57,1) | 38 (63,3) |
| | | pN 1 | 10 (31,3) | 12 (42,9) | 22 (36,7) |
| | Gesamt | | 32 (100,0) | 28 (100,0) | 60 (100,0) |
| verdächtig | Nodalstatus (b) | pN 0 | 459 (56,8) | 415 (54,6) | 874 (55,7) |
| | | pN 1 | 349 (43,2) | 345 (45,4) | 694 (44,3) |
| | Gesamt | | 808 (100,0) | 760 (100,0) | 1568 (100,0) |

(a) p-Wert = 0,35 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(b) p-Wert = 0,38 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(c) fehlend: n = 28

Tabelle 14: Kreuztabelle Mammographie – Lymphknotenmetastasen (n=1656)

Bei der Betrachtung des Nodalstatus ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven finden. In beiden Kollektiven betrug der Anteil nodalnegativer Tumoren trotz schon verdächtiger Mammographie über 50 % (56,8 % vs. 54,6 %, p = 0,38). Insgesamt wurde bei 22 Patientinnen mit unverdächtiger Mammographie ein nodalpositiver Tumor gefunden (n = 10 vs. n = 12; p = 0,35).

4.3.5 Vergleich Mammographie – Alter

| Mammographie | | | 1981 – 1985 n (%) | 1986 – 1990 n (%) | Gesamt (c) n (%) |
|--------------|-----------|-----------|----------------------|----------------------|---------------------|
| unverdächtig | Alter (a) | <56 Jahre | 25 (78,1) | 26 (92,9) | 51 (85,0) |
| | | >56 Jahre | 7 (21,9) | 2 (7,1) | 9 (15,0) |
| | Gesamt | | 32 (100,0) | 28 (100,0) | 60 (100,0) |
| verdächtig | Alter(b) | <56 Jahre | 379 (46,9) | 381 (50,1) | 760 (48,5) |
| | | >56 Jahre | 429 (53,1) | 379 (49,9) | 808 (51,5) |
| | Gesamt | | 808 (100,0) | 760 (100,0) | 1568 (100,0) |

(a) p-Wert = 0,11 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(b) p-Wert = 0,20 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(c) fehlend: n = 28

Tabelle 15: Kreuztabelle Mammographie – Alter (n=1656)

Bei der viel diskutierten Problematik der Mammographie in Abhängigkeit vom Alter wurden die Kollektive anhand des Altersmedians in <56 Jahre und >56 Jahre eingeteilt. Zwischen den beiden Nachbeobachtungszeiträumen fand sich kein signifikanter Unterschied. Bei den <56-jährigen Patientinnen stieg der prozentuale Anteil der Tumoren mit verdächtigem mammographischen Befund von 46,9 % des früheren Kollektivs auf 50,1 % des späteren, wobei dieser Anteil bei den >56-jährigen von 53,1 % auf 49,9 % sank (p = 0,20).

4.3.6 Vergleich Mammographie – Tumorgröße < / > 2cm

| Mammographie | | | 1981 – 1985 n (%) | 1986 – 1990 n (%) | Gesamt (c) n (%) |
|--------------|-------------------|------|----------------------|----------------------|---------------------|
| unverdächtig | Tumorgröße (a) | <2cm | 23 (71,9) | 22 (78,6) | 45 (75,0) |
| | | >2cm | 9 (28,1) | 6 (21,4) | 15 (25,0) |
| | Gesamt | | 32 (100,0) | 28 (100,0) | 60 (100,0) |
| verdächtig | Tumorgröße (b) | <2cm | 381 (47,2) | 458 (60,3) | 839 (53,5) |
| | | >2cm | 427 (52,8) | 302 (39,7) | 729 (46,5) |
| | Gesamt | | 808 (100,0) | 760 (100,0) | 1568 (100,0) |

(a) p-Wert = 0,55 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(b) p-Wert <0,0001 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

(c) fehlend: n = 28

Tabelle 16: Kreuztabelle Mammographie – Tumorgröße < / > 2cm (n=1656)

Bei einem verdächtigen mammographischen Befund wurden in der zweiten Dekade des Nachbeobachtungszeitraumes signifikant mehr Tumoren <2cm entdeckt als noch vor 1986 (60,3 %, n = 458 vs. 47,2 %, n = 381, p <0,0001).

4.4 Tumorcharakteristika

4.4.1 Tumorgröße

In unserem Kollektiv zeigte sich folgende Verteilung der histologisch bestimmten Tumorgröße (pT):

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|----|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| 1a | 28 | 3,3% | 36 | 4,5% | 64 | 3,9% |
| 1b | 68 | 8,0% | 94 | 11,6% | 162 | 9,8% |
| 1c | 312 | 36,7% | 360 | 44,6% | 672 | 40,6% |
| 2 | 365 | 43,0% | 279 | 34,6% | 644 | 38,9% |
| 3 | 63 | 7,4% | 26 | 3,2% | 89 | 5,4% |
| 4b | 13 | 1,5% | 10 | 1,2% | 23 | 1,4% |
| 4c | | | 2 | ,2% | 2 | ,1% |

Tabelle 17: Tumorgrößen-Verteilung (pT 1a-4c) (n=1656)

Den größten Anteil der Tumoren machten in beiden Gruppen (1981 – 1985 und 1986 – 1990) die Tumoren mit einer Größe zwischen 1-5 cm (pT1c - pT2) aus. In der späteren Gruppe (1986 – 1990) fanden sich mehr Tumoren der Größe pT1a –c (60,7 % vs.48,0 %) und dafür weniger Tumoren der Größe pT2-4 (39,2 % vs. 51,9 %) ($p < 0,0001$).

| Tumorgröße | 1981 – 1985 n (%) | 1986 – 1990 n (%) | p <0,0001 (Pearsons Chi-Quadrat Test) |
|-------------------|----------------------|----------------------|--|
| <2 cm (pT1a-c) | 408 (48,1) | 490 (60,7) | |
| >2 cm (pT2 – pT4) | 441 (51,9) | 317 (39,2) | |

Tabelle 18: Tumorgrößen-Verteilung (</> 2cm) (n=1656)

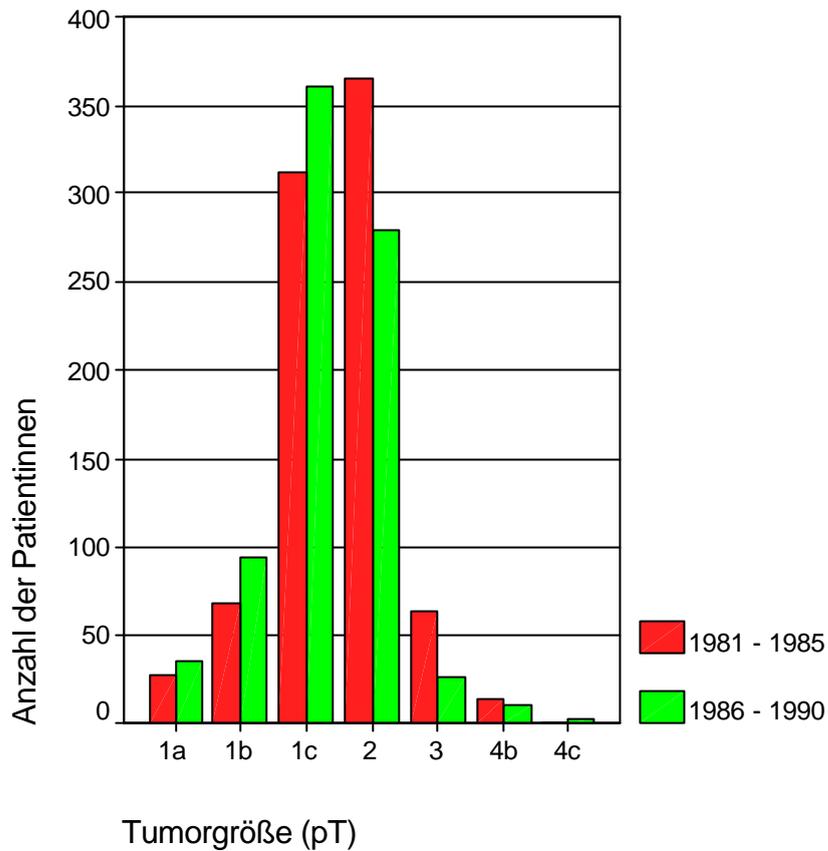


Abbildung 14: Verteilung der Tumorgröße (pT) (n=1656)

In der Gruppe 1981 – 1985 war der kleinste Tumor 2 mm groß, in der Gruppe 1986 – 1990 hingegen 1 mm. In beiden Gruppen war der größte Tumor 99 mm groß.

Der Mittelwert der Tumorgröße der ersten Gruppe betrug 24,7 mm, der Mittelwert der zweiten Gruppe hingegen 20,5 mm ($p < 0,0001$, T-Test).

4.4.1.1 Entwicklung der Tumorgröße

Während des Untersuchungszeitraumes war eine kontinuierliche Abnahme der Tumorgöße bei Primärdiagnose festzustellen, mit einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientinnenkollektiven (Abbildung 15) (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,181, $p < 0,0001$). Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 24,7 mm bei den bis 1985 und 20,5 mm bei den ab 1986 operierten Patientinnen ($p < 0,0001$, T-Test) (vgl. auch Tabelle 17, Tabelle 18 und Abbildung 14).

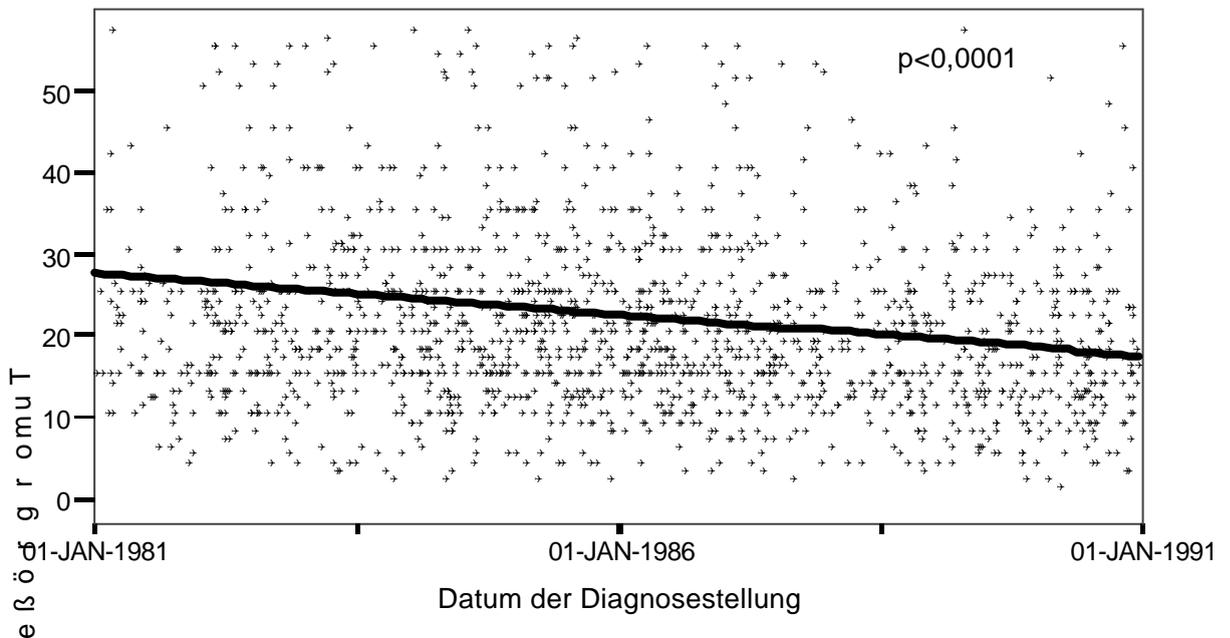


Abbildung 15: Tumorgöße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum. Tumorgöße im Streudiagramm auf 60mm begrenzt

4.4.2 Tumorlokalisation

In beiden Gruppen wurden im oberen äußeren Quadranten die meisten Tumoren gefunden (42,2 % bzw. 42,6 %). Zur genaueren Tumorverteilung siehe Abbildung 16 auf Seite 44 und Tabelle 19 auf Seite 45.

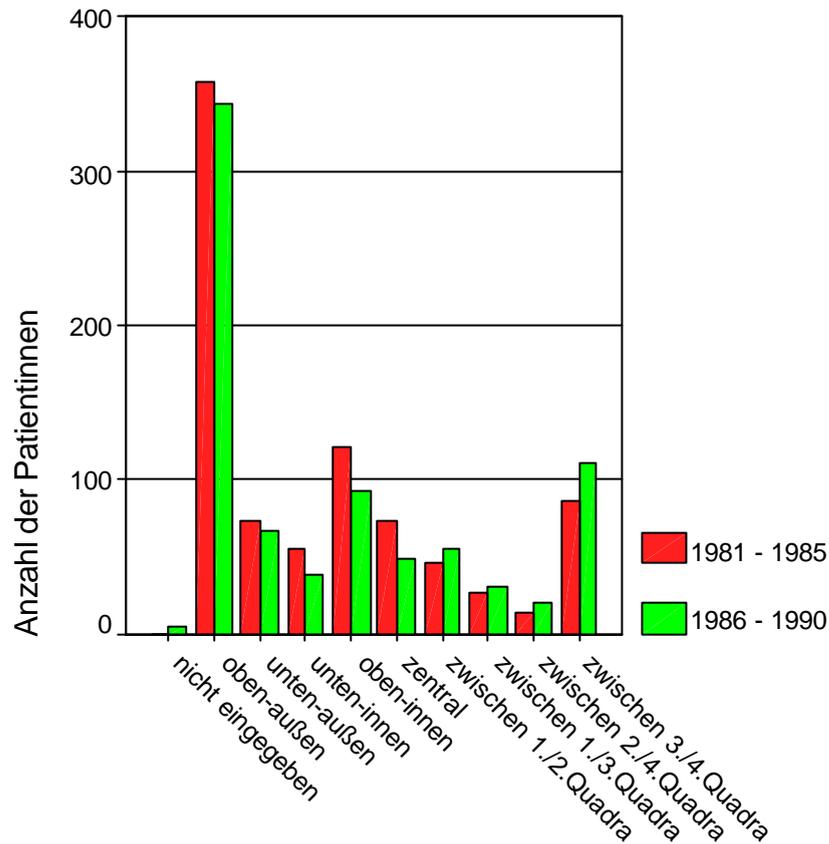


Abbildung 16: Tumorlokalisation (n=1656)

Vergleicht man mittels Pearsons Chi-Quadrat Test die Tumorlokalisation zwischen beiden Kollektiven mit Tumoren oben-außen (42,2 %, n = 358 bzw. 42,9 %, n = 344) gegenüber Tumoren der restlichen Lokalisationen (57,8 %, n = 491 bzw. 57,1 %, n = 458), so ergibt sich kein signifikanter Unterschied mit $p = 0,766$.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|------------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| nicht eingegeben | | | 5 | ,6% | 5 | ,3% |
| oben-außen | 358 | 42,2% | 344 | 42,6% | 702 | 42,4% |
| unten-außen | 72 | 8,5% | 66 | 8,2% | 138 | 8,3% |
| unten-innen | 54 | 6,4% | 38 | 4,7% | 92 | 5,6% |
| oben-innen | 121 | 14,3% | 92 | 11,4% | 213 | 12,9% |
| zentral | 72 | 8,5% | 48 | 5,9% | 120 | 7,2% |
| zwischen 1./2.Quadrant | 45 | 5,3% | 54 | 6,7% | 99 | 6,0% |
| zwischen 1./3.Quadrant | 28 | 3,3% | 31 | 3,8% | 59 | 3,6% |
| zwischen 2./4.Quadrant | 13 | 1,5% | 19 | 2,4% | 32 | 1,9% |
| zwischen 3./4.Quadrant | 86 | 10,1% | 110 | 13,6% | 196 | 11,8% |

Tabelle 19: Tumorlokalisierung (n=1656)

4.4.3 Histologisches Grading

Nach der von Bloom und Richardson ¹¹ definierten Methode zeigten die Karzinome folgende Verteilung des histologischen Gradings:

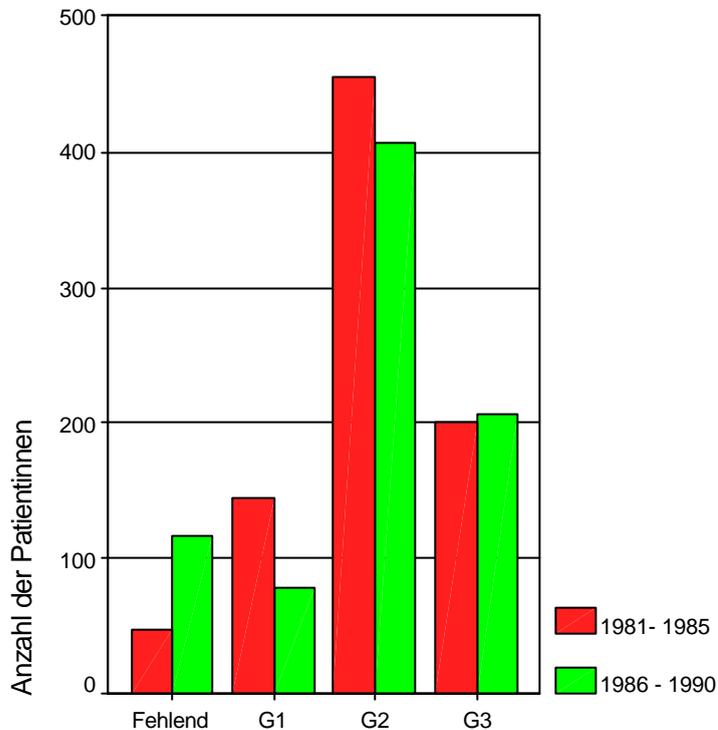


Abbildung 17: Histologisches Grading (n=1656)

Dabei wiesen über die Hälfte der Tumoren in beiden Gruppen ein mittel differenziertes Karzinom auf (G2 bei 56,8 % bzw. 58,8 %). Weiter folgten G3 (schlecht differenziertes Karzinom) mit 25,1 % bzw. 29,9 % und G1 (gut differenziertes Karzinom) mit 18,1 % bzw. 11,3 %.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt ^a | |
|--------|-------------|----------|-------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| G1 | 145 | 18,1% | 78 | 11,3% | 223 | 15,0% |
| G2 | 455 | 56,8% | 406 | 58,8% | 861 | 57,7% |
| G3 | 201 | 25,1% | 206 | 29,9% | 407 | 27,3% |
| Gesamt | 801 | 100,0% | 690 | 100,0% | 1491 | 100,0% |

a. keine Angabe: n = 165

Tabelle 20: Histologisches Grading (G1-G3) (n=1491)

Im Behandlungszeitraum von 1981 – 1985 fehlten Daten über das Grading bei 48 Patientinnen, in der Gruppe von 1986 – 1990 lagen bei 117 Patientinnen keine Angaben über das Grading vor, da diese Untersuchungen während des Untersuchungszeitraumes noch nicht lückenlos durchgeführt wurden. In der bis 1985 behandelten Patientinnengruppe wurde häufiger ein gut bis mäßig differenzierter Tumor (G1+G2) beobachtet als in der späteren Gruppe (74,9 % vs. 70,1 %), in der ab 1986 wurde häufiger ein undifferenzierter (G3) Tumor gefunden (29,9 % vs. 25,1 %) ($p = 0,04$, Pearsons Chi-Quadrat Test).

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt ^{a,b} | |
|------|-------------|----------|-------------|----------|-----------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| G1-2 | 600 | 74,9% | 484 | 70,1% | 1084 | 72,7% |
| G3 | 201 | 25,1% | 206 | 29,9% | 407 | 27,3% |

a. fehlend: 165 Patientinnen

b. p -Wert = 0,04 (Pearsons Chi-Quadrat-Test)

Tabelle 21: Histologisches Grading (G1+G2 vs. G3) (n=1491)

4.4.4 Östrogenrezeptorstatus

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (entspricht dem Tag der Erstoperation) zeigte der Östrogenrezeptorstatus der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Verteilung (p -Wert = 0,009 nach Pearsons Chi-Quadrat Test), wobei zu berücksichtigen ist, dass bei insgesamt 323 Patientinnen der Hormonrezeptorstatus unbekannt war, da auch diese Untersuchungen während des Untersuchungszeitraumes noch nicht so weit etabliert war, um eine vollständige Erfassung zu gewährleisten.

