

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

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Prognose der älteren Patientin mit einem
nicht hormonsensiblen Mammakarzinom –
epidemiologische Grundlagen und klinische Bedeutung**

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

vorgelegt von
Friederike Kasch
aus
Rostock
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. C. Schindlbeck

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Harald Sittek

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Jückstock

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Hintergründe des Mammakarzinoms	3
2.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms	3
2.2. Lokalisation, Ausbreitung und Pathomorphologie des Mammakarzinoms	5
2.3. Brustkrebsfrüherkennung	10
2.4. Prognostische und prädiktiv bedeutsame Faktoren beim Mammakarzinom	12
3. Operative Therapie	14
3.1. Brusterhaltende Therapie	14
3.2. Mastektomie	16
3.3. Sentinel Lymphknoten Entfernung.....	18
4. Adjuvante Therapie	19
4.1. Lokale / Regionäre Therapie	19
4.1.1. Radiatio	19
4.2. Systemische Therapie	20
4.2.1. Chemotherapie	20
4.2.2. Endokrine Therapie	21
4.2.3. Trastuzumab (Herceptin).....	23
5. Krankengut und Methodik	24
5.1. Krankengut	24
5.1.1. Patientinnen und Einschlusskriterien.....	24
5.1.2. Nachbeobachtungszeitraum	24
5.2. Methodik.....	25
5.2.1. Diagnosestellung und –sicherung.....	25
5.2.2. Primärcharakteristika des Patientinnenkollektives	26
5.2.3. Operative Therapie	26
5.2.4. Adjuvante Therapie	28
5.2.4.1. Adjuvante Radiatio.....	28
5.2.5. Adjuvante Systemtherapie.....	29
5.2.5.1. Adjuvante Chemotherapie	30

5.2.5.2. Adjuvante endokrine Therapie	31
5.2.5.3. Monoklonale Antikörper	32
5.2.6. Tumornachsorge	32
5.3. Auswertung	33
5.3.1. Klinische Auswertung	33
5.3.1.1. Histologie	33
5.3.1.2. Grading	34
5.3.1.3. Tumorstadien	34
5.3.1.4. Einteilung der Rezidive	35
5.3.2. Statistische Auswertung	36
5.3.2.1. Erhebungsbögen zur Datenerfassung	36
5.3.2.2. Statistische Methoden	37
6. Ergebnisse	38
6.1. Patientencharakteristika	38
6.1.1. Altersverteilung	38
6.1.2. Menopausenstatus	39
6.1.3. Familiäre Vorbelastung	39
6.1.4. Tumorlokalisation	40
6.1.4.1. Brustseite	40
6.1.4.2. Quadranten	41
6.1.5. Operationsart	41
6.1.6. Histologie	43
6.1.6.1. Tumortyp	43
6.1.6.2. Tumorgröße	43
6.1.6.3. Grading	45
6.1.6.4. Lymphknotenstatus	46
6.1.6.5. Hormonrezeptor	48
6.1.7. Postoperative adjuvante Therapie	49
6.1.7.1. Strahlentherapie	50
6.1.7.2. Chemotherapie	50
6.1.7.3. Endokrine Therapie	51
6.1.8. Rezidiv (lokal, regionär, generalisiert)	52
6.1.9. Ausscheiden aus der Nachbeobachtungszeit	52

6.2. Univariate Analysen des Gesamtüberlebens.....	54
6.2.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	55
6.2.2. Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie	57
6.2.3. Gesamtüberlebens mit und ohne Chemotherapie in	
Abhängigkeit vom Alter	58
6.3. Univariate Analysen des rezidivfreien Überlebens	60
6.4. Nicht Mammakarzinom-bedingte Überlebensraten	61
6.4.1. Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit	61
6.4.2. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter	62
6.5. Mammakarzinom-bedingte Überlebensraten.....	63
6.5.1. Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit	63
6.5.2. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter	64
6.5.3. Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen	
Tumortyp.....	65
6.5.4. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße....	67
6.5.5. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading.....	68
6.5.6. Überlebensraten in Abhängigkeit vom	
Lymphknotenstatus.....	69
6.5.7. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Entwicklung von	
Rezidiven	70
6.5.8. Überlebensraten in Abhängigkeit von der	
Strahlentherapie.....	72
6.5.9. Überlebensraten in Abhängigkeit von der endokrinen	
Therapie.....	73
6.5.10. Überlebensraten in Abhängigkeit von der	
Chemotherapie	74
6.6. Korrelation der Chemotherapie zur Prognose	75
6.6.1. Patientencharakteristika in Korrelation zur	
Chemotherapie	75
6.6.2. Korrelation der Chemotherapie zum Nodalstatus, Alter,	
Grading und Auftreten von Rezidiven	77
6.7. Multivariate Analyse.....	79
6.7.1. Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens.....	79

7. Diskussion	82
7.1. Hintergrund.....	82
7.2. Prognosefaktoren – Vergleich mit aktuellen Studien	83
7.2.1. Alter	83
7.2.2. TumorgroÙe.....	85
7.2.3. Auftreten von Rezidiven	85
7.3. Korrelation der Chemotherapie mit tumorabhängigem	
Überleben – Vergleich mit anderen Studien	85
7.4. Fazit.....	90
8. Vorteile und Nachteile dieser Arbeit	93
9. Ausblick	94
10. Zusammenfassung	95
11. Abbildungsverzeichnis	97
12. Tabellenverzeichnis	99
13. Anhang	100
13.1. p-TNM Staging.....	100
13.2. Mamma – Datenerhebungsbögen	103
14. Literaturverzeichnis	106
15. Danksagung	117

Abkürzungsverzeichnis

BET	brusterhaltende Therapie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CIS	Carcinoma in situ
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
d.h.	das heißt
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
Gy	Gray
HR Status	Hormonrezeptorstatus
HRT	Hormonersatztherapie
i.v.	intravenös
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
MRT	Magnet Resonanz Therapie
n	Anzahl
NC	Novantron, Cyclophosphamid
p-Wert	Signifikanz
SPSS	statistical Package for the Social Sciences
UICC	union internationale contre le cancer
v.a.	vor allem
VPNI	Van-Nuys-Prognostic-Index
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung und Fragestellung

Eine Frau, die mit der Verdachtsdiagnose eines Mammakarzinoms konfrontiert wird, erfährt nicht nur aufgrund der Lebensbedrohung durch die Erkrankung, sondern auch im Hinblick auf die drohende Zerstörung ihres Körperbildes ein schweres psychisches Trauma.

Die Therapie und die Diagnostik des Mammakarzinoms haben sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. Einem Arzt stehen heutzutage eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung. Aus diesem Grund müssen auf der einen Seite die Abwägung einer Prognose optimierten Therapie und andererseits die Folgen der Therapie sowie die Lebensqualität der Patientinnen berücksichtigt werden. Nur dann kann eine patientengerechte und individuelle Behandlung ermöglicht werden.

Der Verlauf der Erkrankung– sei sie lokal, regional oder fernmetastasiert – unterscheidet sich bei älteren Frauen nur marginal von demjenigen jüngerer Patientinnen. Allerdings müssen bei Patientinnen über 65 Jahre wie in unserer Untersuchungsgruppe bezüglich der Therapiewahl Begleiterkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie und Herzerkrankungen) beachtet werden.

Natürlich ist dies auch bei jüngeren Patientinnen von Bedeutung, jedoch treten hier weniger Begleiterkrankungen auf. Ebenso berücksichtigen muss man die sogenannten Prognosefaktoren und prädiktiven Faktoren (Rezeptorstatus, Menopausenstatus etc.), die wichtig für eine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf und somit auch entscheidend für die Wahl der adjuvanten Therapie sind.

Zwei der wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom sind der Nodalstatus und das Grading. Das Vorkommen axillärer Lymphknotenmetastasen und ein mäßig bis schlecht differenzierter Tumor (G2-3) weisen nicht nur auf einen späten Diagnosezeitpunkt hin, sondern gelten auch als Merkmal für einen sehr aggressiv wachsenden Tumor. (1-3)

Die Indikation der postoperativen Chemotherapie spielt in dieser Arbeit eine sehr wichtige Rolle. Die Durchführung einer Polychemotherapie kann eine Prognoseverbesserung bewirken, es können dadurch aber nicht bei allen Patientinnen rezidivbedingte Todesfälle verhindert werden.

Manchmal erhalten Frauen auch eine Therapie, obwohl sie wahrscheinlich ohne Systembehandlung rezidivfrei bleiben würden. Die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie kann deshalb nur anhand von statistischen Aussagen und nicht aufgrund der individuellen Wirksamkeit getroffen werden.

Die webbasierte Anwendung „Adjuvant online“ stellt für die Therapieentscheidung eine praktische Hilfe dar, da aus einem Patientenpool Kalkulationen des zu erzielenden Therapievorteils erstellt werden.

FRAGESTELLUNG:

Ziel dieser Doktorarbeit war es, an einem Kollektiv von 131 Patientinnen der Universität Berlin-Charlottenburg sowie der Frauenklinik Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München den Einfluss der Chemotherapie bei älteren Frauen (>65 Jahre) mit einem nicht hormonsensiblen Mammakarzinom auf den Krankheitsverlauf sowie auf die Überlebensprognose (tumorabhängig und tumorunabhängig) zu untersuchen.

Weiterhin sollte überprüft werden, ob eine Chemotherapie bei älteren Patientinnen (>65 Jahre) mit einem nicht hormonsensiblen Mammakarzinom indiziert ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher folgende Frage untersucht:

Wie beeinflusst die Chemotherapie den Krankheitsverlauf und die Prognose der Patientinnen unseres Kollektivs?

2. Hintergründe des Mammakarzinoms

2.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist eine vom Brustdrüsengewebe ausgehende maligne Entartung. Es ist eine häufige und damit auch sehr bedeutsame Erkrankung. Mit rund 1,2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr und ca. 410.000 Sterbefällen weltweit ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung sowie Krebstodesursache der Frau.

In Deutschland wird jährlich bei ca. 55.000 Frauen Brustkrebs neu diagnostiziert, die Anzahl der Sterbefälle liegt bei rund 18.000. Somit erkrankt ca. jede zehnte deutsche Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Bei Männern tritt diese bösartige Erkrankung relativ selten auf (Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 1:100). (4-7)

Weltweit gibt es erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Kontinenten. Vor allem Industrienationen sind von einer hohen Inzidenz der Erkrankung betroffen. (4) Besonders häufig tritt das Mammakarzinom innerhalb der weißen Bevölkerung der USA, in England, Skandinavien und Deutschland auf, seltener dagegen in Japan, den romanischen Ländern und Südamerika. Wovon diese epidemiologischen Unterschiede abhängen ist unbekannt, es wird jedoch darüber diskutiert, ob es an genetischen Faktoren, Ernährung und Fertilität liegen könnte. (8)

Die Ursache des Mammakarzinoms ist wie bei den meisten malignen Entartungen nicht bekannt. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Aufgrund vieler Beobachtungen wissen wir lediglich, dass es einige Risikofaktoren gibt.

Zu diesen zählen bereits diagnostizierte Krebserkrankungen der anderen Brust, Brustkrebserkrankungen in der Familie oder verschiedene Brustentzündungen (Mastitis). Frauen, die bei der Geburt ihres ersten Kindes älter als 35 Jahre waren oder kinderlos geblieben sind, erkranken häufiger an Brustkrebs. Ebenso wird Brustkrebs öfter bei Frauen, deren

Menarche vor dem 12. Lebensjahr einsetzte oder die erst nach dem 50. Lebensjahr in die Menopause kamen, festgestellt.

Das Alter wird dabei als einer der Hauptrisikofaktoren eingestuft. Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken wächst prinzipiell mit zunehmendem Lebensalter. (9) Allerdings hat durch die in den letzten Jahren frühere Detektion kleinerer Tumore auch der Anteil jüngerer Frauen zugenommen. (10;11)

Je früher ein Mammakarzinom diagnostiziert wird, desto besser sind die Überlebenschancen. Die Prognose für an Brustkrebs erkrankte Frauen ist im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 73% relativ günstig. (12) Dennoch gelten Mammakarzinom Patientinnen nie als geheilt, da auch noch nach 10-20 Jahren Metastasen auftreten können. Somit ist Brustkrebs eine chronische Erkrankung. (13)

Ob das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken tatsächlich zugenommen hat, ist nicht gesichert. Dass es heute mehr Patientinnen mit Brustkrebs gibt, lässt sich durch die verbesserte Diagnostik, die erfolgreichen Therapien und das insgesamt höher erreichbare Lebensalter erklären. (9) Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass intensive und standardisierte Früherkennungsprogramme von Nutzen sind. (5)

Durch die Früherkennung und die Kombination aus lokoregionären und systemischen Therapiemaßnahmen haben sich die Überlebenschancen der Patientinnen signifikant verbessert. Trotz steigender Brustkrebsinzidenz ist ein Rückgang bei der Mortalität zu beobachten. (13)

2.2. Lokalisation, Ausbreitung und Pathomorphologie des Mammakarzinoms

Die Brust wird schematisch in vier Quadranten geteilt, um den Ort einer krankhaften Veränderung innerhalb der Brustdrüse exakt angeben zu können.

Das Mammakarzinom kann in allen vier Quadranten und im Zentrum diagnostiziert werden, jedoch ist die Auftretshäufigkeit prozentual unterschiedlich verteilt. Da sich der Hauptteil des Drüsengewebes, aus dem in der Regel ein Mammakarzinom entsteht, im oberen/äußeren Quadranten befindet, tritt ein Tumor dort auch am häufigsten auf (48,1%). Am seltensten wird eine Brustkrebs-Diagnose im Bereich des unteren/inneren Quadranten gestellt (5,4%). (9;14)

Dies ist in der folgenden Abbildung zu erkennen:

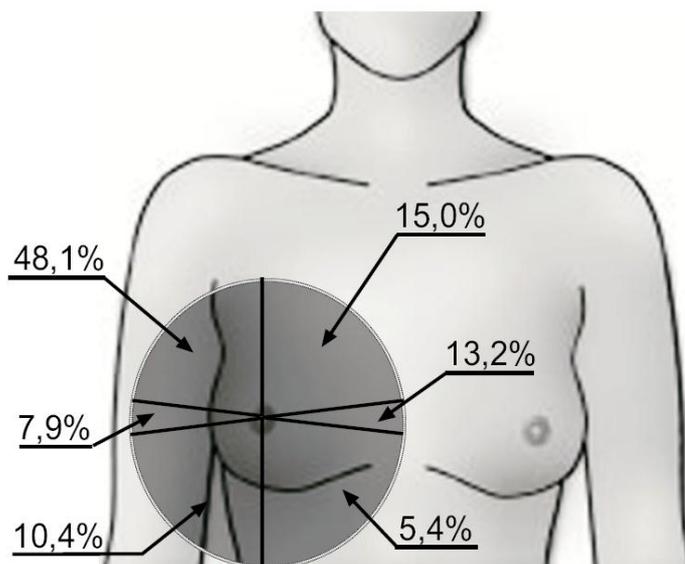


Abbildung 1: Häufigkeit der Karzinomentwicklung in den einzelnen Brustabschnitten

In vielen Fällen entsteht ein Mammakarzinom auch multizentrisch, das heißt mehrere Tumorherde treten in verschiedenen Quadranten auf.

Oftmals ist zum Zeitpunkt der Erstbehandlung von Brustkrebs eine noch nicht nachweisbare Metastasierung über den lokoregionären Bereich hinaus feststellbar. (14;15)

Die lymphogene Metastasierung erfolgt vor allem in die axillären Lymphknoten (etwa 50% der invasiven Karzinome), aber auch in die retrosternalen und supraclavikulären Lymphknoten. Dies ist in der folgenden Abbildung ersichtlich: (16)

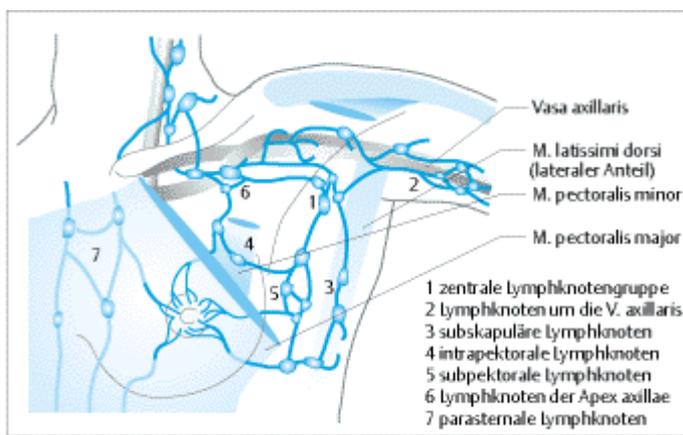


Abbildung 2: Metastasierungsweg in axilläre, supraclavikuläre und retrosternale Lymphknoten

Von sehr wichtiger prognostischer Relevanz ist die hämatogene Metastasierung, welche sich vor allem in das Skelettsystem (v.a. Wirbelsäule, Becken, Rippen), aber auch in Lunge, Leber und Gehirn ausbreitet. (14)

PATHOMORPHOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS

Eine genaue Begutachtung des Tumorgewebes dient als wichtigste Entscheidungsgrundlage für die operative, strahlentherapeutische und systemische Therapie. Dabei werden unter anderem die Tumorgöße, der histologische Typ und das Grading berücksichtigt.

Als Carcinoma in situ (CIS) wird ein Frühstadium eines epithelialen Tumors ohne invasives Wachstum bezeichnet. Der Tumor wächst ausschließlich intraepithelial, kann sich jedoch zu einem lokal invasiven

Tumor entwickeln. Nach unvollständiger Exzision kann ein CIS als invasives Karzinom wieder auftreten und dann metastasieren.

Die in-situ-Karzinome teilen sich in zwei Subklassen auf:

- das duktales Carcinoma in situ (DCIS)
- das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS)

Beide Untergruppen stellen sowohl morphologisch als auch diagnostisch zwei voneinander getrennt zu betrachtende Klassen dar. Man kann das LCIS bezüglich seines biologischen Verhaltens und des therapeutischen Vorgehens nicht mit dem DCIS vergleichen. (17)

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Der Patientin gegenüber sollte betont werden, dass es sich beim sehr häufigen DCIS (95% aller nicht invasiven Karzinome) um kein metastasierendes Karzinom, sondern um eine Präkanzerose handelt, die dennoch therapiert werden muss. (13)

Das duktales Carcinoma in situ wurde von der WHO als neoplastische intraduktales Läsion bezeichnet und anhand der folgenden Eigenschaften charakterisiert:

- erhöhte epitheliale Proliferation
- subtile bis starke zelluläre Atypien
- inhärente aber nicht unbedingt obligate Tendenz der Progression zu einem invasiven Karzinom

Der Tumor sitzt innerhalb der Brustdrüsengänge, die mit einem atypischen Epithel teilweise oder vollständig ausgefüllt sind. Er zeigt meist ein unizentrisches, häufig multifokales, diskontinuierliches Wachstum, ohne dass die Basalmembran durchbrochen wird. (17)

Wenn mehrere Herde auftreten, größere Regionen betroffen sind oder eine ausgeprägte periduktale Fibrose bzw. Elastose vorliegt, kann eine Stromainvasion nicht sicher ausgeschlossen werden.

Der Großteil der DCIS ist nicht palpabel, weswegen die Größenbestimmung nur nach vollständiger Exzision des verdächtigen Gewebeareals und ausführlich orientierter histopathologischer Aufarbeitung vorgenommen werden kann.

70-95% der intraduktalen Karzinome weisen mammographisch detektierbare Kalzifikationen auf. Durch den breiten Einsatz der Mammographie ist der Anteil vom DCIS an den neu diagnostizierten Karzinomen in den letzten Jahren auf 10-20% gestiegen. (18)

Das DCIS sollte vollständig exzidiert werden, da ein 30- bis 50-prozentiges Risiko besteht, dass sich innerhalb von zehn Jahren im selben Quadranten ein invasives Karzinom entwickeln könnte. (17) Der Abstand des DCIS zum Resektionsrand muss für eine adäquate Therapie exakt bestimmt werden.

Als Hilfestellung für die therapeutische Entscheidung wurde in diesem Zusammenhang von Silberstein und Mitarbeitern der Van-Nuys-Prognostic-Index (VPNI) entwickelt. Beim VPNI werden Größe, Resektionsrand-Status und pathologische Klassifikation zusammengefasst. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der Scorewerte für die einzelnen Parameter.

Bei Patientinnen mit einem VPNI von 3-4 ist eine operative brusterhaltende Therapie ohne Nachbestrahlung vertretbar, bei einem VPNI von 5-7 kann durch Nachbestrahlung eine Verminderung der Rezidivrate erzielt werden. Bei einem VPNI von 8-9 sollte eine Mastektomie durchgeführt werden, da unabhängig von der Nachbestrahlung hohe Rezidivraten auftreten. (18) Die 10-Jahresüberlebensrate beim duktalem Carcinoma in situ beträgt 98%.

Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Das LCIS wird meist zufällig diagnostiziert, da es sich um eine nicht palpable Läsion handelt, die nur selten zu Kalzifikationen führt. Oftmals wird das LCIS bei einer histologischen Untersuchung des Brustdrüsengewebes, das zur Abklärung eines suspekten bzw. unklaren Mammabefundes entnommen wurde, festgestellt. (17;18)

Obwohl ein LCIS nicht als direkter Vorläufer eines invasiven Karzinoms eingestuft wird, besteht ein gewisses Risiko (1%), dass sich daraus ein bösartig wachsendes Karzinom entwickelt. Im Vergleich zum DCIS ist die Prognose jedoch günstiger.

Beim selteneren LCIS sind die intralobulären Duktuli betroffen, die durch locker aggregierte Zellen ausgefüllt und erweitert sind, ohne dass eine Stromainvasion nachweisbar ist. Häufig tritt es multizentrisch und in 30% der Fälle in beiden Brüsten gleichzeitig auf. (8)

Im Gegensatz zum DCIS ist der Abstand zum Resektionsrand beim LCIS von untergeordneter Bedeutung. Eine Nachresektion wird nur bei bestimmten histopathologischen Unterformen, die bis an den Resektionsrand reichen (z.B. bei pleomorphen, siegelringzellartigen und nekrotischen Formen) durchgeführt. Da das LCIS nur eine geringe Strahlensensibilität aufweist, ist eine Radiatio nicht sinnvoll.