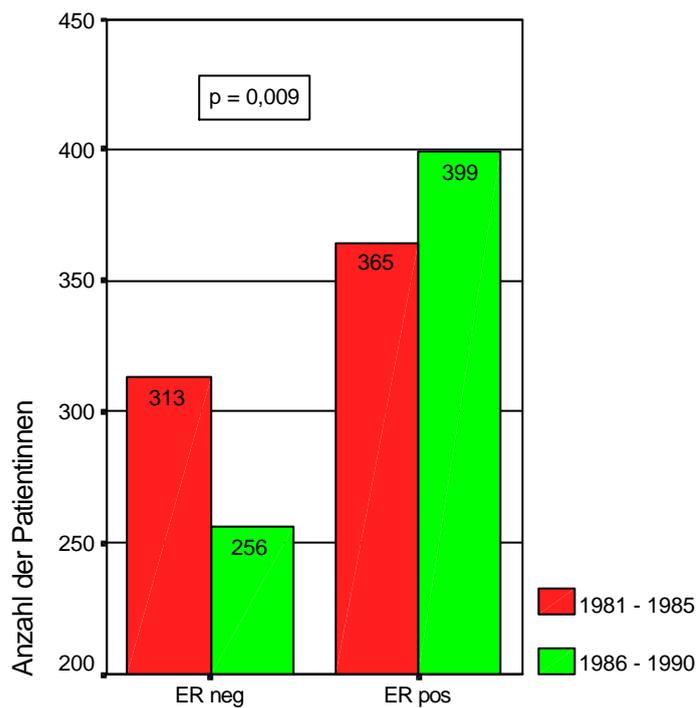


Abbildung 18: Östrogenrezeptorstatus (ER) (n=1333)

In beiden Gruppen war der Östrogenrezeptorstatus jeweils über 50 % positiv. In der bis 1985 behandelten Patientinnengruppe wurde häufiger ein negativer Hormonrezeptorstatus (46,2 % vs.39,1 %),(vgl. Tabelle 22) beobachtet.

| | 1981 - 1985 ^a | | 1986 - 1990 ^b | | Gesamt ^c | |
|--------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| ER neg | 313 | 46,2% | 256 | 39,1% | 569 | 42,7% |
| ER pos | 365 | 53,8% | 399 | 60,9% | 764 | 57,3% |
| Gesamt | 678 | 100,0% | 655 | 100,0% | 1333 | 100,0% |

a. keine Angaben n = 171

b. keine Angaben n = 152

c. p-Wert = 0,009 (Pearsons Chi-Quadrat Test)

Tabelle 22: Östrogenrezeptorstatus (n=1656)

4.4.5 Lymphknotenstatus

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden im Durchschnitt 12 (minimal 1, maximal 52) axilläre Lymphknoten entfernt. Bei beiden Kollektiven lagen bei jeweils 4 Patientinnen keine Angaben vor. 6-10 axilläre Lymphknoten entfernte man bei 547 Patientinnen (33,0 %). Bei fast genau so vielen Patientinnen (n = 541, 32,7 %) entfernte man 11-15 axilläre Lymphknoten. Immerhin bei noch 257 Patientinnen (15,5 %) entfernte man 16-20 Lymphknoten und bei 11,6 % der Patientinnen entfernte man mehr als 20 Lymphknoten.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|--------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| 1-5 LK | 86 | 10,1% | 26 | 3,2% | 112 | 6,8% |
| 6-10 LK | 391 | 46,1% | 156 | 19,3% | 547 | 33,0% |
| 11-15 LK | 237 | 27,9% | 304 | 37,7% | 541 | 32,7% |
| 16-20 LK | 77 | 9,1% | 180 | 22,3% | 257 | 15,5% |
| 21-25 LK | 35 | 4,1% | 92 | 11,4% | 127 | 7,7% |
| > 25 LK | 19 | 2,2% | 45 | 5,6% | 64 | 3,9% |
| keine Angabe | 4 | ,5% | 4 | ,5% | 8 | ,5% |

Tabelle 23: Anzahl der entfernten axillären Lymphknoten (n=1656)

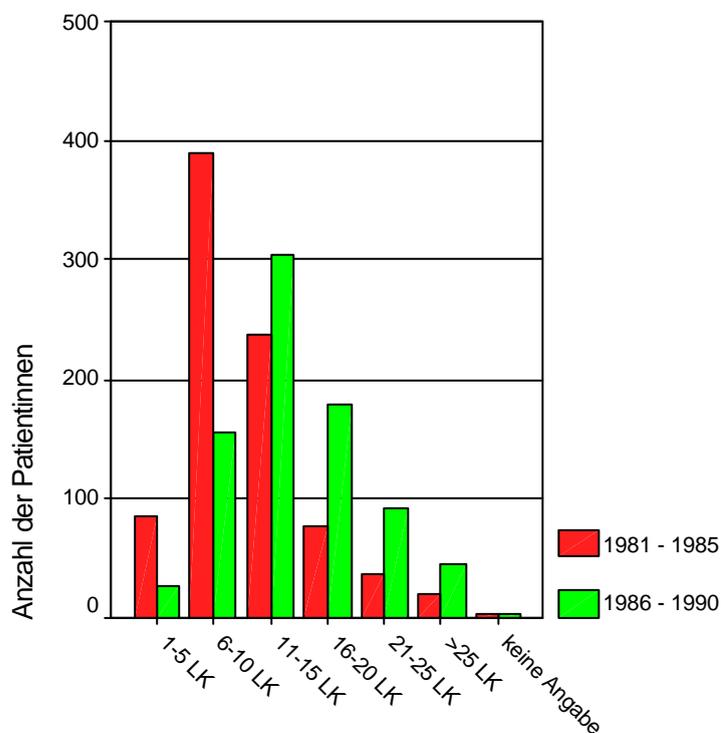


Abbildung 19: Anzahl der entfernten Lymphknoten (n=1656)

So zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Anzahl der entnommenen Lymphknoten ($p < 0,0001$). In der Gruppe von 1981 – 1985 wurden bei über der Hälfte der Patientinnen (56,2 %) weniger als 11 Lymphknoten entnommen. Ab 1986 ging dieser Anteil auf 22,6 % zurück. Deutlich ist hier der Anstieg von 43,3 % auf 77,0 % der Patientinnen zu beobachten, bei denen mehr als 10 Lymphknoten zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken entnommen wurden (vgl. Tabelle 24 und Abbildung 20 auf Seite 51).

| | 1981 - 1985 ^a | | 1986 - 1990 ^b | | Gesamt ^c | |
|---------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| 1-10 LK | 477 | 56,4% | 182 | 22,7% | 659 | 40,0% |
| >10 LK | 368 | 43,6% | 621 | 77,3% | 989 | 60,0% |
| Gesamt | 845 | 100,0% | 803 | 100,0% | 1648 | 100,0% |

a. keine Angaben $n = 4$

b. keine Angaben $n = 4$

c. p -Wert $< 0,0001$ (Pearsons Chi-Quadrat Test)

Tabelle 24: Anzahl der entfernten Lymphknoten (\leq / $>$ 10 LK) ($n=1656$)

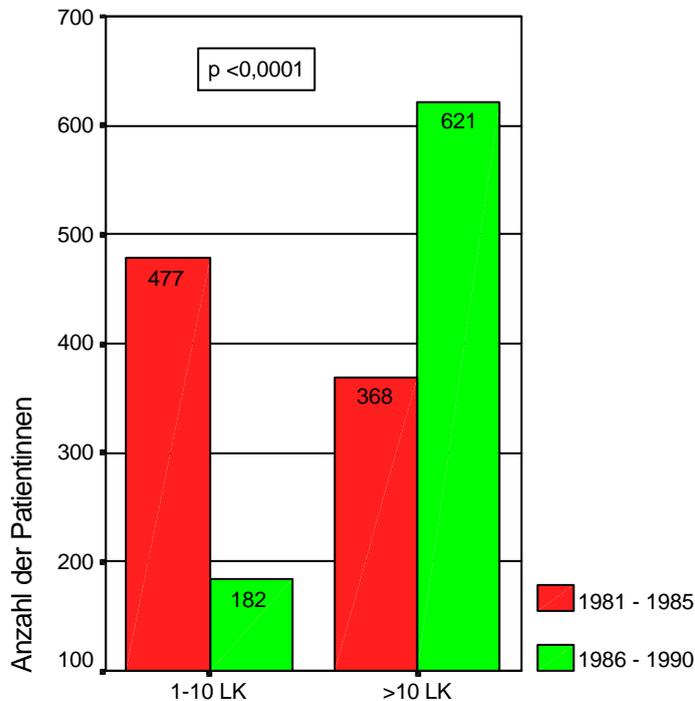


Abbildung 20: Anzahl der entfernten Lymphknoten (\leq / $>$ 10LK) ($n=1656$)

4.4.5.1 Axilläre Lymphknotenmetastasen

In der folgenden Tabelle ist das Ergebnis der pathomorphologischen Untersuchung zum metastatischen axillären Lymphknotenbefall dargestellt.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|---------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| pN0 | 486 | 57,2% | 442 | 54,8% | 928 | 56,0% |
| pN1a | 33 | 3,9% | 22 | 2,7% | 55 | 3,3% |
| pN1b | | | 1 | ,1% | 1 | ,1% |
| pN1bi | 84 | 9,9% | 89 | 11,0% | 173 | 10,4% |
| pN1bii | 38 | 4,5% | 33 | 4,1% | 71 | 4,3% |
| pN1biii | 156 | 18,4% | 146 | 18,1% | 302 | 18,2% |
| pN1biv | 6 | ,7% | 16 | 2,0% | 22 | 1,3% |
| pN2 | 46 | 5,4% | 58 | 7,2% | 104 | 6,3% |

Tabelle 25: Axilläre Lymphknotenmetastasen (pN-Stadien) (n=1656)

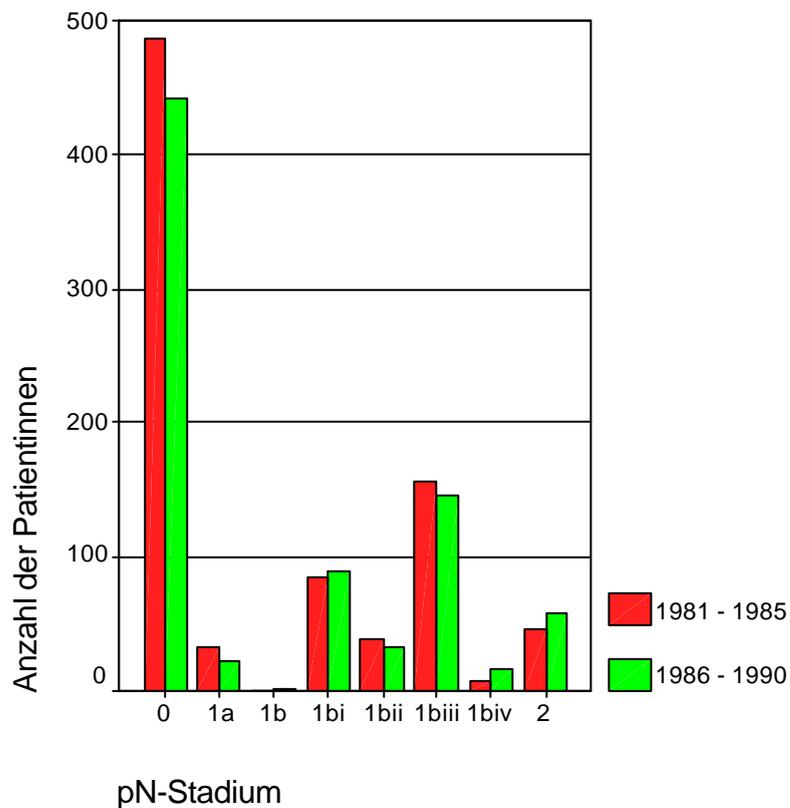


Abbildung 21: Axilläre Lymphknotenmetastasen (pN-Stadien) (n=1656)

In beiden Gruppen waren die axillären Lymphknoten in über 50 % der Fälle frei von Tumorgewebe. Metastasen in beweglichen Lymphknoten (pN 1) waren bei 37,3 % der Patientinnen nachweisbar, welche zwischen 1981 und 1985 operiert wurden und bei 38,0 % der Patientinnen welche zwischen 1985 und 1990 operiert wurden. Eine Fixierung der befallenen Lymphknoten untereinander oder an anderen Strukturen (pN 2) fand sich in 5,4 % der ersten Gruppe und in 7,2 % der zweiten Gruppe.

Insgesamt findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bei dem Vergleich von nodalnegativen (pN0-)Stadien und nodalpositiven (pN1 + pN2-)Stadien ($p = 0,31$)(vgl. Tabelle 26 und Abbildung 22).

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt ^a | |
|--------------------------|-------------|----------|-------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| nodalnegativ (pN0) | 486 | 57,2% | 442 | 54,8% | 928 | 56,0% |
| nodalpositiv (pN1 + pN2) | 363 | 42,8% | 365 | 45,2% | 728 | 44,0% |

a. p -Wert = 0,31 (Pearsons Chi-Quadrat-Test)

Tabelle 26: Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen (n=1656)

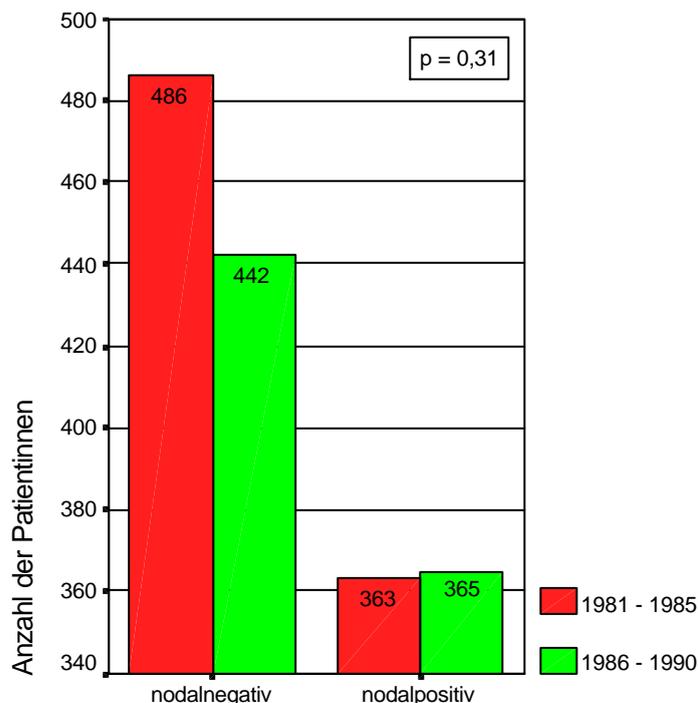


Abbildung 22: Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen (n=1656)

4.4.2 Entwicklung des Nodalstatus

Die beiden Patientinnenkollektive unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des axillären Nodalstatus (Abbildung 23). Während im Untersuchungszeitraum 1981 bis 1985 42,8 % der Patientinnen axilläre Lymphknotenmetastasen aufwiesen (n = 363), war dies bei 45,2 % der Patientinnen (n = 365) ab 1986 der Fall. (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,029, p = 0,31) (vgl. Tabelle 25, Tabelle 26, Abbildung 21, Abbildung 22).

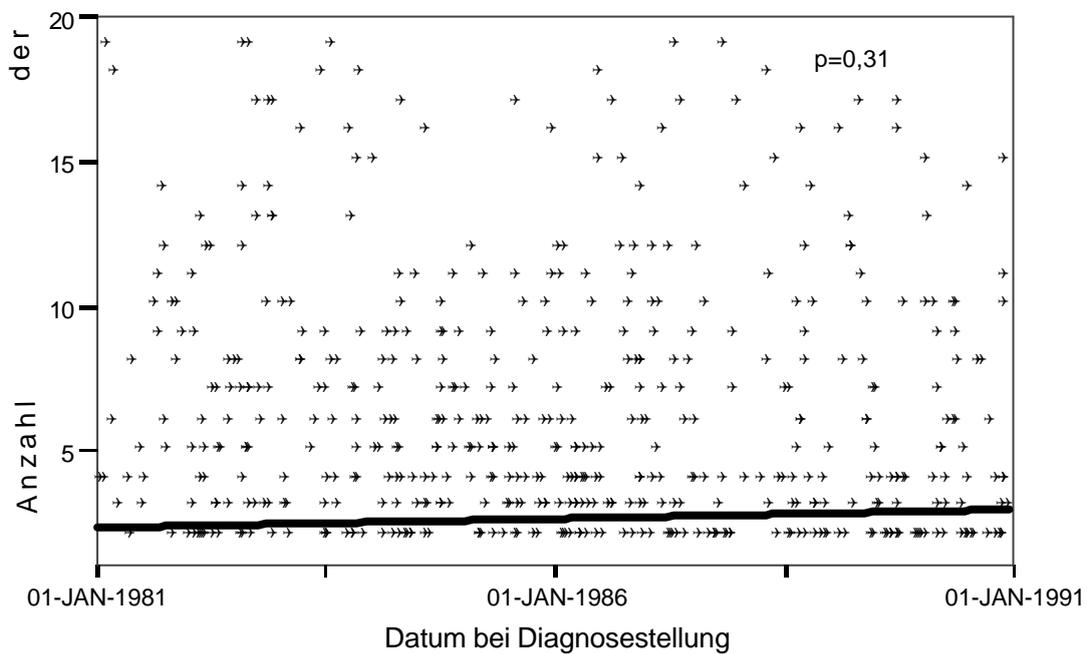


Abbildung 23: Anzahl der Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum. Anzahl im Streudiagramm auf n=20 begrenzt

4.5 Operatives Vorgehen

In der nachfolgenden Tabelle ist das operative Vorgehen bei der Behandlung der 1656 Patientinnen hinsichtlich der beiden Untersuchungsgruppen aufgeführt.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|----------------------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| BET (brusterhaltend) | 106 | 12,5% | 182 | 22,6% | 288 | 17,4% |
| BET + sek. Nachresektion | 9 | 1,1% | 29 | 3,6% | 38 | 2,3% |
| BET + sek. Mastektomie | 25 | 2,9% | 86 | 10,7% | 111 | 6,7% |
| BET + sek. Lymphonodektomie | 1 | ,1% | 30 | 3,7% | 31 | 1,9% |
| BET (sek. Mastektomie abgelehnt) | 12 | 1,4% | 12 | 1,5% | 24 | 1,4% |
| Mastektomie | 690 | 81,3% | 462 | 57,2% | 1152 | 69,6% |
| Halsted | 6 | ,7% | 6 | ,7% | 12 | ,7% |

Tabelle 27: Operatives Vorgehen (n=1656)

Als brusterhaltendes Vorgehen wurde im Folgenden die brusterhaltende Therapie (BET), BET mit anschließender sekundärer Nachresektion, BET mit anschließender sekundärer Lymphonodektomie und BET mit anschließend abgelehnter sekundärer Mastektomie zusammengefasst. Als Mastektomie wurde die Summe der Fälle mit BET mit sekundärer Mastektomie, Mastektomie und der Methode nach Halsted bezeichnet.

In der folgenden Abbildung (Abbildung 24) ist der Trend zugunsten der BET (Anstieg von 128 auf 253 Fälle zwischen den beiden Gruppen) und zu Ungunsten der Mastektomie (Abfall von 721 auf 554 Fälle zwischen den beiden Gruppen) mit einem signifikanten Unterschied zu erkennen ($p < 0,0001$). Auffallend ist außerdem, dass die Anzahl der Fälle in denen nach einer primären BET eine weitere Operation erfolgte oder empfohlen wurde von 5,5 % in den Jahren 1981 – 1985 auf 19,5 % in den Jahren 1986 – 1990 anstieg.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt ^a | |
|-------------|-------------|----------|-------------|----------|---------------------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| BET | 128 | 15,1% | 253 | 31,4% | 381 | 23,0% |
| Mastektomie | 721 | 84,9% | 554 | 68,6% | 1275 | 77,0% |

a. p -Wert $< 0,0001$ (Pearsons Chi-Quadrat-Test)

Tabelle 28: Operatives Vorgehen (BET vs. Mastektomie) (n=1656)

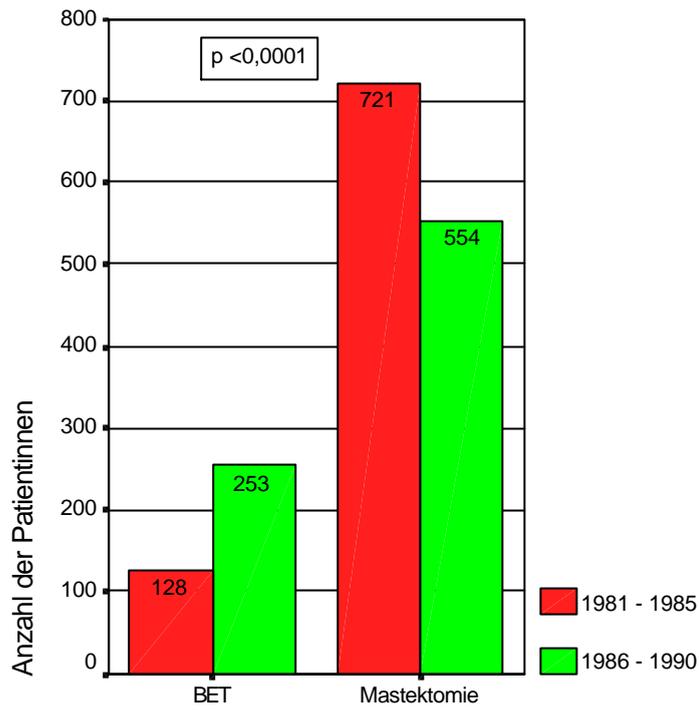


Abbildung 24: Operatives Vorgehen (n=1656)

4.6 Postoperative Therapie

Insgesamt erhielten 492 Patientinnen laut der zum Behandlungszeitpunkt geltenden Empfehlungen keine Nachbehandlung und 28 Patientinnen lehnten eine Nachbehandlung ab. Als adjuvante Therapie wurden bei den Patientinnen eine lokale Radiotherapie, eine systemische Therapie in Form einer Chemotherapie oder eine endokrinen Therapie, oder eine Kombination der erwähnten Therapieformen angewandt.

4.6.1 Adjuvante Strahlentherapie

Bei den meisten Patientinnen erfolgte postoperativ eine adjuvante Bestrahlung, wobei es im Behandlungsverlauf zu einer Abnahme kam. So unterzogen sich insgesamt 748 Patientinnen einer *postoperativen Strahlentherapie*.

| | 1981 – 1985 | 1986 – 1990 | Gesamt | p-Wert |
|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) | (a) |
| Keine Radiatio | 439 (51,7) | 463 (57,4) | 902 (54,5) | |
| Radiatio | 410 (48,2) | 338 (41,8) | 748 (45,2) (b) | 0,013 |

(a) nach Pearson Chi-Quadrat Test

(b) bei 6 Patientinnen keine Angabe

Tabelle 29: Adjuvante Strahlentherapie (n=1656)

Hierbei wurden vor 1986 110 (13,0 %) Patientinnen nach einer brusterhaltenden Therapie (BET) bestrahlt, nach 1986 stieg die Zahl der postoperativ bestrahlten Patientinnen durch gleichzeitigen Anstieg der BET auf 223 (27,6 %) Patientinnen an. Am häufigsten wurde mit einer Dosis von 50 Gy mit 10 Gy Boost bestrahlt (10 % (n = 11) vor 1986 vs. 77 % (n = 172) nach 1986). Auf der anderen Seite fiel die Zahl der postoperativ bestrahlten Patientinnen mit regionärer- und Thoraxwand-Bestrahlung nach Mastektomie von 300 (35,3 %) auf 115 (14,3 %) Patientinnen ab. Das veränderte Operationsverhalten mit daraus resultierender Umstellung der postoperativen Radiotherapie erklärt den signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven (p = 0,013) (Tabelle 29).

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| keine Angabe | | | 6 | ,7% | 6 | ,4% |
| keine Radiatio | 439 | 51,7% | 463 | 57,4% | 902 | 54,5% |
| nach BET | 110 | 13,0% | 223 | 27,6% | 333 | 20,1% |
| nach Mastektomie | 300 | 35,3% | 115 | 14,3% | 415 | 25,1% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 807 | 100,0% | 1656 | 100,0% |

Tabelle 30: Postoperative adjuvante Strahlentherapie (n=1656)

4.6.2 Adjuvante systemische Therapie

Die adjuvante systemische Therapie wurde bei den Patientinnen in Form einer Chemotherapie oder einer endokrinen Therapie durchgeführt. In der folgenden Tabelle sind die Therapieformen aufgeführt, wobei es insgesamt zu einer Abnahme der Chemotherapie kam, mit einem Anstieg der Hormontherapie.

| | 1981 – 1985 | 1986 – 1990 | Gesamt | p-Wert |
|-----------------------------|-------------|-------------|----------------|---------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) | (a) |
| Keine Chemotherapie | 624 (73,5) | 620 (76,8) | 1244 (75,1) | |
| Chemotherapie | 225 (26,5) | 182 (22,5) | 407 (24,7) (b) | 0,073 |
| Keine Hormontherapie | 754 (88,8) | 641 (79,4) | 1395 (84,2) | |
| Hormontherapie | 95 (11,2) | 161 (19,9) | 256 (15,5) (c) | <0,0001 |

(a) nach Pearson Chi-Quadrat Test

(b) bei 5 Patientinnen keine Angabe

(c) bei 5 Patientinnen keine Angabe

Tabelle 31: Adjuvante systemische Therapie (n=1656 je Therapieform)

Eine **Hormontherapie** wurde bei insgesamt 256 (15,5 %) Patientinnen angewandt. In den Jahren 1981 – 1985 waren dies 95 (11,2 %), im späteren Behandlungszeitraum waren es 161 (20,0 %) Patientinnen ($p < 0,0001$) (vgl. Tabelle 31). Insgesamt wurden fast alle Patientinnen mit Antiöstrogenen behandelt (97,9 % bzw. 98,1 % der Hormontherapie) (Tabelle 32). Der Einsatz der Antiöstrogene, welcher im Behandlungszeitraum bis 1985 nur 11 % betrug, steigerte sich im späteren Behandlungszeitraum auf 19 %, wodurch der signifikante Unterschied von $p < 0,0001$ zwischen beiden Kollektiven erklärbar wird.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|----------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| keine Angabe | | | 5 | ,6% | 5 | ,3% |
| keine Hormontherapie | 754 | 88,8% | 641 | 79,4% | 1395 | 84,2% |
| Antiöstrogene | 93 | 11,0% | 158 | 19,6% | 251 | 15,2% |
| LH-RH Analoga | | | 2 | ,2% | 2 | ,1% |
| Gestagene | 2 | ,2% | 1 | ,1% | 3 | ,2% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 807 | 100,0% | 1656 | 100,0% |

Tabelle 32: Postoperative adjuvante Hormontherapie (n=1656)

Bei der postoperativen Therapie erhielten in beiden Gruppen jeweils über 70 % keine *Chemotherapie* (vgl. Tabelle 31). Bei den restlichen Patientinnen erhielten die meisten in beiden Gruppen eine CMF-Polychemotherapie (12,7 % bzw. 8,3 %). Beim EC-Schema kam es von der ersten Behandlungsgruppe zur zweiten Gruppe zu einem Rückgang von 11,9 % auf 4,6 %. Vor 1986 wurde in unserem Kollektiv keine Patientin mit einer NC-Kombination behandelt. Im Zeitraum von 1986 – 1990 wurden 62 Patientinnen (7,7 %) behandelt (Tabelle 33).