Bei Tumoren mit Grad 2-3 kann eine Tamoxifen-Therapie das Risiko für das Auftreten eines invasiven Karzinoms um 50% reduzieren und es ist keine Mastektomie notwendig. Allen Patientinnen mit der Diagnose eines LCIS sollte eine intensivierete Nachbeobachtung mit regelmäßiger Mammographie empfohlen werden. (17;18)

2.3. Brustkrebsfrüherkennung

Es ist ein Irrtum zu glauben, dass Vorsorgeuntersuchungen das Brustkrebsrisiko verringern. Sie dienen vielmehr der Früherkennung, damit die Krankheit in einem Stadium, in dem sie noch geheilt werden kann erkannt wird. (19)

Das Prinzip der Brustkrebsfrüherkennung befasst sich mit der Entdeckung von niedrigeren Tumorstadien. Ziel des Screenings ist es, eine mögliche Erkrankung in einem frühen und daher noch kurablen Stadium bei asymptomatischen Patienten festzustellen. Es wird nach Auffälligkeiten und nicht nach der definitiven Diagnose gesucht. (20)

Ein gutes Früherkennungsprogramm schafft die Möglichkeiten, die Mortalität bei Brustkrebs-Patientinnen zu senken und eine Heilung durch weniger belastende Therapien zu erreichen. Im Vordergrund steht somit auch die Lebensqualität für die Erkrankten, die durch entsprechende Behandlungen erhalten bzw. wiedererlangt werden kann.

Zu einer umfassenden Brustkrebsfrüherkennung gehört eine qualitätsgesicherte Diagnosekette bestehend aus Anamnese, Risikoberatung, Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust, ärztliche Tastuntersuchung und Mammographie. Im Einzelfall können noch einige Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden, wie z.B. apparative Untersuchungen (Sonographie und Kernspintomographie), interventionelle Gewebegewinnung sowie histopathologische Befundung. (21)

Seit den Siebziger Jahren zählt die Selbstuntersuchung zu einer der wichtigsten Maßnahmen in Kombination mit der ärztlichen Vorsorge. Regelmäßiges und sachgerechtes Selbstabtasten der eigenen Brust hilft bei der Entdeckung von Karzinomen und stärkt das Bewusstsein der Frauen für die Notwendigkeit einer Krebsfrüherkennung. (20) Allerdings sollten die Frauen darüber informiert werden, dass die Effektivität der alleinigen Selbstuntersuchung als ausreichende Vorsorge nicht belegt ist.

Das Abtasten der Brust sollte bereits im jungen Alter begonnen werden, um eine Gewöhnung und Regelmäßigkeit zu erreichen. Sie sollte jeden Monat zum gleichen Zeitpunkt, möglichst am 4.-6. Zyklustag, durchgeführt werden. Die Untersuchung muss von Seiten des Arztes genau erklärt und demonstriert werden, damit die Frauen Veränderungen im Brustgewebe sofort bemerken. (16)

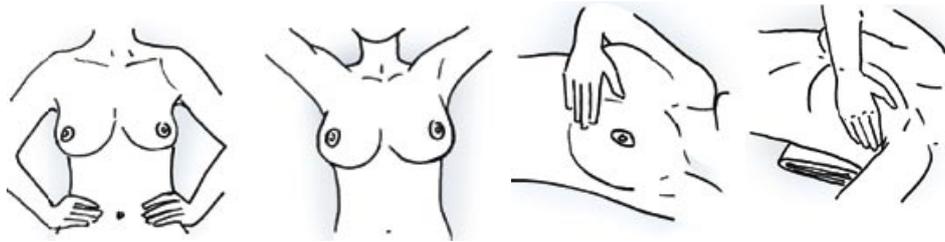


Abbildung 3: Selbstständige Tastuntersuchung der Frau

Abhängig vom Tumorstadium und vom Lebensalter kann man durch die Kombination von Mammographie und ärztlicher Palpation eine Sensitivität von 95% erreichen. Ab dem 30. Lebensjahr sollte die Untersuchung jährlich durchgeführt werden. Sie umfasst die Inspektion, Palpation, Sekretprovokation, Untersuchung der Lymphabflussgebiete und standardisierte Dokumentation. (16)

Die Mammographie gilt als eine der anerkanntesten und sichersten Methoden für die Brustkrebs-Früherkennung. (9) Die Effektivität eines Mammographie-Screenings ist durch zahlreiche Studien belegt.

Es wird daher seit langem ausführlich darüber diskutiert, ob die routinemäßige Tastuntersuchung durch eine regelmäßige Mammographie ergänzt werden sollte. Frauen mit erhöhten Risikofaktoren wird angeraten, ab dem 40. Lebensjahr mindestens einmal pro Jahr eine routinemäßige Mammographie durchführen zu lassen. (4)

2.4. Prognostische und prädiktiv bedeutsame Faktoren beim Mammakarzinom

Vor Beginn der Primärtherapie werden bestimmte Charakteristika der Krebserkrankung (prognostische und prädiktive Faktoren) betrachtet, um genau abschätzen zu können, ob die geplante Therapie anspricht.

Auf der einen Seite beschreiben prädiktive Faktoren Merkmale der Tumorerkrankung, die auf eine geeignete therapeutische Maßnahme hinweisen und somit dabei helfen, die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolges vorherzusagen.

Auf der anderen Seite geben Prognosefaktoren Auskunft über den prospektiven Krankheitsverlauf, wodurch das individuelle Rezidiv- und Sterberisiko einer Patientin eingeschätzt werden kann.

Ziel der Behandlung von Mammakarzinom-Patientinnen ist es stets, für jede betroffene Frau ein individuelles Therapiekonzept, das für sie die größtmögliche Aussicht auf eine erfolgreiche Heilung beinhaltet, zu erstellen.

Die Prognose wird anhand exakt bestimmbarer morphologischer und klinischer Kriterien abgeschätzt. Einzelne Prognosefaktoren können sich auch untereinander beeinflussen, indem sie sich gegenseitig verstärken oder relativieren.

Zu den Prognosefaktoren mit einer gesicherten klinischen Relevanz gehören die Tumorgröße, das Grading, der Nodalstatus, der histologische Tumortyp, das Alter der Patientin und der Hormonrezeptorstatus.

Seit 2005 (Konsensuskonferenz in St. Gallen) zählt man auch den HER-2-neu-Status und die Gefäßinvasion hinzu. Der wichtigste Faktor im Hinblick auf das Überleben und die Rezidiventwicklung ist der Nodalstatus der Patientin. (22-24)

ETABLIERTE RISIKOFAKTOREN UND DAS RELATIVE RISIKO FÜR BRUSTKREBS: (20;25;26)

RISIKOFAKTOREN	RELATIVES RISIKO
Familiäre Belastung (Verwandschaft ersten Grades)	1,4 - 13,6
Alter (≥ 50 Jahre vs. < 50 Jahre)	6,5
Gutartige Brusterkrankung: atypische Hyperplasie	4,0 - 4,4
Alter bei erster Lebendgeburt (> 30 Jahre vs. < 20 Jahre)	1,3 – 2,2
Alter bei Menopause (≥ 55 Jahre vs. < 55 Jahre)	1,5 – 2,0
Familiäre Belastung (Verwandschaft zweiten Grades)	1,5 – 1,8
Gutartige Brusterkrankung: Biopsie	1,5 – 1,8
Alter bei Menarche (< 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)	1,2 – 1,5
Hormonersatztherapie (HRT)	1,0 – 1,5

Tabelle 1: Etablierte Risikofaktoren und relatives Risiko für Brustkrebs

3. Operative Therapie

In den Jahren hat sich in der Brustkrebschirurgie viel verändert. Dennoch gibt es keine Therapie, die pauschal bei allen Brustkrebsarten zu empfehlen ist. Das Ausmaß des operativen Eingriffs wird vom diagnostischen und histopathologischen Befund sowie vom Wunsch der Patientin bestimmt. (38, 35)

Es bieten sich prinzipiell zwei Vorgehensweisen an:

- Die brusterhaltende Therapie (BET)
- Die (modifiziert) radikale Mastektomie

3.1. Brusterhaltende Therapie

Nach Möglichkeit versucht man die Brust bei der Operation zu erhalten. Durch die vermehrte Anwendung von Mammographie und Sonographie werden auch kleinere und damit prognostisch günstigere Tumorstadien entdeckt. Dadurch kann mit steigender Tendenz bei derzeit 60–70% aller Mammakarzinom Patientinnen eine brusterhaltende Operation durchgeführt werden. (20;26)

Im Normalfall wird im Vorfeld eine histologische Diagnosesicherung durch eine Stanzbiopsie durchgeführt. Die Notwendigkeit bzw. die Vorteile der präoperativen Diagnosesicherung zeigen folgende Punkte: (26)

- Sentinelnodebiopsie bei Tumoren < 3,0 – 5,0 cm
- Präoperative Chemotherapie bei großen Tumoren
- Verkürzung der Operationszeit durch Vermeidung von Wartezeiten (z.B. Schnellschnitt)
- Bessere Planbarkeit der Operation z.B. durch adäquate Schnittführung und entsprechende Größe der Resektion
- Individuelle präoperative Patientenaufklärungen

Ziel der Behandlung sollte sein, die Brust der Patientin mit normaler Konsistenz und möglichst intaktem Erscheinungsbild zu erhalten. Jedoch dürfen die lokale Tumorkontrolle und die Chance auf Heilung nicht gefährdet werden. Die komplette Entfernung des Karzinoms mit einem tumorfreien Resektionsrand und einem mikroskopisch gemessenen Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sind bei der BET äußerst wichtig.

Diese aufwändige Therapie ist nur zu empfehlen, wenn bessere bzw. gleichwertige Resultate als nach einer Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion erzielt werden können. Es sollte eine Rezidivrate unter 10% in 10 Jahren erreicht werden. (5;20) Durch diese schonende Methode erhöht sich allerdings auch die Wahrscheinlichkeit, dass Lokalrezidive auftreten. Dieses Risiko kann durch die nachfolgende Radiatio reduziert werden. (27)

Wenn 20–30% des Drüsengewebes entfernt werden müssen, ist mit einem eingeschränkten ästhetischen Ergebnis zu rechnen, was aber durch den Einsatz von plastischer Chirurgie vermieden werden kann. Langzeitergebnisse bestätigen positive Ergebnisse der BET. (29-32)

Indikationen für eine BET sind neben der Gewährleistung, dass ein tumorfreier Resektionsrand erreicht werden kann, die günstige Lage des Tumores (ohne Infiltration von Haut und Muskel) und eine angemessene Relation zwischen Brustvolumen und Tumorgröße.

Tumorentfernung im Rahmen der BET:

In der Regel erzielt man durch eine bogenförmige Schnittführung die ästhetisch günstigsten Ergebnisse. Vermieden werden sollten Schnitte im Dekolletée-Bereich. Bei Lokalisation des Tumors im oberen äußeren Quadranten sind die Hautschnitte für Tumorexzision und axilläre Lymphonodektomie am besten getrennt durchzuführen.

Für die segmentförmige Tumorresektion ist stets eine schrittweise und ausreichende subkutane Mobilisation erforderlich. Das gesamte Drüsen- gewebe des Segments von der Subkutis bis auf die Pektoralisfaszie wird dabei reseziert. Im Hinblick auf die Bestrahlungsplanung ist bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie die Einlage eines Metall-Clips auf den Boden des Tumorbettes hilfreich.

Die vollständige Entfernung des Tumors muss durch ein entsprechendes bildgebendes Verfahren kontrolliert werden. Unabhängig davon sollten sechs bis zwölf Monate nach der Operation eine Mammographie, Sonographie und evtl. eine MRT-Kontrolle durchgeführt werden.

3.2. Mastektomie

Für viele Frauen bedeutet die Entfernung der gesamten Brust eine Verunstaltung des weiblichen Körpers, was zu einer schweren psychischen Belastung führen kann. Durch die Wiederherstellung der Brust und damit auch des äußeren Erscheinungsbildes können Selbstwertgefühl und Lebensqualität dieser Frauen gesteigert werden. Patientinnen sollten vor der Operation von dem behandelnden Arzt über die Rekonstruktionsmöglichkeiten aufgeklärt werden.

Die modifizierte Mastektomie muss heutzutage nur noch durchgeführt werden, wenn das Größenverhältnis von Brustvolumen und Tumor nicht stimmt und der Tumor selbst nach mehrmaliger Nachresektion nicht komplett zu entfernen ist. Dies ist zum Beispiel bei einer Infiltration in Haut oder Brustwand, einer vorliegenden Multifokalität bzw. Multizentrität oder einem Tumorrezidiv in einer voroperierten Brust der Fall. Der Patientin kann jedoch in diesen Fällen ein simultaner oder sekundärer Wiederaufbau der Brust angeboten werden.

Eine radikale Mastektomie ist dann unvermeidbar, wenn der Tumor bereits in die Pectoralismuskulatur infiltriert hat, selbst wenn noch keine Fernmetastasierung vorliegt. Durch plastisch-rekonstruktive Verfahren

kann aber auch dabei ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis für die Frau erzielt werden. (20;26;28)

Es gibt bei der Mastektomie unterschiedliche Techniken, die vor allem von der Größe und dem Zustand des Gewebes abhängig sind. Sie wird insbesondere bei großen Brüsten häufig in zwei Operationen durchgeführt. Oberstes Ziel einer Mastektomie ist eine vollständige Entfernung der Brustdrüse mit Brustwarze und Warzenhof unter Bildung von ausreichend großen Hautlappen, um gute Voraussetzungen für einen spannungsfreien Wundverschluss zu schaffen.

Unter der einfachen Mastektomie versteht man die Entfernung der Brust mit der Mamille, dem Fettgewebe und der Faszie des Brustmuskels. Dies kommt nur in Frage wenn das histologische Staging der Axilla keine therapeutischen Konsequenzen hat und klinisch kein Verdacht auf Tumorbefall der axillären Lymphknoten besteht.

Die modifiziert radikale Mastektomie ist in ca. 30% der Fälle die Therapie der ersten Wahl. Bei dieser Methode werden zusätzlich zur Mastektomie die axillären Lymphknoten bis zum medialen Rand des M. pectoralis minor reseziert, die Musculi pectorali werden jedoch geschont.

Bei der radikalen Mastektomie nach Rotter Halsted, die heute aber nur noch sehr selten angewandt wird, werden neben dem Brustdrüsenkörper mit Haut und Unterhautfettgewebe auch die darunter liegende Pektoralismuskulatur, die ipsilateralen axillären und evtl. auch parasternalen Lymphknoten enbloc, d.h. über einen großen Schnitt, entfernt. (20;26;33)

Die damalige radikale Vorgehensweise gründete primär darauf, dass man von einem lokalen Geschehen mit einer kontinuierlichen Ausbreitung der Tumorzellen über Lymphbahnen ausging. (34) Heute wird dagegen vermutet, dass es sehr schnell zu einer disseminierten Ausbreitung über Lymphbahnen und Blutwege kommt und damit die Radikalität einer lokalen Therapie geringen Einfluss auf die Generalisation und damit auch auf die Langzeitprognose hat. (35;36)

3.3. Sentinel Lymphknoten Entfernung

Bis vor wenigen Jahren war die konventionelle axilläre Lymphknoten Dissektion selbstverständlich. Sie galt als unabdingbarer Staging-parameter und war daher unerlässlich für die Therapieplanung. Jedoch waren die postoperativen Komplikationen im Schulter-Arm-Bereich (Lymphödem) und die damit verbundenen psychischen Folgen erheblich. Die Angst vor einer Schädigung des Armes war für manche Frauen belastender als die Furcht vor einem erneuten Auftreten des Tumors. (1;11;21;25;26;28;37-39)

Die gezielte Entnahme des Sentinel Lymphknotens und die anschließende histopathologische Aufarbeitung sind diagnostische Verfahren, durch die genaue Aussagen über den Lymphknotenstatus des tumorabhängigen Lymphabflusses gemacht werden können. Dadurch ist eine zuverlässige Vorhersage hinsichtlich des Lymphknotenbefalls ohne weitere Entnahme und Untersuchung von Lymphknoten möglich.

Die Untersuchung des Sentinel wird damit zunehmend bedeutender, da bei frühzeitig erfassten Tumoren in der Mehrzahl der Fälle die Indikationsvoraussetzungen für eine Wächterlymphknotenexzision erfüllt sind und gerade diese Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die Folgeschäden durch eine systematische axilläre Dissektion unnötigerweise erleiden müssen. (40)

Hier gibt es einen oder mehrere Lymphknoten (Wächterlymphknoten), die die Lymphe des Primärtumors mit freigesetzten Tumorzellen als erste aufnehmen und filtrieren. Wenn der Sentinel Lymphknoten frei von Tumorzellen ist, ist dies ein Hinweis darauf, dass die nachgeschalteten Lymphknoten ebenfalls tumorfrei sind. Ist der Sentinel Lymphknoten dagegen metastatisch befallen, können die nachgeschalteten Lymphknoten auch metastasiert sein.

4. Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie ist eine ergänzende Therapie, die nach vollständiger operativer Entfernung aller erkennbarer Tumorteile durchgeführt wird, um mögliche, bisher aber noch nicht nachweisbare, Mikrometastasen sowie makroskopisch nicht erkennbare Tumorreste zu bekämpfen und damit langfristig die Heilungschancen zu verbessern.

Im Rahmen der adjuvanten Therapie kommen eine Strahlentherapie (Radiatio), Chemotherapie oder endokrine Therapie sowie eine Her-2-spezifische Therapie und ggf. Bisphosphonate zur Anwendung.

4.1. Lokale / Regionäre Therapie

4.1.1. Radiatio

Die Radiatio mit ihren Auswirkungen wird von vielen Patientinnen im Vergleich zur Chemotherapie als weniger belastend angesehen. Sie gehört zu den lokal wirksamsten adjuvanten Behandlungsformen, wird nach brusterhaltender Tumorentfernung unabhängig von der Tumorgröße oder dem histologischen Subtyp empfohlen und ist therapeutischer Standard, da sie die Lokalrezidivrate senkt.

Bei mastektomierten Frauen muss aber nicht in jedem Fall eine Bestrahlung erfolgen. Sie ist indiziert wenn der Tumor >3cm ist, mehr als ein Tumor vorliegt, die Muskulatur bzw. die Haut vom Tumor befallen sind, der Tumor nicht im Gesunden entfernt wurde, ein axillärer Lymphknotenbefall (N2) vorliegt oder Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße eingebrochen sind.

Bei großen Tumoren, starkem Befall der axillären Lymphknoten oder bei Ablehnung der Axillaoperation kann eine Radiatio der Achselhöhle in Erwägung gezogen werden. Die Bestrahlung kann ca. 4-6 Wochen nach der Operation erfolgen. Ziel der Strahlentherapie ist es, nach einer

operativen Entfernung des Tumors eventuell verbliebene einzelne Krebszellen in der Tumorregion zu zerstören und somit ihr Wachstum zu unterbinden, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs zu senken. (41;42)

Bei jüngeren Patientinnen (<50 Jahre) erfolgt additiv eine lokale Dosiserhöhung („Boost“), da ca. 70% der intramammären Rezidive in der Region des ursprünglichen Tumorbetts auftreten und der signifikante Nutzen der Boostbestrahlung in mehreren Studien belegt wurde. (43;44)

4.2. Systemische Therapie

Ziel der Systemtherapie ist die Eliminierung oder die Wachstums-
hemmung von vermuteten Mikrometastasen. Dadurch kann die
Auftrittshäufigkeit von Rezidiven verringert werden. Oftmals kommt es vor
der Diagnosestellung schon zur hämatogenen und lymphogenen Streuung
von Tumorzellen.

Diese Mikrometastasen bleiben unter Umständen jahrelang klinisch
stumm, können erst später Symptome auslösen und haben somit einen
negativen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen. Am häufigsten
treten generalisierte Metastasen pulmonal, lokoregionär, ossär, gemischt
und in weiteren viszerale Organen auf. (45-49)

Als systemische Therapie können Chemotherapie, endokrine Therapie
und die Gabe von monoklonalen Antikörpern (Trastuzumab) angewandt
werden.

4.2.1. Chemotherapie

Die Chemotherapie kommt beim Mammakarzinom sowohl als adjuvante
Maßnahme ergänzend zur Operation und gegebenenfalls zur Radiatio als
auch bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung zum Einsatz.

Dadurch können das rezidivfreie Überleben (bei M0-Patientinnen) und die Gesamtprognose der Patientinnen verbessert werden.

Bei der adjuvanten Chemotherapie werden sich immer wieder ändernde Behandlungsschemata eingesetzt. In den letzten Jahren erfolgte die Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Gesamtrisikoprofils. Bei den nodal negativen Patientinnen ist momentan die anthrazyklinhaltige Dreierkombination (FEC/FAC) Standard, bei positivem Nodalstatus wird die anthrazyklin-taxanhaltige Chemotherapie in Kombination (TAC) oder als Sequenz (EC/AC-P oder FEC-Doc) durchgeführt.

Durch die adjuvante Chemotherapie können zwar rezidivbedingte Todesfälle häufig verhindert werden, allerdings würden viele Frauen eventuell auch ohne Systembehandlung rezidivfrei bleiben. Die Indikationsstellung für eine Chemotherapie gestaltet sich folglich aufgrund der hohen Toxizität und den damit verbundenen Langzeitschäden als sehr schwierig.

Zur Entscheidungshilfe steht im Internet das Programm www.adjuvantonline.com zur Verfügung. Dort kann man unter kategorischer Angabe der Patientinnendaten und Tumorcharakteristika statistische Kalkulationen ermitteln und daraus eine Abschätzung des individuellen Therapiebenefits zytostatischer und endokriner Therapie ableiten.

4.2.2. Endokrine Therapie

Alle Patientinnen mit Hormonrezeptor positiven Mammakarzinomen können prinzipiell von einer endokrinen Therapie profitieren, egal ob sie als alleinige adjuvante Therapie oder als Kombinationstherapie (endokrine Therapie + z.B. Radiatio) durchgeführt wird. Bei Patientinnen mit Rezeptor negativen Tumoren bleibt als Therapieoption nur die nebenwirkungsreichere Chemotherapie als systemische Behandlungsmöglichkeit.

Deshalb ist die Bestimmung der Hormonrezeptoren von hoher Bedeutung.
(50)

Eine endokrine Therapie wird heute üblicherweise mit Antihormonpräparaten durchgeführt, denn das Wachstum des Tumors oder eines Tumorrezidivs wird von Hormonen reguliert. Der Einfluss des Hormons auf die Zelle ist davon abhängig wie stark der jeweilige Hormonrezeptor auf der Tumorzelle exprimiert wird. Die Wahl der adjuvanten endokrinen Therapie richtet sich nach dem Menopausenstatus der Patientin.

Prämenopausale Frauen werden zusätzlich mit GnRH-Analoga therapiert, damit durch eine Störung des Feedback-Mechanismus eine medikamentöse Ovarablation erreicht werden kann. Die ovarielle Suppression ist insofern wichtig, da die Hormone, die den Tumor zum Wachsen anregen, in den Ovarien produziert werden. Um das Wachstum möglichst zu hemmen, muss man die Hormonproduktion in den Ovarien stoppen. Postmenopausale Patientinnen bekommen Aromataseinhibitoren. Diese führen zu einer Synthesestörung der körpereigenen Hormonproduktion.

Alle Frauen profitieren unabhängig vom Menopausenstatus von der Gabe von Antiöstrogenen und Antigestagenen, da diese eine Blockade der Zielrezeptoren in den Tumorzellen bewirken.