Insgesamt haben nur 32 Patientinnen (1,9 %) aus unterschiedlichen Gründen die verschiedenen Chemotherapien abgebrochen, wobei die Rate bei der meistverwendeten CMF-Polychemotherapie mit 1,1 % bzw. 1,0 % am höchsten war.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven ($p = 0,073$).

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|---------------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| keine Angabe | | | 5 | ,6% | 5 | ,3% |
| keine Chemotherapie | 624 | 73,5% | 620 | 76,8% | 1244 | 75,1% |
| CMF komplett | 108 | 12,7% | 67 | 8,3% | 175 | 10,6% |
| EC komplett | 101 | 11,9% | 37 | 4,6% | 138 | 8,3% |
| NC komplett | | | 62 | 7,7% | 62 | 3,7% |
| CMF abgebrochen | 9 | 1,1% | 8 | 1,0% | 17 | 1,0% |
| EC abgebrochen | 7 | ,8% | 2 | ,2% | 9 | ,5% |
| NC abgebrochen | | | 6 | ,7% | 6 | ,4% |
| Gesamt | 849 | 100,0% | 807 | 100,0% | 1656 | 100,0% |

Tabelle 33: Postoperative adjuvante Chemotherapie (n=1656)

4.7 Posttherapeutische Verläufe

4.7.1 Ausscheiden aus der Nachbeobachtung

Während des Nachbeobachtungszeitraumes traten von 1656 Patientinnen des Gesamtkollektivs 276 brustkrebsassoziierte Todesfälle auf (16,7 %). Davon waren in der Gruppe bis 1985 159 Patientinnen (57,6 %) betroffen, in der Gruppe ab 1986 verstarben 117 Patientinnen (42,4 %) an Brustkrebs. Des Weiteren verstarben in der ersten Gruppe 81 Patientinnen durch andere bzw. nicht bekannte Leiden und in der zweiten Gruppe 63 Patientinnen ($p = 0,79$ Pearsons Chi-Quadrat Test).

| | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | Gesamt |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Tod als Folge des Mammakarzinoms | 159 (18,7 %) | 117 (14,5 %) | 276 (16,7 %) |
| Tod durch anderen Erkrankungen | 54 (6,4 %) | 23 (2,9 %) | 77 (4,7 %) |
| Todesursache unbekannt | 27 (3,2 %) | 40 (5,0 %) | 67 (4,0 %) |

Tabelle 34: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen durch Tod (n=420)

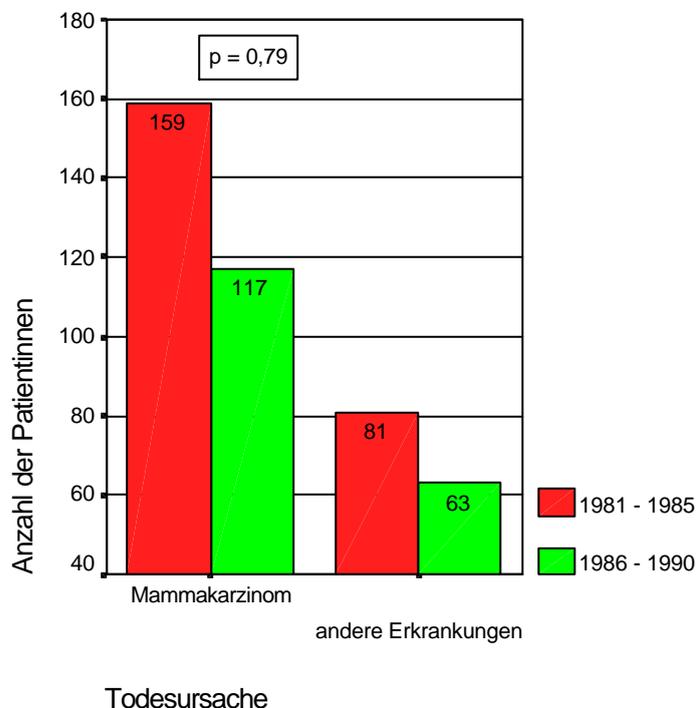


Abbildung 25: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen durch Tod (n=420)

4.7.2 Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen durch Mammakarzinom

| Follow (Monate) | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | >120 | |
|-----------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|---------------|
| 1981 - 1985 | 10 | 40 | 73 | 102 | 116 | 130 | 143 | 149 | 152 | 155 | 159 | Anzahl Pat. |
| | 1,1 | 4,7 | 8,6 | 12,0 | 13,7 | 15,3 | 16,8 | 17,6 | 17,9 | 18,3 | 18,7 | % von 849 Pat |
| 1986 - 1990 | 9 | 37 | 61 | 83 | 96 | 104 | 106 | 111 | 116 | 116 | 117 | Anzahl Pat. |
| | 1,1 | 4,6 | 7,6 | 10,3 | 11,9 | 12,9 | 13,1 | 13,8 | 14,4 | 14,4 | 14,5 | % von 807 Pat |

Tabelle 35: Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen durch Mammakarzinom

In den ersten 48 Monaten (4 Jahre) kam es in beiden Kollektiven zu einem relativ konstanten Anstieg der durch ein Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen, wobei im früheren Kollektiv 12,0 % nach 48 Monaten verstarben, im Gegensatz zu 10,3 % des späteren Kollektivs. Im früheren Kollektiv kam es in den anschließenden 3 Jahren weiterhin zu einem gleichmäßigen Anstieg mit 16,8 % verstorbener Patientinnen nach 84 Monaten, wohingegen im späteren Kollektiv 13,1 % zu diesem Zeitpunkt nicht mehr lebten.

Im ersten Kollektiv verstarben insgesamt 4 Patientinnen nach 10 Jahren (nach 128,9, 130,6, 134,7 und 143,2 Monaten). Im zweiten Kollektiv verstarb nur eine Patientin nach 10 Jahren (nach 128,9 Monaten). Diese Patientinnen wurden zusammengefasst bei >120 Monate Nachbeobachtungszeit dazugezählt.

4.7.3 Entwicklung des Gesamtüberlebens

Bei der Untersuchung des Gesamtkollektives (n = 1656) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven hinsichtlich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (p = 0,47, log-rank Test, Abbildung 26), wobei als eintreffendes Ereignis „Tod durch Mammakarzinom“ gewählt wurde.

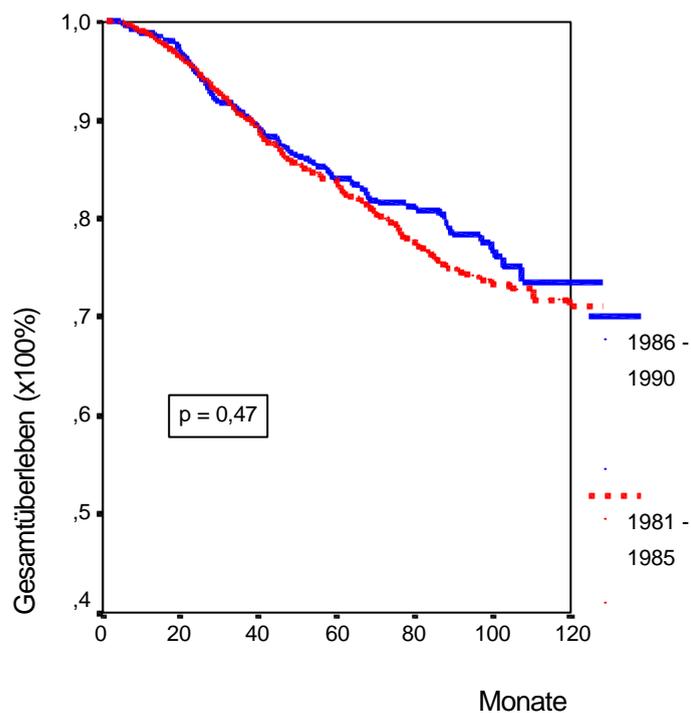


Abbildung 26: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum (n=1656)

Die mittlere Überlebenszeit betrug 142,3 Monate (136,8 – 147,7; 95 % CI) bei den in den Jahren 1981 bis 1985 behandelten Patientinnen und 113,5 Monate (109,3 – 117,7; 95 % CI) bei den zwischen 1986 und 1990 behandelten Patientinnen.

Nach 5 Jahren waren nach der kumulierten Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit aus der ersten Gruppe noch 83,46 % der Patientinnen am Leben, nach 10 Jahren noch 71,05 %. Ähnliche Werte ergaben sich bei der zweiten Gruppe, in der nach 5 Jahren noch 83,91 % der Patientinnen und nach 10 Jahren noch 73,53 % der Patientinnen lebten.

| | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|---------------------|--------------|-------------|-------------|
| Gesamtüberleben (a) | 5-Jahres-Üb. | 83,46 % | 83,91 % |
| | 10-Jahres-Üb | 71,05 % | 73,53 % |

(a) p = 0,47 (log-rank Test)

Tabelle 36: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum

Bei den 5- und 10-Jahres Berechnungen, welche in beiden Gruppen jeweils von Operationsbeginn an gerechnet wurden, fiel auf, dass es bei den Überlebensraten der zweiten Gruppe jeweils zu einem leichten prozentualen Anstieg der Patientinnen kam und somit ein Trend zu einer Verbesserung der Überlebenschancen in Bezug auf das Gesamtüberleben bestand.

4.7.3.1 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen

Um zu sehen, ob ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten und dem Gesamtüberleben bestand, wurden für beide Kollektive, entsprechend der St. Gallerer Consensus Conference ¹⁹ mit einer Lymphknoteneinteilung von 0, 1-3, 4-9 und >9 LK, folgende Kurven erstellt.

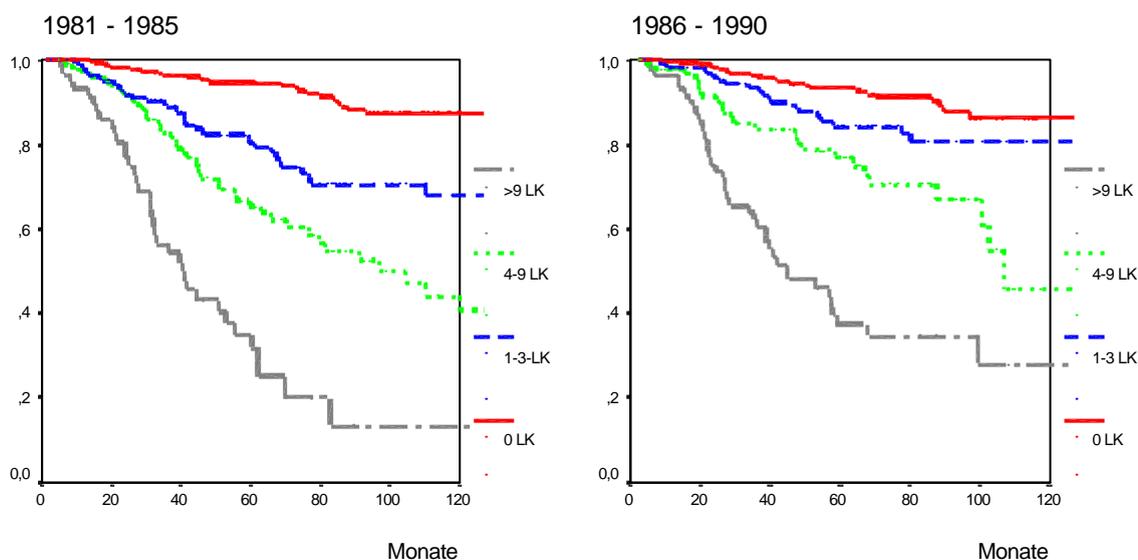


Abbildung 27: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen

| Lymphknotenmetastasen | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|-----------------------|---------------|-------------|-------------|
| 0 LK (a) | 5-Jahres-Üb. | 94,78 % | 93,49 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 87,66 % | 86,39 % |
| 1-3 LK (b) | 5-Jahres-Üb. | 80,43 % | 84,41 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 68,01 % | 80,82 % |
| 4-9 LK (c) | 5-Jahres-Üb. | 65,37 % | 76,99 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 40,73 % | 45,77 % |
| >9 LK (d) | 5-Jahres-Üb. | 35,06 % | 37,38 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 13,39 % | 27,77 % |

- (a) p = 0,64 (log-rank Test)
- (b) p = 0,08 (log-rank Test)
- (c) p = 0,36 (log-rank Test)
- (d) p = 0,28 (log-rank Test)

Tabelle 37: 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen (log-rank Test) (Vergleich <1985 vs. >1986 bei jeweils 0 LK, 1-3 LK, 4-9 LK, >9 LK)

Die beste Prognose zeigte sich hierbei bei den Patientinnen der ersten Gruppe, wenn bei Erstoperation des Mammakarzinoms keine Lymphknotenmetastasen bestanden. Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate 94,78 %, nach 10 Jahren 87,66 %. Am schlechtesten war die Prognose bei den Patientinnen der ersten Gruppe, bei denen mehr als 9 Lymphknoten metastatisch befallen waren. Nach 5 Jahren betrug die Überlebensrate 35,06 %, nach 10 Jahren nur mehr 13,39 %. Die Gegenüberstellung beider Graphiken mit jeweiligem statistischen log-rank Vergleich beider Kollektive zueinander (bis 1985 vs. ab 1986) ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben (Tabelle 37).

Im paarweisen log-rank Test ($p < 0,05$) beim Vergleich zwischen der unterschiedlichen Anzahl der Lymphknotenmetastasen innerhalb eines Kollektivs, ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei sich alle Kurven signifikant voneinander unterschieden.

| | 1981 - 1985 | | | 1996 - 1990 | | |
|--------|-------------|--------|--------|-------------|--------|--------|
| | 0 LK | 1-3 LK | 4-9 LK | 0 LK | 1-3LK | 4-9 LK |
| 1-3 LK | <0,001 | / | / | 0,022 | / | / |
| 4-9 LK | <0,001 | 0,006 | / | <0,001 | 0,006 | / |
| >9 LK | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Tabelle 38: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen (log-rank Test)

Mit zunehmendem Lymphknotenbefall vergrößerte sich das Risiko an einem Mammakarzinom zu versterben. Waren alle Lymphknoten bei Primäroperation frei von Metastasen, so betrug das Risiko nur 7,64 % bzw. 7,03 %. Dieses Risiko steigerte sich bis hin zu 59,68 % bzw. 47,06 % bei einem Primärbefall von mehr als 9 Lymphknoten. Dabei war das Risiko im späteren Kollektiv jeweils geringer als im früheren, wobei, wie bereits oben erwähnt, kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven festzustellen war.

| Lymphknotenmetastasen | Anzahl der operierten Patienten. | | Verstorben durch Mammakarzinom | | % bez. auf operierte Patienten | |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 1981 - 1985 (a) | 1986 - 1990 (b) | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
| 0 LK | 484 | 441 | 37 | 31 | 7,64 % | 7,03 % |
| 1-3 LK | 175 | 177 | 38 | 20 | 21,71 % | 11,30 % |
| 4-9 LK | 124 | 100 | 43 | 25 | 34,68 % | 25,00 % |
| >9 LK | 62 | 85 | 37 | 40 | 59,68 % | 47,06 % |
| Gesamt | 845 | 803 | 155 | 116 | 18,34 % | 14,45 % |

(a) keine Angabe: n = 4

(b) keine Angabe: n = 4

Tabelle 39: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen (n=1656)

4.7.3.2 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

In den folgenden Kurven wurde der Einfluss des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Primäroperation auf das Gesamtüberleben untersucht. Hierzu wurde zur besseren Übersicht das Patientenkollektiv in 3 Gruppen eingeteilt: Patientinnen <40 Jahre, zwischen 41 und 59 Jahre und 60 Jahre.

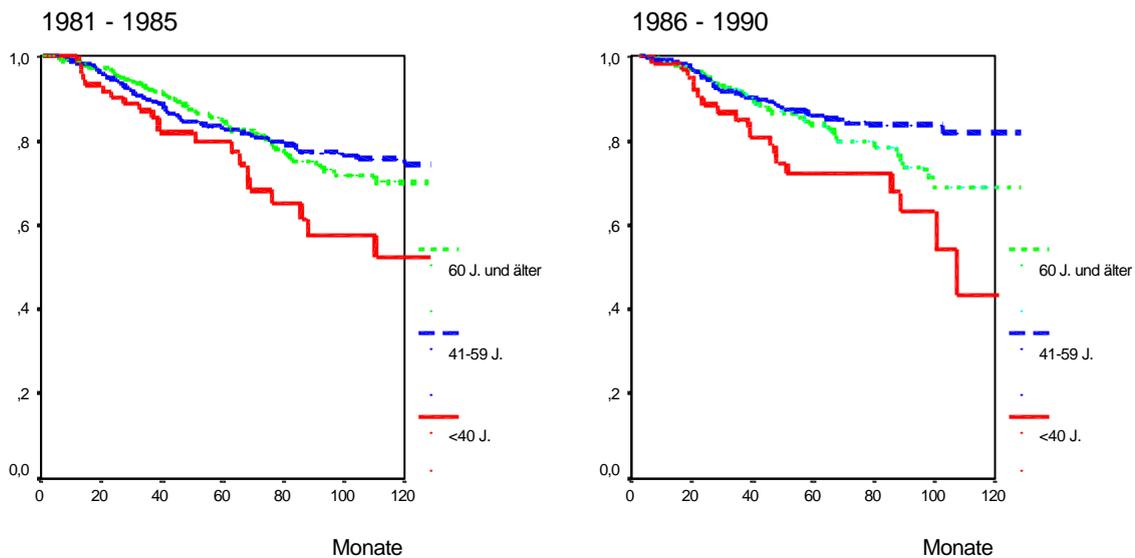


Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

| Alter | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|-------------------|---------------|-------------|-------------|
| <40 Jahre (a) | 5-Jahres-Üb. | 79,91 % | 72,44 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 52,39 % | 43,47 % |
| 41 – 59 Jahre (b) | 5-Jahres-Üb. | 83,06 % | 85,96 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 74,60 % | 82,00 % |
| 60 Jahre (c) | 5-Jahres-Üb. | 84,59 % | 83,84 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 70,14 % | 69,19 % |

(a) $p = 0,79$ (log-rank Test)

(b) $p = 0,17$ (log-rank Test)

(c) $p = 0,84$ (log-rank Test)

Tabelle 40: 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (Vergleich <1985 vs. >1986 bei jeweils <40J, 41-59J, 60J)

Die höchste 5-Jahres-Überlebensrate wurde bei den 41 – 59-Jährigen des späteren Kollektivs mit 85,96 % verzeichnet, sowie auch die höchste 10-Jahres-Überlebensrate mit 82,00 %. Die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate hatten die <40-jährigen Patientinnen des späteren Kollektivs mit 72,44 %, welche auch die niedrigste 10-Jahres-Überlebensrate mit 43,47 % aufwiesen (Tabelle 40).

Der statistische log-rank Vergleich der beiden Kollektive zueinander ergab in keiner Altersgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Im paarweisen log-rank Test ($p < 0,05$) ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei sich in beiden Kollektiven jeweils die Kurven der Jüngsten mit den anderen zwei Kurven unterschieden. Dagegen bestand zwischen den 41-59-Jährigen und 60 -Jährigen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,948$ bzw. $p = 0,125$).

| | 1981- 1985 | | 1986 - 1990 | |
|---------------|------------|---------------|-------------|---------------|
| | <40 Jahre | 41 – 59 Jahre | <40 Jahre | 41 – 59 Jahre |
| 41 – 59 Jahre | 0,034 | / | <0,001 | / |
| 60 Jahre | 0,030 | 0,948 | 0,041 | 0,125 |

Tabelle 41: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (log-rank Test)

Der größte Anteil der an einem Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen fand sich in beiden Gruppen bei den <40-Jährigen (28,38 % vs. 27,14 %). Danach folgten die Patientinnen der Gruppe bis 1985. 18,95 % der 41 – 59-Jährigen verstarben an einem Mammakarzinom und 16,58 % der über 60-Jährigen. Insgesamt hatten die 41 – 59-Jährigen der späteren Gruppe mit 12,44 % das geringste Risiko an einem Mammakarzinom zu versterben.

| Alter | Anzahl der operierten Patienten | | Verstorben durch Mammakarzinom | | % bez. auf operierte Patienten | |
|---------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
| <40 Jahre | 74 | 70 | 21 | 19 | 28,38 % | 27,14 % |
| 41 – 59 Jahre | 401 | 402 | 76 | 50 | 18,95 % | 12,44 % |
| 60 Jahre | 374 | 335 | 62 | 48 | 16,58 % | 14,33 % |
| Gesamt | 849 | 807 | 159 | 117 | 18,73 % | 14,50 % |

Tabelle 42: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (n=1656)

4.7.3.3 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe

Zum einen sollte hier untersucht werden, in wieweit sich die Gesamtüberlebensraten ändern mit Zunahme der TumorgroÙe innerhalb eines Kollektivs, zum anderen, ob sich die Gesamtüberlebensraten zwischen den beiden Kollektiven unterscheiden bei gleicher TumorgroÙe.

Um zu untersuchen in wieweit das Gesamtüberleben mit der TumorgroÙe (pT) korreliert, wurden zur besseren Übersicht die Tumorstadien in zwei Gruppen unterteilt – jene mit pT 1a-c und die anderen mit pT 1-4.

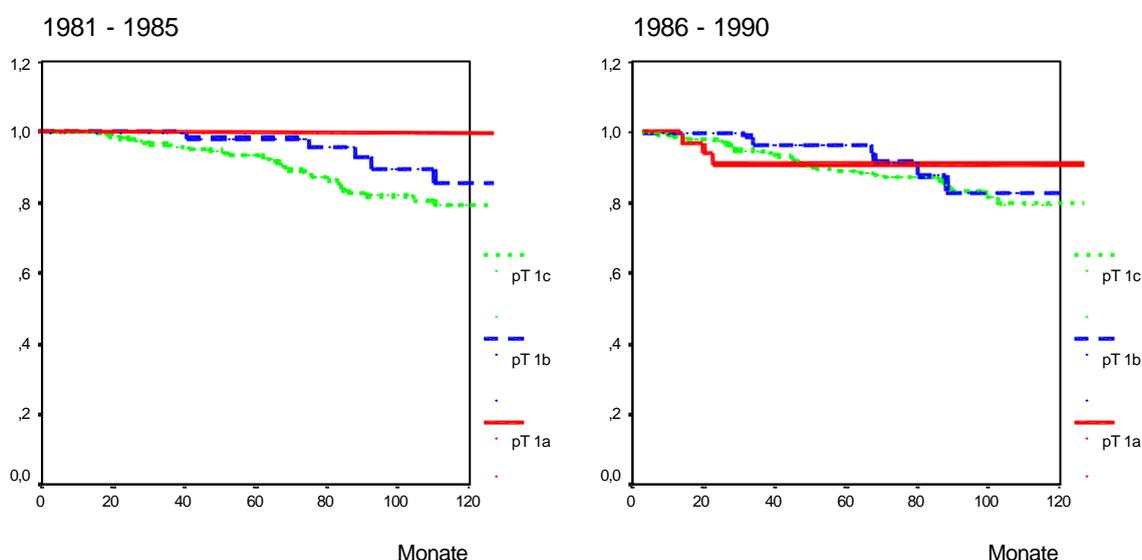


Abbildung 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1a-c)

| TumorgroÙe | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|------------|---------------|-------------|-------------|
| pT 1a (a) | 5-Jahres-Üb. | 100,00 % | 90,99 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 100,00 % | 90,99 % |
| pT 1b (b) | 5-Jahres-Üb. | 98,36 % | 96,34 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 85,48 % | 82,66 % |
| pT 1c (c) | 5-Jahres-Üb. | 93,60 % | 89,11 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 79,39 % | 79,72 % |

(a) $p = 0,12$ (log-rank Test)

(b) $p = 0,26$ (log-rank Test)

(c) $p = 0,43$ (log-rank Test)

Tabelle 43: 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1a-c) (Vergleich <1985 vs. >1986)

Die höchste 5- und 10-Jahres-Überlebensrate wurde bei den Patientinnen des ersten Kollektivs mit einer Tumorgröße pT 1a festgestellt, bei denen 100 % nach 10 Jahren noch am Leben waren. Mit Zunahme der Tumorgröße nahmen kontinuierlich die 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensraten ab. Die geringsten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten fanden sich somit in beiden Kollektiven bei pT 1c Tumoren.

Bei dem statistischen log-rank Vergleich zwischen den beiden Kollektiven bei gleicher Tumorgröße ergab sich für keine Tumorgröße ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Im paarweisen log-rank Test ($p < 0,05$) der unterschiedlichen Tumorgrößen untereinander innerhalb eines Kollektivs ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei sich lediglich im Kollektiv bis 1985 die Stadien pT 1a und pT 1c signifikant unterschieden:

| | 1981 - 1985 | | | 1986 - 1990 | | |
|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
| | pT 1a | pT 1b | pT 1c | pT 1a | pT 1b | pT 1c |
| pT 1b | 0,127 | / | / | 0,837 | / | / |
| pT 1c | 0,029 | 0,099 | / | 0,689 | 0,303 | / |

Tabelle 44: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1a-c) (log-rank Test)

Insgesamt ist zu beachten, dass in beiden Kollektiven insgesamt nur 15 Patientinnen mit einem pT 1a oder pT 1b diagnostizierten Tumor an ihrem Mammakarzinom während unseres Nachbeobachtungszeitraumes verstarben. Bei den pT1c diagnostizierten Tumoren verstarben 11,86 % bzw. 11,11 % bezogen auf die operierten Patientinnen, an ihrem Mammakarzinom und hatten somit das höchste Risiko innerhalb der Stadien pT 1a-c.

| Tumorgröße | Anzahl der operierten Patienten. | | Verstorben durch Mamma-Karzinom | | % bez. auf operierte Patienten | |
|------------|----------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
| pT 1a | 28 | 36 | 0 | 3 | 0 % | 8,33 % |
| pT 1b | 68 | 94 | 5 | 7 | 7,35 % | 7,44 % |
| pT 1c | 312 | 360 | 37 | 40 | 11,86 % | 11,11 % |
| Gesamt | 408 | 490 | 42 | 50 | 10,29 % | 10,20 % |

Tabelle 45: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße pT 1-c (n=1294)

Bei der Unterteilung in pT 1-4 ergaben sich folgende Werte:

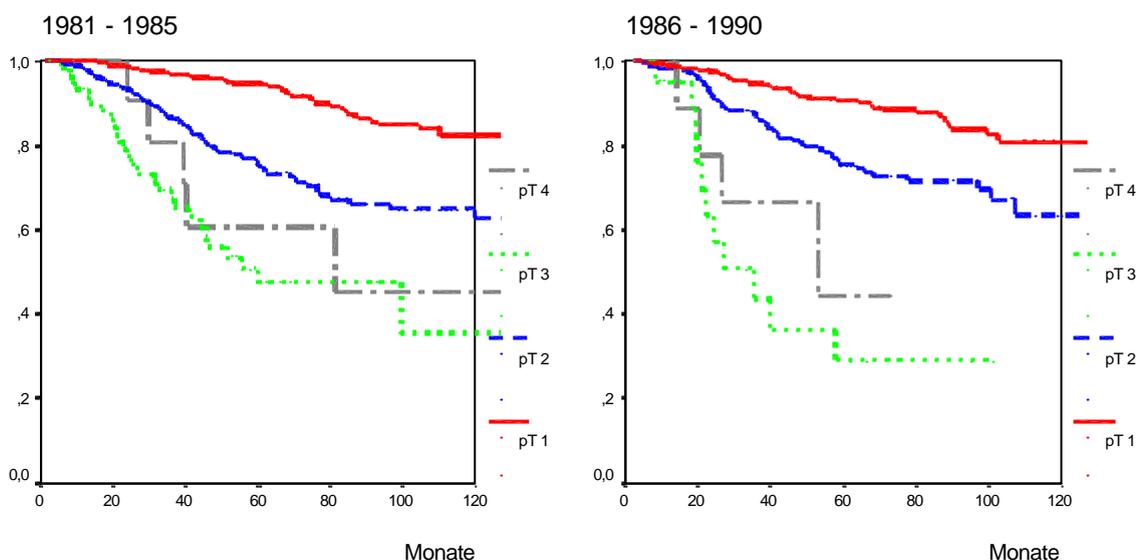


Abbildung 30: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1-4)

| Tumorgröße | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|------------|---------------|-------------|-------------|
| pT 1 (a) | 5-Jahres-Üb. | 94,90 % | 90,72 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 82,36 % | 81,01 % |
| pT 2 (b) | 5-Jahres-Üb. | 75,90 % | 75,49 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 54,25 % | 63,52 % |
| pT 3 (c) | 5-Jahres-Üb. | 47,58 % | 29,02 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 35,68 % | / |
| pT 4 (d) | 5-Jahres-Üb. | 60,61 % | 44,44 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 45,45 % | / |

(a) $p = 0,15$ (log-rank Test)

(b) $p = 0,75$ (log-rank Test)

(c) $p = 0,17$ (log-rank Test)

(d) $p = 0,50$ (log-rank Test)

Tabelle 46: 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1-4) (Vergleich <1985 vs. >1986)

Mit zunehmender Tumorgröße verschlechterte sich wie erwartet in beiden Kollektiven die 5- / bzw. 10-Jahres Gesamtüberlebensrate. Überlebten Patientinnen in 94,90 % bzw. 90,72% die ersten 5 Jahre nach Operation ihres pT 1 Tumors, so waren es nur 75,90 % bzw. 75,49 % der Patientinnen mit einem pT2 Tumor oder 47,58 % bzw. 29,02 % mit einem pT 3 Primärtumor. Die relativ hohen Prozentwerte bei den pT 4 Tumoren sind wahrscheinlich als Ursache der geringen Patientenzahl in diesem Tumorstadium zu verstehen und müssen mit

Vorsicht interpretiert werden. Bei Tumorstadien pT3 und pT4 des zweiten Kollektivs liegen zurzeit noch keine Angaben über die 10-Jahres-Überlebensraten vor (Tabelle 46).

Der für jede Tumorgröße (pT) jeweilige statistische log-rank Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Im paarweisen log-rank Test ($p < 0,05$) beim Vergleich zwischen den unterschiedlichen Tumorgrößen innerhalb eines Kollektivs ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei gerade die zum Teil geringen Fallzahlen im Bereich von pT 4 oft keine signifikanten Unterschiede zuließen.

| | 1981 - 1985 | | | 1986 - 1990 | | |
|------|-------------|---------|--------|-------------|---------|--------|
| | pT 1 | pT 2 | pT 3 | pT 1 | pT 2 | pT 3 |
| pT 2 | <0,0001 | / | / | <0,0001 | / | / |
| pT 3 | <0,0001 | <0,0001 | / | <0,0001 | <0,0001 | / |
| pT 4 | <0,0001 | 0,2170 | 0,5179 | <0,0001 | 0,0489 | 0,3901 |

Tabelle 47: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1-4)(log-rank Test)

Am häufigsten wurden Tumoren im Stadium pT 1 operiert, wobei ca. 10 % beider Kollektive an ihrem Karzinomleiden verstarben. (10,29 vs. 10,20 %). Die im Stadium pT 2 operierten Patientinnen verstarben in durchschnittlich 21 % an ihrem Mammakarzinom (23,29% vs. 18,64 %). Wurde der Primärtumor dem Stadium pT 3 zugerechnet, so verstarben durchschnittlich 42 % der Patientinnen daran (42,86 vs. 42,31). Die prozentualen Angaben im Stadium pT 4 sind aufgrund der geringen Fallzahlen mit Vorsicht zu betrachten. Insgesamt hatten die Patientinnen des späteren Behandlungszeitraumes, bei denen der Primärtumor als pT 1 Stadium eingestuft wurde das geringste Risiko an ihrem Mammakarzinom zu versterben.

| Tumorgröße | Anzahl der operierten Patienten. | | Verstorben durch Mammakarzinom | | % bez. auf operierte Patienten | |
|------------|----------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
| pT 1 | 408 | 490 | 42 | 50 | 10,29 % | 10,20 % |
| pT 2 | 365 | 279 | 85 | 52 | 23,29 % | 18,64 % |
| pT 3 | 63 | 26 | 27 | 11 | 42,86 % | 42,31 % |
| pT 4 | 13 | 12 | 5 | 4 | 38,46 % | 33,33 % |
| Gesamt | 849 | 807 | 159 | 117 | 18,73 % | 14,50 % |

Tabelle 48: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße pT 1-4 (n=1656)

4.7.3.4 Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der apparativen Diagnostik

An apparativer Diagnostik wurden in der vorliegenden Arbeit die klinische Untersuchung, die Sonographie, die Mammographie und die zytologische Diagnostik untersucht. In den folgenden graphischen Darstellungen und Ausführungen soll dargestellt werden, in wie weit sie Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen haben.

4.7.3.4.1 Klinische Untersuchung

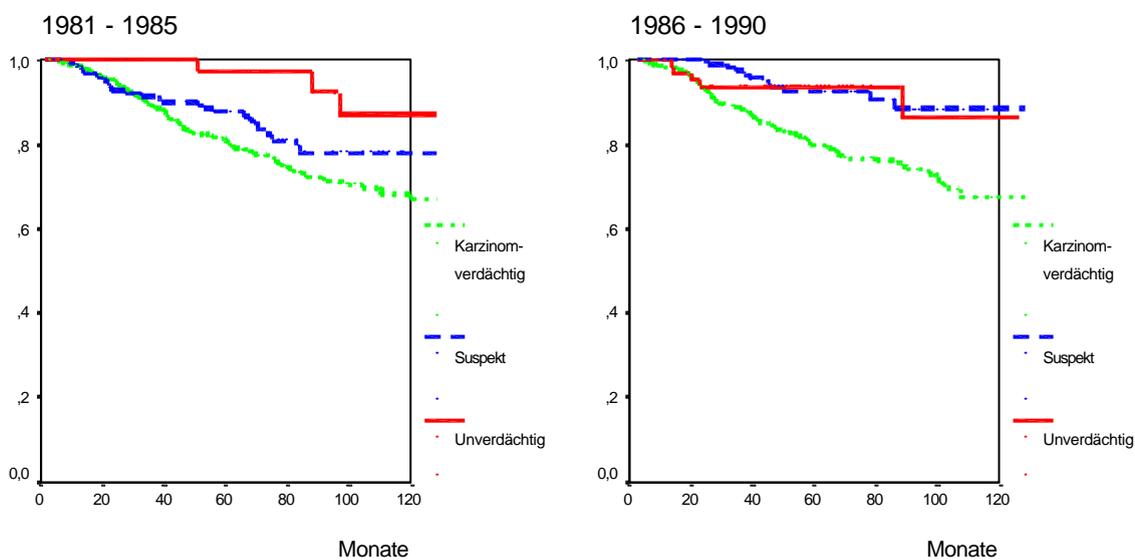


Abbildung 31: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der klinischen Untersuchung

| Klinik | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|-------------------------|---------------|-------------|-------------|
| Unverdächtig (a) | 5-Jahres-Üb. | 97,30 % | 93,73 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 87,30 % | 86,52 % |
| Suspekt(b) | 5-Jahres-Üb. | 87,76 % | 92,70 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 78,18 % | 88,51% |
| Karzinom-verdächtig (c) | 5-Jahres-Üb. | 80,84 % | 80,01 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 67,20 % | 67,65 % |

(a) $p = 0,40$ (log-rank Test)

(b) $p = 0,04$ (log-rank Test)

(c) $p = 0,92$ (log-rank Test)

Tabelle 49: 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Befund (Vergleich <1985 vs. >1986)

Die höchste 5-Jahres-Überlebensrate mit 97,30 % hatten die Patientinnen des ersten Kollektivs bei denen klinisch ein unverdächtiger Befund trotz Vorliegen eines Mammakarzinoms diagnostiziert wurde. Die höchste 10-Jahres-Überlebensrate zeigte sich bei denjenigen ab 1996, wo der klinische Befund schon als suspekt eingestuft wurde. Das höchste Risiko 5- bzw. 10 Jahre nach Primäroperation nicht zu überleben bestand bei den Patientinnen, wo schon der klinische Befund als karzinomverdächtig eingestuft wurde. Nur 80,01 % der Patientinnen des zweiten Kollektivs überlebten die ersten 5 Jahre und 67,20 % des ersten Kollektivs waren nach 10 Jahren noch am Leben.

Bei dem statistischen log-rank Vergleich zwischen den beiden Kollektiven bei gleichem klinischen Befund ergab sich mit $p = 0,04$ ein signifikanter Unterschied bei Patientinnen mit suspektem Befund. Dieser äußerte sich in einer höheren 5-bzw. 10-Jahres-Überlebensrate des Kollektivs ab 1986 (5-Jahres-Überlebensrate: 87,76 % vs. 92,70 %; 10-Jahres-Überlebensrate: 78,18 % vs. 88,51 %).

Im paarweisen log-rank Test ($p < 0,05$) ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei sich in beiden Kollektiven die Gesamtüberlebensraten mit klinisch unverdächtigem bzw. suspektem Befund signifikant von denen mit einem als karzinomverdächtig eingestuften Befund bei Primärdiagnose unterschieden.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | |
|---------------|--------------|---------|--------------|---------|
| | Unverdächtig | Suspekt | Unverdächtig | Suspekt |
| Suspekt | 0,538 | / | 0,8544 | / |
| CA-verdächtig | 0,0034 | 0,0465 | 0,0209 | 0,0005 |

Tabelle 50: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Befund (log-rank Test)

So starben in der Gruppe bis 1985 noch 15,61 % der operierten Patientinnen mit suspektem klinischen Befund an den Folgen des Mammakarzinoms, wohingegen in der Gruppe ab 1986 nur mehr 6,90 % betroffen waren. Auch bei klinisch karzinomverdächtigem Befund konnte das Risiko an der Brustkrebserkrankung zu versterben von 20,87 % auf 17,59 % gesenkt werden.

| Klinik | Anzahl der untersuchten Patienten | | Verstorben durch Mammakarzinom | | % bez. auf operierte Patienten | |
|---------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 1981 - 1985 | 1986 – 1990 (a) | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
| Unverdächtig | 58 | 71 | 3 | 5 | 5,17 % | 7,04 % |
| Suspekt | 173 | 145 | 27 | 10 | 15,61 % | 6,90 % |
| CA-verdächtig | 618 | 580 | 129 | 102 | 20,87 % | 17,59 % |
| Gesamt | 849 | 796 | 159 | 117 | 18,73 % | 14,70 % |

(a) keine Angabe: n = 11

Tabelle 51: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Befund (n=1656)

4.7.3.4.2 Sonographische Untersuchung

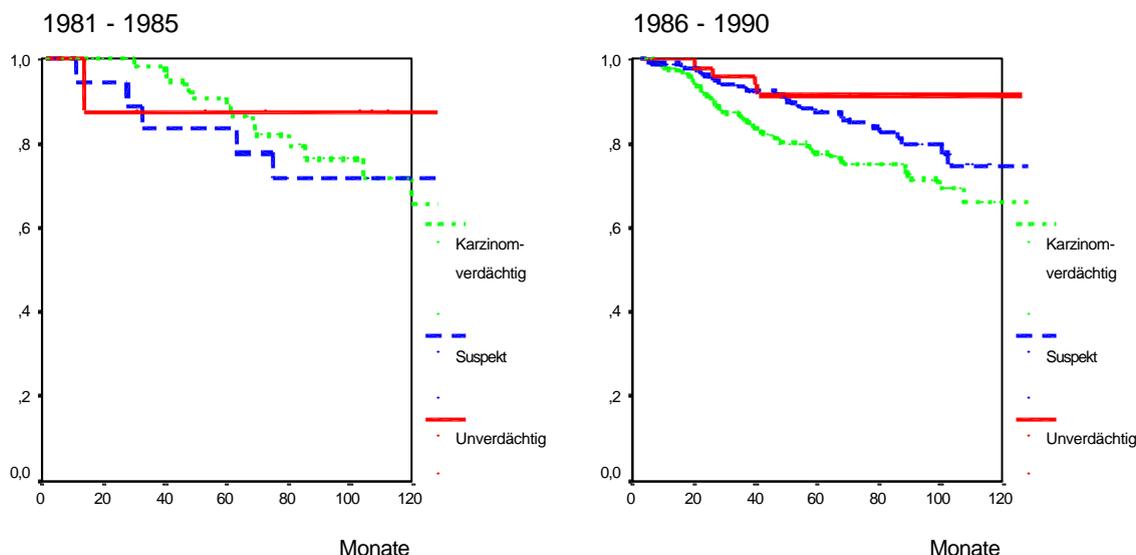


Abbildung 32: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der sonographischen Untersuchung

| Sonographie | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|------------------------|---------------|-------------|-------------|
| Unverdächtig (a) | 5-Jahres-Üb. | 87,50 % | 91,51 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 87,50 % | 91,51 % |
| Suspekt(b) | 5-Jahres-Üb. | 83,33 % | 87,62 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 71,79 % | 74,86 % |
| Karzinomverdächtig (c) | 5-Jahres-Üb. | 90,75 % | 77,65 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 65,88 % | 66,14 % |

(a) $p = 0,63$ (log-rank Test)

(b) $p = 0,80$ (log-rank Test)

(c) $p = 0,23$ (log-rank Test)

Tabelle 52: 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom sonographischen Befund (Vergleich <1985 vs. >1986)

Die sonographische Untersuchung etablierte sich erst im Laufe der Jahre, so dass im ersten Kollektiv geringere Fallzahlen vorhanden waren. Die beste 5- und 10-Jahres-Überlebensrate mit 91,51 % ergab sich bei den Patientinnen, die nach 1986 einen sonographisch unverdächtigen Befund trotz eines Mammakarzinoms aufwiesen. Die schlechtesten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten wiesen Patientinnen des ersten Kollektivs auf. 83,33 % mit suspektem Befund überlebten 5 Jahre, 65,88 % mit karzinomverdächtigem Befund überlebten 10 Jahre.

Bei dem statistischen log-rank Vergleich zwischen den beiden Kollektiven bei gleichem sonographischen Befund ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Im paarweisen log-rank Test ($p < 0,05$) ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei sich erst im zweiten Kollektiv der karzinomverdächtige Befund signifikant von den anderen beiden unterscheidet.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | |
|---------------|--------------|---------|--------------|---------|
| | Unverdächtig | Suspekt | Unverdächtig | Suspekt |
| Suspekt | 0,5368 | / | 0,1923 | / |
| CA-verdächtig | 0,6347 | 0,7798 | 0,0147 | 0,0282 |

Tabelle 53: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom sonographischen Befund (log-rank Test)

Das höchste Risiko an einem Mammakarzinom zu versterben bestand wie erwartet bei Patientinnen mit suspektem oder karzinomverdächtigem sonographischen Befund.

| Sonographischer Befund | Anzahl der untersuchten Patienten | | Verstorben durch Mammakarzinom | | % bez. auf operierte Patienten | |
|------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 1981 – 1985 (c) | 1986 – 1990 (a) (b) | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
| Unverdächtig | 8 | 52 | 1 | 4 | 12,5 % | 7,69 % |
| Suspekt | 19 | 215 | 5 | 33 | 26,32 % | 15,35 % |
| CA-verdächtig | 69 | 267 | 13 | 57 | 18,84 % | 21,35 % |
| Gesamt | 96 | 534 | 19 | 94 | 19,79 % | 17,60 % |

(a) keine Angabe: $n = 10$

(b) nicht durchgeführt: $n = 263$

(c) nicht durchgeführt: $n = 753$

Tabelle 54: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom sonographischen Befund ($n=1656$)

4.7.3.4.3 Mammographische Untersuchung

Von besonderer Bedeutung war die Untersuchung in Hinblick auf die mammographische Untersuchung.

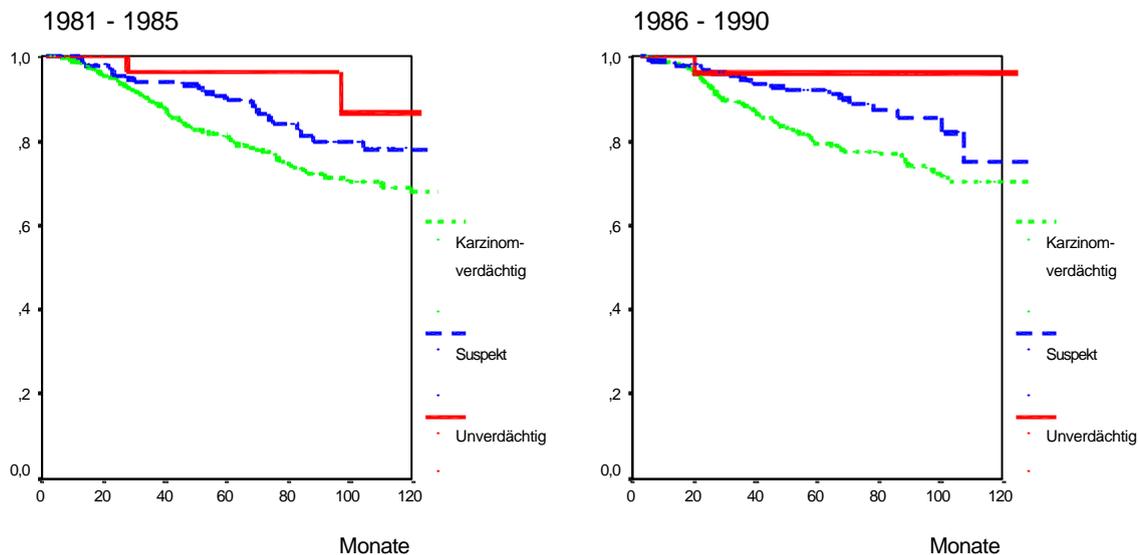


Abbildung 33: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der mammographischen Untersuchung

| Mammographie | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|-----------------------------|---------------|-------------|-------------|
| Unverdächtig (a) | 5-Jahres-Üb. | 96,55 % | 96,15 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 86,90 % | 96,15 % |
| Suspekt(b) | 5-Jahres-Üb. | 89,76 % | 92,16 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 78,24 % | 75,33 % |
| Karzinom- verdächtig (c) | 5-Jahres-Üb. | 81,05 % | 79,65 % |
| | 10-Jahres-Üb. | 67,90 % | 70,42 % |

(a) $p = 0,80$ (log-rank Test)

(b) $p = 0,65$ (log-rank Test)

(c) $p = 0,93$ (log-rank Test)

Tabelle 55: 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom mammographischen Befund (Vergleich <1985 vs. >1986)

Die besten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (96,15 %) hatten die Patientinnen des zweiten Kollektivs mit einem primär unverdächtigen Mammographiebefund trotz Mammakarzinom. Die schlechtesten Überlebensraten zeigten sich bei Patientinnen des ersten Kollektivs mit primär karzinomverdächtigem Befund (5-Jahre: 81,05 %; 10-Jahre: 67,90 %).

Bei dem statistischen log-rank Vergleich zwischen den beiden Kollektiven bei gleichem mammographischen Befund ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Im paarweisen log-rank Test ($p < 0,05$) ergaben sich folgende Signifikanzwerte, wobei sich im ersten Kollektiv der karzinomverdächtige Befund signifikant von den anderen beiden unterscheidet, im zweiten Kollektiv nur vom suspekten Befund.