Das Antiöstrogen Tamoxifen wird bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor positiven Mammakarzinomen dabei am häufigsten und in der Regel über eine Dauer von fünf Jahren eingesetzt. Bei fortschreitender Erkrankung unter dieser Therapie können auch Aromataseinhibitoren verordnet werden. Diese sind jedoch mit einem erhöhten Osteoporose/-penie Risiko verbunden. (51) In Ausnahmefällen wird heute außerdem noch eine ablative Therapie (Entfernung oder Bestrahlung der Eierstöcke) durchgeführt.

Momentan zugelassene Präparate im Rahmen der Primärtherapie sind das Antiöstrogen Tamoxifen und die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol sowie die GnRH-Analoga.

4.2.3. Trastuzumab (Herceptin)

In den letzten Jahren wurde die Überexpression des Her-2/neu-Onkoproteinrezeptors als ein weiterer prognostisch wichtiger und Therapie beeinflussender Faktor identifiziert. Im Rahmen mehrerer Studien bei geeigneten Patientinnen (Frauen mit Tumoren, die das HER-2-Protein überexpressieren oder eine HER-2-Genamplifikation aufweisen) wird momentan der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin), der an den Her-2/neu Rezeptor bindet, eingesetzt. (52;53)

Die optimale Therapiedauer kann erst in einigen Jahren beurteilt werden. Bisher wurde herausgefunden, dass die Gabe von Trastuzumab mit dem erhöhten Risiko des Auftretens kardialer Ereignisse assoziiert ist. Aus diesem Grund sind engmaschige Überwachungen der Herzfunktion der Patientinnen obligat.

5. Krankengut und Methodik

5.1. Krankengut

5.1.1. Patientinnen und Einschlusskriterien

In den Jahren von 1969 bis 2003 wurden Daten von insgesamt 6.096 primär operativ therapierten Mammakarzinom-Patientinnen in der gynäkologischen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Charlottenburg (1963–1987) und an der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben.

Einschlusskriterien:

Von insgesamt 6.096 konsekutiven Patientinnen wurden in dieser Arbeit die Daten von 131 Patientinnen ausgewertet. In das Patientinnenkollektiv wurden Frauen aufgenommen, die ein Mammakarzinom als Primärtumor der Klasse UICC I–III aufzeigten und frei von Fernmetastasen waren.

Voraussetzung war außerdem, dass die Patientinnen über 65 Jahre alt waren und dass ein eindeutig negativer Östrogen- sowie Progesteronrezeptorstatus bestimmt wurde.

5.1.2. Nachbeobachtungszeitraum

Die Dokumentation der Nachuntersuchungen und des weiteren Krankheitsverlaufs bei den Patientinnen unseres Kollektivs umfasste den Zeitraum Februar 1969 bis einschließlich September 2007.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patientinnen betrug sechs Jahre, der längste Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über 23 Jahre, der kürzeste über drei Monate.

Von den 131 Patientinnen verstarben im Verlauf der Nachsorge 105, bei 57 davon war das Mammakarzinom Ursache für den Todeseintritt. 48 Frauen erlagen den Folgen anderer Erkrankungen.

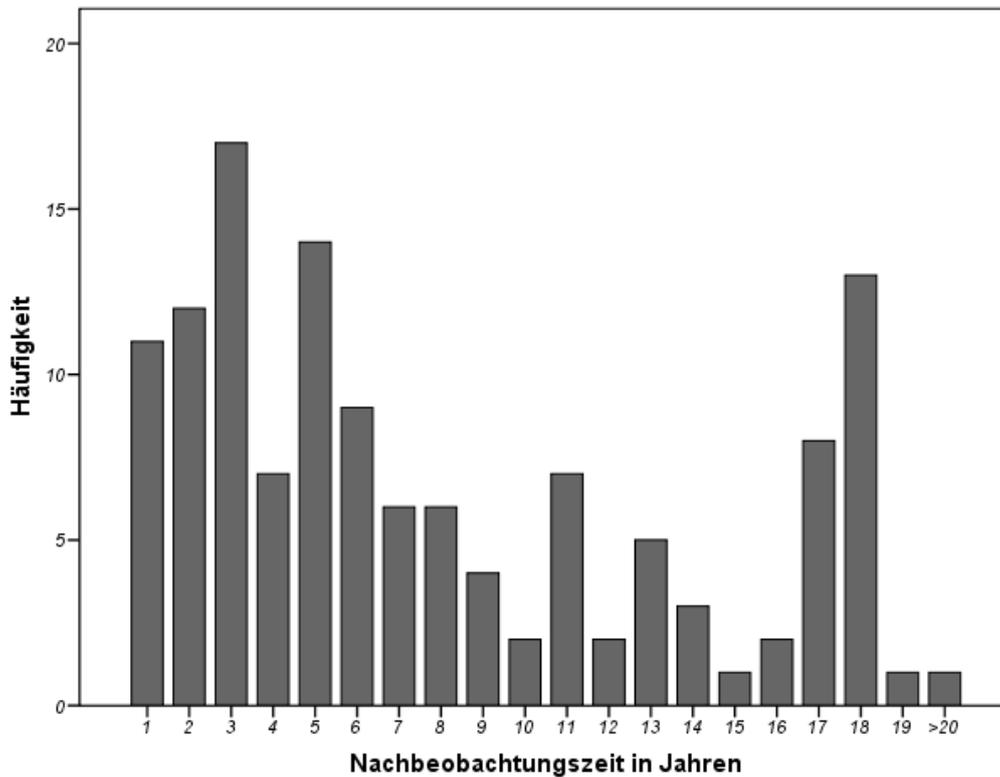


Abbildung 4: Nachbeobachtungszeit in Jahren, n=131

5.2. Methodik

5.2.1. Diagnosestellung und –sicherung

Zur Diagnosestellung eines Mammakarzinoms wurden zunächst eine ausführliche Anamnese und eine klinische Untersuchung (mit Inspektion und Palpation der Mammae) durchgeführt. Bei auffälligen Befunden wurde in den letzten Jahren neben der Mammographie die Sonographie als obligate Zusatzuntersuchung eingesetzt.

Durch eine Feinnadelpunktion mit anschließender zytologischer Untersuchung konnte eine schnelle und sichere Aussage über die Dignität eines Brusttumors getroffen werden. In den letzten Jahren unserer

Beobachtungen ist diese Standardmethode der Brustdiagnostik von minimal invasiven Methoden mit histologischer Aussage (stereotaktische Vakuumbiopsie oder Stanzbiopsie) in den Hintergrund gedrängt worden.

Bei beispielsweise pathologischer Sekretion aus der Mamille oder anderen unklaren Befunden wurden eine Galaktographie und eventuell zusätzlich eine Magnetresonanztomographie durchgeführt.

Die Schnellschnittuntersuchung wurde bei zweifelhaften Ergebnissen intraoperativ angewandt. Postoperativ wurde das entnommene und in Paraffin gebettete Gewebe dann histopathologisch aufgearbeitet, wodurch die Karzinomdiagnose der Patientinnen bestätigt werden konnte.

Die histologische Untersuchung umfasste zum Teil auch die Bestimmung und die Einstufung des Malignitätsgrades (s. Abbildungsverzeichnis Bloom und Richardson). Screeninguntersuchungen wie Leberesonographie, Röntgen Thorax und Skelettszintigraphien waren außerdem zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur weiteren Therapieplanung erforderlich.

5.2.2. Primärcharakteristika des Patientinnenkollektives

Die gesammelten Patientinnendaten und tumorspezifischen Auswertungen wurden unter anderem nach folgenden Kriterien unterteilt: Krankengeschichte, operatives Vorgehen, Grading, Tumorstadium, Lymphknotenbeteiligung, adjuvante Therapie und Rezidiventwicklung.

5.2.3. Operative Therapie

Die radikale Mastektomie nach Halsted und Rotter (34;54) war mehr als 80 Jahre lang die Methode der ersten Wahl für das Mammakarzinom jeder Art und Größe unabhängig vom Alter der Patientinnen. Sie wurde in unserer Untersuchungsgruppe nur noch an drei Patientinnen durchgeführt.

Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass im Laufe der Jahre die modifizierte radikale Mastektomie bevorzugt wurde. Sie führte zu einer wesentlichen Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses sowie der Schulter- und Armbeweglichkeit. (55-58) Diese Operationsmethode wurde in unserer Untersuchungsgruppe in 56,5% der Fälle durchgeführt.

Anfang der 80er Jahre kam es zu einem grundlegenden Wandel in der Brustkrebschirurgie durch den Einsatz der brusterhaltenden Operation. In Studien zeigten sich nämlich keine besseren Ergebnisse hinsichtlich der Langzeitüberlebenschancen bei radikal mastektomierten Patientinnen im Vergleich zu brusterhaltend therapierten Frauen mit adjuvanter Radiatio. (59)

Die BET wurde in unserer Untersuchungsgruppe bei 54 (41,2%) Patientinnen angewandt.

Eine gezielte Nachresektion wurde an 3 Patientinnen durchgeführt. 9 Frauen aus unserem Kollektiv wurden sekundär mastektomiert. Diese operative Maßnahme wird durchgeführt wenn bei der ersten Operation eine Exzision im Gesunden nicht sicher gewährleistet werden kann.

Keine der angewandten Therapieformen konnte pauschal bei allen Brustkrebsarten empfohlen werden. Das Ausmaß des operativen Eingriffs wurde vom diagnostischen und histopathologischen Befund und vom Wunsch der Patientinnen bestimmt. (39;41)

Der behandelnde Arzt musste die Patientin frühzeitig über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten informieren und in den Entscheidungsprozess für das individuell am besten geeignete Verfahren einbeziehen. (20)

Im gleichen oder in einem zweiten Schritt wurde die Dissektion der ipsilateralen Axilla durchgeführt. Dabei wurden 10 Lymphknoten (LK) entnommen (Lymphknotenlevel I und II). Wenn bereits ein makroskopischer Befall der LK bestand, wurde zusätzlich Level III

durchgeführt, d.h. LK wurden medial des Musculus pectoralis minor reseziert.

Die gewonnenen Materialien wurden histopathologisch aufgearbeitet und untersucht. Zur weiteren Therapieplanung und Prognoseeinschätzung wurde die Bestimmung der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe herangezogen.

5.2.4. Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie fand nach der Resektion des Tumors statt. Ziel dabei war, vermutete Metastasen, die mit diagnostischen Methoden nicht erfasst werden konnten, zu eliminieren. Es kamen sowohl postoperative Bestrahlung als auch Systemtherapien (Chemotherapie und endokrine Therapie) zum Einsatz.

5.2.4.1. Adjuvante Radiatio

In der Regel erfolgte die Bestrahlung computergestützt, damit Nebenwirkungen möglichst gering blieben. Die Brust wurde mit Kobalt 60 Gammastrahlung im tangentialen Strahlengang fünf bis sechs Wochen bestrahlt. Dadurch erreichte man eine homogene Durchstrahlung des Gewebes. Abhängig von der Tumorlokalisierung wurden auch die Lymphabflussgebiete miteinbezogen.

Nach BET betrug die angestrebte Gesamtdosis 50 Gray, unterteilt in Einzeldosen von je 2 Gy. Bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko wurde das Tumorbett zusätzlich mit Elektronen bestrahlt. (10 Gy, Boost)

Mastektomierte Frauen mit ausgedehnten Tumoren (pT3 und pT4) erhielten eine postoperative Radiatio, insbesondere bei Hautinfiltrationen oder falls eine Resektion im Gesunden nicht sicher erreicht werden konnte. Bei ausgeprägtem Lymphknotenbefall oder wenn anderweitig ein erhöhtes Risiko vorlag war ebenfalls eine adjuvante Bestrahlung indiziert.

Die Gesamtdosis und die Einzelfraktionen wurden in diesen Fällen individuell festgelegt.

5.2.5. Adjuvante Systemtherapie

Zur Verfügung standen hier die Chemotherapie, die endokrine Therapie und die seit kürzerem angewandte Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Die Entscheidung für eine der Optionen oder eine Kombination von mehreren Möglichkeiten wurde diskutiert und anhand von bestimmten Kriterien (Alter, Tumorgroße, Nodalstatus etc.) getroffen.

Die Behandlung erfolgte gemäß den Empfehlungen des Tumorzentrums München, da in den letzten Jahrzehnten immer wieder die aktuellen Richtlinien zur Durchführung einer Systemtherapie geändert wurden.

5.2.5.1. Adjuvante Chemotherapie

In diesem Kapitel soll ein kurzer Überblick über die von uns eingesetzten Chemotherapeutika und üblichen Therapieschemata gegeben werden. Die Indikationsstellung für die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie war abhängig von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, weiteren Tumorcharakteristika der Frauen sowie dem Alter der Patientinnen.

Die Wahl des Therapieschemas wurde dabei von der Anzahl der positiven Lymphknoten bestimmt. Bei ein bis drei nachgewiesenen metastatisch befallenen Lymphknoten erhielten die Patientinnen sechs Mal innerhalb eines halben Jahres ein modifiziertes **CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil)**:

- Cyclophosphamid 600mg/m² i.v. Tag 1+8
- Methotrexat 40mg/m² i.v. Tag 1+8
- 5-Fluorouracil 600mg/m² i.v. Tag 1+8

→ Wiederholung alle drei bis vier Wochen, Therapiedauer sechs Zyklen.

Wenn mehr als drei LK metastatisch befallen waren wurde das **NC-Schema (Novantron, Cyclophosphamid)** angewandt

- Novantron 12mg/m² i.v. Tag 1
- Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1

→ Wiederholung alle drei Wochen, Therapiedauer sechs Zyklen.

Alternativ zum NC-Schema wurde das **EC-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid)** verabreicht:

- Epirubicin 90 mg/m² i.v. Tag 1
- Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. Tag 1

→ Wiederholung alle drei Wochen, Therapiedauer vier Zyklen.

In den letzten Jahren wurden vermehrt auch Taxane verabreicht, vor allem Docetaxel (100mg/m² alle 3 Wochen) in Kombination mit Anthrazyklinen.

In meiner Untersuchungsgruppe befanden sich nur Patientinnen in der Postmenopause mit negativem Hormonrezeptorstatus. 13 der postmenopausalen Frauen mit negativem Hormonrezeptorstatus erhielten eine Chemotherapie, 118 Patientinnen wurden ohne Chemotherapie therapiert. Bei nodal-negativen Frauen mit niedrigem Risiko verzichtete man ebenfalls auf eine zytostatische Therapie.

5.2.5.2. Adjuvante endokrine Therapie

In meinem Kollektiv befanden sich nur Patientinnen mit einem nicht hormonsensiblen Mammakarzinom. Daher wurde bei 115 Frauen auf eine endokrine Therapie verzichtet, 16 Patientinnen erhielten eine Hormontherapie.

Die Entscheidung für diese Therapieform kann eventuell auf einen erhöhten Leidensdruck bei klimakterischen Beschwerden zurückgeführt werden, wenngleich diese Option laut der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie nicht empfehlenswert ist.

5.2.5.3. Monoklonale Antikörper

Einige geeignete Patientinnen mit überexprimiertem HER-2/neu Rezeptorstatus können außerdem den monoklonalen Antikörper Trastuzumab erhalten. Diese Therapie kann als Monotherapie oder unter Einbindung in eine Chemotherapie erfolgen. Diese Behandlung kam in unserer Untersuchungsgruppe allerdings nicht vor.

5.2.6. Tumornachsorge

Bei unseren Mammakarzinom-Patientinnen standen nach der Primärtherapie die körperliche, psychische und soziale Betreuung im Vordergrund. Wichtig dabei waren das persönliche Gespräch und die körperliche Untersuchung.

Als Basisuntersuchungen wurden zur Abschätzung der Prognose und der weiteren Therapie Röntgenthorax, Abdomensonographie, Mammographie und Skelettszintigraphie postoperativ als Staging durchgeführt.

Die Patientinnen stellten sich in regelmäßigen Abständen bzw. bei Beschwerden sofort in der onkologischen Ambulanz oder bei Ihren Hausärzten/Gynäkologen vor. Bei der Behandlung von auswärtigen Patientinnen wurde der Verlauf bei den weiterbehandelnden Ärzten abgefragt.

In den ersten zwei Jahren wurden die Frauen in vierteljährlichen Abständen, in den folgenden drei Jahren dann halbjährlich und danach einmal pro Jahr einbestellt. Dieses Vorgehen entsprach den Empfehlungen des Tumorzentrums München.

Falls eine Patientin aus der Studie ausschied bzw. wenn keine weiteren Daten erhoben werden konnten wurden Zeitpunkt und Grund dokumentiert. Wenn eine Frau verstarb wurde die Todesursache festgehalten und diese zur Sicherheit mit dem Eintrag im Tumorregister verglichen. (60;61)

5.3. Auswertung

5.3.1. Klinische Auswertung

In den klinikeigenen Laboren (Institut für Pathologie) der Universität Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (bis 1987) und der Frauenklinik Campus Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (ab 1987) wurden die Operationspräparate histopathologisch aufbereitet und beurteilt.

5.3.1.1. Histologie

Die vorgenommene histologische Klassifikation orientierte sich an der WHO-Definition und der von Bässler vorgeschlagenen Einteilung von Tumoren der Mamma: (62;63)

TUMOREINTEILUNG NACH BÄSSLER:

1. Duktale Karzinome

1.1. Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom

- a.) solides, szirröses und medulläres Karzinom
- b.) adenomatöses (adenoides) Karzinom

1.2. Intraduktale Karzinome

- a.) nicht-invasives Karzinom
- b.) Komedokarzinom
- c.) solides und kribriiformes Karzinom
- d.) papilläres und intrazystisches Karzinom
- e.) Morbus Paget

1.3. Invasive Karzinome mit spezieller Differenzierung

- a.) muzinöses Karzinom
- b.) medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
- c.) adenoid-zystisches Karzinom

- d.) tubuläres Karzinom
- e.) apokrines Karzinom
- f.) Plattenepithelkarzinom
- g.) Karzinosarkom

2. Lobuläre Karzinome

- a.) Carcinoma lobulare in situ
- b.) Infiltrierendes lobuläres Karzinom

3. Sarkome

5.3.1.2. Grading

Für die Auswertung des pathomorphologischen Malignitätsgrades wurde das histologische Grading verwendet. Zur prognostischen Beurteilung der Tumore wurde die Einteilung von Bloom und Richardson angewandt: (64)

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: schlecht differenziert

GX: Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

5.3.1.3. Tumorstadien

Das Staging des Mammakarzinoms erfolgte nach der pTNM-Klassifikation, die von der „Union Internationale Contre le Cancer“ erarbeitet wurde. Die pTNM-Klassifikation wurde postoperativ anhand des pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Befundes bestimmt. Größe und Ausmaß des Befalls beschrieb man mit der TNM Formel:

T → Primärtumor

N → Lymphknoten

M → Fernmetastasierung

Das „p“ steht für die im klinischen Alltag dominierende pathologische Klassifizierung. Diese Einteilung wird nach dem neuesten Forschungsstand ständig modifiziert. (20;26;65;66;67;68) Die für das Mammakarzinom gültige Einteilung ist im Anhang zu finden.

Der Nodalstatus wurde nach der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten beurteilt. Die Unterteilung erfolgte zwischen keinem, eins bis drei, vier bis neun und mehr als neun befallenen Lymphknoten. (67)

5.3.1.4. Einteilung der Rezidive

Beim Auftreten von Rezidiven wurde zwischen der lokalen, regionären und generalisierten Form unterschieden. Die Zuordnung erfolgte nach dem folgenden Schema:

1. Lokalrezidiv

Jede Wiederkehr des Tumors in der operierten Brust zwischen Mitte des Sternums und vorderer Axillarlinie sowie unterhalb der Fossa infraclavicularis bzw. oberhalb der siebten Rippe wurde als ein Lokalrezidiv definiert. Rezidive an der Pectoralmuskulatur oder an der Faszie des Musculus serratus lateralis und des Musculus obliquus externus wurden ebenfalls den Lokalrezidiven zugeteilt.

2. Regionäres Rezidiv

Hierunter fiel allgemein ein Wiederauftreten bzw. Neuauftreten des Tumors.

3. Generalisiertes Rezidiv

Das Auftreten von Tumorabsiedlungen wurde als generalisiertes Rezidiv bzw. Fernmetastasierung bezeichnet. Alle Frauen, die zum Diagnosezeitpunkt des Mammakarzinoms bereits ein Lokalrezidiv oder eine generalisierte Metastasierung aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

5.3.2. Statistische Auswertung

5.3.2.1. Erhebungsbögen zur Datenerfassung

Sämtliche prä-, peri- und postoperativen Untersuchungen und Therapien der Patientinnen in unserer Gruppe wurden ausführlich und kontinuierlich dokumentiert. Dasselbe galt für die regelmäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen.

Postoperative oder Strahlentherapie-bedingte Komplikationen wurden kontrolliert und ebenfalls erfasst. Bei unvollständigen Unterlagen wurden die behandelnden Gynäkologen bzw. Hausärzte sowie andere involvierte Krankenhäuser mit einem Fragebogen angeschrieben und um Zusendung einer Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten. Im Todesfall bzw. bei Ausscheiden aus der Nachsorge wurden Grund und Datum dokumentiert.

Von den in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen wurde Anfang der Neunziger Jahre ein groß angelegtes Follow-up erhoben. Aufgrund der Klinikschließung in den Folgejahren waren weitere Nachforschungen allerdings nicht mehr möglich.

Im Folgenden findet sich ein kurzer Überblick über die bei dieser Doktorarbeit verwendeten Datenerhebungsbögen:

Bogen 1 enthielt die Basisdokumentation (Personendaten, Erstdatum, Tumorlokalisation) und den Verlauf (Nachbeobachtungszeit, Nachsorge, Rezidive). Ebenso wurden hier Angaben über Überleben und Tod, Todesursache bzw. Gründe für das Ausscheiden aus der Studie erfasst.

In den Bögen 2 und 3 wurden alle prä-, peri- und postoperativen Maßnahmen (gynäkologische Anamnese und Untersuchung, Operationsverfahren) sowie Tumorcharakteristika (Größe, Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, Histologie) dokumentiert.

In **Bogen 4** wurden Angaben über die adjuvante Therapie und über postoperative Komplikationen gemacht. Ebenso beinhaltete dieser Bogen detaillierte Beschreibungen der Rezidive (Zeitpunkt, Lokalisation und Therapie) sowie der Remission und Progression der Erkrankung nach Rezidivtherapie.

Bogen 5 dokumentierte die Adresse des jeweiligen Hausarztes. Im Anhang sind die verwendeten Mamma-Datenerhebungsbögen beigefügt.

5.3.2.2. *Statistische Methoden*

Die ermittelten Daten wurden mittels einer MS-Access Datenbank kodiert, eingegeben und gespeichert. Es fand vor Beginn der Auswertung eine Plausibilitätskontrolle und falls erforderlich eine Fehlerkorrektur statt.