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | |
|---------------|--------------|---------|--------------|---------|
| | Unverdächtig | Suspekt | Unverdächtig | Suspekt |
| Suspekt | 0,2355 | / | 0,2751 | / |
| CA-verdächtig | 0,0387 | 0,0124 | 0,0556 | 0,0057 |

Tabelle 56: Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom mammographischen Befund (log-rank Test)

Bei dem statistischen log-rank Vergleich zwischen den beiden Kollektiven bei gleichem mammographischen Befund ergab sich kein signifikanter Unterschied, auch wenn in der zweiten Gruppe durchwegs weniger Patientinnen in Bezug auf die operierten Patientinnen verstarben. So konnte das Risiko bei unverdächtigem mammographischen Befund von 6,35 % auf 3,57 % des späteren Behandlungszeitraumes gesenkt werden. Ebenso fiel das Risiko bei suspektem mammographischen Befund von 14,02 % auf 9,30 % und bei karzinomverdächtigem Befund mit dem höchsten Risiko von 20,65 % auf 17,43 %.

| | Anzahl der untersuchten Patienten | | Verstorben durch Mammakarzinom | | % bez. auf operierte Patienten | |
|-------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | 1981 – 1985 (c) | 1986 – 1990 (a) (b) | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
| Mammographischer Befund | | | | | | |
| Unverdächtig | 32 | 28 | 2 | 1 | 6,35 % | 3,57 % |
| Suspekt | 164 | 215 | 23 | 20 | 14,02 % | 9,30 % |
| CA-verdächtig | 644 | 545 | 133 | 95 | 20,65 % | 17,43 % |
| Gesamt | 840 | 788 | 158 | 116 | 18,81 % | 14,72 % |

(a) keine Angabe: n = 9

(b) nicht durchgeführt: n = 10

(c) nicht durchgeführt: n = 9

Tabelle 57: Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom mammographischen Befund (n=1656)

4.7.4 Auftreten von Rezidiven

Während des Nachbeobachtungszeitraumes trat bei insgesamt 400 Patientinnen eine Rezidivierung der Tumorerkrankung auf, davon bei 135 Patientinnen (8,2 %) als Lokalrezidiv und bei 265 Patientinnen als Fernmetastasierung (16,0 %).

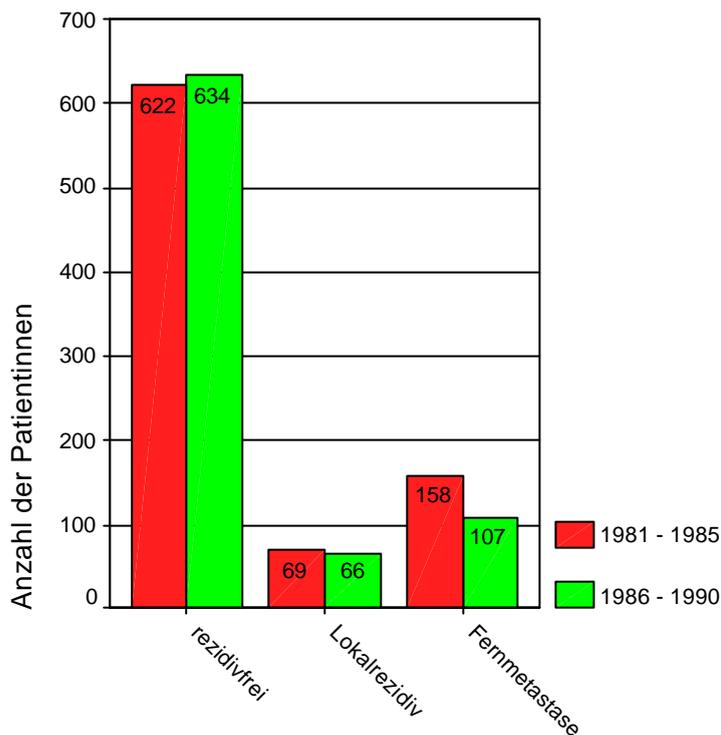


Abbildung 34: Rezidivaufreten (n=1656)

| | 1981 - 1985 | | 1986 - 1990 | | Gesamt | |
|---------------|-------------|----------|-------------|----------|--------|----------|
| | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% | Anzahl | Spalten% |
| rezidivfrei | 622 | 73,3% | 634 | 78,6% | 1256 | 75,8% |
| Lokalrezidiv | 69 | 8,1% | 66 | 8,2% | 135 | 8,2% |
| Fernmetastase | 158 | 18,6% | 107 | 13,3% | 265 | 16,0% |

Tabelle 58: Rezidivaufreten (n=1656)

Bei dem Vergleich beider Kollektive zwischen Rezidivfreiheit (n = 622 vs. n = 634) und allgemeinem Auftreten eines Rezidivs (n = 227 vs. n = 173), fand sich ein p-Wert von 0,012 mittels Pearsons Chi-Quadrat Test, wobei Patientinnen des ersten Kollektiv signifikant häufiger an einer Fernmetastasierung erkrankten, als Patientinnen des zweiten Kollektivs.

4.7.5 Kumulative Anzahl an einem Lokalrezidiv erkrankter Patientinnen

| Follow (Monate) | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | >120 | |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--------------------------------|
| 1981 - 1985 | 13 | 34 | 48 | 56 | 57 | 63 | 65 | 66 | 66 | 66 | 69 | Anzahl erkrankter Patientinnen |
| | 1,5 | 4,0 | 5,7 | 6,6 | 6,7 | 7,4 | 7,7 | 7,8 | 7,8 | 7,8 | 8,1 | % von 849 Pat |
| 1986 - 1990 | 22 | 36 | 46 | 49 | 57 | 62 | 63 | 65 | 65 | 66 | 66 | Anzahl erkrankter Patientinnen |
| | 2,7 | 4,5 | 5,7 | 6,1 | 7,1 | 7,7 | 7,8 | 8,1 | 8,1 | 8,2 | 8,2 | % von 807 Pat |

Tabelle 59: Kumulative Anzahl erkrankter Patientinnen an einem Lokalrezidiv

Die kumulativen Anzahlen der an einem Lokalrezidiv erkrankter Patientinnen verlaufen insgesamt in beiden Kollektiven sehr parallel. Es lässt sich ein relativ steiler Anstieg bis 48 bzw. 72 Monate feststellen, wobei nach 72 Monaten im Kollektiv bis 1985 7,4 % (n = 63) an einem Lokalrezidiv erkrankten und im Kollektiv ab 1986 7,7 % (n = 62).

Im früheren Kollektiv erkrankten insgesamt 3 Patientinnen nach 10 Jahren an einem Lokalrezidiv (nach 133,0, 146,6 und 157,7 Monaten), welche zusammengefasst bei >120 Monate Nachbeobachtungszeit dazugezählt wurden.

Insgesamt erkrankten 135 Patientinnen (8,2 %) von 1656 Patientinnen an einem Lokalrezidiv.

4.7.6 Entwicklung des lokalrezidivfreien Überlebens

Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den lokalrezidivfreien Überlebensraten beider Kollektive ($p = 0,43$, log-rank Test, Abbildung 35).

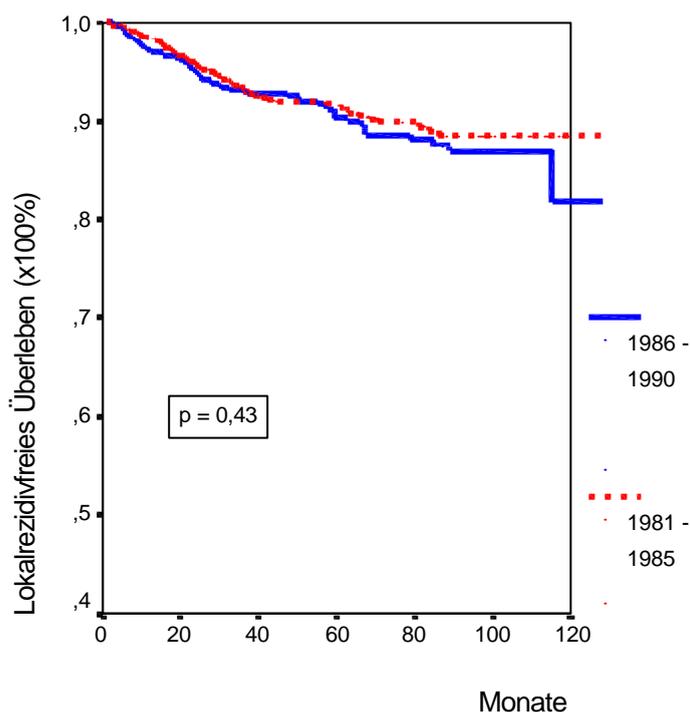


Abbildung 35: Kaplan-Meier Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum

Die mittlere lokalrezidivfreie Überlebenszeit betrug 161,5 Monate (156,3 – 166,6; 95 % Konfidenzintervall ([CI]) bei den in den Jahren 1981 bis 1985 behandelten Patientinnen und 122,6 Monate (119,0 – 126,2; 95 % CI) bei den zwischen 1986 und 1990 behandelten Patientinnen.

Nach 5 Jahren waren nach der kumulierten Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit aus der ersten Gruppe noch 91,68 % der Patientinnen ohne ein Lokalrezidiv, nach 10 Jahren noch 88,51 %. Ähnliche Werte ergaben sich bei der zweiten Gruppe, in der nach 5 Jahren noch 90,35 % der Patientinnen und nach 10 Jahren noch 81,76 % der Patientinnen ohne eine lokale Tumorrezidivierung waren.

| | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|---------------------|--------------|--------------------|--------------------|
| Lokalrezidivfrei(a) | 5-Jahres-Üb. | 91,68 % | 90,35 % |
| | 10-Jahres-Üb | 88,51 % | 81,76 % |

(a) $p = 0,43$ (log-rank Test)

Tabelle 60: Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum

Bei der Entwicklung des lokalrezidivfreien Überlebens zeigte sich mit $p = 0,43$ insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, auch wenn die lokalrezidivfreien Überlebensschätzungen in der zweiten Gruppe nach 5 und 10 Jahren prozentual geringer ausfielen als in der ersten Gruppe.

Bei der genaueren Betrachtung des lokalrezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit einzelner Faktoren, fielen einige signifikante Unterschiede auf, die im Folgenden kurz erörtert werden sollen. Bestand kein signifikanter Unterschied, so soll an dieser Stelle nicht genauer auf die Daten eingegangen werden.

4.7.6.1 Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen

Mit Zunahme der befallenen Lymphknoten bei Primärdiagnose verringerte sich auch erwartungsgemäß der prozentuale Anteil der Patientinnen, die nach 5- bzw. 10 Jahren postoperativ lokalrezidivfrei waren, entsprechend der Lehrmeinung vermehrter mikrometastatischer Herde bei schon bestehendem Lymphknotenbefall. Insgesamt kam es zu keinem signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben bei 0 LK, 1-3 LK oder 4-9 LK, wobei Patientinnen mit primär mehr als 9 befallenen Lymphknoten aufgrund zu geringer Fallzahlen im ersten Kollektiv nicht mit eingerechnet wurden.

4.7.6.2 Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Bei der Betrachtung des Alters zeigte sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven bei den 60-jährigen Patientinnen. Hier waren es im ersten Kollektiv mehr Patientinnen, die die 5-bzw. 10-Jahres Nachbeobachtungszeit lokalrezidivfrei überstanden (93,93 % vs. 89,15 % nach 5 Jahren und 90,28 % vs. 83,76 % nach 10 Jahren) ($p = 0,046$). Insgesamt stieg im ersten Kollektiv der prozentuale Anteil der lokalrezidivfreien Patientinnen mit zunehmendem Alter. Im späteren Kollektiv hatten die 41-59-jährigen Patientinnen die beste 5-Jahres-Überlebensrate, die <40-jährigen wiesen hier die höchste 10-Jahres lokalrezidivfreie Überlebensrate auf.

4.7.6.3 Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Bei der Betrachtung der Tumorgößen (pT 1a – 4) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven in Hinblick auf die lokalrezidivfreien Überlebensraten. Auch hier verringerte sich linear mit zunehmender Tumorgroße bei Primärdiagnose der prozentuale Anteil der Patientinnen, die 5 bzw. 10 Jahre lokalrezidivfrei überstanden.

4.7.6.4 Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der apparativen Diagnostik

4.7.6.4.1 Klinische Untersuchung

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven bei gleichen klinischen Untersuchungsergebnissen.

4.7.6.4.2 Sonographische Untersuchung

Bei der apparativen Diagnostik fanden sich jedoch signifikante Unterschiede bei der Befunderhebung durch die Sonographie.

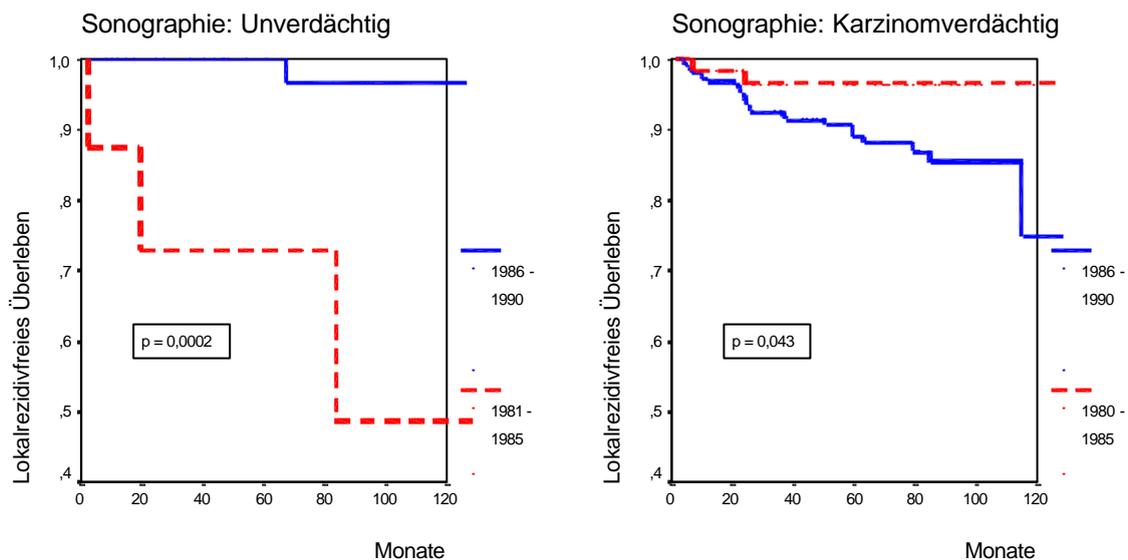


Abbildung 36: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom sonographischen Befund

Trotz eines als unverdächtig diagnostizierten sonographischen Befundes waren im ersten Kollektiv nur 72,92 % nach 5 Jahren ohne Lokalrezidiv und nur 48,61 % nach 10 Jahren. Im zweiten Kollektiv entsprach der sonographische Befund eher dem klinischen Erscheinungsbild: hier waren 100 % der Patientinnen mit sonographisch unverdächtigem Befund trotz Vorliegen eines Mammakarzinoms nach 5 Jahren lokalrezidivfrei und 96,67 % nach 10 Jahren ($p = 0,0002$).

Wurde im ersten Kollektiv sonographisch der Befund eines karzinomverdächtigen Herdes diagnostiziert, so waren trotz schwerwiegender Diagnose nach 5 und 10 Jahren 96,60% der Patientinnen ohne Lokalrezidiv. Hingegen waren im zweiten Kollektiv bei gleicher sonographischen Diagnose nach 5 Jahren 89,07 % und nach 10 Jahren 74,79 % ohne Lokalrezidiv ($p = 0,043$).

Wurde klinisch ein suspekter Befund diagnostiziert, so zeigte sich mit $p = 0,666$ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

4.7.6.4.3 Mammographische Untersuchung

Ähnlich wie bei der Sonographie bestätigte sich die mammographische Diagnose auch erst im zweiten Kollektiv mit dem klinischen Korrelat.

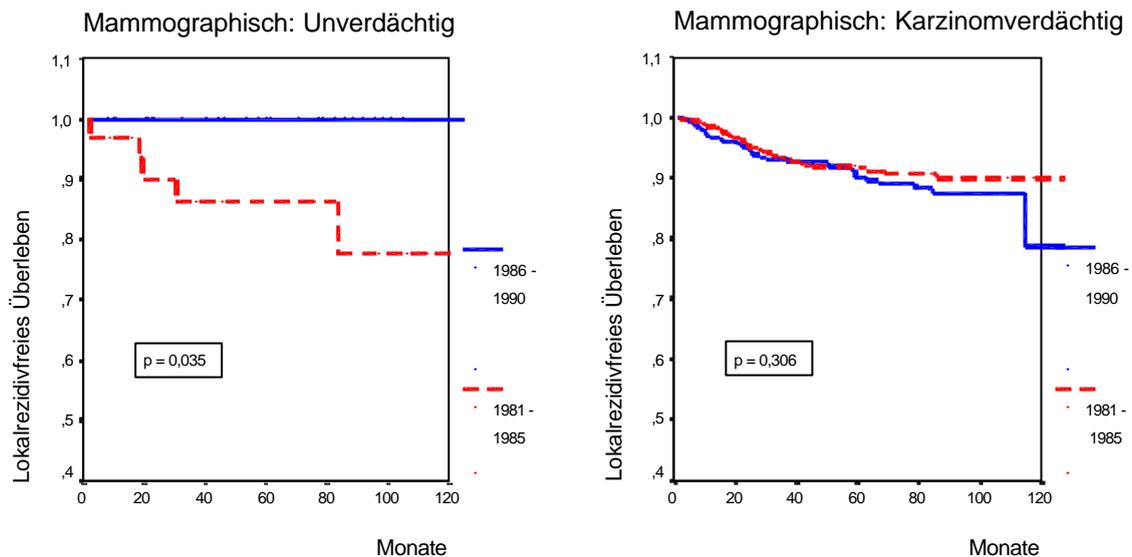


Abbildung 37: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom mammographischen Befund

Während im ersten Kollektiv nur 86,36 % der Patientinnen nach 5 Jahren und 77,72 % nach 10 Jahren lokalrezidivfrei waren, bei mammographisch primär unverdächtigem Befund, so waren im zweiten Kollektiv ab 1986 nach therapiertem Mammakarzinom 100 % der Patientinnen mit primär gleichem unverdächtigem mammographischen Befund lokalrezidivfrei ($p = 0,035$). Zu diskutieren wäre eine evtl. Tumorerfassung in einem Frühstadium durch andere diagnostische Verfahren mit einer Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten während des späteren Behandlungszeitraumes. Bei einem mammographisch karzinomverdächtigen Befund ergab sich mit $p = 0,306$ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven, sowie bei einem suspektem Befund mit $p = 0,323$.

4.7.7 Kumulative Anzahl an einer Fernmetastasierung erkrankter Patientinnen

| Follow (Monate) | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | |
|-----------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------------------------|
| 1981 - 1985 | 32 | 85 | 114 | 128 | 141 | 149 | 153 | 156 | 157 | 158 | Anzahl erkrankter Patientinnen |
| | 3,8 | 10,0 | 13,4 | 15,1 | 16,6 | 17,6 | 18,0 | 18,4 | 18,5 | 18,6 | % von 849 Pat |
| 1986 - 1990 | 22 | 55 | 74 | 85 | 93 | 99 | 105 | 105 | 107 | 107 | Anzahl erkrankter Patientinnen |
| | 2,7 | 6,8 | 9,2 | 10,5 | 11,5 | 12,3 | 13,0 | 13,0 | 13,3 | 13,3 | % von 807 Pat |

Tabelle 61: Kumulative Anzahl erkrankter Patientinnen an einer Fernmetastasierung

Die Tabelle zeigt in beiden Kollektiven einen steilen Anstieg des Auftretens einer Fernmetastasierung bis zum 36. Monat der Nachbeobachtungszeit, wobei im früheren Kollektiv nach 36 Monaten bereits 72,2 % (n = 114) der insgesamt 158 Patientinnen ein generalisiertes Rezidiv aufwiesen. Im späteren Kollektiv betrug der Anteil 69,2 % (n = 74) der 107 Patientinnen. Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten (10 Jahren) liegen uns momentan noch keine Angaben über die Häufigkeit von Fernmetastasierungen vor. Insgesamt erkrankten 265 Patientinnen (16,0 %) von 1656 Patientinnen an einem generalisierten Rezidiv.

4.7.8 Entwicklung des fernmetastasenfreien Überlebens

Bei der Untersuchung unseres Kollektivs zeigte sich ein, wenn auch statistisch nicht signifikanter Trend zu einem höheren Risiko für das generelle Auftreten von Fernmetastasen unter den in der ersten Hälfte der Dekade behandelten Patientinnen ($n = 158$ vs. 107) ($p = 0,050$, log-rank Test, Abbildung 38).

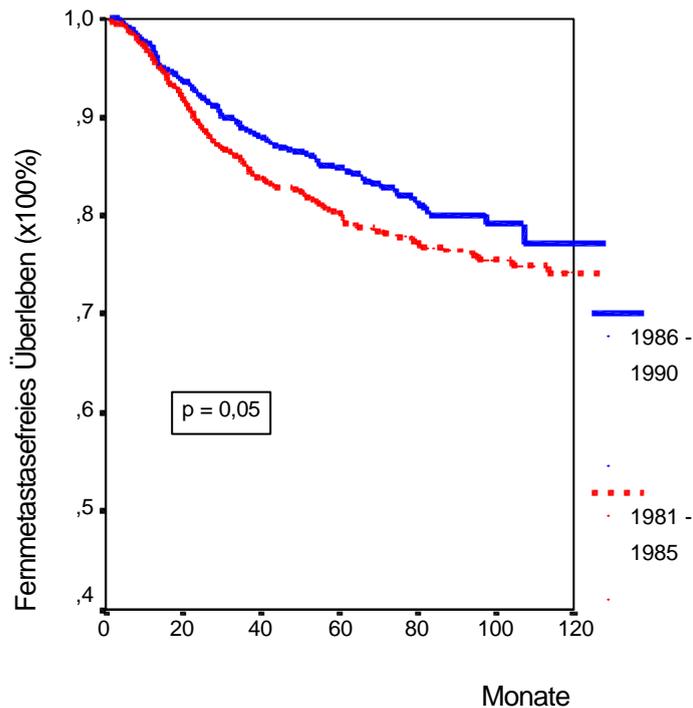


Abbildung 38: Kaplan-Meier Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum

Die mittlere fernmetastasenfreie Überlebenszeit betrug 115,7 Monate (112,0 – 119,4; 95 % CI) bei den in den Jahren 1986 bis 1990 behandelten Patientinnen und 144,4 Monate (139,2 – 149,6; 95 % CI) bei den zwischen 1981 und 1985 behandelten Patientinnen.

Nach 5 Jahren waren nach der kumulierten Kaplan-Meier Überlebenswahrscheinlichkeit aus der ersten Gruppe noch 80,23 % der Patientinnen ohne Fernmetastasen, nach 10 Jahren noch 74,09 %. In der zweiten Gruppe konnten die Anzahl nach 5 Jahren auf 84,72 % der Patientinnen und nach 10 Jahren auf 77,25 % der Patientinnen gesteigert werden, die ohne eine generalisierte Tumorrezidivierung waren.

| | | 1981 - 1985 | 1986 - 1990 |
|------------------------|--------------|-------------|-------------|
| Fernmetastasenfrei (a) | 5-Jahres-Üb. | 80,23 % | 84,72 % |
| | 10-Jahres-Üb | 74,09 % | 77,25 % |

(a) $p = 0,050$ (log-rank Test)

Tabelle 62: Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum

Insgesamt lebten in der späteren Gruppe sowohl nach 5, als auch nach 10 Jahren mehr Patientinnen ohne eine generalisierte Tumorrezidivierung, als in der ersten Gruppe. Jedoch zeigte sich auch hier mit $p = 0,050$ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

Die Kaplan-Meier Kurven der rezidivfreien Zeit unter Einschluss aller Rezidivereignisse unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patientinnenkollektiven ($p = 0,16$, log-rank Test).

Sowohl bei der Betrachtung der fernmetastasenfreien Überlebenszeit, der lokalrezidivfreien Überlebenszeit als auch der Zeit des Gesamtüberlebens fiel auf, dass die medianen Zeiten bis zum Auftreten der Ereignisses in der zweiten Gruppe jeweils kürzer waren, als die in der ersten Gruppe. Dies kann evtl. dadurch erklären werden, dass die zweite Gruppe um ca. 2-3 Jahre kürzer nachuntersucht wurde als die erste Gruppe, bedingt durch die Hintereinanderreihung der beiden Behandlungszeiträume. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die längerblickenden Berechnungen der Kaplan-Meier-Schätzungen.