Die Datenauswertung erfolgte mit der Statistik Computer-Software „SPSS“ („Statistical Package for the Social Sciences“, SPSS INC., Chicago, IL, USA; Version 16.0).

Die verwendeten Überlebenskurven wurden überwiegend nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Diese basierten in unserem Fall auf einer univariaten Überlebensschätzung. (69) Hierbei wurden das Starterereignis (Tag der primären chirurgischen Therapie) und das Zielereignis je nach Fragestellung (Tod der Patientin – entweder tumorabhängig oder tumorunabhängig) festgelegt.

Die durch Teilkollektive dargestellten Kurven wurden mittels des log-rank-Tests verglichen, wobei als Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ definiert wurde. Für den Vergleich der Wertigkeit und Unabhängigkeit einzelner Parameter im Hinblick auf das Überleben dienten multivariate Analysen. Diese wurden mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. (70)

6. Ergebnisse

Wir untersuchten die Daten von 131 über 65 Jahre alten Patientinnen mit einem nicht hormonsensiblen Mammakarzinom. Alle folgenden Aussagen basieren grundsätzlich auf der Grundgesamtheit $n=131$.

6.1. Patientencharakteristika

Es folgt ein Überblick über die Primärcharakteristika des Gesamtkollektivs hinsichtlich Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Parameter und Daten.

6.1.1. Altersverteilung

Bezüglich des Alters der Untersuchungsgruppe zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist zunächst festzuhalten: Alle Patientinnen unter 65 Jahren wurden aus der Studie ausgeschlossen. Somit war die jüngste Patientin der Gruppe bei der Erstdiagnose 65 Jahre, die älteste Patientin 94 Jahre und das mediane Alter lag bei 72 Jahren.

In der folgenden Abbildung ist die Altersverteilung des Kollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Fünf-Jahresabständen zu sehen:

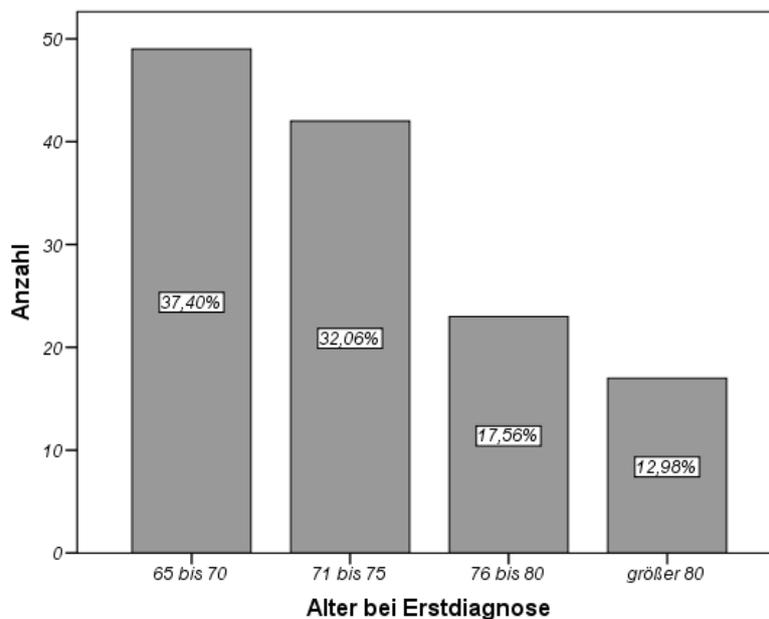


Abbildung 5: Altersverteilung der Patientinnen in Jahren ($n=131$)

Die meisten erstdiagnostizierten Erkrankungen traten mit 37,4% bei den 65- bis 70-jährigen Patientinnen auf, dicht gefolgt vom Altersbereich der 71- bis 75-jährigen mit 32% Häufigkeit.

Auf die Altersgruppe der 76- bis 80-jährigen entfielen 17,6% der Erkrankungen und knapp 13% der Patientinnen waren bei ihrer Diagnose älter als 80 Jahre alt.

Wie man in Tabelle 2 detailliert erkennen kann, erkrankten über zwei Drittel (69,4%) der Frauen zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr. Nur 30,6% waren zum Zeitpunkt der Erkrankung älter als 76 Jahre alt:

Altersbereiche	Häufigkeit	Prozente	Kumulierte Prozente
65 bis 70	49	37,4%	37,4%
71 bis 75	42	32,0%	69,4%
76 bis 80	23	17,6%	87,0%
größer 80	17	13,0%	100,0%
Gesamt	131	100,0%	

Tabelle 2: Prozentuale Altersverteilung der Patientinnen

6.1.2. Menopausenstatus

Unser Patientinnenkollektiv befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in der Postmenopause.

6.1.3. Familiäre Vorbelastung

111 Patientinnen zeigten keine positive Familienanamnese. Somit war die deutliche Mehrheit der erkrankten Frauen (84,7%) familiär nicht vorbelastet. Bei 20 Patientinnen (15,3%) war mindestens ein weiterer Fall von Brustkrebs in der Familie vorhanden.

Am häufigsten war hier mit 10,7% die Schwester betroffen, gefolgt von der Mutter in 3,8% der Fälle. Bei einer Patientin (0,8%) war die Tante zuvor an Brustkrebs erkrankt. Die folgende Tabelle stellt die familiären Vorbelastungen nochmals gegenüber:

Familiäre Vorgeschichte	Häufigkeit	Prozente
Keine Familienanamnese	111	84,7%
Mutter	5	3,8%
Schwester	14	10,7%
Großmutter	0	0,0%
Tante	1	0,8%
Mutter und Schwester	0	0,0%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 3: Familiäre Vorbelastung von Brustkrebs

6.1.4. Tumorlokalisation

6.1.4.1. Brustseite

Bei jeder zweiten Patientin (50,4%) war die linke Brustseite, bei mehr als jeder Dritten (35,9%) die rechte Brustseite befallen. 13,7% der Patientinnen erkrankten auf beiden Seiten an einem Mammakarzinom. Die linke Brust war also deutlich häufiger betroffen:

Brustseite	Häufigkeit	Prozente (%)
Linke Brustseite	66	50,4%
Rechte Brustseite	47	35,9%
beidseits	18	13,7%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 4: Verteilung bezüglich der Brustseite

6.1.4.2. Quadranten

Mehr als jeder dritte Tumor (37,4%) wurde im oberen-äußeren Quadranten diagnostiziert, in nur 4,6% der Fälle traten Tumore im unteren-äußeren Quadranten auf.

Im unteren-inneren (10,7%) und im oberen-inneren Quadranten (10,7%) sowie zentral (11,5%) wurden Tumoren etwa gleich häufig entdeckt.

Einen genauen Überblick über die Verteilung der lokalisierten Primärtumore in den Quadranten gibt die folgende Tabelle:

Quadranten	Häufigkeit	Prozente
oben - außen	49	37,4%
unten - außen	6	4,5%
unten - innen	14	10,7%
oben - innen	14	10,7%
zentral	15	11,5%
zwischen 1. und 2.	10	7,6%
zwischen 1. und 3.	4	3,1%
zwischen 2. und 4.	5	3,8%
zwischen 3. und 4.	14	10,7%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 5: Verteilung bezüglich der Quadranten

6.1.5. Operationsart

Am häufigsten wurde zur Resektion des Primärtumors eine primäre Mastektomie (56,5%) durchgeführt, die Methode nach Halsted wurde nur noch in 2,3% der Fälle angewandt.

Fast jede dritte Frau (32,1%) unseres Kollektivs wurde brusterhaltend therapiert (BET), wobei im Anschluss bei 12 Patientinnen (9,2%) weitere operative Eingriffe notwendig waren.

In Tabelle 6 sind die verschiedenen Operationstechniken aufgelistet:

Operationsart	Häufigkeit	Prozente
Brusterhaltend (BET)	42	32,1%
BET - sekundäre Nachresektion	3	2,2%
BET - sekundäre Mastektomie	9	6,9%
Mastektomie	74	56,5%
Mastektomie nach Halsted	3	2,3%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 6: Operatives Vorgehen

Insgesamt musste bei mehr als der Hälfte der Patientinnen unseres Kollektivs (65,6%) eine Mastektomie (primär oder sekundär) durchgeführt und nur 45 Frauen (34,4%) konnten brusterhaltend behandelt werden.

Im Folgenden sind BET und Mastektomie nochmals gegenübergestellt:

Operationsart	Häufigkeit	Prozente
BET (gesamt)	45	34,4%
Mastektomie (gesamt)	86	65,6%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 7: Brusterhaltende Therapie versus Mastektomie

6.1.6. Histologie

6.1.6.1. Tumortyp

Beim Tumortyp stellten die duktales Karzinome mit 73,3% den größten Anteil dar. Lobuläre Tumore wurden bei nur 35 Frauen diagnostiziert:

Tumortyp	Häufigkeit	Prozente
Lobuläres Karzinom	35	26,7%
Duktales Karzinom	96	73,3%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 8: Histologischer Tumortyp

6.1.6.2. Tumorgroße

Hinsichtlich der Tumorgroße ergab sich folgende Verteilung:

Tumorgroße	Häufigkeit	Prozente
pT1a	9	6,8%
pT1b	39	29,8%
pT1c	57	43,5%
pT2	21	16,0%
pT3	1	0,8%
pT4	1	0,8%
pTis	3	2,3%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 9: Verteilung des Tumorgroße

Relativ selten (2,3%) handelte es sich um in-situ Karzinome (pTis), d.h. die Basalmembran wurde nicht überschritten. Mit Abstand am häufigsten wurden in unserem Kollektiv zum Operationszeitpunkt Tumore mit einem maximalen Durchmesser von 2cm (80,1%, Stadium pT1) diagnostiziert. Darunter zeigte sich bei 57 der 105 Patientinnen (43,5%) ein Karzinom der Größe pT1c (1-2cm).

Das Tumorstadium pT2 (2-5cm) trat in nur 16% der Fälle auf. Bei einer einzigen Patientin wurde ein Mammakarzinom mit über 5cm (pT3; 0,8%) diagnostiziert. Eine weitere Frau hatte Brustkrebs, der bereits die Brustwand oder die Haut infiltrierte (Stadium pT4).

In Abbildung 6 ist noch einmal die Verteilung der Tumorgöße graphisch dargestellt.

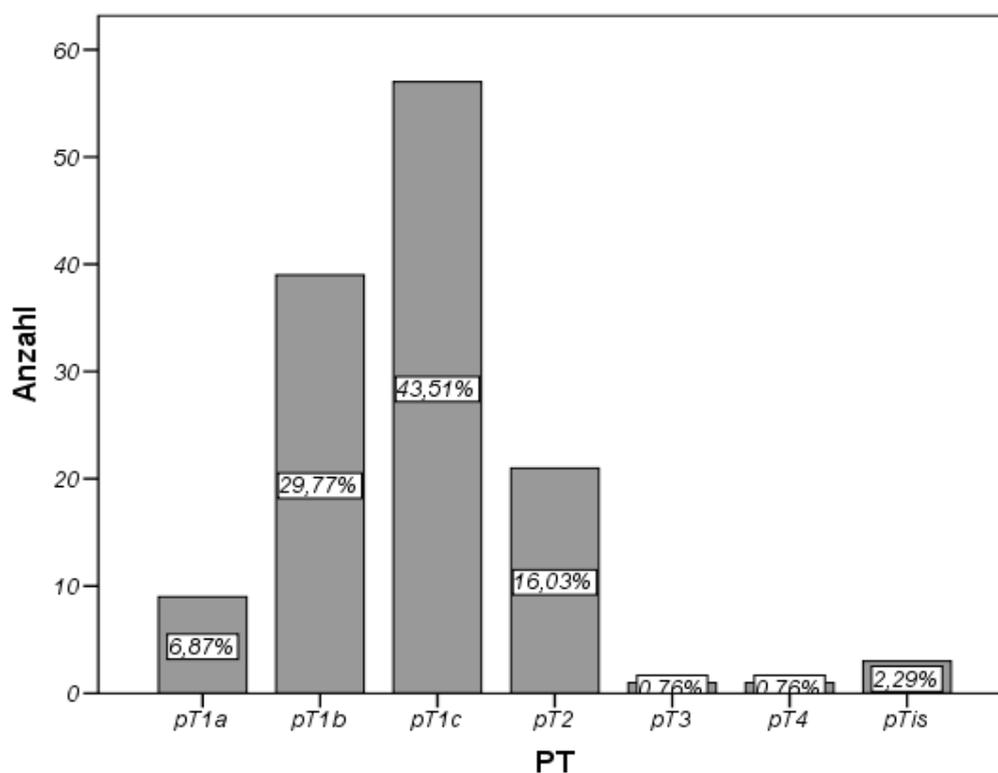


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Tumorgöße

6.1.6.3. Grading

Die Einteilung des histologischen Gradings erfolgte nach der begründeten Methode von Bloom und Richardson, um den Malignitätsgrad des Tumores einschätzen zu können.

Tabelle 10 zeigt die Verteilung für unser Kollektiv:

Grading	Häufigkeit	Prozente (%)
Gut differenziert - G1	33	25,2%
Mäßig differenziert - G2	52	39,7%
Schlecht differenziert - G3	46	35,1%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 10: Histologisches Grading

Etwa drei von vier Frauen unseres Kollektivs (74,8%) wiesen dabei entweder ein mäßiges oder schlecht differenziertes histologisches Grading auf.

Bei der Mehrheit (39,7%) zeigte sich ein Karzinom mit einem mittleren Malignitätsgrad (G2), d.h. es war eine mäßige Differenzierung feststellbar. Seltener, nämlich bei 46 der 131 Frauen (35,1%), fanden sich schlecht differenzierte Mammakarzinome von hohem Malignitätsgrad (G3). Gut differenzierte Tumore (G1) kamen nur bei jeder vierten Patientin (25,2%) vor.

6.1.6.4. Lymphknotenstatus

Bei unserem Kollektiv wurden intraoperativ maximal 37 Lymphknoten entnommen und pathomorphologisch untersucht. Bei 15 der 131 Patientinnen führten wir aufgrund von in-situ Karzinomen oder wegen fortgeschrittenen Alters keine Lymphonodektomie durch. Man entnahm zu 28,2% ein bis zehn LK, bei 60,3% der Fälle wurden mehr als 10 LK entfernt.

Entfernte LK	Häufigkeit	Prozente
keine LK entfernt	15	11,5%
1-10 LK entfernt	37	28,2%
>10 LK entfernt	79	60,3%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 11: Entfernte Lymphknoten

Aus der folgenden Tabelle 12 sind die Ergebnisse der pathomorphologischen Untersuchung entnehmbar:

Lymphknotenstatus	Häufigkeit	Prozente
pN0	72	55,0%
pN1a	2	1,5%
pN1b	15	11,5%
pN1c	17	13,0%
pN2	6	4,6%
pN3	4	3,0%
pNx	15	11,4%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 12: Lymphknotenstatus

Über die Hälfte (55%) unserer Untersuchungsgruppe war frei von Tumorstreuung in die Axilla und somit nodal negativ (pN0).

Mikrometastasen bis zu 0,2cm Größe (Stadium pN1a) kamen bei nur zwei Frauen (1,5%) vor. Axilläre Metastasen in 1-3 beweglichen Lymphknoten (Stadium pN1) fanden sich zu 26%, wovon die meisten (13%) bereits die Lymphknotenkapsel durchbrochen hatten (pN1c).

11,5% der Fälle waren mikroskopische, klinisch nicht erkennbare Metastasen entlang der A. mammaria interna bei der sentinel node biopsy. (pN1b)

Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten (Stadium pN2) wurde relativ selten (4,6%) diagnostiziert. In 4 Fällen zeigte sich pN3, Metastasen in 10 und mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten. Bei 15 Frauen konnte der Lymphknotenstatus nicht festgestellt werden, da wegen z.B. fortgeschrittenen Alters keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde (pNx).

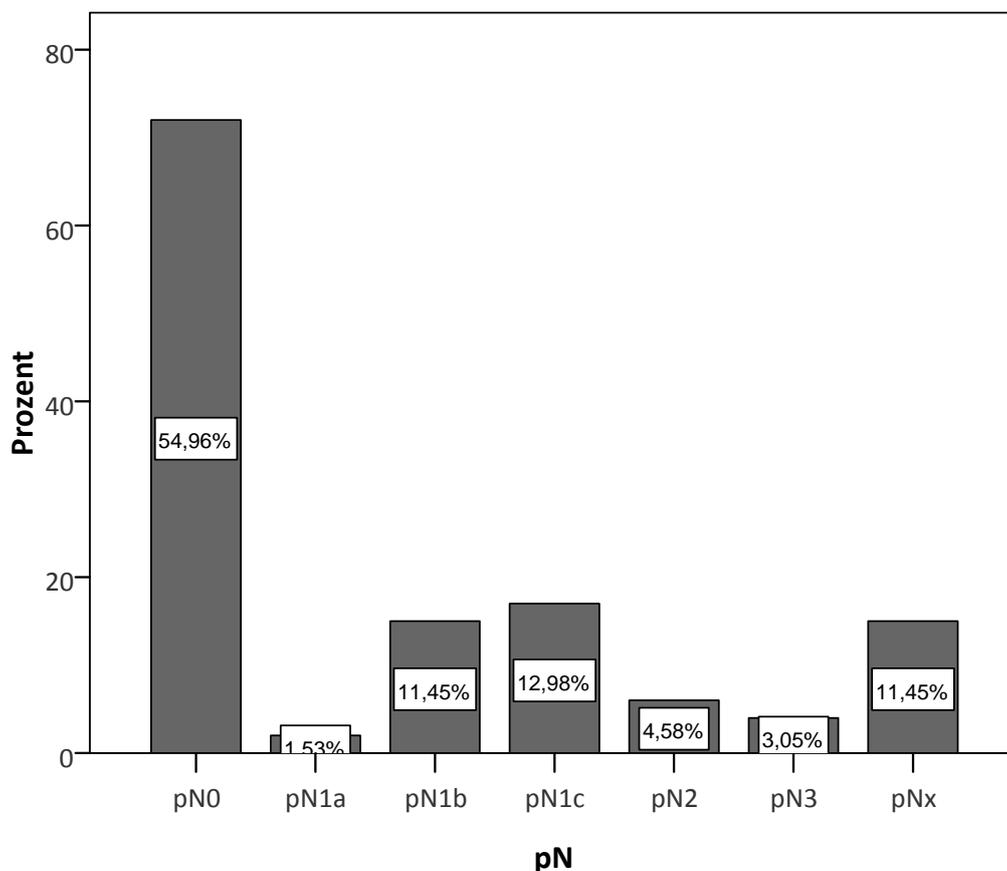


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der metastasierten Lymphknoten

Beim größten Anteil unseres Kollektivs (55%) wurde ein negativer Nodalstatus diagnostiziert. 44 Patientinnen (33,5%) hatten einen positiven Lymphknotenstatus. Bei 15 Frauen in unserem Kollektiv ist der Nodalstatus nicht bekannt. Bei 22 Frauen waren ein bis drei Lymphknoten befallen. Vier bis neun metastasierte Lymphknoten fanden sich selten (13 Patientinnen) und nur bei neun Frauen wurden mehr als neun befallene Lymphknoten entdeckt:

Befallene Lymphknoten (LK)	Häufigkeit	Prozente
0 LK	72	55%
unbekannte Anzahl LK (pNx)	15	11,4%
1 bis 3 LK	34	26,0%
4 bis 9 LK	6	4,6%
mehr als 10 LK	4	3,0%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 13: Befallene Lymphknoten

6.1.6.5. Hormonrezeptor

Unser Kollektiv bestand nur aus Östrogen- und Progesteronrezeptor negativen Patientinnen.

6.1.7. Postoperative adjuvante Therapie

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die postoperative Nachbehandlung unserer Patientinnen:

Nachbehandlung	Häufigkeit	Prozente
keine (laut Empfehlung)	50	38,2%
keine (von Patientin abgelehnt)	4	3,1%
Radiatio	48	36,6%
Chemo	11	8,4%
Endokrine Therapie	11	8,4%
Radiatio und Chemotherapie	2	1,5%
Radiatio und endokrine Therapie	5	3,8%
Chemotherapie und endokrine Therapie	0	0,0%
Chemotherapie, endokrine Therapie und Radiatio	0	0,0%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 14: Postoperative Nachbehandlung

Über die Hälfte der Patientinnen (58,8%) erhielt eine adjuvante Therapie. Davon wurde am häufigsten eine Radiatio durchgeführt. Chemotherapie und endokrine Therapie wurden jeweils bei 11 Patientinnen verordnet. Mehrere Therapien nacheinander (Radiatio und Chemotherapie/endokrine Therapie) bekamen nur wenige Frauen (5,3%).

Bei 38,2% erfolgte laut Empfehlung keine postoperative Nachbehandlung. Vier Frauen (3,1%) lehnten eine angeratene Therapie ab.

6.1.7.1. Strahlentherapie

Der größte Anteil (58,0%) unseres Kollektivs erhielt im Anschluss an die Operation keine Bestrahlung. Eine postoperative Radiatio wurde in 42,0% der Fälle durchgeführt:

Strahlentherapie	Häufigkeit	Prozente
keine Strahlentherapie	76	58,0%
Strahlentherapie durchgeführt	55	42,0%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 15: Verteilung der Strahlentherapie

6.1.7.2. Chemotherapie

Der Hauptteil der Patientinnen unseres Kollektivs erhielt mit 90,1% keine Chemotherapie. Jede zehnte Patientin (9,9%) bekam postoperativ eine Chemotherapie:

Chemotherapie	Häufigkeit	Prozente
keine Chemotherapie	118	90,1%
Chemotherapie durchgeführt	13	9,9%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 16: Prozentuale Verteilung der postoperativen Chemotherapie

Die folgende Abbildung stellt die prozentuale Verteilung bei der postoperativen Chemotherapie nochmals dar:

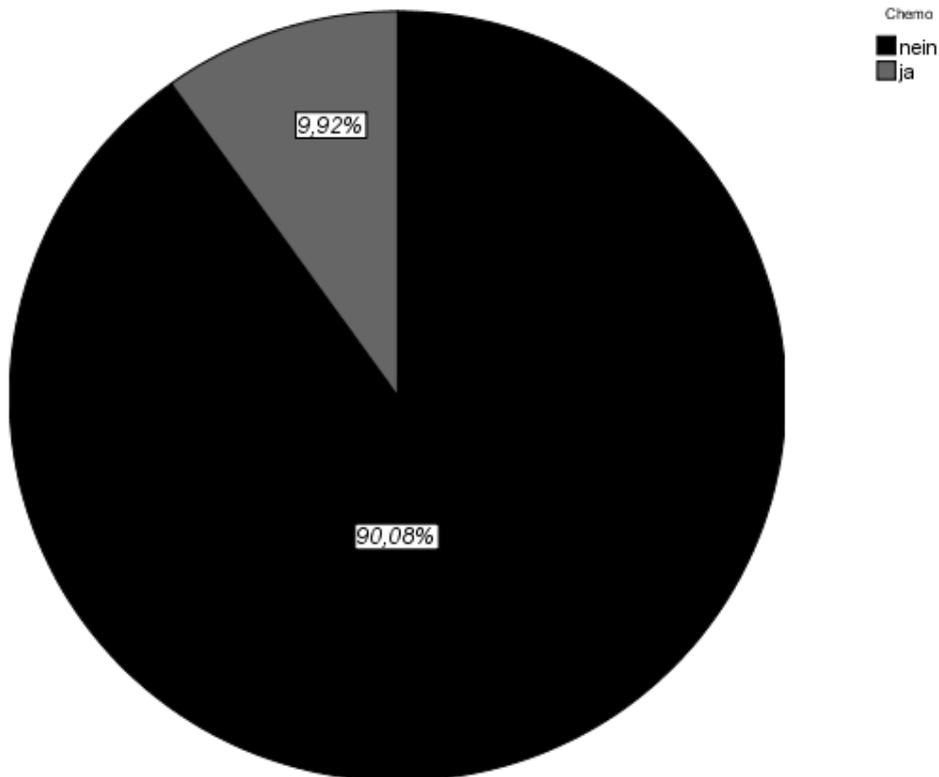


Abbildung 8: Adjuvante Chemotherapie

6.1.7.3. Endokrine Therapie

Da es sich bei unseren Patientinnen um ein rein Hormonrezeptor negatives Kollektiv handelte, bekamen 87,8% der Patientinnen keine endokrine Therapie. Dennoch erhielten 12,2% unserer Untersuchungsgruppe trotz negativem Rezeptorstatus eine endokrine Therapie.