Bei der genaueren Betrachtung des fernmetastasenfreien Überlebens in Abhängigkeit einzelner Faktoren, fielen einige signifikante Unterschiede auf, die im Folgenden kurz erörtert werden sollen.

4.7.8.1 Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen

Mit Zunahme der Anzahl befallener Lymphknoten bei Primärdiagnose stieg das Risiko an einer generalisierten Rezidivierung zu erkranken. So überlebten prozentual weniger Patientinnen 5 bzw. 10 Jahre postoperativ ohne eine Fernmetastase wenn 4-9 LK befallen

waren, im Vergleich zu 1-3 LK oder gar zum nodalnegativen Stadium bei Primärdiagnose. Insgesamt zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven bei einem Vergleich mit jeweils gleicher Anzahl befallener Lymphknoten.

4.7.8.2 Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Bei der Betrachtung des Alters zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven bei den 41 - 59-jährigen Patientinnen. Auch hier waren es im zweiten Kollektiv mehr Patientinnen, die die 5-bzw. 10-Jahres Nachbeobachtungszeit fernmetastasenfrei überstanden (85,96 % vs. 79,50 % nach 5 Jahren und 77,76 % vs. 72,13 % nach 10 Jahren)($p = 0,038$). Die anderen Altersschichten (hier das Alterskollektiv der <40-Jährigen als Vergleich abgebildet) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven ($p = 0,919$).

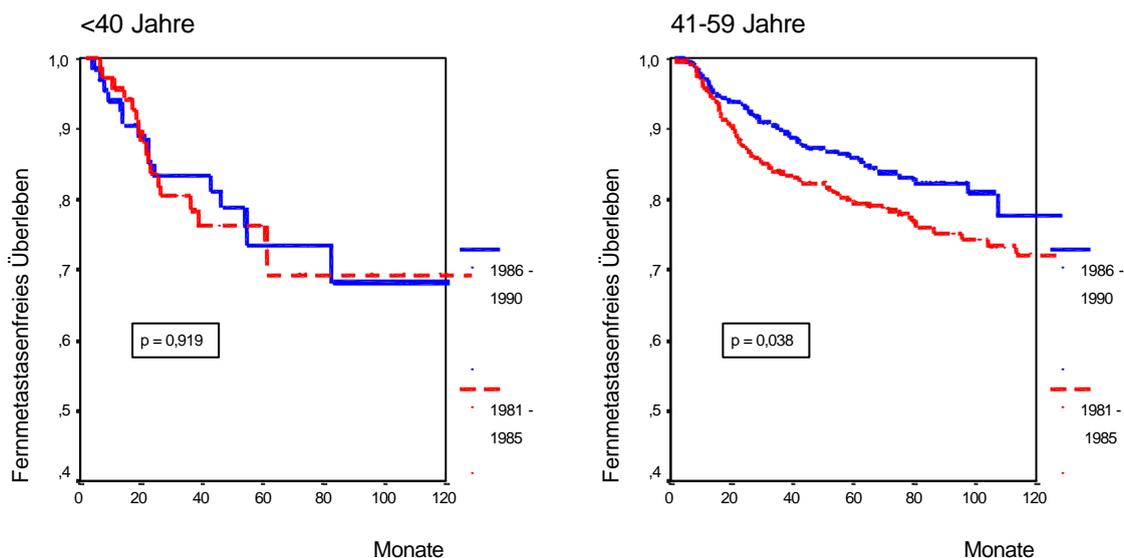


Abbildung 39: Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

4.7.8.3 Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Bei der Betrachtung der Tumorgroßen (pT 1a – 4) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven in Hinblick auf die fernmetastasenfreien Überlebensraten, wobei auch hier mit Zunahme der Tumorgroße bei Primärdiagnose das Risiko an einem generalisierten Rezidiv zu erkranken linear anstieg.

4.7.8.4 Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der apparativen Diagnostik

4.7.8.4.1 Klinische Untersuchung

Bei der apparativen Diagnostik fanden sich signifikante Unterschiede bei der Befunderhebung durch die klinische Untersuchung.

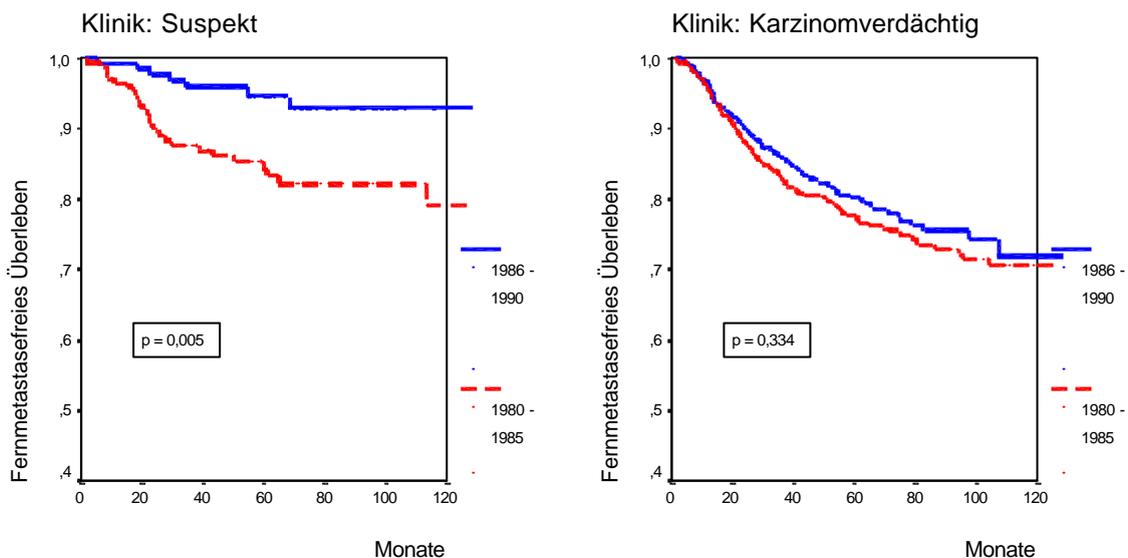


Abbildung 40: Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom klinischen Befund

Bei einem klinisch suspektem Befund waren im zweiten Kollektiv 94,62 % der Patientinnen nach 5 Jahren ohne Fernmetastasen und 92,90 % nach 10 Jahren ($p = 0,005$). Dies bestätigte somit eher den klinischen Verdacht, als die Überlebensraten des ersten Kollektivs, wo 84,33 % der Patientinnen nach 5 Jahren ohne Fernmetastasierung waren und nur 79,08 % nach 10 Jahren.

Wurde schon klinisch ein karzinomverdächtiger Befund diagnostiziert, bei Vorhandensein eines Mammakarzinoms, so zeigte sich mit $p = 0,334$ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven in Hinblick auf die fernmetastasenfreie Überlebensrate.

4.7.8.4.2 Sonographische Untersuchung

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven bei gleichen sonographischen Untersuchungsergebnissen.

4.7.8.4.3 Mammographische Untersuchung

Zeigte sich bei lokalrezidivfreien Überlebensraten ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven, so war dies bei der mammographischen Befunderhebung im Hinblick auf die fernmetastasenfreien Überlebensraten zwischen den Kollektiven nicht festzustellen.

4.8 Multivariate Analysen

4.8.1 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben

In der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben, mit Einschluss der Parameter Tumorgröße, Nodalstatus, histopathologisches Grading, Östrogenrezeptorstatus, Alter und Behandlungszeitraum, bestätigten sich die konventionellen Prognoseparameter, mit Ausnahme des Behandlungszeitraumes ($p = 0,90$) und des Alters ($p = 0,16$), als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Als Prognosefaktoren mit dem höchsten Relativen Risiko für einen letalen Krankheitsverlauf zeigten sich in der Cox-Regressionsanalyse die Parameter Nodalstatus (Relatives Risiko [RR] = 3,57) und Tumorgröße (RR = 2,21) (Tabelle 63).

| | Signifikanz | Wald Statistik | RR (95% CI) |
|---|-------------|----------------|-----------------------|
| Tumorgröße pT1 (898/1656) vs. ≥ pT2 (758/1656) | < 0,001 | 29,1 | 2,21 (1,66 – 2,95) |
| Nodalstatus pN0 (928/1656) vs. pN1-2 (728/1656) | < 0,001 | 69,8 | 3,57 (2,65 – 4,81) |
| Behandlungszeitraum ≤ 1985 (849/1656) vs. ≥ 1986 (807/1656) | 0,90 | 0,02 | 1,02 (0,78 – 1,32) |
| Östrogenrezeptorstatus^a negativ (569/1656) vs. positiv (764/1656) | 0,002 | 9,5 | 0,74 (0,61 – 0,90) |
| Alter^b ≤ 56 Jahre (826/1656) vs. ≥ 57 Jahre (830/1656) | 0,16 | 1,9 | 1,20 (0,93 – 1,54) |
| Grading^c G1-2 (1084/1656) vs. G3 (407/1656) | < 0,001 | 33,6 | 2,16 (1,67 – 2,81) |

RR $\hat{=}$ Relatives Risiko

CI $\hat{=}$ Konfidenzintervall

^a Hormonrezeptorstatus in 323 Fällen unbekannt

^b Altersdichotomisierung anhand des Altersmedians

^c Grading in 165 Fällen nicht bestimmt

Tabelle 63: Multivariate Überlebensanalyse der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression)

4.8.2 Multivariate Analyse für das Lokalrezidivfreie Überleben

In der multivariaten Analyse für das lokalrezidivfreie Überleben, mit gleichen Einschlussparametern (Tumorgröße, Nodalstatus, histopathologisches Grading, Östrogenrezeptorstatus, Alter und Behandlungszeitraum), zeigten Grading und Nodalstatus einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs. Am geringsten war der Einfluss des Alters ($p = 0,99$) oder des Östrogenrezeptorstatus ($p = 0,95$) auf eine Lokalrezidivierung. Das Relative Risiko aller Prognosefaktoren bewegte sich zwischen $RR = 1,00$ und $RR = 1,94$, wobei sich das Grading als Prognosefaktor mit dem höchsten Relativen Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs zeigte (Tabelle 64).

| | Signifikanz | Wald Statistik | RR (95% CI) |
|---|-------------|----------------|-----------------------|
| Tumorgröße pT1 (898/1656) vs. ≥ pT2 (758/1656) | 0,15 | 2,08 | 1,33 (0,90 – 1,95) |
| Nodalstatus pN0 (928/1656) vs. pN1-2 (728/1656) | 0,01 | 6,06 | 1,60 (1,10 – 2,32) |
| Behandlungszeitraum ≤ 1985 (849/1656) vs. ≥ 1986 (807/1656) | 0,21 | 1,54 | 1,26 (0,87 – 1,83) |
| Östrogenrezeptorstatus^a negativ (569/1656) vs. positiv (764/1656) | 0,95 | 0,004 | 1,01 (0,78 – 1,30) |
| Alter^b ≤ 56 Jahre (826/1656) vs. ≥ 57 Jahre (830/1656) | 0,99 | <0,001 | 1,00 (0,70 – 1,44) |
| Grading^c G1-2 (1084/1656) vs. G3 (407/1656) | 0,001 | 11,65 | 1,94 (1,33 – 2,84) |

RR $\hat{=}$ Relatives Risiko

CI $\hat{=}$ Konfidenzintervall

^a Hormonrezeptorstatus in 323 Fällen unbekannt

^b Altersdichotomisierung anhand des Altersmedians

^c Grading in 165 Fällen nicht bestimmt

Tabelle 64: Multivariate Überlebensanalyse der Lokalrezidivfreien-Überlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression)

4.8.3 Multivariate Analyse für das Fernmetastasenfreie Überleben

In der multivariaten Analyse für das fernmetastasenfreie Überleben verhielten sich die Parameter ähnlich wie bei der Analyse des Gesamtüberlebens. Auch hier bestätigten sich die konventionellen Parameter Tumorgröße, Nodalstatus und histopathologisches Grading als signifikante Einflussfaktoren auf ein fernmetastasenfreies Überleben. Ausnahmen stellten auch hier Behandlungszeitraum ($p = 0,22$), Alter ($p = 0,89$) und zusätzlich der Östrogenrezeptorstatus ($p = 0,14$) dar. Als Prognosefaktoren mit dem höchsten Relativen Risiko für eine Fernmetastasierung zeigten sich in der Cox-Regressionsanalyse die Parameter Nodalstatus ($RR = 3,61$) und Tumorgröße ($RR = 2,11$) (Tabelle 65).

| | Signifikanz | Wald Statistik | RR (95% CI) |
|---|-------------|----------------|-----------------------|
| Tumorgröße pT1 (898/1656) vs. ≥ pT2 (758/1656) | < 0,001 | 24,87 | 2,11 (1,58 – 2,84) |
| Nodalstatus pN0 (928/1656) vs. pN1-2 (728/1656) | < 0,001 | 68,96 | 3,61 (2,67 – 4,89) |
| Behandlungszeitraum ≤ 1985 (849/1656) vs. ≥ 1986 (807/1656) | 0,22 | 1,49 | 0,84 (0,64 – 1,11) |
| Östrogenrezeptorstatus^a negativ (569/1656) vs. positiv (764/1656) | 0,14 | 2,18 | 0,86 (0,71 – 1,05) |
| Alter^b ≤ 56 Jahre (826/1656) vs. ≥ 57 Jahre (830/1656) | 0,89 | 0,02 | 1,02 (0,78 – 1,33) |
| Grading^c G1-2 (1084/1656) vs. G3 (407/1656) | < 0,001 | 14,01 | 1,69 (1,28 – 2,22) |

RR $\hat{=}$ Relatives Risiko

CI $\hat{=}$ Konfidenzintervall

^a Hormonrezeptorstatus in 323 Fällen unbekannt

^b Altersdichotomisierung anhand des Altersmedians

^c Grading in 165 Fällen nicht bestimmt

Tabelle 65: Multivariate Überlebensanalyse der Fernmetastasenfreien-Überlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression)

5 Diskussion

Seit vielen Jahren wird das Mammographiescreening als zukünftig wirksamstes Instrument der Krebsfrüherkennung beim Mammakarzinom angesehen. Grundlage für diese Annahme waren die positiven Ergebnisse von vier prospektiv randomisierten Studien, welche die krebsassoziierte Mortalität von Frauen nach Mammographiescreening mit jenen ohne routinemäßige Mammographie verglichen.

Im *Göteborg Trial*⁹ wurden ab 1983 11724 Frauen zwischen 39 - 49 Jahren fünf mal alle 18 Monate mammographisch untersucht und mit einer Kontrollgruppe von 14217 Frauen ohne Mammographiescreening über ca. 10 Jahre Nachbeobachtungszeit verglichen. Danach erfolgte die Erfassung der an Brustkrebs Verstorbenen durch das schwedische Sterberegister. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer Brustkrebserkrankung in der Vorgeschichte. Insgesamt wurde eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 45 % der gescreenten Patientinnen nachgewiesen ($p = 0,035$). Das Relative Risiko (RR) für das Auftreten eines Lymphknoten-positiven Knotens konnte von $RR = 1,00$ der Kontrollgruppe auf $RR = 0,65$ der gescreenten Gruppe gesenkt werden und war vereinbar mit der Reduktion des RR an brustkrebsassoziierten Todesfällen von $RR = 1,00$ auf $RR = 0,55$.

Im *schwedischen Two-County Trial*⁶⁸ wurden ab 1977 über 13 Jahre Nachbeobachtungszeit insgesamt 133065 Patientinnen zwischen 40-74 Jahren mit 2467 Brustkrebserkrankungen untersucht, wobei es insgesamt zu einer 30%-igen Reduktion der Mortalität kam. Die Reduktion betrug 34 % der 50-74-Jährigen und nur 12 % der 40 – 49-Jährigen. Der geringere Effekt des Mammographiescreenings bei den 40-49-Jährigen wurde auf eine schnellere Progression der Tumorgroße in dieser Altersklasse und eine höhere Rate an Intervall-Karzinomen (vermehrtes Auftreten eines Karzinoms zwischen zwei Mammographie-Untersuchungen) zurückgeführt.

Im *Greater New York Trial*¹⁸ wurden 61000 Patientinnen in zwei gleich großen Gruppen beobachtet, wobei das längste Follow-up 18 Jahre betrug. Auch hier lag das Augenmerk in der Altersverteilung der 40-49-Jährigen und der 50-64-Jährigen. Insgesamt konnte durch die Mammographie eine signifikante Reduktion der Mortalität bei den jüngeren Patientinnen um 24 % und bei den älteren um 21 % erzielt werden. Eine signifikante Reduktion wurde jedoch

bei den jüngeren Patientinnen erst nach 9 Jahren und bei den älteren erst nach 4 Jahren Nachbeobachtungszeit beobachtet.

Jede dieser vier Studien konnte eine signifikante Risikoreduktion für eine letal verlaufende Mammakarzinomerkrankung demonstrieren: im Göteborg Trial konnte das Relative Risiko (RR) für brustkrebsassoziierte Todesfälle durch generelles Mammographiescreening auf 0,55 (0,31 – 0,95; 95 % Konfidenzintervall [CI]) gesenkt werden⁹. In den schwedischen Two-County Trials wurde ein entsprechendes RR von 0,58 (0,45 – 0,76; 95 % CI) bzw. 0,76 (0,61 – 0,95; 95 % CI) kalkuliert⁶⁸, und im Greater New York Trial ein RR von 0,79 (0,64 – 0,98; 95 % CI)¹⁸.

Eine Metaanalyse⁴⁹ der vier oben genannten und von zwei weiteren schwedischen Studien verglich insgesamt 156911 gescreente vs. 125866 nicht gescreente Patientinnen zwischen 40-74 Jahren. Bei den 40-49-Jährigen wurde eine nicht signifikante Reduktion der Mortalität um 13 % durch das Mammographiescreening festgestellt, wobei dieser Unterschied erst nach 8 Jahren Nachbeobachtung auftrat. Bei Patientinnen zwischen 50-69 Jahren wurde eine Reduktion der Mortalität um 29 % errechnet. Das Relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken lag durchschnittlich bei 0,77 (0,67-0,88 CI). Dies verfestigte nachhaltig den Eindruck, dass ein generelles Mammographiescreening in dieser Altersgruppe die entscheidende Basis der Brustkrebsfrüherkennung sei.

In einer im Jahr 2000 veröffentlichten, systematischen Metaanalyse aller acht internationaler prospektiv randomisierter Studien kamen die Autoren Gøtzsche und Olsen im Gegensatz dazu jedoch zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der untersuchten Studien, und namentlich alle Studien mit positiven Ergebnissen, unter elementaren methodischen Fehlern leiden. Lediglich zwei der geprüften Studien, nämlich das Malmö Trial³ und das Canadian Trial^{47,48} erfüllten die strengen, klar definierten Qualitätskriterien des Nordic Cochrane Centre³².

Im **Canadian Trial**^{47,48} wurden 39405 Patientinnen im Alter von 50 – 59 Jahren in mammographisch und klinisch untersuchte vs. nur klinisch untersuchte Patientinnen unterteilt und ab 1981 mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren beobachtet. In den ersten 9 Jahren des Follow-up waren 21 % der Tumoren nach Mammographiescreening größer als 20 mm, in der rein klinisch untersuchten Gruppe ohne Mammographie waren es 56%. In diesem Zeitraum fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Lymphknoten-

positiver Tumoren, wobei ein Trend zu Lymphknoten-negativen und kleineren Tumoren durch Mammographiescreening bestand. Insgesamt ließ sich jedoch keine Reduktion der Brustkrebsmortalität finden.

Im *Malmö Trial*³ wurden ab 1976 21088 gescreente Patientinnen (alle 18-24 Monate) und 21195 Patientinnen über 45 Jahre miteinander verglichen, mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 8,8 Jahren. Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem RR der gescreenten Patientinnen von 0,96 (0,68 – 1,35; 95 % CI). Patientinnen <55 Jahre hatten hierbei eine um 29 % höhere Mortalität, wobei Patientinnen >55 Jahre eine 20 %-ige Reduktion der Mortalität aufwiesen.

Gerade diese beiden Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die Patientinnen, die routinemäßig zur Mammographie eingeladen wurden, davon nicht profitierten (RR 0,96 [0,68 – 1,35; 95 % CI] und 1,08 [0,84 – 1,40; 95 % CI], respektive). Alle anderen Studien wiesen, nach Meinung der Autoren Gøtzsche und Olsen, gravierende Schwächen bei der Randomisation der Patientinnen auf, die zur einer Imbalance im sozio-ökonomischen Status, und damit auch des damit assoziierten Brustkrebsrisikoprofils führten. Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt der dänischen Autoren umfasste die ausschließliche Beachtung der krebsassoziierten Mortalität und nicht der Gesamtsterblichkeit, was zu einer inkorrekten Negierung der diagnostikbedingten Morbidität führen könnte. Ein Cochrane Review derselben Autoren aus dem Jahre 2001 bestätigte diese Ergebnisse^{52,53}.

In einer kürzlich veröffentlichten, aktualisierten Metaanalyse von schwedischen Studien unter Hinzunahme des Malmö Trials versuchten die Autoren Nyström et al. dieser grundlegenden Kritik zu begegnen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,8 Jahren konnte an insgesamt 247.010 Patientinnen gezeigt werden, dass durch ein generelles Mammographiescreening das RR für einen brustkrebsassoziierten Tod auf 0,79 (0,70 – 0,89; 95 % CI) gesenkt werden konnte⁵⁰. Das RR der alterskorrigierten Gesamtmortalität konnte durch das Mammographiescreening jedoch nur auf 0,98 (0,96 – 1,00; 95 % CI) gesenkt werden. Eine Reihe weiterer Diskrepanzen zu den dänischen Autoren Gøtzsche und Olsen konnte in der neuen Studie auch weiterhin nicht aufgelöst werden^{12,17,33,34,51,69}.

Selbstverständlich können auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diese Diskrepanzen nicht ausräumen. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war nicht, mit den Ergebnissen von randomisierten Studien in Konkurrenz zu treten, sondern lediglich Hypothesen für die Erklärung der oben angesprochenen Diskrepanzen zu generieren.

Bei den oben genannten Studien wurde das *Alter* bei Primärdiagnose als wichtiger Prognosefaktor häufig mit einbezogen. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung zwischen beiden Kollektiven ($p = 0,77$). Die meisten Patientinnen wurden im Alter von 45-49 Jahren aufgrund eines Mammakarzinoms therapiert, mit einem Altersmittelwert von 56,6 Jahren. Dies entspricht dem von Gøtzsche und Olsen in ihrer Metaanalyse schwedischer Studien errechneten Durchschnittsalter von 57 Jahren³² und liegt im Altersbereich des neuen Mammographie-Screeningprogrammes, das die Altersgruppe der 50-69-Jährigen erfassen soll.

In den oben genannten Studien^{3,9,27,48,49,68} wurde eine schlechtere Überlebensprognose bei jüngeren Patientinnen gegenüber älteren Patientinnen beschrieben. Auch in vorliegender Studie fanden sich in beiden Kollektiven signifikante Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben, wobei jeweils zwischen den <40-Jährigen und 41-59-Jährigen ($p = 0,0339$ beim früheren Kollektiv bzw. $p = 0,0007$ beim späteren Kollektiv), sowie zwischen den <40-Jährigen und >60-Jährigen ($p = 0,0303$ bzw. $p = 0,0409$) es zu einem signifikanten längeren 5- und 10-Jahres-Überleben der jeweils älteren Patientinnen kam. Demgegenüber kam es zwischen den in den oben genannten Studien häufig verglichenen Altersstufen der 41-59-Jährigen vs. der >60-Jährigen zu keinen signifikanten Unterschieden im Gesamtüberleben. Im Vergleich der beiden Kollektive bis 1985 vs. 1986 konnte jedoch für keine Altersstufe die Brustkrebsmortalität signifikant gesenkt werden.