Endokrine Therapie	Häufigkeit	Prozente
Keine endokrine Therapie	115	87,8%
endokrine Therapie durchgeführt	16	12,2%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 17: Prozentuale Verteilung der endokrinen Therapie

6.1.8. Rezidiv (lokal, regionär, generalisiert)

Die meisten Frauen unseres Kollektivs (58%) entwickelten in der Nachbeobachtungszeit eine von drei Rezidiv-Arten. Das Lokalrezidiv wurde davon mit 25,2% am häufigsten diagnostiziert.

Bei 20,6% zeigte sich ein generalisiertes Rezidiv (Metastase) in der Lunge, in der Leber oder im Knochen. Seltener (12,2%) litten die Patientinnen unter einem regionären Rezidiv.

Rezidivart	Häufigkeit	Prozente
kein Rezidiv	55	42%
Lokalrezidiv	33	25,2%
regionäres Rezidiv	16	12,2%
Metastase	27	20,6%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 18: Rezidivart

55 der 131 Frauen und damit weniger als die Hälfte unserer Untersuchungsgruppe (42%) waren, wie Tabelle 18 zeigt, frei von einem erneuten Tumorbefall.

6.1.9. Ausscheiden aus der Nachbeobachtungszeit

Von den 131 brusterhaltend therapierten oder mastektomierten Frauen verstarben im Verlauf 80,1%. Davon war die Todesursache in 43,5% der Fälle eine Folge des Mammakarzinoms, während 36,6% der Patientinnen aufgrund anderer Erkrankungen verstarben.

26 Frauen waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben:

Beobachtungsverlauf	Häufigkeit	Prozente
tumorabhängig verstorben	57	43,5%
tumorunabhängig verstorben	48	36,6%
Verstorbene Patientinnen (gesamt)	105	80,1%
<i>am Leben</i>	26	19,9%
Gesamt	131	100,0%

Tabelle 19: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen

Graphisch aufbereitet ergibt sich demnach folgendes Bild:

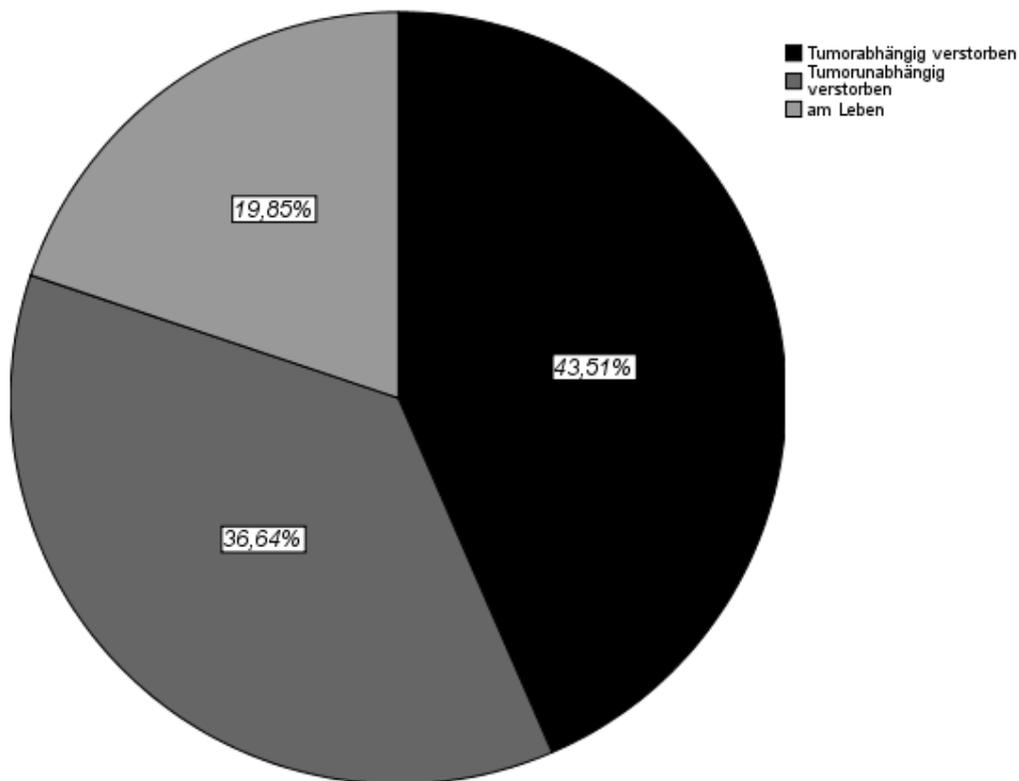


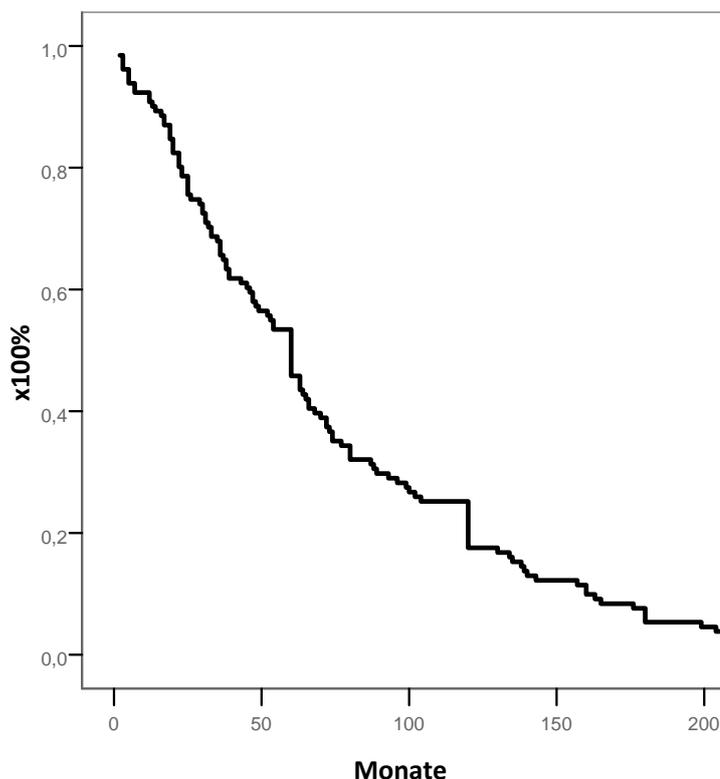
Abbildung 9: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patienten

6.2. Univariate Analysen des Gesamtüberlebens

Zur Analyse des Überlebens unserer Untersuchungsgruppe haben wir die Methode nach Kaplan-Meier, die besonders bei kleinen Fallzahlen geeignet ist, verwendet. Die Statistiker E.M. Kaplan und Paul Meier haben diese Methode 1958 unter anderem zur Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten entwickelt.

Die echte Überlebenszeit berechnet sich dabei anhand der Differenz von Zeitereignis (Tod) und Zeitpunkt des Eintritts in die Studie. In einigen Fällen gibt es zensierte Fälle, bei denen bis zum Ende der Nachbeobachtung kein Ereignis eintritt. (69;71)

Die X-Achse kennzeichnet die Beobachtungszeit in Monaten und auf der Y-Achse ist die Überlebens-/Rezidivwahrscheinlichkeit dargestellt.



**Abbildung 10: Univariate Analyse des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv;
n = 131**

6.2.1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

In unserer Untersuchungsgruppe starben in den ersten fünf Jahren 71 von 131 Patientinnen (54,2%), nach zehn Jahren waren 108 (82,4%) Frauen verstorben.

Somit betrug die 5 JÜR der Frauen unserer Untersuchungsgruppe 45,8%, die 10 JÜR lag bei 17,6%. Die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass Patientinnen nach den ersten fünf Jahren seit Diagnosestellung weitere fünf Jahre überlebten, belief sich auf 38,4% (10/5 JÜR).

Die nächste Abbildung stellt zunächst einen Überblick über das Gesamtüberleben unseres Kollektivs und den vier verschiedenen Altersgruppen dar:

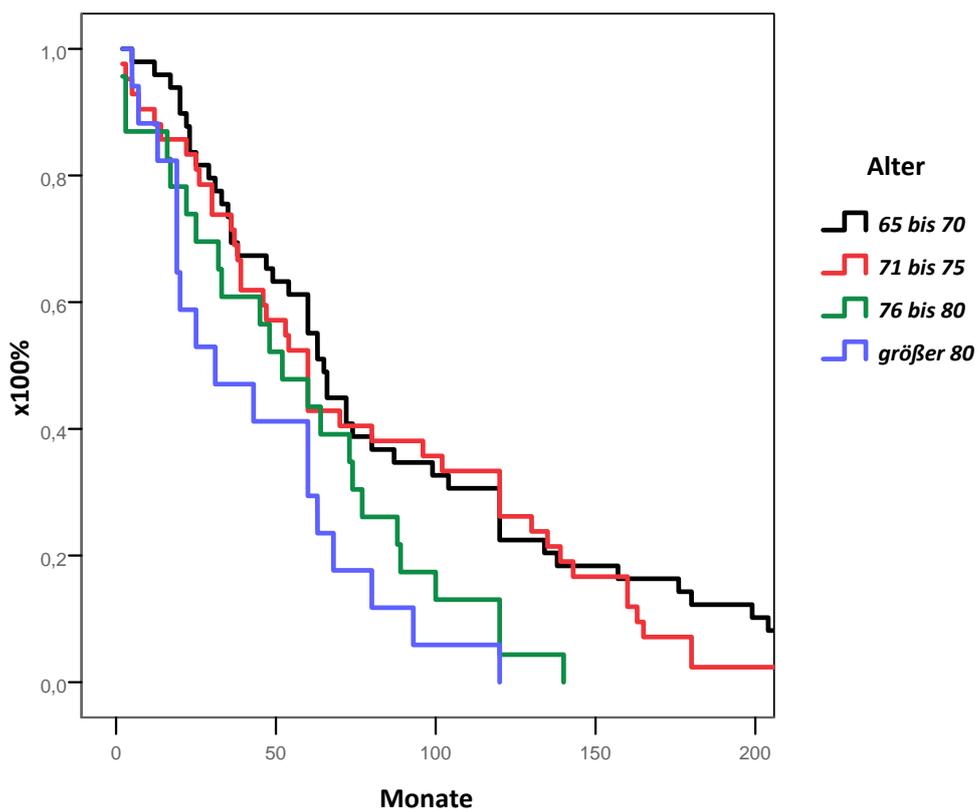


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter; n = 131

22 von 49 Patientinnen (44,9%) in der Gruppe der 65 bis 70-Jährigen verstarben innerhalb der ersten fünf Jahre. Nach zehn Jahren waren sechs weitere Frauen (57,1%) verstorben. Somit ergab sich hier eine 5 JÜR von 55,1% und eine 10 JÜR von 22,4%.

Im Altersbereich von 71 bis 75 Jahren verstarben nach den ersten fünf Jahren 24 (57,1%) und nach zehn Jahren 31 von insgesamt 42 Frauen (73,8%). Die 5 JÜR kam also auf 42,9% und die 10 JÜR auf 26,2%.

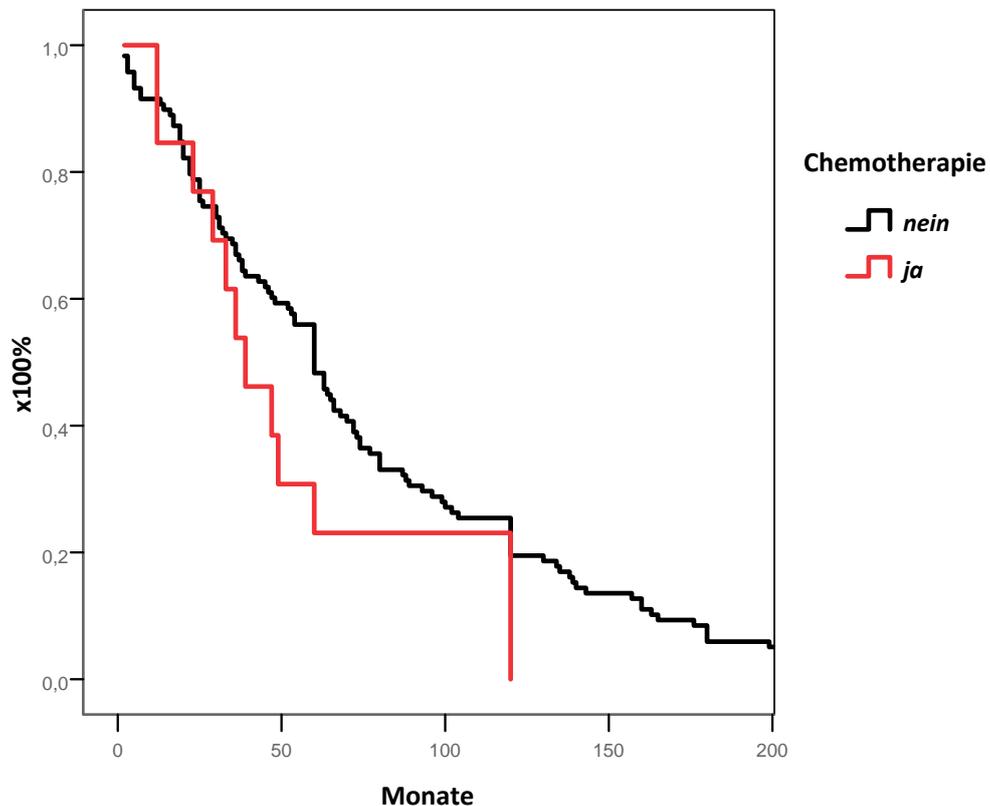
Von den 23 Patientinnen, die bei der Erstdiagnose zwischen 76 und 80 Jahre waren, verstarben 13 Frauen (56,5%) nach den ersten fünf Jahren, nach zehn Jahren waren 22 (95,6%) gestorben. Diese Patientinnen hatten somit eine 5 JÜR von lediglich 43,5% und die 10 JÜR betrug 43%.

Von den 17 Patientinnen, die bei der Erstdiagnose älter als 80 Jahre waren, verstarben nach den ersten fünf Jahren bereits 70,5% (12 von 17 Patientinnen), nach zehn Jahren waren alle Frauen (100%; 17 von 17 Patientinnen) gestorben. Diese Patientinnen hatten somit eine 5 JÜR von lediglich 29,4% und die 10 JÜR betrug somit 0%.

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben stellte das Alter in der univariaten Analyse einen signifikanten Faktor dar ($p=0,006$).

6.2.2. Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie

Die nächste Abbildung stellt einen Überblick über das Gesamtüberleben unseres Kollektivs mit und ohne Chemotherapie:



**Abbildung 12: Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie; n (mit) = 13;
n (ohne) = 118**

Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit Chemotherapie betrug durchschnittlich ca. 54 Monate. Ohne Chemotherapie lag das Überleben bei ca. 74 Monate. Eine statistische Signifikanz ($p=0,131$) konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

6.2.3. Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter

In der ersten Kurve sehen wir das Gesamtüberleben unseres Kollektivs mit und ohne Chemotherapie der Gruppe der 65-70-jährigen Patientinnen:

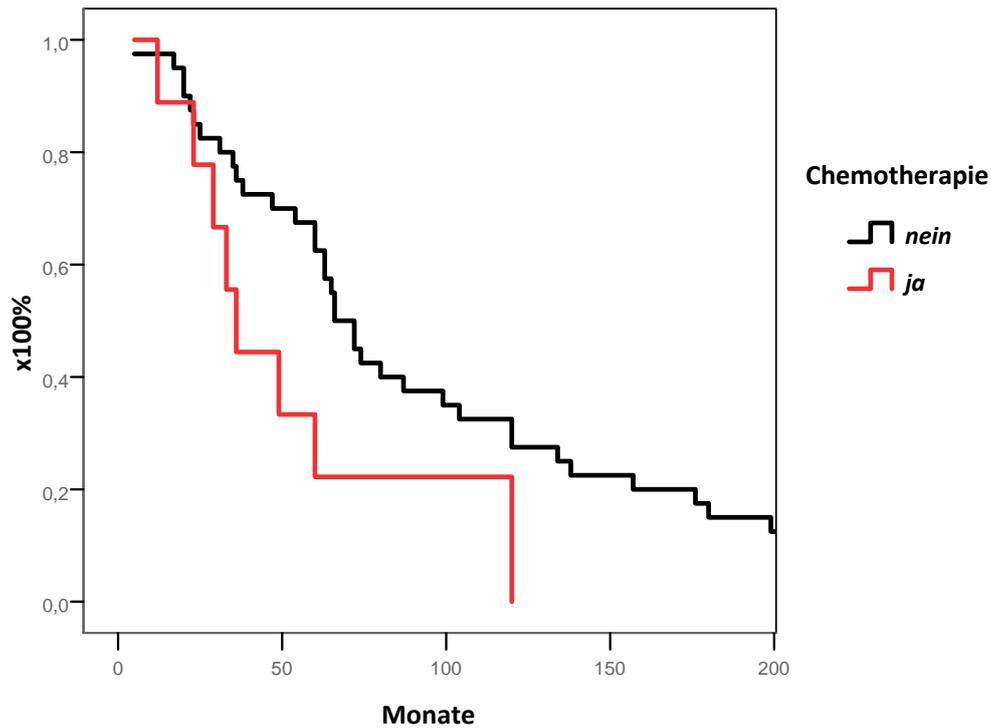


Abbildung 13: Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter (65-70 Jahre); n (mit) = 9; n (ohne) = 40

Das Gesamtüberleben unseres Kollektivs mit Chemotherapie lag in der Altersgruppe von 65-70 Jahre bei ca. 53 Monate. Ohne Chemotherapie bei ca. 92 Monate.

Im Folgenden ist die Kurve des Gesamtüberlebens mit und ohne Chemotherapie in der Altersgruppe von 70-75 Jahre dargestellt.

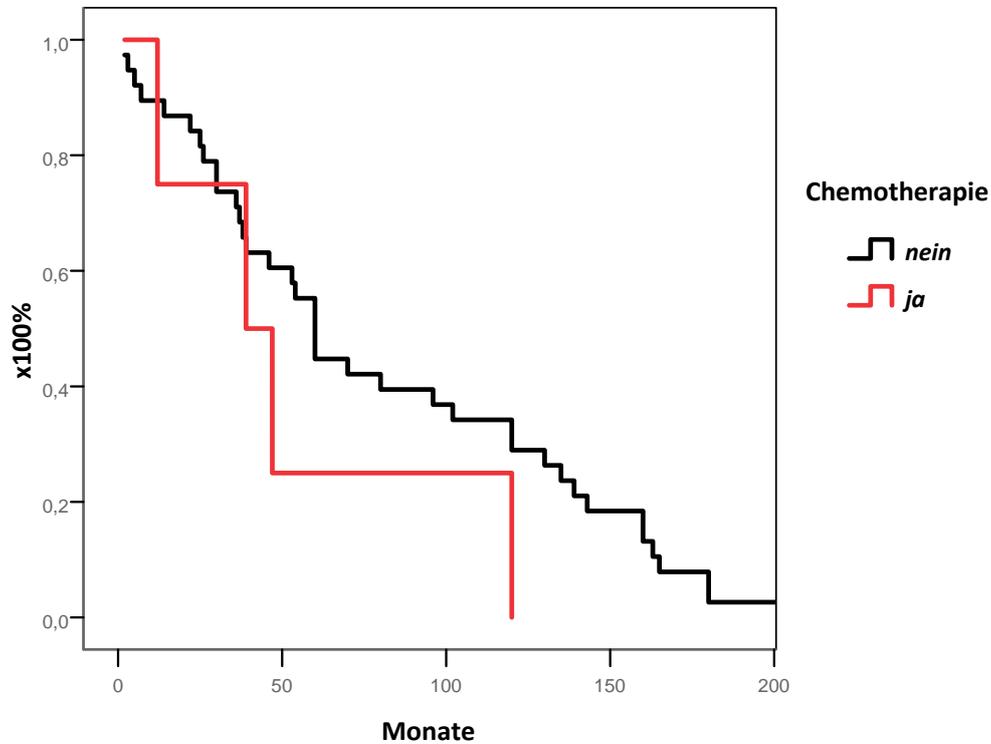


Abbildung 14: Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter (70-75 Jahre); n (mit) = 4; n (ohne) = 38

In diesem Altersbereich überlebten die Patientin mit Chemotherapie ca. 54 Monate ohne Chemotherapie lag das Gesamtüberleben bei ca. 80 Monate.

6.3. Univariate Analysen des rezidivfreien Überlebens

Die nächste Abbildung zeigt das rezidivfreie Überleben unseres Kollektivs:

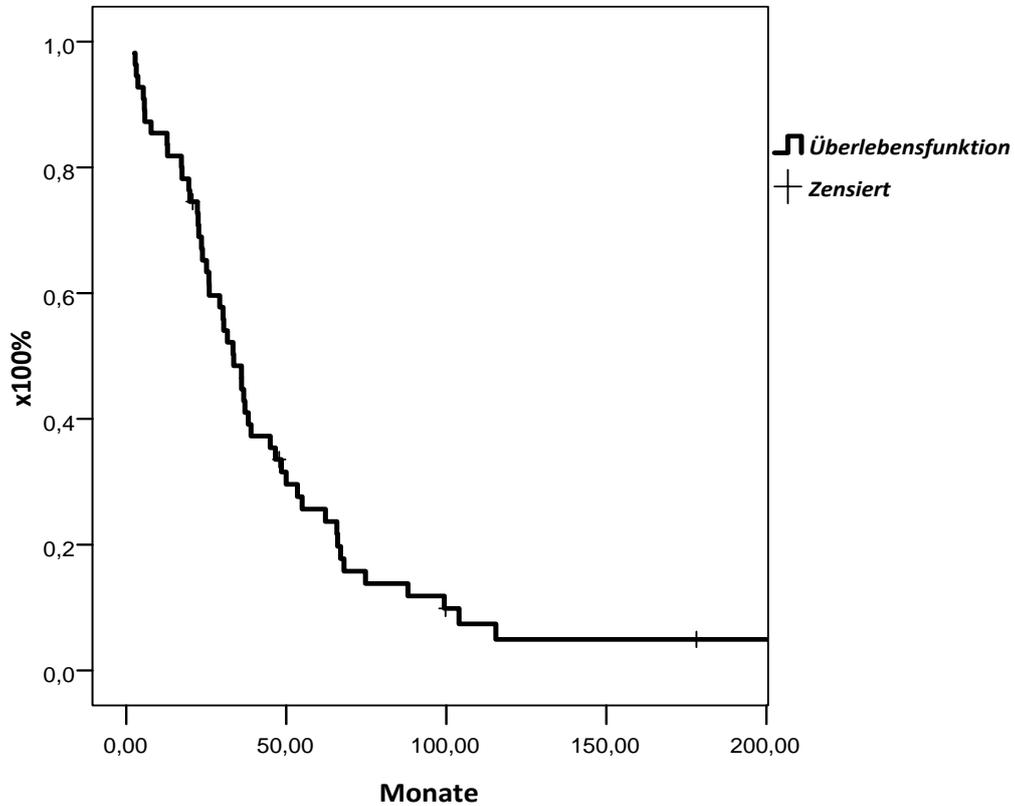


Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben

In unserer Untersuchungsgruppe entwickelten 76 Patientinnen ein Rezidiv. 55 der Frauen blieben rezidivfrei (42%).

Die durchschnittliche Zeit bis zur Entwicklung eines Rezidivs lag in unserem Kollektiv bei ca. 33 Monaten.

6.4. Nicht Mammakarzinom-bedingte Überlebensraten

6.4.1. Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit

Die nächste Abbildung stellt zunächst einen Überblick über das tumor-unabhängige Überleben unseres Kollektivs dar:

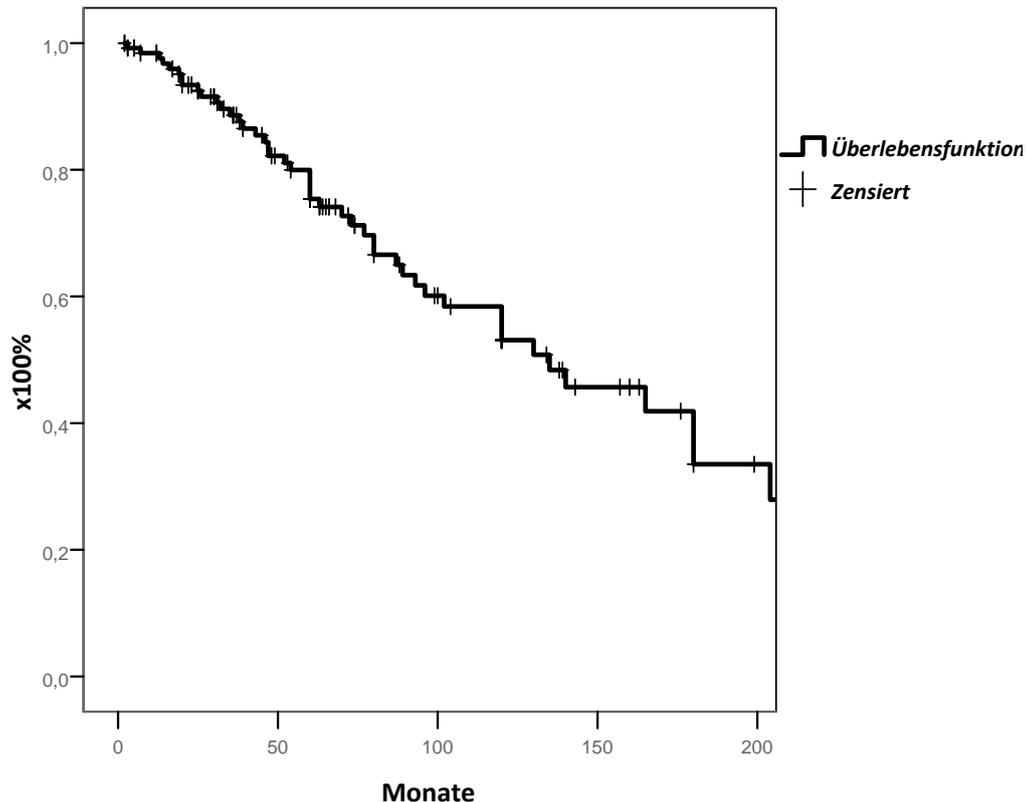


Abbildung 16: Überleben tumorunabhängig verstorben; n = 48, n (gesamt) = 131

Als Ereignis galt der tumorunabhängige Todesfall, zensierte Fälle sind der tumorabhängige Tod und die Patientinnen, die nach der Datenerhebung noch am Leben waren.

In den ersten fünf Jahren starben postoperativ 25 von 131 Patientinnen (19,1%) an den Folgen anderer Erkrankungen, nach zehn Jahren waren 39 (29,8%) und innerhalb von 15 Jahren 45 Frauen (34,4%) verstorben.

6.4.2. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Im Folgenden ist der Zusammenhang zwischen dem tumorunabhängigen Überleben und den verschiedenen Altersbereichen dargestellt:

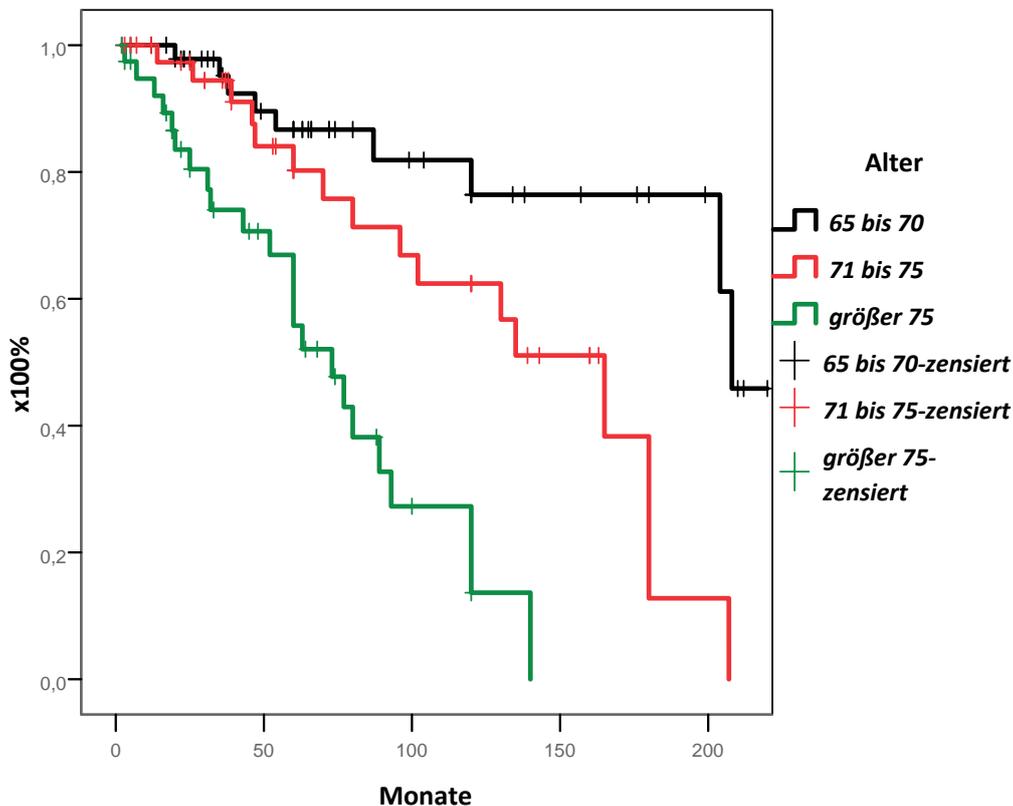


Abbildung 17: Überlebensraten (tumorunabhängig) in Abhängigkeit vom Alter;
n=131, n 65 – 70 = 49, n 71 – 75 = 42, n > 75 = 40

Fünf von 49 Patientinnen (10,2%) in der Gruppe der 65 bis 70-Jährigen verstarben tumorunabhängig innerhalb der ersten fünf Jahre. Nach zehn Jahren waren lediglich zwei weitere Frauen (14,3%) verstorben.

Im Altersbereich von 71 bis 75 Jahren verstarben nach den ersten fünf Jahren sechs tumorunabhängig (14,3%) und nach zehn Jahren zehn von insgesamt 42 (23,8%) Frauen. Von den 40 Patientinnen, die bei der Erstdiagnose älter als 75 Jahre waren, verstarb mit 35% bereits nach den ersten fünf Jahren mehr als ein Drittel (14 von 40 Patientinnen) tumorunabhängig, nach zehn Jahren waren mehr als die Hälfte, nämlich 22 Frauen (55%), an anderen Erkrankungen gestorben.

Es ist deutlich zu erkennen, dass Patientinnen über 75 Jahren eher an anderen Erkrankungen verstarben als an den Folgen des Mammakarzinoms. Das tumorunabhängige Überleben unseres Kollektivs korrelierte hochsignifikant ($p < 0,0001$) mit dem Alter der Patientinnen. Dagegen war das Alter bezüglich des tumorabhängigen Überlebens nicht entscheidend.

6.5. Mammakarzinom-bedingte Überlebensraten

6.5.1. Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit

Zunächst ist ein Überblick über unser Kollektiv dargestellt. Als Ereignis gilt der tumorabhängige Todesfall. Zensierte Fälle sind der tumorunabhängige Tod und die Patientinnen die noch am Leben waren.

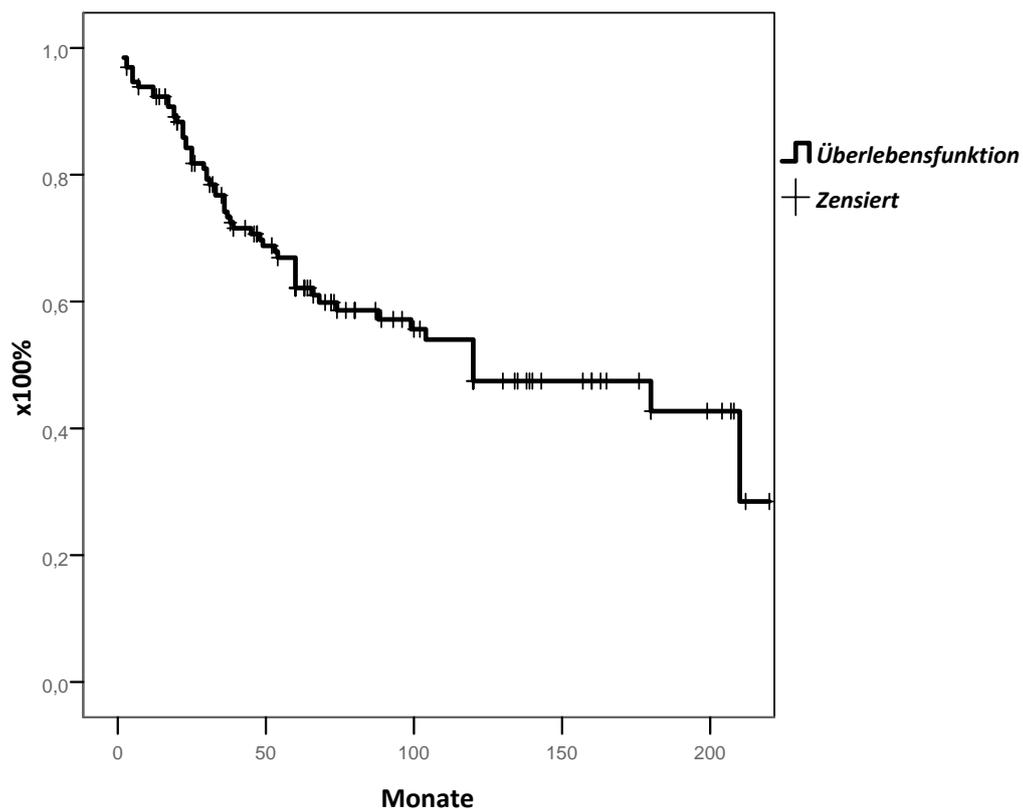


Abbildung 18: Überleben Gesamtkollektiv tumorabhängig;
n (gesamt) = 131, n (Tumorabhängig verstorben) = 57

Im Verlauf der ersten fünf Jahre (=60 Monate) nach ihrer Operation verstarben gut ein Drittel, nämlich 45 der 131 Patientinnen (34,4%), an den Folgen des Mammakarzinoms.

Nach zehn Jahren (=120 Monate) waren 42% der betroffenen Frauen (55 Patientinnen) nicht mehr am Leben. Nach 15 Jahren kam ein einziger Todesfall durch Brustkrebs hinzu, somit verstarben tumorabhängig insgesamt 57 Frauen. Die mediane Überlebenszeit betrug 60 Monate.

6.5.2. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Die folgende Überlebenskurve zeigt den Einfluss von Altersgruppen der Patientinnen unseres Kollektivs bei Erstdiagnose auf das tumorabhängige Überleben:

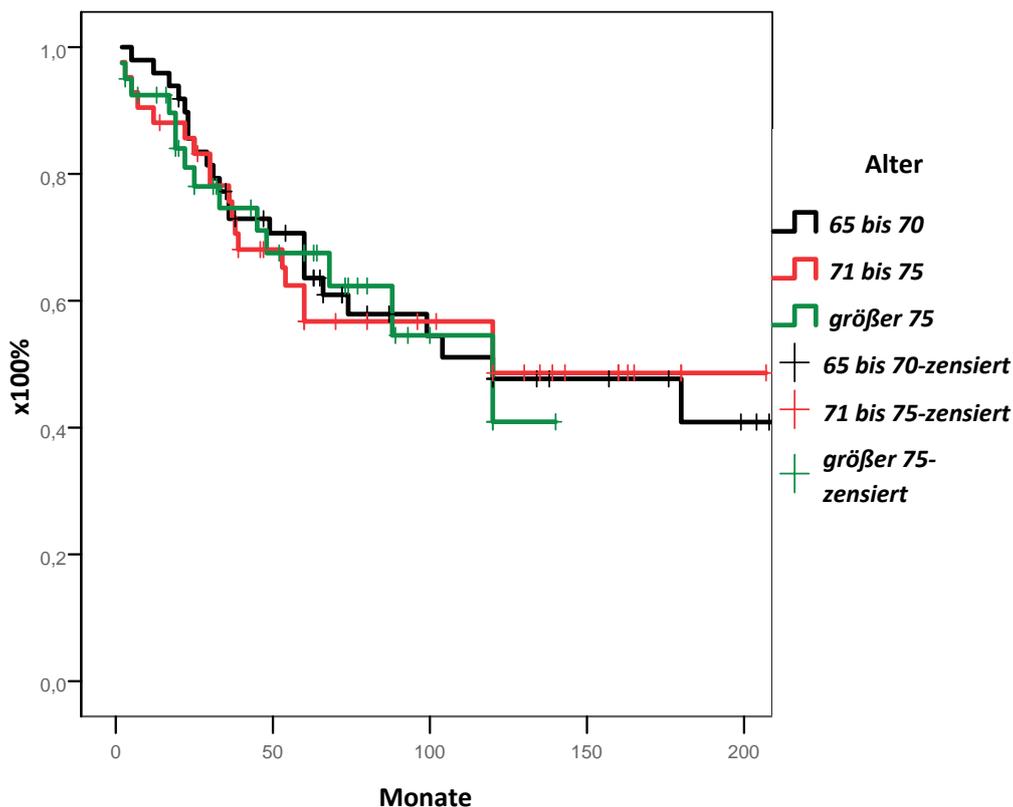


Abbildung 19: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit vom Alter;
n=131, n 65 – 70 = 49, n 71 – 75 = 42, n > 75 = 40

Von denjenigen Patientinnen, die bei der Diagnosestellung zwischen 65 bis 70 Jahre alt waren, verstarben postoperativ 17 von 49 Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre am Mammakarzinom (34,6%). Nach zehn Jahren waren 22 Frauen (44,8%) nicht mehr am Leben. Die Brustkrebspezifische 5 JÜR in der Altersgruppe 65 bis 70 Jahre betrug 63,6%, die 10 JÜR lag bei 47,7%.

In der Altersgruppe der 71 bis 75-Jährigen verstarben nach fünf Jahren 17 von 42 Frauen (40,4%) und nach zehn Jahren 19 Patientinnen (45,2%) am Mammakarzinom. Die 5 JÜR betrug in dieser Gruppe 56,7%, die 10 JÜR 48,6%.

Von den Frauen, die bei der Diagnosestellung älter als 75 Jahre waren, verstarben in den ersten fünf Jahren 27,5% (11 von 40 Patientinnen) an Brustkrebs und nach zehn Jahren waren 14 Frauen (35%) aufgrund der Erkrankung nicht mehr am Leben. Die 5 JÜR kam hier auf 67,5% und die 10 JÜR auf 40,9%.

Im Hinblick auf das tumorabhängige Überleben stellte das Alter in der univariaten Analyse keinen signifikanten Faktor dar ($p=0,993$). Jüngere Frauen (65-70 Jahre) starben allerdings früher am Mammakarzinom als ältere Frauen (>75 Jahre). (34,6% vs. 27,5% innerhalb der ersten 5 Jahre).

6.5.3. Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

Es stellte sich auch die Frage, inwieweit der histologische Tumortyp mit dem tumorabhängigen Überleben bei den Mammakarzinom-Patientinnen korreliert. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die unterschiedlichen Karzinom-Arten den jeweiligen Übergruppen der lobulären und duktaalen Tumore zugeordnet.

Bei Betrachtung der duktaalen Karzinome stellte sich heraus, dass in den ersten fünf Jahren 28 von 96 Patientinnen (29,2%) an den Folgen des Mammakarzinoms und nach zehn Jahren 36 Frauen (37,5%) verstarben. Somit fand sich eine 5 JÜR von 68,2% und eine 10 JÜR von 53%.

Bei den Frauen mit einem lobulären Karzinom, welches in unserem Kollektiv nur relativ selten vorkam, führte die Erkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre mit 48,6% Häufigkeit bei fast der Hälfte aller Patientinnen (17 von 35 Frauen) zum Tod. Nach zehn Jahren verstarben 19 Frauen (54,2%). Die 5 JÜR betrug 45,3% und die 10 JÜR 30,2%.

Abbildung 20 zeigt diese Ergebnisse nochmals graphisch:

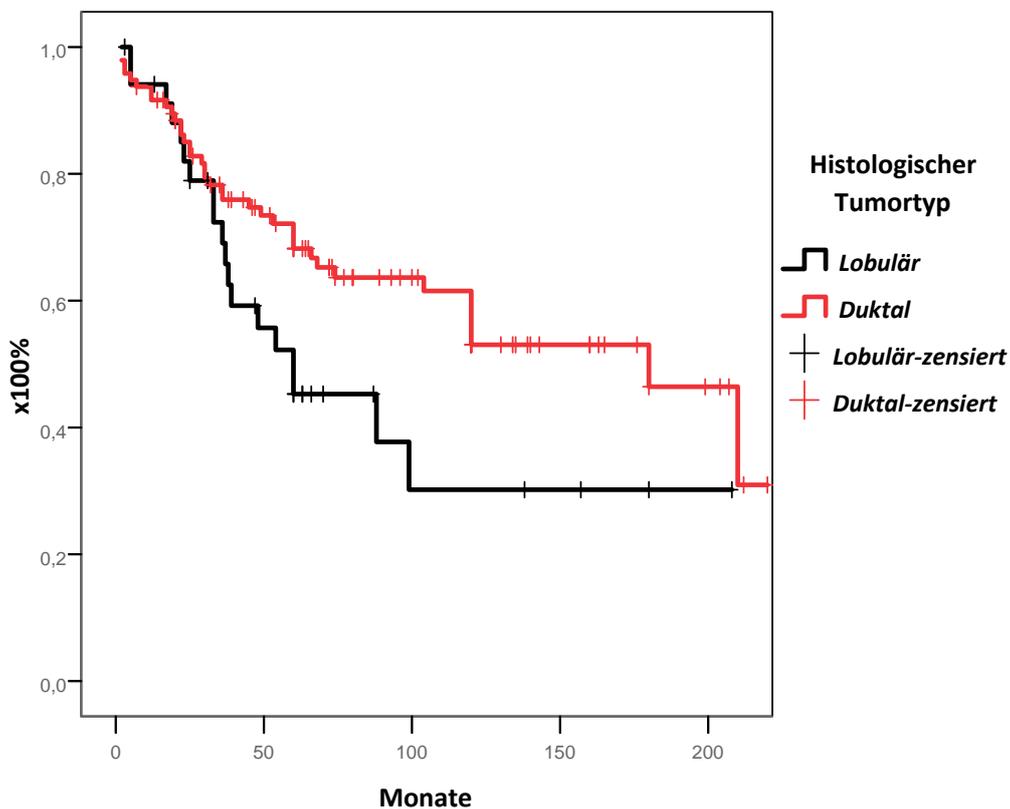


Abbildung 20: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp; n (gesamt) =131; n (lobulär) = 35; n (duktal) = 96

Mit dem Wert von $p=0,047$ ließ sich zwischen den verschiedenen Tumortypen ein signifikanter Unterschied zugunsten der duktaalen Karzinome finden.

6.5.4. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Die nächste Kurve zeigt den Zusammenhang zwischen tumorabhängigem Überleben und Tumorgröße. Wegen der geringen Fallzahlen wurden die Tumorstadien pT2 – 4 zusammengefasst.

Mit Tumorgröße pT1 verstarben nach fünf Jahren 36 von 105 Patientinnen (34,3%) an Brustkrebs, nach zehn Jahren waren 44 Frauen (41,9%) tot. Hier ergab sich eine 5 JÜR von 61,3% und eine 10 JÜR von 45,7%.