Als Grund für die schlechtere Überlebensprognose der jüngeren Patientinnen gegenüber den älteren Patientinnen werden verschiedene Faktoren diskutiert, wie z.B. das Vorhandensein aggressiverer Tumoren bei jüngeren Patientinnen mit einer schnelleren Tumorprogression und einem gehäuften Auftreten von Intervall-Karzinomen. Zusätzlich wird eine Minderung der Sensitivität der Mammographie besonders bei kleinen Tumoren durch das dichtere Drüsengewebe junger Frauen diskutiert^{3,9,27,68}.

Insgesamt hatten in unserer Studie die Altersgruppe der 41-59-jährigen Patientinnen das geringste Risiko an einem Lokalrezidiv oder einer Fernmetastasierung zu erkranken mit den höchsten 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensraten (85,96 % bzw. 82,00 %) bei Patientinnen ab 1986.

Als Fazit bestätigte sich, dass jüngere Patientinnen (<40 Jahre) signifikant die geringste 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebensrate aufzeigten. Die Altersgruppe der 41-59-Jährigen ab 1986 hatte das geringste Risiko an einem Mammakarzinom zu versterben. Insgesamt erwies sich das Alter in den multivariaten Analysen jedoch nicht als signifikanter Einflussfaktor – weder auf ein lokalrezidivfreies ($p = 0,99$), fernmetastasenfreies ($p = 0,89$) oder Gesamtüberleben ($p = 0,16$).

Bei der Betrachtung der *Lymphknotenmetastasen* kam es wie vermutet und schon durch Goldhirsch³¹, Tabar⁶⁸ und Bjurstam⁹ bestätigt, in beiden Kollektiven jeweils zu einer signifikanten Verschlechterung des 5- und 10-Jahres Gesamtüberlebens mit Zunahme der Anzahl befallener Lymphknoten. Insgesamt konnte sich aber zwischen den beiden Behandlungszeiträumen keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens finden, jedoch ein Trend zu einem längeren Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben der Patientinnen ab 1986.

Bei mehr als 9 Lymphknoten fand sich im späteren Behandlungszeitraum eine signifikant kürze Zeitspanne bis zum Auftreten oder dem Auffinden eines Lokalrezidivs, was auch Goldhirsch³¹ berichtet.

In Bezug auf die *Tumorgröße* wurde in dieser Studie festgestellt, dass im späteren Behandlungszeitraum signifikant mehr Tumoren der Größe pT 1a-c und gleichzeitig weniger Tumoren der Größe pT 2-4 entfernt wurden, als im früheren Behandlungszeitraum ($p < 0,0001$), wobei sich die Tumorgröße von durchschnittlich 24,7mm der behandelten Patientinnen von 1981 – 1985 auf 20,5mm im Zeitraum von 1986 – 1990 reduzierte.

Bis jetzt besteht keine entsprechende Arbeit, die die zeitliche Größenentwicklung der detektierten Tumoren untersucht hat. Es bestehen lediglich Angaben über Vergleiche zwischen mittels Screening vs. klinisch detektierten Tumoren. Im Malmö Trial³ wurde ein nicht signifikanter Unterschied gefunden zwischen der durchschnittlichen Tumorgröße von 10mm bei gescreenten Patientinnen und 19mm bei der Kontrollgruppe ohne Screening, wobei ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens festzustellen war.

Auch Miller et al. bemerkte im Canadian Trial⁴⁸ eine Reduktion der Tumorgröße durch Mammographie, wobei 21 % der Tumoren nach Mammographiescreening größer als 20mm waren und 56 % in der Gruppe der rein klinisch untersuchten Patientinnen. Auch er konnte keine Reduktion der Gesamtmortalität nachweisen.

Es kam nicht zu einem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil innerhalb eines Untersuchungszeitraumes bei der Untersuchung von pT 1a-c, wobei der Trend zu einer längeren 5- und 10-Jahres-Überlebensrate bei kleineren Tumoren offensichtlich war. Lediglich im Untersuchungszeitraum von 1981 – 1985 kam es zu einem signifikanten Überlebensvorteil bei pT 1a vs. pT 1c.

Vergleicht man die Tumoren pT 1-4 so finden sich wie erwartet zwischen pT 1 und den anderen Tumorgößen eine signifikante bessere Überlebensprognose zugunsten der kleinen Tumoren.

Bei einem verdächtigen mammographischen Befund wurden in der zweiten Dekade des Nachbeobachtungszeitraumes signifikant mehr Tumoren <2cm entdeckt als noch vor 1986 (60,3 %, n = 458 vs. 47,2 %, n = 381, p <0,0001).

Bei allen Tumorgößen ließ sich jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens zwischen beiden Untersuchungszeiträumen feststellen, obwohl die Tumorgöße signifikant kleiner wurde. Auch ließ sich keine Verbesserung des lokalrezidivfreien oder fernmetastasenfreien Überlebens feststellen.

In den *multivariaten Analysen* bestätigten sich axillärer Lymphknotenstatus und Tumorgöße als wichtigste signifikante Einflussfaktoren. Sie stellten die Prognosefaktoren mit dem höchsten Relativen Risiko [RR] für eine Fernmetastasierung dar (Nodalstatus (RR = 3,61), Tumorgöße (RR = 2,11)) und zeigten gleichzeitig das höchste Relativen Risiko an einem Mammakarzinom zu versterben (Nodalstatus (RR = 3,57), Tumorgöße (RR = 2,21)). Der Behandlungszeitraum erwies sich weder auf das Gesamtüberleben (p = 0,90) noch auf das fernmetastasenfreie Überleben (p = 0,22) als signifikanter Einflussfaktor.

Der prozentuale Anteil von mehr als 10 *entfernter Lymphknoten* stieg signifikant von 43,6 % auf 77,3 % (p = <0,0001) während des späteren Behandlungszeitraumes, was gleichzeitig zu einer höheren Sensitivität der Lymphknotenuntersuchung auf Metastasen führt, ein entsprechender Anstieg befallener Lymphknoten blieb jedoch aus. Es kam lediglich zu einem nicht signifikanten prozentualen Anstieg axillärer Lymphknotenmetastasen von 42,8 % (n = 363) auf 45,2 % (n = 365) während des späteren Behandlungszeitraumes (p = 0,31). Gleichzeitig verringerte sich die Anzahl nodalnegativer Patientinnen durch die vermehrte Lymphknotenentfernung von 57,2 % (n = 486) auf 54,8 % (n = 442).

Der Einfluss der bei uns festgestellten Tumorreduktion auf den Lymphknotenbefall ist somit bei gleichzeitig vermehrter Lymphknotenentfernung nicht eindeutig zu beurteilen.

In unserer Studie wurden als diagnostische Mittel zur Brustkrebsfrüherkennung vor allem die Entwicklung der Mammographie und der klinischen Diagnostik untersucht.

Während bis 1985 der suspekte *mammographische Befund* in 19,3 % (n = 164) der Fälle der initiale Grund für die operative Intervention war, so war dies ab 1986 signifikant häufiger, nämlich in 26,9 % der Patientinnen, der Fall (n = 215, p <0,001).

Bei den Vergleichen beider Kollektive wurden bei verdächtiger Mammographie ab 1986 signifikant mehr Tumoren <2cm (p <0,001) nachgewiesen als im ersten Kollektiv.

In der zweiten Dekade des Untersuchungszeitraumes wiesen Patientinnen bei einem unauffälligen klinischen Tastbefund signifikant häufiger einen suspekten oder karzinomverdächtigen mammographischen Befund auf (8,7 %, n = 66), als Patientinnen in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes (5,7 %, n = 46, p = 0,02, Pearsons Chi-Quadrat Test).

Bei allen technischen Neuerungen, wurde jedoch die *klinische ärztliche Diagnostik* nicht vernachlässigt. Wurde bei bestehendem Mammakarzinom schon klinisch ein suspekter Befund erhoben, so konnte aufgrund weiterer Diagnostik und frühzeitiger Therapie das Gesamtüberleben im späteren Untersuchungszeitraum signifikant verbessert werden (p = 0,0361) und auch die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen verlängerte sich. Hingegen soll die Selbstuntersuchung des Patienten laut Gøtzsche und Olsen nur einen geringen Effekt haben mit einem nicht signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens nach 9 Jahren Nachbeobachtungszeit ³².

Bei dem Vergleich des Gesamtüberlebens anhand der *5- und 10-Jahres-Überlebensraten* findet sich bisher keine Studie, die die Fortschritte der Brustkrebsfrüherkennung anhand aller therapierten Patientinnen linear untersucht. Lediglich Vergleiche zwischen mammographisch gescreenten Patientinnen gegenüber klinisch Untersuchten liegen vereinzelt vor. So können diese Prozentangaben nur als Anhaltspunkt dienen, ein direkter Vergleich ist aber auch durch die unterschiedlichen Altersgruppen nicht möglich. *Im Greater New York Trial* ¹⁸ betrug bei den 40-49-Jährigen die 5-Jahres-Überlebensrate 96 % bei den gescreenten Patientinnen und 93 % bei der Kontrollgruppe. Die 9-Jahres-Überlebensrate betrug 88 % vs.72 % (p = 0,02). *Im Canadian Trial* ^{47,48} betrug bei den untersuchten 50 – 59-Jährigen die 10-Jahres-Überlebensrate der gescreenten Patientinnen 87,5 %, der rein klinisch untersuchten Patientinnen mit einem nicht signifikanten Unterschied

89,9% ($p > 0,05$). In unserer Studie mit Berücksichtigung der 41-59-Jährigen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate aller behandelten Patientinnen 83,06 % im ersten Untersuchungszeitraum vs. 85,96 % im zweiten Untersuchungszeitraum. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 74,60 % vs. 82,00 % ($p = 0,1669$).

Die mittlere *Nachbeobachtungszeit* dieser Studie liegt bei 60 Monaten (5 Jahren) mit dem längsten Follow-up von 181 Monaten (15 Jahre). Einige Studien fordern Nachbeobachtungszeiten von 4 Jahren¹⁸ bei >50-jährigen Patientinnen und 6-10 Jahre bei jüngeren Patientinnen^{9,18,49,68}, da erst ab diesem Zeitraum ein positiver Effekt durch die Mammographie nachgewiesen werden könne. In dem Canadian Trial^{47,48} wurde weder bei einem Follow-up von 7 Jahren, noch bei einer später erweiterten durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren eine Reduktion der Brustkrebsmortalität nachgewiesen und Miller et al. erwartet auch keine Änderung seiner Resultate nach einer noch längeren Nachbeobachtungszeit. In unserer Studie traten die meisten brustkrebsassoziierten Todesfälle oder Rezidive 4-7 Jahre postoperativ auf.

Problematisch in der vorliegenden Arbeit ist ohne Zweifel die potentielle Imbalance zweier primären Prognosefaktoren, wie dem Unterschied des Gradings ($p = 0,04$), einer ungleichen Hormonrezeptorverteilung zugunsten vermehrter östrogenrezeptor-positiver Tumoren im zweiten Kollektiv ($p = 0,03$) und vor allem aber eine Ungleichverteilung in der adjuvanten systemischen Therapie. Aus der Sicht aktueller Therapieempfehlungen^{30,31} wurde die Patientinnengruppe bis 1985 untertherapiert, da sich die endokrine Therapie in diesem Zeitraum noch nicht ausreichend durchgesetzt hatte. Umso erstaunlicher ist jedoch, dass sich die Reduktion der Tumorgröße in der zweiten Dekade des Untersuchungszeitraumes trotz der Überlegenheit in der systemischen Therapie in diesem Zeitraum und einem Anstieg an östrogenrezeptorpositiven Tumoren nicht im Sinne eines signifikanten Überlebensvorteils auswirkte. Die statistische Power unserer retrospektiven Analyse von 1656 Brustkrebsfällen entspricht in etwa der einer randomisierten Studie zum Mammographiescreening von ca. 50.000 Patientinnen.

Im Gegensatz zur Mehrheit der zitierten Studien zum Mammographiescreening, fokussierte die vorliegende Arbeit nicht nur auf die brustkrebsassoziierte Mortalität, sondern auch auf das TNM-Stadium zum Zeitpunkt der Primärdiagnose. Betrachtet man die einzige, den Cochrane Qualitätskriterien entsprechende, randomisierte Studie, die über den Einfluss des Mammographiescreenings auf die Tumorgröße berichtet, so lässt sich interessanterweise

eine den Ergebnissen dieser Studie analoge Datenlage erkennen. So zeigte sich im Canadian Trial ^{47,48} in der Altersgruppe mit dem höchsten erwarteten Interventionsvorteil (50 –59 Jahre) eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Tumorgröße durch Mammographiescreening. Trotz dieser erstaunlichen Abnahme der Tumorgröße konnte bei einem RR von 1,02 (0,78 - 1,33; 95 % CI) keine signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität nachgewiesen werden ⁴⁸. Dies entspricht den von uns gewonnenen Beobachtungen, wonach bei einer nachgewiesenen signifikanten Reduktion der durchschnittlichen Tumorgröße von 24,7mm auf 20,5mm ebenfalls bei einem RR von 1,02 (0,78 – 1,32) keine Brustkrebsmortalitätsreduktion auftrat.

Es kann spekuliert werden, dass die im Canadian Trial und der vorliegenden Arbeit beobachtete Reduktion der durchschnittlichen Tumorgröße zu gering ist, um zu einer statistisch nachweisbaren Beeinflussung der Gesamtüberlebensprognose zu führen. Auch konnte hier lediglich ein statistischer Trend beim fernmetastasenfreien Überleben aufgezeigt werden. Es zeigte sich in unserer Studie auch kein signifikanter Einfluss auf den axillären Lymphknotenstatus, wobei berücksichtigt werden muss, dass bei nachgewiesener Tumorreduktion und gleichzeitig vermehrter Lymphknotenentnahme mit fehlendem entsprechendem Metastasenanstieg, ein Einfluss auf den Lymphknotenbefall zu diskutieren ist.

Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass die Inkonsistenz der Screeningergebnisse zumindest teilweise dadurch bedingt ist, dass die Überlebensrate als alleiniger Outcomeparameter nicht immer in der Lage ist, einen de facto vorhandenen Screeningeffekt nachzuweisen. Eine detailliertere Auswertung des Einflusses von Mammographiescreening auf Tumorstadien zum Zeitpunkt der Primärdiagnose und auf den weiteren Rezidivverlauf könnte diese Vermutung bestätigen.

6 Ausblick

Das primäre Ziel eines Mammographiescreenings sollte die Verminderung der Mortalität an Brustkrebs, bei akzeptablem Verhältnis von Lebensqualität, Aufwand und Kosten sein. Der Nutzen des Screenings wurde vorausgesetzt und Modellprojekte durch die bestätigenden Studien^{9,18,49,68} errichtet. Zur gleichen Zeit aber entfachte eine heftige, jedoch anscheinend nicht so sehr beachtete Diskussion^{3,32,47,48} über die wirkliche Senkung der Mortalität durch Mammographiescreening und diverse Probleme und Beschränkungen der international publizierten Studienergebnisse. Trotz einer schwachen wissenschaftlichen Evidenz für das Mammographiescreening wurde beschlossen, ab 2003 flächendeckend ein mammographisches Screening einzuführen.

Vor diesem Hintergrund eines potentiell sehr geringen Effektes des Mammographiescreenings auf das Gesamtüberleben, gewinnen jedoch sozioökonomische Aspekte an Bedeutung. Selbst auf der Grundlage der sehr positiven Studie von Nyström et al.⁵⁰ errechnet sich lediglich eine absolute Risikoreduktion von 7 pro 100.000 Personenjahre¹². Es liegen derzeit noch keine Kosten-Nutzen-Analysen zu den großen randomisierten Screening Trials vor. In aktuellen Analysen kleinerer Trials und in Übersichten liegen aber die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr zwischen 15.000 US \$ und 115.000 US \$^{5,39,43,57}. Der finanzielle Cut-off für die Durchführung eines Mammographiescreenings bleibt deshalb gesundheitspolitisch zu klären.

Die nun großflächig eingeführte flächendeckende kontrollierte Mammographie als kassenärztliche Leistung dürfte jedoch in einiger Zeit eine Fülle an Daten erbringen, was die Chance eröffnet, weitere Auswertungen über noch offene Fragen oder kontroverse Meinungen anzustellen und erste Ergebnisse über tatsächliche Kosten-Nutzen Verhältnisse in Deutschland zu erhalten.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der mögliche Einfluss der intensivierten Bemühungen zur Krebsfrüherkennung anhand der Entwicklung des Einsatzes diagnostischer Verfahren und der Entwicklung der Tumorstadien im Laufe der 80-er Jahre untersucht.

Grundlage waren kontroverse Studien, wobei vier prospektiv randomisierte Studien eine Reduktion der krebsassoziierten Mortalität durch Mammographiescreening aufzeigten gegenüber zwei prospektiv randomisierten Studien, welche keinen Effekt auf die krebsassoziierte Mortalität durch Mammographiescreening aufzeigten.

Im Zeitraum 1981 bis 1990 wurden an der I. Frauenklinik der LMU München und an der Frauenklinik Berlin-Charlottenburg 1656 konsekutive Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom operativ behandelt. In einer retrospektiven Analyse wurde die durchschnittliche Tumorgröße bei Primäroperation und die Überlebensprognose der Patientinnen in den Behandlungszeiträumen 1981-1985 (n = 849) und 1986-1990 (n = 807) verglichen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 60 Monate.

An Prognosefaktoren bestätigte sich die Zunahme der metastatisch befallenen *Lymphknoten* als erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu versterben oder ein Rezidiv zu bekommen durch Abnahme der prozentualen 5- und 10-Jahres Überlebens- bzw. rezidivfreien Raten, wobei Patientinnen ab 1986 einen Trend zu einem längeren Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben aufwiesen (p-Werte >0,05).

In der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben, mit Einschluss der Parameter Tumorgröße, Nodalstatus, histopathologisches Grading, Östrogenrezeptorstatus, Alter und Behandlungszeitraum, bestätigten sich die konventionellen Prognoseparameter, mit Ausnahme des Behandlungszeitraumes (p = 0,90) und des Alters (p = 0,16), als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Als Prognosefaktoren mit dem höchsten Relativen Risiko für einen letalen Krankheitsverlauf zeigten sich in der Cox-Regressionsanalyse die Parameter Nodalstatus (Relatives Risiko [RR] = 3,57) und Tumorgröße (RR = 2,21). Ganz ähnliche Werte ergaben sich in der multivariaten Analyse für das fernmetastasenfreie Überleben. Ausnahmen stellten auch hier Behandlungszeitraum (p = 0,22), Alter (p = 0,89) und zusätzlich der Östrogenrezeptorstatus (p = 0,14) dar. Als Prognosefaktoren mit dem höchsten Relativen Risiko für eine Fernmetastasierung zeigten sich auch hier die Parameter Nodalstatus (RR = 3,61) und Tumorgröße (RR = 2,11).

Somit zählen *Nodalstatus und Tumorgröße* bei Primärerkrankung an einem Mammakarzinom zu den wichtigsten Einflussfaktoren und möglichen Grundlagen weiterer Studien.

Es bestätigte sich in der Studie, dass Patientinnen <40 Jahre signifikant das höchste Risiko, Patientinnen zwischen 41-59 Jahren ab 1986 das geringste Risiko hatten, an einem Mammakarzinom zu versterben. Insgesamt erwies sich das *Alter* in den multivariaten Analysen jedoch nicht als signifikanter Einflussfaktor – weder auf ein lokalrezidivfreies ($p = 0,99$), fernmetastasenfreies ($p = 0,89$) oder Gesamt- Überleben ($p = 0,16$).

Der prozentuale Anteil der durch *Mammographie* als verdächtig eingestufte Befund bei unverdächtigem klinischen, sonographischen oder zytologischen Befund stieg von durchschnittlich 5,9 % des ersten Kollektivs auf 8,5 % des zweiten Kollektivs.

Während bis 1985 der mammographische Befund in 19,3 % ($n = 164$) der Fälle der initiale Grund für die operative Intervention war, so war dies ab 1986 signifikant häufiger, nämlich in 26,9 % der Patientinnen, der Fall ($n = 215$, $p < 0,001$).

Bei den Vergleichen beider Kollektive wurden durch die Mammographie ab 1986 signifikant mehr Tumoren <2cm ($p < 0,001$) nachgewiesen, als im ersten Kollektiv. Hierbei konnte eine Abnahme des durchschnittlichen Tumordurchmessers von 24,7 mm auf 20,5 mm beobachtet werden ($p < 0,001$). Während sich bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen ein Trend zu einer Verbesserung der krankheitsfreien Überlebenszeit zeigte ($p = 0,05$), fanden sich keine Unterschiede beim lokalrezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben (Log rank, $p = 0,48$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass während des Untersuchungszeitraumes eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Tumorgröße bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms zu beobachten war. Dies führte jedoch zu keinem nachweisbaren Gesamtüberlebensvorteil für die Patientinnen und entspricht somit zweier prospektiv randomisierten Studien, welche keinen Effekt auf die krebsassoziierte Mortalität durch Mammographiescreening aufzeigten. Als mögliche Ursache kann spekuliert werden, ob diese Tumorreduktion noch zu gering war, um zu einer statistisch nachweisbaren Beeinflussung der Gesamtüberlebensprognose zu führen.

Trotz der widersprüchlichen Meinungen bezüglich der Effizienz des Mammographie-screenings auf das Gesamtüberleben, kann der ab 01.01.2003 eingeführte Aufbau eines Mammographiescreenings, mit dem Ziel flächendeckend alle Patientinnen zu erfassen, als Chance gesehen werden, in einigen Jahren durch die Vielzahl der bis dahin einheitlich gesammelte Daten unsere Vermutungen zu bestätigen.