Bei den Patientinnen mit pT2/3/4 Tumoren verstarben neun von 26 Patientinnen (34,6%) und nach zehn Jahren waren 11 Frauen (37,9%) den Brustkrebs-Folgen erlegen. Die 5 JÜR dieser Gruppe betrug 65,4%, für die 10 JÜR wurde eine Wahrscheinlichkeit von 53,6% errechnet:

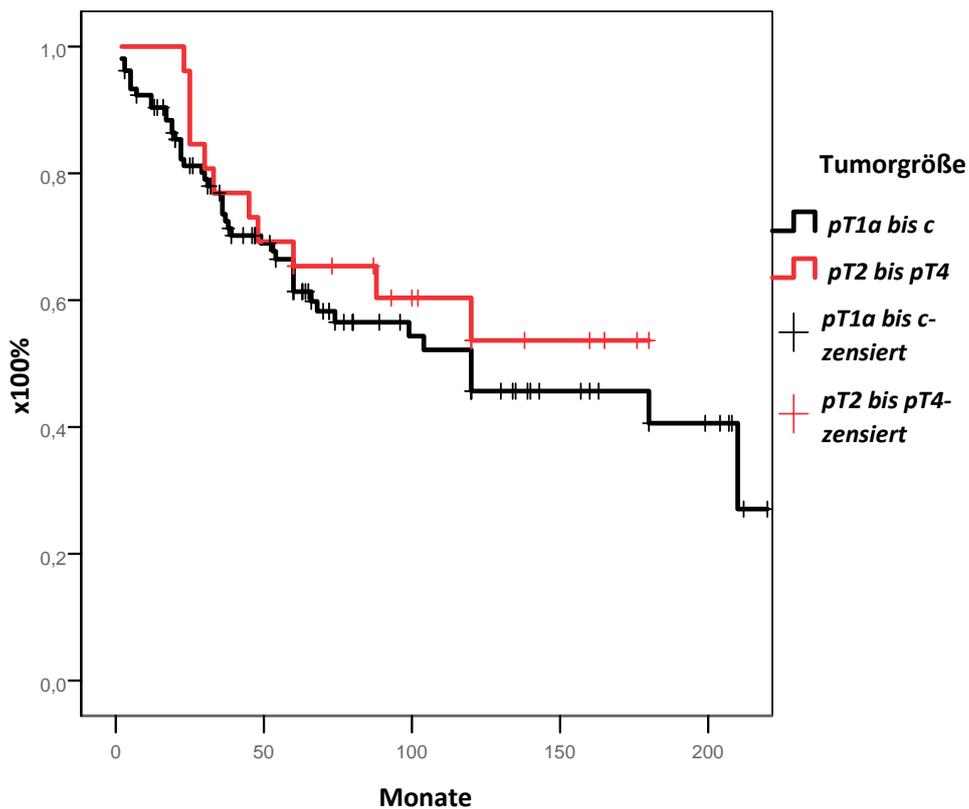
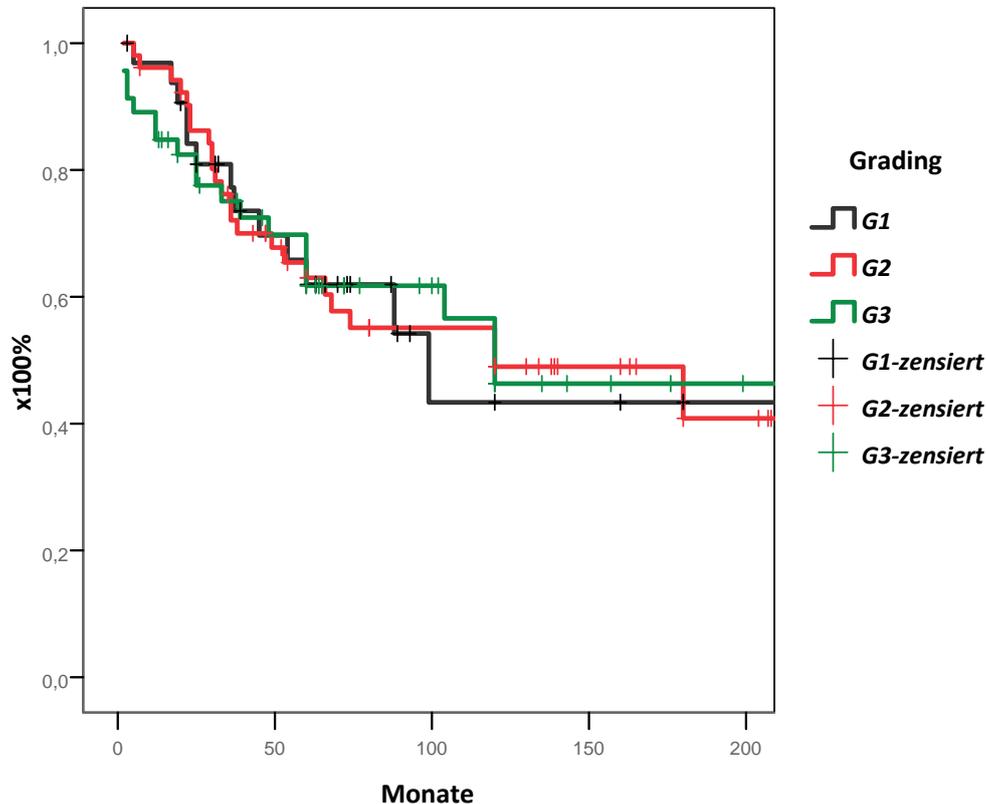


Abbildung 21: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der Tumorgröße; n (gesamt) = 131, n (pT1) = 105, n (pT2/3/4) = 26

Zwischen den Tumorgrößen zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,46$).

6.5.5. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Grading

Das folgende Diagramm zeigt eine Relation zwischen dem tumorabhängigen Überleben und dem histologischen Grading.



**Abbildung 22: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit vom Grading;
n (gesamt) = 131, n (G1) = 33, n (G2) = 52, n (G3) = 46**

11 von 33 Patientinnen (33,3%) mit einem gut differenzierten Karzinomgewebe (G1) verstarben innerhalb der ersten fünf Jahre an Brustkrebs, nach zehn Jahren waren 13 Frauen (39,4%) tot. Dies ergab eine 5 JÜR von 61,9% und eine 10 JÜR von 43,4%.

Der größte Anteil der Patientinnen (52 Frauen) hatte ein mäßig differenziertes Stadium (G2). Nach den ersten fünf Jahren verstarben von dieser Gruppe 18 Frauen (34,6%) und nach zehn Jahren 23 Patientinnen (44,2%). Die 5 JÜR kam somit auf 63% und die 10 JÜR auf 49%.

Bei der zweitgrößten Gruppe von insgesamt 46 Frauen wurden schlecht differenzierte Tumore (G3) diagnostiziert. Nach fünf Jahren verstarben davon 16 Patientinnen (34,8%), nach zehn Jahren 19 Frauen (41,3%). In der G3-Gruppe errechnete sich demnach eine 5 JÜR von 61,7% und eine 10 JÜR von 46,3%. Zwischen den Stadien konnte ebenfalls keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,971$).

6.5.6. Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Auf der nächsten Abbildung ist der Zusammenhang zwischen dem tumorabhängigen Überleben und dem Nodalstatus zu sehen:

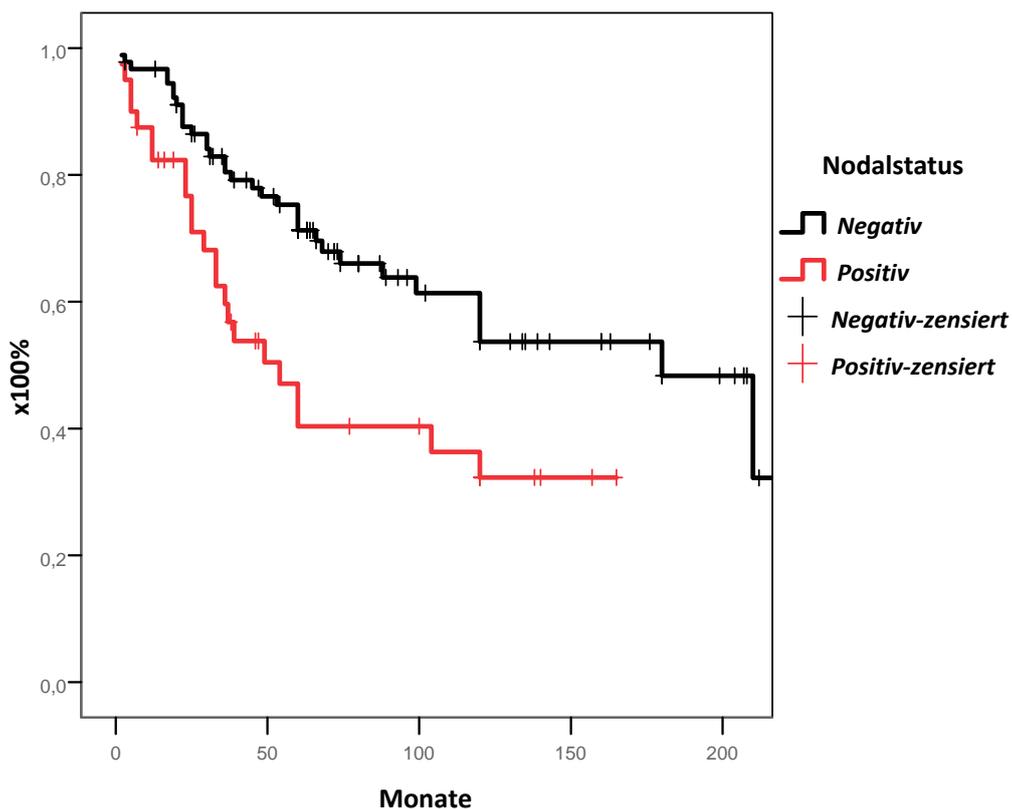


Abbildung 23: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von dem Nodalstatus; n (gesamt) = 131, n (negativ) = 91, n (positiv) = 40

24 von 91 Patientinnen (26,4%) verstarben trotz negativem Nodalstatus innerhalb von fünf Jahren und nach zehn Jahren erlag mit 35,2% mehr als

jede dritte Frau dieser Gruppe (32 von 91 Patientinnen) dem Brustkrebs. Die 5 JÜR betrug demnach 71,3% und die 10 JÜR 53,7%.

Bei den Patientinnen mit positivem Nodalstatus verstarben in den ersten fünf Jahren 21 von 40 Frauen (52,5%), nach zehn Jahren waren 57,5% (23 von 40 Frauen) tot. Patientinnen mit positivem Nodalstatus hatten somit eine 5 JÜR von lediglich 40,4% und eine 10 JÜR von nur 32,3%.

Hinsichtlich des tumorabhängigen Überlebens zeigte sich eine deutliche Signifikanz ($p=0,005$) zu Gunsten des negativen Nodalstatus, d.h. Frauen ohne Lymphknotenbefall lebten signifikant länger als Frauen, bei denen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten.

6.5.7. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Entwicklung von Rezidiven

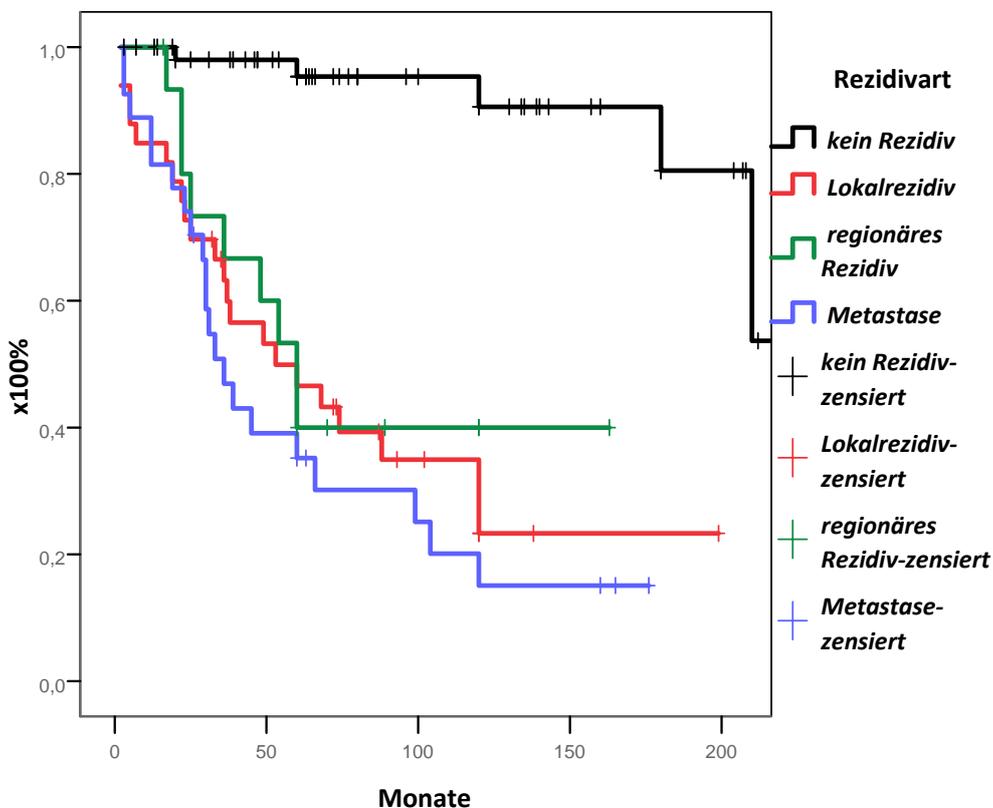


Abbildung 24: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der Rezidivart; n (gesamt) = 131, n (kein Rezidiv) = 55, n (Lokalrezidiv) = 33, n (regionäres Rezidiv) = 16, n (Metastasen) = 27

In der Gruppe mit Patientinnen ohne Rezidiv verstarben in den ersten fünf Jahren zwei von 55 Frauen (3,6%), nach zehn Jahren waren es drei (5,4%). Dieses ergab eine sehr gute 5 JÜR von 95,4% und eine ebenfalls sehr hohe 10 JÜR von 90,6%.

Innerhalb der Gruppe, die ein Lokalrezidiv entwickelt hatten, verstarben nach fünf Jahren mit 51,5% 17 von 33 Patientinnen, nach zehn Jahren waren 22 Frauen (66,7%) nicht mehr am Leben. Hier errechnete sich demnach eine 5 JÜR von 46,6% und eine 10 JÜR von nur noch 23,3%.

Ein regionäres Rezidiv wurde bei 16 Patientinnen diagnostiziert. Davon verstarben nach fünf Jahren neun Frauen (56,2%). Das ergab eine 5 JÜR von 40%. Durch die geringe Fallzahl können keine Angaben über den Zehnjahreszeitraum gemacht werden.

27 Patientinnen entwickelten postoperativ Metastasen. 17 Frauen davon (62,9%) starben innerhalb der ersten fünf Jahre, nach zehn Jahren weitere 4 (insgesamt 77,8%). Somit waren am Ende der Beobachtungszeit nur noch 6 von 27 Patientinnen (22,2%) am Leben. Die 5 JÜR betrug somit 35,2%, die 10 JÜR lediglich noch 15,1%.

Zwischen diesen Gruppen ergab sich ein signifikanter Faktor ($p < 0,0001$), d.h. Patientinnen ohne Rezidiv wiesen eine signifikant bessere Überlebenschance auf.

6.5.8. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Inwieweit die Strahlentherapie das tumorabhängige Überleben unseres Kollektivs beeinflusste, ist in der folgenden Kurve ersichtlich:

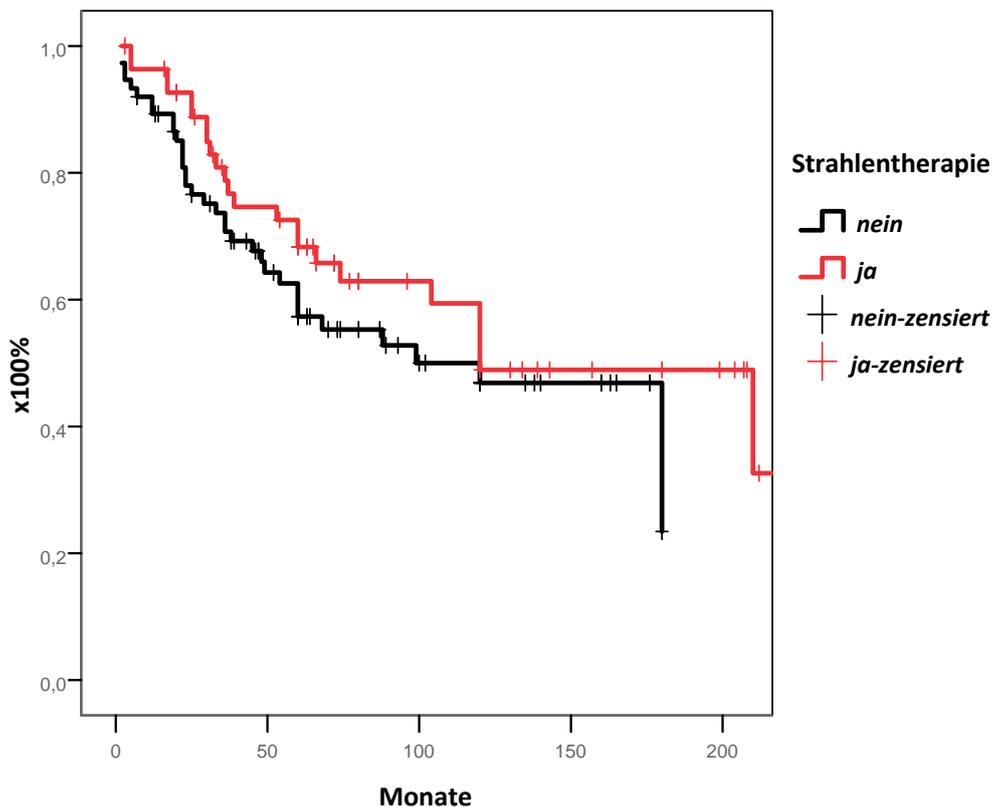


Abbildung 25: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der Strahlentherapie; n (gesamt) = 131, n (ja) = 56, n (nein) = 75

Von den Patientinnen, die postoperativ eine Strahlentherapie erhalten hatten, verstarben 16 von 56 Frauen (28,6%) innerhalb der ersten fünf Jahre, nach zehn Jahren war mit 39,3% mehr als ein Drittel in dieser Gruppe (22 Patientinnen) tot. Damit betrug die 5 JÜR 68,3% und die 10 JÜR nur noch 48,9%.

29 von 75 Patientinnen (38,7%), die nach der Operation keine Radiatio bekamen, waren nach fünf Jahren tot, nach zehn Jahren verstarben 33 (44%). Damit ergaben sich eine 5 JÜR von 57,3%, eine 10 JÜR von 46,9% und keine Signifikanz zwischen den Patientengruppen ($p=0,257$).

6.5.9. Überlebensraten in Abhängigkeit von der endokrinen Therapie

In der folgenden Kurve ist erkennbar, inwieweit die endokrine Therapie das tumorabhängige Überleben unseres Kollektivs beeinflusste:

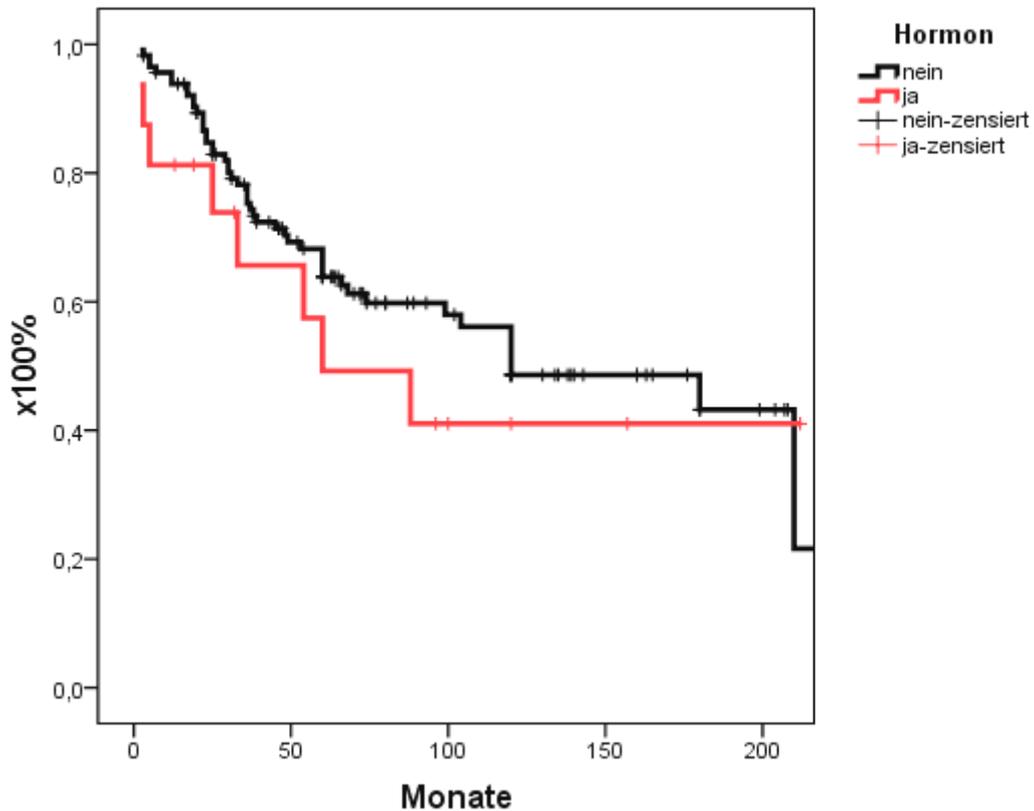


Abbildung 26: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der endokrinen Therapie; n (gesamt) = 131, n (ja) = 16, n (nein) = 115

Innerhalb der ersten fünf Jahre verstarben sieben von 16 Patientinnen (43,75%) mit postoperativer endokriner Therapiegabe an Brustkrebs, nach zehn Jahren war eine weitere Frau gestorben. Die 5 JÜR betrug somit 49,2% und die 10 JÜR 41%.

Bei der Gruppe, die postoperativ keine endokrine Therapie bekommen hatten, verstarben nach fünf Jahren 38 von 115 Patientinnen (33%) und nach zehn Jahren waren 47 Frauen (40,9%) tot. Die 5 JÜR lag bei 63,9% und die 10 JÜR bei 48,6%. Es zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,427$).

6.5.10. Überlebensraten in Abhängigkeit von der Chemotherapie

Die Kernfrage dieser Arbeit war, inwieweit die Chemotherapie das Überleben unserer Patienten beeinflusst.

Bei den Patientinnen mit postoperativer Chemotherapie verstarben in den ersten fünf Jahren neun von 13 Frauen (69,2%) am Mammakarzinom, nach zehn Jahren waren zehn Patientinnen dem Brustkrebs erlegen. Die Frauen hatten also eine 5 JÜR von 27,7% und eine 10 JÜR von 18,5%.

Ohne Chemotherapie verstarben in den ersten fünf Jahren 36 von 118 Patientinnen (30,5%) und nach zehn Jahren waren 45 Frauen (38,1%) tot. Die 5 JÜR fiel in dieser Gruppe mit 66,3% somit deutlich höher aus, die 10 JÜR belief sich auf 51,3%.