8 Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------------|---|----|
| Abbildung 1: | Nachbeobachtungszeit der Patientinnen (n=1656) | 21 |
| Abbildung 2: | Altersverteilung der Patientinnen (n=1656) | 22 |
| Abbildung 3: | Menopausenstatus bei Diagnosestellung (n=1656) | 24 |
| Abbildung 4: | Familiäre Vorbelastung durch Brustkrebs (n=1656) | 26 |
| Abbildung 5: | Malignom-Vorbelastung (n=1656) | 28 |
| Abbildung 6: | Klinische Untersuchung (n=1656) | 29 |
| Abbildung 7: | Klinische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) (n=1645) | 30 |
| Abbildung 8: | Sonographische Untersuchung (n=1656) | 31 |
| Abbildung 9: | Sonographische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) (n=630)..... | 32 |
| Abbildung 10: | Mammographische Untersuchung (n=1656) | 33 |
| Abbildung 11: | Mammographische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) (n=1628) | 34 |
| Abbildung 12: | Zytologische Untersuchung (n=1656) | 35 |
| Abbildung 13: | Zytologische Untersuchung (unverdächtig vs. verdächtig) (n=955) | 36 |
| Abbildung 14: | Verteilung der Tumorgröße (pT) (n=1656) | 42 |
| Abbildung 15: | Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum. Tumorgröße im Streudiagramm auf 60mm begrenzt | 43 |
| Abbildung 16: | Tumorlokalisation (n=1656)..... | 44 |
| Abbildung 17: | Histologisches Grading (n=1656)..... | 46 |
| Abbildung 18: | Östrogenrezeptorstatus (ER) (n=1333) | 48 |
| Abbildung 19: | Anzahl der entfernten Lymphknoten (n=1656)..... | 50 |
| Abbildung 20: | Anzahl der entfernten Lymphknoten (</>10LK) (n=1656)..... | 51 |
| Abbildung 21: | Axilläre Lymphknotenmetastasen (pN-Stadien) (n=1656) | 52 |
| Abbildung 22: | Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen (n=1656)..... | 53 |
| Abbildung 23: | Anzahl der Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum. Anzahl im Streudiagramm auf n=20 begrenzt | 54 |
| Abbildung 24: | Operatives Vorgehen (n=1656)..... | 56 |
| Abbildung 25: | Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen durch Tod (n=420)..... | 60 |
| Abbildung 26: | Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum (n=1656)..... | 62 |
| Abbildung 27: | Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen..... | 64 |
| Abbildung 28: | Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter | 66 |
| Abbildung 29: | Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1a -c)..... | 68 |
| Abbildung 30: | Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße (pT 1 -4) | 70 |
| Abbildung 31: | Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der klinischen Untersuchung | 72 |
| Abbildung 32: | Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der sonographischen Untersuchung..... | 75 |
| Abbildung 33: | Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der mammographischen Untersuchung..... | 77 |
| Abbildung 34: | Rezidivaufreten (n=1656) | 79 |
| Abbildung 35: | Kaplan-Meier Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum..... | 81 |
| Abbildung 36: | Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom sonographischen Befund..... | 84 |
| Abbildung 37: | Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom mammographischen Befund..... | 85 |
| Abbildung 38: | Kaplan-Meier Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum..... | 87 |
| Abbildung 39: | Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter..... | 89 |
| Abbildung 40: | Fernmetastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom klinischen Befund..... | 90 |

9 Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Altersverteilung der Patientinnen (n=1656)..... | 23 |
| Tabelle 2: | Menopausenstatus bei Diagnosestellung (n=1656) | 24 |
| Tabelle 3: | Familiäre Belastung durch Brustkrebs (n=1656)..... | 25 |
| Tabelle 4: | Familiäre Vorbelastung durch Brustkrebs (n=1656) | 26 |
| Tabelle 5: | Klinische Diagnose (Malignom-Vorbelastung) (n=1656)..... | 27 |
| Tabelle 6: | Malignom-Vorbelastung (n=1656)..... | 28 |
| Tabelle 7: | Klinische Untersuchung (n=1656)..... | 29 |
| Tabelle 8: | Sonographische Untersuchung (n=1656) | 31 |
| Tabelle 9: | Mammographische Untersuchung (n=1656) | 33 |
| Tabelle 10: | Zytologische Untersuchung (n=1656) | 35 |
| Tabelle 11: | Kreuztabelle Mammographie – Klinik (n=1656)..... | 37 |
| Tabelle 12: | Kreuztabelle Mammographie – Sonographie (n=1656) | 38 |
| Tabelle 13: | Kreuztabelle Mammographie – Zytologie (n=1656)..... | 38 |
| Tabelle 14: | Kreuztabelle Mammographie – Lymphknotenmetastasen (n=1656)..... | 39 |
| Tabelle 15: | Kreuztabelle Mammographie – Alter (n=1656)..... | 40 |
| Tabelle 16: | Kreuztabelle Mammographie – TumorgroÙe < / > 2cm (n=1656) | 40 |
| Tabelle 17: | TumorgroÙen-Verteilung (pT 1a-4c) (n=1656)..... | 41 |
| Tabelle 18: | TumorgroÙen-Verteilung (< / > 2cm) (n=1656)..... | 41 |
| Tabelle 19: | Tumorlokalisation (n=1656)..... | 45 |
| Tabelle 20: | Histologisches Grading (G1-G3) (n=1491) | 46 |
| Tabelle 21: | Histologisches Grading (G1+G2 vs. G3) (n=1491)..... | 47 |
| Tabelle 22: | Östrogenrezeptorstatus (n=1656)..... | 49 |
| Tabelle 23: | Anzahl der entfernten axillären Lymphknoten (n=1656)..... | 50 |
| Tabelle 24: | Anzahl der entfernten Lymphknoten (< / > 10 LK) (n=1656) | 51 |
| Tabelle 25: | Axilläre Lymphknotenmetastasen (pN-Stadien) (n=1656) | 52 |
| Tabelle 26: | Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen (n=1656)..... | 53 |
| Tabelle 27: | Operatives Vorgehen (n=1656)..... | 55 |
| Tabelle 28: | Operatives Vorgehen (BET vs. Mastektomie) (n=1656)..... | 55 |
| Tabelle 29: | Adjuvante Strahlentherapie (n=1656) | 57 |
| Tabelle 30: | Postoperative adjuvante Strahlentherapie (n=1656)..... | 58 |
| Tabelle 31: | Adjuvante systemische Therapie (n=1656 je Therapieform)..... | 58 |
| Tabelle 32: | Postoperative adjuvante Hormontherapie (n=1656)..... | 59 |
| Tabelle 33: | Postoperative adjuvante Chemotherapie (n=1656)..... | 59 |
| Tabelle 34: | Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen durch Tod (n=420)..... | 60 |
| Tabelle 35: | Kumulative Anzahl verstorbener Patientinnen durch Mammakarzinom..... | 61 |
| Tabelle 36: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum..... | 62 |
| Tabelle 37: | 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen (log-rank Test) (Vergleich <1985 vs. >1986 bei jeweils 0 LK, 1-3 LK, 4-9 LK, >9 LK)..... | 64 |
| Tabelle 38: | Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen (log-rank Test)..... | 65 |
| Tabelle 39: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von den Lymphknotenmetastasen (n=1656)..... | 65 |
| Tabelle 40: | 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (Vergleich <1985 vs. >1986 bei jeweils <40J, 41-59J, 60J) | 66 |
| Tabelle 41: | Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (log-rank Test) | 67 |
| Tabelle 42: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom Alter (n=1656)..... | 67 |
| Tabelle 43: | 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1a-c) (Vergleich <1985 vs. >1986)..... | 68 |
| Tabelle 44: | Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1a-c) (log-rank Test)..... | 69 |
| Tabelle 45: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe pT 1-c (n=1294) | 69 |
| Tabelle 46: | 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1-4) (Vergleich <1985 vs. >1986)..... | 70 |
| Tabelle 47: | Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (pT 1-4) (log-rank Test)..... | 71 |
| Tabelle 48: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der TumorgroÙe pT 1-4 (n=1656)..... | 71 |
| Tabelle 49: | 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Befund (Vergleich <1985 vs. >1986)..... | 72 |
| Tabelle 50: | Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Befund (log-rank Test)..... | 73 |
| Tabelle 51: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Befund (n=1656) | 74 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 52: | 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom sonographischen Befund (Vergleich <1985 vs. >1986)..... | 75 |
| Tabelle 53: | Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom sonographischen Befund (log-rank Test)..... | 76 |
| Tabelle 54: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom sonographischen Befund (n=1656)..... | 76 |
| Tabelle 55: | 5- / 10-Jahres Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom mammographischen Befund (Vergleich <1985 vs. >1986)..... | 77 |
| Tabelle 56: | Signifikanzwerte der Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom mammographischen Befund (log-rank Test)..... | 78 |
| Tabelle 57: | Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom mammographischen Befund (n=1656)..... | 78 |
| Tabelle 58: | Rezidivauftreten (n=1656) | 79 |
| Tabelle 59: | Kumulative Anzahl erkrankter Patientinnen an einem Lokalrezidiv | 80 |
| Tabelle 60: | Lokalrezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum..... | 82 |
| Tabelle 61: | Kumulative Anzahl erkrankter Patientinnen an einer Fernmetastasierung | 86 |
| Tabelle 62: | Fernmetastasenfreie Überlebensraten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum..... | 88 |
| Tabelle 63: | Multivariate Überlebensanalyse der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression)..... | 92 |
| Tabelle 64: | Multivariate Überlebensanalyse der Lokalrezidivfreien-Überlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression)..... | 93 |
| Tabelle 65: | Multivariate Überlebensanalyse der Fernmetastasenfreien-Überlebenswahrscheinlichkeit (Cox-Regression)..... | 94 |

10 Literaturverzeichnis

- (1) Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, Muir BB, Prescott RJ, Smith A. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353(9168):1903-1908.
- (2) Altmann U, Katz FR, Tafazzoli AG, Haeblerlin V, Dudeck J. GTDS--a tool for tumor registries to support shared patient care. *Proc AMIA Annu Fall Symp* 1996;512-516.
- (3) Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J, Sigfusson B. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297(6654):943-948.
- (4) Bahnsen J. [Significance of mammography for preventive screening of breast cancer]. *Gynakologe* 1987; 20(4):243-253.
- (5) Barratt AL, Les IM, Glasziou PP, Salkeld GP, Houssami N. Benefits, harms and costs of screening mammography in women 70 years and over: a systematic review. *Med J Aust* 2002; 176(6):266-271.
- (6) Bauerfeind I, Himsl I, Kühn T, Untch M, Hepp H. [Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: state of the art]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2004; 44(2):84-91.
- (7) Baum M. The changing face of breast cancer--past, present and future perspectives. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75 Suppl 1:S1-S5.
- (8) Bässler R. Pathologie der Brustdrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, editors. *Spezielle pathologische Anatomie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1978.
- (9) Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, Hafstrom LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Save-Soderbergh J. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80(11):2091-2099.
- (10) Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, Mouridsen HT. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):19-25.
- (11) Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11(3):359-377.

- (12) Bonneux L. Update on effects of screening mammography. *Lancet* 2002; 360(9329):337-338.
- (13) Bottcher HD. [Radiation therapy in breast carcinoma]. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113(21):1147-1161.
- (14) Buchberger W. State of the art in der Mammaradiologie. *Ärzte Woche, Fokus Radiologie 2000 - Mammographie 2000*.
- (15) Buchels HK, Fleischer J. [Surgical procedures in therapy of breast carcinoma with reference to the value of axillary endoscopy techniques]. *Zentralbl Chir* 1998; 123 Suppl 5:96-97.
- (16) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1):181-187.
- (17) Cheng KK. Update on effects of screening mammography. *Lancet* 2002; 360(9329):339-340.
- (18) Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(14):1125-1132.
- (19) Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254(24):3461-3463.
- (20) Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34:187-220.
- (21) Degenhardt F. *Manual der Mammasonographie*. Thieme Stuttgart 2000.
- (22) Deutsches Ärztenetz Quelle.Kassenärztliche Bundesvereinigung 02.12.2002. Einführung des Mammographie-Screenings ab Januar 2002. 2002.
- (23) Dimpfl T, Janni W, Rjosk D, Knobbe A, Genz T. Brusterhaltende Mammachirurgie 1963 - 1998: Erfolge und Komplikationen. 2000; 2.
- (24) Eiermann W, et al. Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms. *Manual Mammakarzinom* 2001;53-60.
- (25) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, . Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312(11):665-673.
- (26) Frischbier H-J, Lohbeck HU. Frühdiagnostik des Mammakarzinoms. Klinische, röntgenologische, thermographische und zytologische Untersuchungsmethoden und ihre Wertigkeit. *Thieme Stuttgart-New York* 1977.

- (27) Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(3):263-270.
- (28) Genz T, Schaller G. Das Rezidiv beim Mammakarzinom. *Krebsmedizin* 1990; 11:15-18.
- (29) Gerber B, Seitz E, Muller H, Krause A, Reimer T, Kundt G, Friese K. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(1):29-37.
- (30) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(21):1601-1608.
- (31) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(18):3817-3827.
- (32) Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355(9198):129-134.
- (33) Gøtzsche PC. Update on effects of screening mammography. *Lancet* 2002; 360(9329):338-339.
- (34) Gulbrandsen P. Update on effects of screening mammography. *Lancet* 2002; 360(9329):339-340.
- (35) Halsted WS. The results of radical operation for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 46:1-19.
- (36) Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E, Okunieff P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(14):907-911.
- (37) Jung H. [Mammography and radiation risk]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998; 169(4):336-343.
- (38) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481.
- (39) Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999; 282(22):2156-2163.

- (40) Kocher T, Zuber M, Harder F. [Endoscopic axilla dissection in invasive breast carcinoma. Initial experiences with a new technique]. *Zentralbl Chir* 1998; 123 Suppl 5:98-99.
- (41) Kubista E, Kucera H. [Preventive medicine in breast neoplasms]. *Gynakol Rundsch* 1980; 20(2):110-116.
- (42) Kühn T, Bembenek A, Buchels H, Decker T, Dunst J, Mullerleile U, Munz DL, Ostertag H, Sautter-Bihl ML, Schirrmeister H, Tulusan AH, Untch M, Winzer KJ, Wittekind C. [Sentinel node biopsy in breast cancer]. *Nuklearmedizin* 2004; 43(1):4-9.
- (43) Leivo T, Sintonen H, Tuominen R, Hakama M, Pukkala E, Heinonen OP. The cost-effectiveness of nationwide breast carcinoma screening in Finland, 1987-1992. *Cancer* 1999; 86(4):638-646.
- (44) Lindner H, von Rottkay P, Sommer H, Würschmidt F. *Strahlentherapie. Manual Mammakarzinom* 2001;68-73.
- (45) Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Chinchilli V, Engle L, Harvey HA, Brady C, Nalin CM, Dugan M, Carney W, Allard J. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(6):1467-1472.
- (46) Madjar H. *Kursbuch Mammasonographie. Ein Lehratlas nach den Richtlinien der Degum und der KBV.* Thieme Stuttgart 1999.
- (47) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):37-41.
- (48) Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18):1490-1499.
- (49) Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, . Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341(8851):973-978.
- (50) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9310):909-919.
- (51) Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Rutqvist LE. Update on effects of screening mammography - authors reply to letters to the editor. *Lancet* 2002; 360:339-340.
- (52) Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9290):1340-1342.

- (53) Olsen O, Gotzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001877.
- (54) Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35(1):1-39.
- (55) Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, Jackson VP, Sayre JW, Bassett LW. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999; 213(3):889-894.
- (56) Raza S, Baum JK. Solid breast lesions: evaluation with power Doppler US. *Radiology* 1997; 203(1):164-168.
- (57) Rosenquist CJ, Lindfors KK. Screening mammography beginning at age 40 years: a reappraisal of cost-effectiveness. *Cancer* 1998; 82(11):2235-2240.
- (58) Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Pusztai L, Bloom KJ. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8(4):307-325.
- (59) Rotter J. Günstigere Dauererfolge durch ein verbessertes Operationsverfahren der Mammacarcinome. *Berlin Klin Wochenschr* 1896; 33:69-72 und 99-101.
- (60) Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Rochard F, Le Chevalier T, Lacour J. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14(3):177-184.
- (61) Sattler D, et al. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. *Manual Mammakarzinom* 2001;74-82.
- (62) Scherer E, Seifert J. [Significance of mammography as a mass-screening technic in tumor detection. 1st results in 1080 examined women]. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1968; 109(6):766-770.
- (63) Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80(9):1803-1804.
- (64) Sobin LH. Frequently asked questions regarding the application of the TNM classification. TNM/Prognostic Factors Project (International Union Against Cancer [UICC]). *Cancer* 1999; 85(6):1405-1406.
- (65) Stauber M, Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme Stuttgart 2001;366-389.

- (66) Strasser E. Sind Vorsorgeuntersuchungen auf Brustkrebs sinnvoll? Wien Med Wochenschr 1979; 129(22):653-655.
- (67) Strobl B. 34 Jahre brusterhaltende Therapie beim Mammakarzinom: Erfolge und Komplikationen. Noch nicht veröffentlicht 2002.
- (68) Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer 1995; 75(10):2507-2517.
- (69) Tabar L, Smith RA, Duffy SW. Update on effects of screening mammography. Lancet 2002; 360(9329):337-340.
- (70) Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Dubsy P, Bachleitner T, Roka S, Fitzal F, Kandioler D, Sporn E, Friedl J, Mittlbock M, Jakesz R. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? Cancer 2003; 98(12):2547-2553.
- (71) UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4.Aufl., 2.Revision und TNM Suppl (1993) ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1992.
- (72) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med 1981; 305(1):6-11.
- (73) Veronesi U, Zurrada S. Breast cancer surgery: a century after Halsted. J Cancer Res Clin Oncol 1996; 122(2):74-77.
- (74) Von Smitten K. Surgical management of breast cancer in the future. Acta Oncol 2000; 39(3):437-439.
- (75) Wenderlein JM. [Breast screening from the 30th year of life. Reason for skepticism or optimism]. MMW Munch Med Wochenschr 1983; 125(31):697-699.
- (76) WHO. International histological classification of tumors No2: Histological typing of breast tumors. 2nd ed. Geneva 1981.
- (77) Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. Radiology 1999; 213(2):413-422.

11 Anhang

11.1 pTNM-Staging

(nach der "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC))

pT - Primärtumor

- pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT 0 kein Anhalt für Primärtumor
- pT is Carcinoma in situ
- pT 1 Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
 - pT 1a Tumor bis 0,5 cm
 - pT 1b Tumor 0,5-1 cm
 - pT 1c Tumor 1-2 cm
- pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
 - pT 4a mit Ausdehnung auf Brustwand
 - pT 4b mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
 - pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
 - pT 4d inflammatorisches Karzinom

pN – Regionäre Lymphknoten

- pN X regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN 0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN 1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
 - pN 1a nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
 - pN 1b Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
 - pN 1b i Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
 - pN 1b ii Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
 - pN 1b iii Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
 - pN 1b iv Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
- pN 2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
- pN 3 Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

pM – Fernmetastasierung

- pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM 0 keine Fernmetastasen
- pM 1 Fernmetastasen

11.2 Mamma-Datenerhebungsbogen

Mamma-Datenbank _ □ ×

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ × ▲

BASISDOKUMENTATION

| | | | |
|--------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Name | <input type="text"/> | Vorname | <input type="text"/> |
| Geburtsdatum | <input type="text"/> | Alter (in Jahren) | <input type="text"/> |
| Histo-Nr. | <input type="text"/> | 2. Histo-Nr. | <input type="text"/> |
| Journal-Nr. | <input type="text"/> | | |
| Tumorpaß-Nr. | <input type="text"/> | | |
| Erstdatum | <input type="text"/> | Seite | <input type="text"/> |

Seite 1/5

VERLAUF

| | |
|-------------------------|----------------------|
| letztes Datum | <input type="text"/> |
| Rezidiv | <input type="text"/> |
| Nachsorge ausgeschieden | <input type="text"/> |
| Ursache | <input type="text"/> |
| Bemerkung | <input type="text"/> |

Beobachtungszeit in Monaten

Datensatz: von 1

Formularansicht NF

Mamma-Datenbank _ □ ×

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ × ▲

ANAMNESE

| | | | | | |
|--------------------|----------------------|----------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Periodendauer | <input type="text"/> | Mammographie | <input type="text"/> | zusätzl. Mammediagnostik | <input type="text"/> |
| Familienanamnese | <input type="text"/> | Zytologie | <input type="text"/> | | |
| Klinische Diagnose | <input type="text"/> | Sonographie | <input type="text"/> | | |
| Lokalisation | <input type="text"/> | Operabilität | <input type="text"/> | | |
| Klinik | <input type="text"/> | Primärtherapie | <input type="text"/> | | |

OPERATION

| | | | |
|----------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Schnellschnitt | <input type="text"/> | OP-Art | <input type="text"/> |
| | | Kontralaterale PE | <input type="text"/> |

HISTOLOGIE

| | | | |
|------------------------------|----------------------|------|----------------------|
| Tumorgöße (in mm) | <input type="text"/> | TYP: | <input type="text"/> |
| Ca in situ als/um Primärtum. | <input type="text"/> | | |

BEGLEITREAKTION

| | | | |
|-----------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| Tumorfront | <input type="text"/> | Tumorverteilung | <input type="text"/> |
| Lymphangiosis | <input type="text"/> | Infiltration | <input type="text"/> |
| Blutgefäßeinbruch | <input type="text"/> | Absetzungsrand | <input type="text"/> |
| Lymphozytäre Reaktion | <input type="text"/> | Grading | <input type="text"/> |
| Tumornekrose | <input type="text"/> | Grading (Summe) | <input type="text"/> |

Seite 2/5

Datensatz: von 1

Formularansicht NF

Mamma-Datenbank Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

LYMPHKNOTEN Seite 3/5

Gesamtanzahl Gesamtmetastasen

| | Level I | Level II | Level III |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Anzahl | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Metastasen | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Zusatz | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

pTNM-Klassifikation pT pN pM

Fernmetastasen (Op-Zeit)

REZEPTOREN

| | | | |
|---------------|----------------------|---------------|----------------------|
| Östrogen | <input type="text"/> | Östrogen | <input type="text"/> |
| Progesteron | <input type="text"/> | Progesteron | <input type="text"/> |
| KI 67 | <input type="text"/> | KI 67 | <input type="text"/> |
| CERB | <input type="text"/> | CERB | <input type="text"/> |
| EGF | <input type="text"/> | EGF | <input type="text"/> |
| P-53 | <input type="text"/> | P-53 | <input type="text"/> |
| Stammhalter 1 | <input type="text"/> | Stammhalter 1 | <input type="text"/> |
| Stammhalter 2 | <input type="text"/> | Stammhalter 2 | <input type="text"/> |

KNOCHENMARKSPUNKTION

| Datum | ck-pos | Anzahl |
|-------------------------|----------------------|--------------------------------|
| 1. <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="0"/> |
| 2. <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="0"/> |
| 3. <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="0"/> |
| 4. <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="0"/> |
| 5. <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="0"/> |
| 6. <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="0"/> |

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

NACHBEHANDLUNG Seite 4/5

Nachbehandlung Chemotherapie

Strahlentherapie Hormontherapie

KOMPLIKATIONEN

post-op. Komplikationen Beginn

Armödem Ende

Dauer (in Monaten)

Strahlenfolgen

Extramammäre

REZIDIVERFASSUNG

| | | | | | |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Rezidiv | <input type="text"/> |
| Auftreten | <input type="text"/> |
| Rezidiv-Lokalisation | <input type="text"/> |
| Kombinationen | <input type="text"/> |
| Rezidiv-Therapie | <input type="text"/> |
| Rezidiv-Verlauf | <input type="text"/> |
| Remissionsdauer (Mon) | <input type="text"/> |

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

Bearbeitung Suchen Sortierung Datenauswahl Ausgabe Sonstiges Studie (Dr. Rjosk) Ende

NEUER SATZ

Seite 5/5

ADRESSE

Anrede

Titel

Nachname

Vorname

Straße

Postleitzahl Ort

Telefon

Anrede

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater PD Dr. med. Wolfgang Janni gebührt herzlicher Dank für die Überlassung des interessanten Themas, für die hilfreiche Unterstützung und nicht zuletzt für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur. Besonderen Dank für seine engagierte, sachkundige und geduldige Dissertationsbetreuung.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Barbara Strobl für die freundliche Hilfe bei der Einführung in die Patientenerfassung und Dateneingabe.

Schließlich möchte ich hier noch Frau Engels und Frau Županjac-Knežević für die freundliche Unterstützung im Strahlenarchiv meinen Dank aussprechen.

13 Lebenslauf

Persönliche Angaben:

- Name Gabriele Angelika Harms
- Geburtsdatum: 06.Oktober 1975
- Geburtsort: Tübingen
- Eltern: Dr. med. Wolfgang Harms
Dr. med. Irmgard Harms

Schulische Ausbildung:

- 1982-1986: Grundschule Sonthofen
- 1986-1995: Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium Sonthofen
- 1995: Allg. Hochschulreife Gymnasium Sonthofen

Weitere Ausbildung:

- 1995-1996: Soziales Jahr, Kreiskrankenhaus Lindau
- 1996-1997: Au-Pair in Vinterbro (Norwegen)

Universitäre Ausbildung:

- 1997-: Medizinstudium, Ludwig-Maximilians-Universität München
- 12`2003: 3.Teil der Ärztl. Prüfung (3.Staatsexamen)

Klinische Ausbildung:

- 3`1999: Famulatur Innere Medizin, Praxis für Allgemeinmedizin, Bad-Hindelang
- 8`1999: Famulatur Chirurgie, Sentalsjukehus i Ålesund (Norwegen)
- 3`2000: Famulatur Anästhesie/Intensivmedizin, Krankenhaus Oberstdorf
- 2`2001: Famulatur Orthopädie, Krankenhaus Bad-Mergentheim

- 10`2002 – 2`2003: 1.PJ-Tertial: Chirurgie, Dritter Orden München
- 2`2003 – 6`2003: 2.PJ-Tertial: Orthopädie/Unfallchirurgie, Tromsø (Norwegen)
- 6`2003 – 9`2003: 3.PJ-Tertial: Innere Medizin, München-Harlaching

- Ab 1.05.2004: Ärztin im Praktikum (ÄIP): Unfallchirurgie, Rosenheim

Weiterbildung:

- 1999-2001: Sportmedizin (LMU München)

Sprachkenntnisse:

Englisch, Französisch, Norwegisch