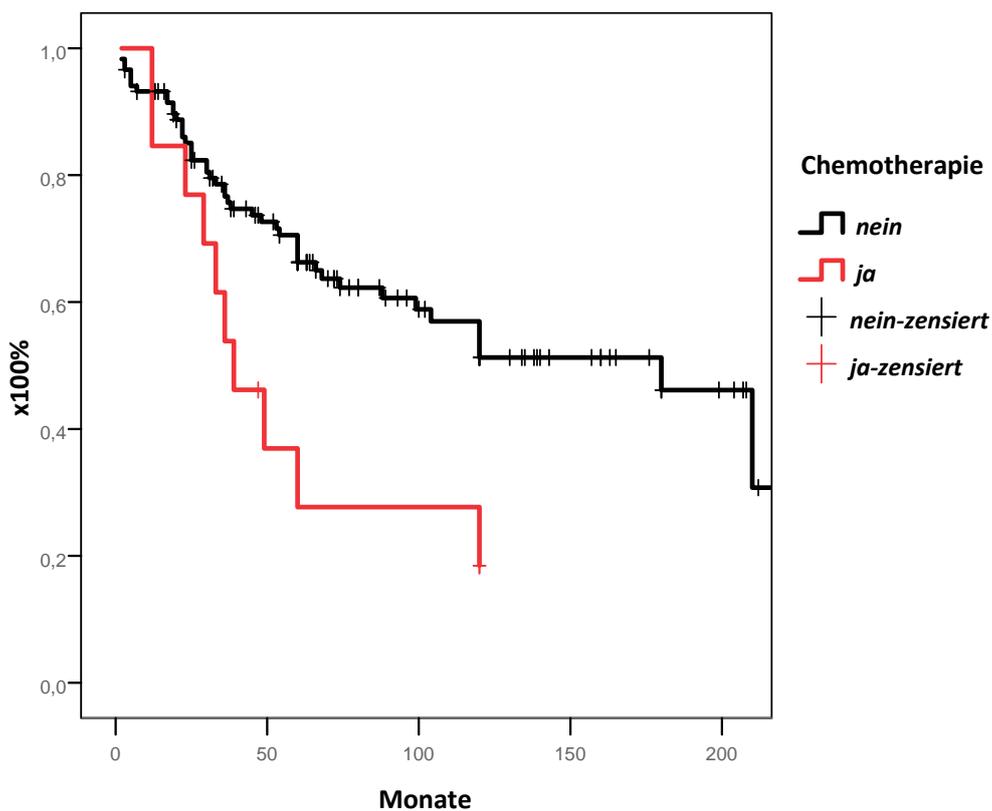


Abbildung 27: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der Chemotherapie; n (gesamt) = 131, n (ja) = 13, n (nein) = 118

Es ließ sich folglich eine deutliche Signifikanz ($p=0,012$) zu Gunsten der Patientinnen ohne Chemotherapie nachweisen. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Patientinnengruppe mit Chemotherapie eine geringe Fallzahl umfasst.

6.6. Korrelation der Chemotherapie zur Prognose

Wie in Abbildung 27 (Abhängigkeit des tumorabhängigen Überlebens zur Chemotherapie) zuvor gesehen, zeigte sich ein signifikant längeres Überleben der Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie ($p=0,012$). Aus diesem Grund führten wir eine genauere Analyse durch.

6.6.1. Patientencharakteristika in Korrelation zur Chemotherapie

Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt und miteinander verglichen. Dabei wurden Patientinnen mit Chemotherapie (9,9%) und Patientinnen ohne Chemotherapiegabe (90,1%) hinsichtlich verschiedener Patientencharakteristika auf ihre Korrelation hin überprüft.

Hinsichtlich des Tumortyps zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensraten ($p=0,313$). Gleiches galt für die Patientencharakteristika Tumorstadium ($p=0,671$), Operationsart ($p=0,161$), Strahlentherapie ($p=0,131$) und endokrine Therapie ($p=0,156$). Diese Faktoren waren folglich bezogen auf das tumorabhängige Überleben mit oder ohne Chemotherapie ohne Relevanz.

Eine deutliche Signifikanz zeigte sich dagegen beim Nodalstatus ($p<0,0001$), beim Alter ($p=0,012$), beim Grading ($p=0,027$) sowie beim Auftreten von Rezidiven ($p=0,004$). Patientinnen mit positiven Nodalstatus, einem Alter zwischen 65 und 75 Jahren sowie einem Grading 2-3 erhielten signifikant häufiger eine Chemotherapie. In den kommenden Abschnitten des Kapitels 6.6.1. werden diese vier Patientencharakteristika nun genau aufgeschlüsselt und bezüglich ihres Einflusses auf das tumorabhängige Überleben überprüft.

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika in Korrelation zur Chemotherapie:

Chemotherapie	Nein (n)	Ja (n)	Signifikanz (p- Wert)
Patientinnenzahl	118 (90,1%)	13 (9,9%)	
Alter			
<i>65 bis 75 Jahre</i>	78 (66,1%)	13 (100%)	0,012
<i>über 75 Jahre</i>	40 (33,9%)	0	
Tumortyp			
<i>lobulär</i>	30 (25,4%)	5 (38,5%)	0,313
<i>duktal</i>	88 (74,6%)	8 (61,5%)	
Tumorgröße			
<i>pT1a – c</i>	94 (79,7%)	11 (84,6%)	0,671
<i>pT2, pT3, pT4</i>	24 (20,3%)	2 (15,4%)	
Grading			
<i>G1</i>	33 (28%)	0	0,027
<i>G2, G3</i>	85 (72%)	13 (100%)	
Nodalstatus			
<i>negativ</i>	91 (77,1%)	0	<0,0001
<i>positiv</i>	27 (22,9%)	13 (100%)	
Operationsart			
<i>BET</i>	51 (43,2%)	3 (23,1%)	0,161
<i>Mastektomie</i>	67 (56,8%)	10 (76,9%)	
Strahlentherapie			
<i>nicht durchgeführt</i>	65 (55,1%)	10 (76,9%)	0,131
<i>durchgeführt</i>	53 (44,9%)	3 (23,1%)	
Endokrine Therapie			
<i>nein</i>	102 (86,4%)	13 (100%)	0,156
<i>ja</i>	16 (13,6%)	0	
Rezidive			
<i>kein Rezidiv</i>	54 (45,8%)	1 (7,7%)	0,004
<i>Rezidiv aufgetreten</i>	64 (54,2%)	12 (92,3%)	

Tabelle 20: Korrelation der Primärcharakteristika zur Chemotherapie

6.6.2. Korrelation der Chemotherapie zum Nodalstatus, Alter, Grading und Auftreten von Rezidiven

Hinsichtlich der Chemotherapie war eine deutlich signifikante Korrelation zum Nodalstatus erkennbar. Bei allen 72 Patientinnen mit negativem Nodalstatus wurde postoperativ keine Chemotherapie durchgeführt (61% von n gesamt=131).

Bei 31 der nodal positiven Frauen wurde ebenfalls auf eine Chemotherapiegabe verzichtet (23,7%). 13 Patientinnen mit einem axillären Lymphknotenbefall bekamen eine Chemotherapie (9,9%). Bei 15 Patientinnen ist der Nodalstatus unbekannt. Keine von diesen Frauen hat eine Chemotherapie erhalten.

In der folgenden Tabelle ist die Anzahl der befallenen LK aufgeschlüsselt:

Chemotherapie	Nein (n)	Ja (n)	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl der befallenen Lymphknoten:			
0	72 (61%)	0	
pNx	15 (12,7%)	0	
1 bis 3 LK	16 (13,6%)	6 (46,1%)	<0,0001
4 bis 9 LK	9 (7,6%)	4 (30,8%)	
mehr als 9 LK	6 (5,1%)	3 (23,1%)	

Tabelle 21: Axillärer Lymphknotenbefall der Pat. mit bzw. ohne Chemotherapie

Weiterhin konnte in der Analyse dieser beiden Gruppen (mit und ohne Chemotherapie) ein signifikanter Unterschied bezüglich des histologischen Gradings ($p=0,027$) beobachtet werden. Patientinnen mit einem Grading 2-3 erhielten eine Chemotherapie, während Frauen mit einem Grading 1 keine Chemotherapie bekamen.

Bei einer genauen Aufschlüsselung der Differenzierungsstufen war allerdings nur noch eine Tendenz und keine Signifikanz ($p=0,088$) mehr erkennbar. Es fiel lediglich auf, dass Patientinnen mit einem gut differenzierten Mammakarzinom (G1) keine Chemotherapie bekamen, während 7 Patientinnen mit einem Grading von 2 und 6 Frauen mit einem Grading von 3 eine Chemotherapie erhielten.

Tabelle 22 gibt einen Überblick der Grading-Stufen:

Chemotherapie	Nein (n)	Ja (n)	Signifikanz (p-Wert)
Grading			
G1	33 (28%)	0	0,088
G2	45 (38,1%)	7 (53,8%)	
G3	40 (33,9%)	6 (46,2%)	

Tabelle 22: Grading der Pat. mit bzw. ohne Chemotherapie

Außerdem zeigte sich eine Signifikanz ($p=0,012$) hinsichtlich des Alters der Patientinnen. Frauen zwischen 65-75 Jahren erhielten eine Chemotherapie, jedoch bei Patientinnen über 75 Jahren wurde keine Chemotherapie durchgeführt.

Bei der Betrachtung des Alters in Fünf-Jahresabständen ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$). Auffallend war, dass die Patientinnen über 76 Jahren grundsätzlich keine Chemotherapie bekamen, während 13 Frauen im Alter von 65 bis 75 Jahren eine Chemotherapie erhielten:

Chemotherapie	Nein (n)	Ja (n)	Signifikanz (p-Wert)
Altersbereiche			
65 bis 70	40 (33,9%)	9 (69,2%)	0,04
71 bis 75	38 (32,2%)	4 (30,8%)	
76 bis 80	23 (19,5%)	0	
größer 80	17 (14,4%)	0	

Tabelle 23: Alter der Pat. mit bzw. ohne Chemotherapie

Auch das Auftreten von Rezidiven zeigte eine signifikante Relevanz ($p=0,004$). Aus diesem Grund wurden ebenfalls die bei den Frauen diagnostizierten Rezidive aufgeschlüsselt.

Von den mit Chemotherapie behandelten Patientinnen blieb lediglich eine ohne Rezidiv. 12 von 13 Frauen mit Chemotherapie entwickelten ein Rezidiv.

In der folgenden Tabelle ist außerdem ersichtlich, dass fast die Hälfte der Patientinnen (45,8%) auch ohne Chemotherapie rezidivfrei überlebten:

Chemotherapie	Nein (n)	Ja (n)	Signifikanz (p-Wert)
Rezidive			
kein Rezidiv	54 (45,8%)	1 (7,7%)	0,007
Lokalrezidiv	29 (24,6%)	4 (30,8%)	
regionäres Rezidiv	15 (12,7%)	1 (7,7%)	
Metastase	20 (16,9%)	7 (53,8%)	

Tabelle 24: Rezidive mit bzw. ohne Chemotherapie

6.7. Multivariate Analyse

Das Cox-Regressions Modell ist eine Methode zur Analyse von Überlebensdaten. Dabei werden mehrere Einflussfaktoren auf eine Zielvariable untersucht und anschließend deren prognostischer Wert errechnet. Die Zielvariablen sind zensierte Überlebenszeiten. Dieses multivariate Analyseverfahren wurde 1972 bzw. 1975 von Cox konzipiert.

6.7.1. Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Wir untersuchten unser Kollektiv in zwei Untergruppen (tumorabhängig und tumorunabhängig verstorben), damit die prognostische Signifikanz von verschiedenen Faktoren auf das Überleben dieser beiden Gruppen erkennbar wird.

Außerdem wurde eine Dichotomisierung zur Beurteilung einer unabhängigen Relevanz der wichtigsten anerkannten Prognosefaktoren durchgeführt.

Tabelle 25 zeigt nochmals einen Überblick über die Erkenntnisse der multivariaten Analyse:

	TUMORABHÄNGIG verstorben		TUMORUNABHÄNGIG verstorben	
	Signifikanz	RR (95% CI)	Signifikanz	RR (95% CI)
Alter <i>65 – 75Jahre vs. > 75 Jahre</i>	0,108	1,830 (0,875–3,826)	<0,0001	3,752 (1,784–7,894)
Histologische Tumortyp <i>lobulär vs. duktal</i>	0,308	1,190 (0,852–1,662)	0	0
Tumorgroße <i>pT 1a – 1c vs. pT2 - 4</i>	0,004	2,916 (1,401–6,068)	0	0
Grading <i>G1 vs. G2, G3</i>	0,280	1,510 (0,715–3,186)	0	0
Nodalstatus <i>negativ vs. positiv</i>	0,335	1,483 (0,665–3,307)	0	0
Chemotherapie <i>nein vs. ja</i>	0,584	1,306 (0,502–3,397)	0,914	1,306 (0,163–5,087)
Strahlentherapie <i>nein vs. ja</i>	0,619	1,179 (0,616–2,256)	0,587	1,231 (0,582–2,604)
Endokrine Therapie <i>nein vs. ja</i>	0,548	1,344 (0,512–3,532)	0,270	0,551 (0,191–1,589)

Tabelle 25: Multivariates Regressionsmodell in Abhängig von Primärcharakteristika

In der Gruppe der tumorabhängig verstorbenen Frauen zeigte lediglich die TumorgroÙe ($p=0,004$) eine hohe Signifikanz. Die restlichen Parameter in dieser Gruppe zeigten keine prognostische Relevanz.

Bei der Gruppe der tumorunabhängig verstorbenen Patientinnen zeigten alle untersuchten Parameter auÙer dem Alter ($p<0,001$) der Frauen keine prognostische Relevanz.

7. Diskussion

7.1. Hintergrund

Mit zunehmender Inzidenz stellt das Mammakarzinom auch heute noch die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau dar. Die Therapie des Mammakarzinoms unterliegt seit dem Beginn des 19. Jahrhunderts einem starken Wandel. Die adjuvante Chemotherapie bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom (>65 Jahre) war in den vergangenen Jahren und ist immer noch Gegenstand zahlreicher Diskussionen.

Entscheidungen hinsichtlich der adjuvanten Therapieauswahl sind sehr komplex geworden und bedürfen einer individuellen Risikobeurteilung. Dabei sollten nicht nur klinisch-pathologische Kriterien wie Tumorgöße und Nodalstatus, sondern auch das Alter der Patientinnen berücksichtigt werden. Außerdem sind bei Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie die verhältnismäßig häufigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen zu bedenken. Diese stellen oftmals eine erhebliche psychische und körperliche Belastung für die Patientinnen dar.

Seit mehreren Jahren gilt das Gesamtrisikoprofil der Patientinnen (Alter, Größe, Tumorgöße, Nodalstatus etc.) als ausschlaggebender Faktor bei der Entscheidung für eine adjuvante Therapie, wobei der Bewertung des Primärtumors besonderes Interesse zukommt (siehe TNM Klassifikation im Anhang). (72;73)

In unserer Arbeit analysierten wir den Zusammenhang zwischen adjuvanter Chemotherapiegabe und dem Gesamtüberleben an 131 Patientinnen mit einem primären nicht hormonsensiblen Mammakarzinom. Hierbei prüften wir verschiedene Prognosefaktoren, die postoperative Therapie und das Auftreten von Rezidiven beim Mammakarzinom bezüglich des Gesamtüberlebens, tumorabhängigen und tumorunabhängigen Überlebens sowie rezidivfreien Überlebens auf Signifikanz.

Unsere Ergebnisse verglichen wir mit Untersuchungen der internationalen Studienlandschaft.

7.2. Prognosefaktoren – Vergleich mit aktuellen Studien

Es gibt eine Vielzahl von Veröffentlichungen über das Mammakarzinom und insbesondere über die adjuvante Chemotherapie. In den Folgekapiteln stellen wir die wichtigsten und aktuellsten Studien kurz und ohne Anspruch auf Vollständigkeit unseren Ergebnissen gegenüber.

Wir untersuchten in dieser Arbeit die Prognosefaktoren Alter, Tumorgroße, Tumortyp, Grading und Nodalstatus auf Ihre Relevanz bezüglich des tumorabhängigen Überlebens. Weiterhin prüften wir diesbezüglich die adjuvanten Therapien (Radiatio, Chemotherapie, endokrine Therapie) und das Auftreten von Rezidiven auf Signifikanz.

Für die Auswertung dieser Daten verwendeten wir univariate und multivariate Analysen, bei denen sich hinsichtlich des Alters, der Tumorgroße und des Auftretens von Rezidiven jeweils signifikante Ergebnisse zeigten.

7.2.1. Alter

Die Gegenüberstellung der tumorabhängig und tumorunabhängig verstorbenen Patientinnen mittels der multivariaten Analyse zeigten beim Alter wie erwartet eine statistische Signifikanz bei den tumorunabhängig verstorbenen Frauen ($p < 0,0001$).

Bei der univariaten Analyse trat hinsichtlich des tumorunabhängigen Überlebens in den ersten Jahren nach Diagnosestellung nur ein geringer Unterschied zwischen den drei untersuchten Altersgruppen (65-70 Jahre, 70-75 Jahre und >75 Jahre) auf. Da Patientinnen mit über 75 Jahren ein erhöhtes Risikoprofil haben (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit etc.) verschlechterte sich in dieser Altersgruppe die Überlebensprognose erwartungsgemäß stark.

Interessanterweise ergab sich im Cox-Regressionsmodell beim tumorabhängigen Überleben für das Alter keine Signifikanz ($p=0,108$). In der Kaplan-Meier Kurve stellten wir ebenfalls keinen Unterschied zwischen den drei Altersgruppen fest. Dies könnte man darauf zurückführen, dass in jungen Jahren diagnostizierte Mammakarzinome häufig aggressiver wachsen und somit die Überlebensprognose verschlechtern. (74)

Die univariate Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Alter zeigte eine deutliche Signifikanz. In der Gruppe der über 80 Jahre alten Patientinnen waren nach 10 Jahren alle verstorben. In den anderen drei Altersgruppen (65-80 Jahre) zeigte sich nur ein geringer Unterschied.

In der Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens mit und ohne Chemotherapie in Abhängigkeit vom Alter (65-75 Jahre) zeigte sich bei den Patientinnen ohne Chemotherapie ein deutlich längeres Überleben.

Das Alter ist ein schon lange etablierter Prognosefaktor. (75-78) Die prognostische Relevanz wird jedoch in der Literatur immer wieder diskutiert, da die Lebenserwartung ohnehin mit zunehmendem Alter sinkt. In der Studie von Rauschecker et al wurde diese Aussage bestätigt. (79)

Vorteil unserer Studie war, dass wie bei Rauschecker et al auch nicht tumorassoziierte Todesfälle berücksichtigt wurden. Somit konnte man eine signifikante Aussage über Auswirkungen des Alters auf das tumorabhängige und tumorunabhängige Überleben der Patientinnen machen.

Die meisten internationalen Studien standen konträr zu unseren Untersuchungen, da dort nur tumorassoziierte Todesfälle als Ereignis gewertet wurden. (80-84) Fowble et al erhielten beispielsweise bei jüngeren Patientinnen schlechtere Resultate hinsichtlich des tumorabhängigen Überlebens.

In unserer Studie zeigte sich dagegen kein Unterschied zwischen den Altersgruppen. Mueller et al kamen zu dem Schluss, dass die Mortalität

bei älteren Patientinnen besonders hoch wäre. Hibberd et al stellten in ihrer Studie keinen Einfluss des Alters auf die Mortalität der Patientinnen fest.

7.2.2. Tumorgröße

Hinsichtlich der Tumorgröße fanden wir in unserer Analyse (Cox-Regression) beim tumorabhängigen Überleben eine Signifikanz, wobei die Überlebenswahrscheinlichkeit mit steigender Tumorgröße abnahm. Dieses Erkenntnis spiegelt sich auch in der Literatur deutlich wider. (41;81;85)

7.2.3. Auftreten von Rezidiven

Auch beim Vorhandensein von Rezidiven stellte sich hinsichtlich des tumorabhängigen Überlebens erwartungsgemäß eine Signifikanz heraus: Patientinnen mit Rezidiv starben früher als Frauen ohne Rezidiventwicklung.

In unserer Untersuchungsgruppe entwickelten 76 Patientinnen ein Rezidiv. 55 der Frauen blieben rezidivfrei (42%).

Die durchschnittliche Zeit bis zur Entwicklung eines Rezidivs lag in unserem Kollektiv bei ca. 33 Monaten.

7.3. Korrelation der Chemotherapie mit tumorabhängigem Überleben – Vergleich mit anderen Studien

In der univariaten Analyse stellten wir in unserer Untersuchung statistisch signifikant ($p=0,012$) fest, dass Patientinnen mit postoperativer Chemotherapie kürzer als Frauen ohne Chemotherapie tumorabhängig überlebten.

Zu berücksichtigen ist aber die Tatsache, dass die mit Chemotherapie behandelten Patientinnen ohnehin aufgrund ihrer schlechten Prognose (Tumorgröße, Grading 2-3 und positiver Nodalstatus) ein höheres

Rezidivrisiko hatten und die Chemotherapie deshalb womöglich nicht effektiv genug war, um das Auftreten von Rezidiven zu verhindern. Die Fallzahl der Patientengruppe mit Chemotherapie war zudem sehr klein (n=13), sodass dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden muss.

Die Anzahl der Frauen der zweiten Gruppe war deutlich höher (n=118) und die Patientinnen überlebten ohne Chemotherapie zwar länger, jedoch entwickelten sie in der Mehrzahl (54,2%) Rezidive.

Im Cox-Regressionsmodell ergaben sich zwischen den beiden Untergruppen (Chemotherapie ja/nein), beim Alter der Patientinnen, Nodalstatus und Grading signifikante Werte hinsichtlich des tumorabhängigen Überlebens. Dies stimmt mit den meisten internationalen Studien überein, von denen über dieses Thema aber nur sehr wenige veröffentlicht wurden.

Im Folgenden sollen nun unsere Erkenntnisse dennoch mit den Ergebnissen anderer Studien gegenübergestellt werden. Hierbei sind direkte Vergleiche beispielsweise aufgrund von unterschiedlichen Chemotherapieregimen und unterschiedlichen Fallzahlen leider nur bedingt möglich.

Die Auswirkung der adjuvanten Chemotherapie bei älteren Patientinnen mit einem nicht hormonsensiblen Mammakarzinom auf das tumorabhängige Überleben wird meist kontrovers diskutiert. In der Studie von Elkin et al ergaben sich beispielsweise bessere Prognosen nach Anwendung von adjuvanter Chemotherapie. (86) Zum gleichen Schluss kamen Giordano et al. (87)

In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Arbeiten zur besseren Übersicht aufgeführt:

	Patienten-Zahl (gesamt)	Patientinnen Chemo - Ja	Patientinnen Chemo - nein	Beobachtung (median)
Elkin et al	5081	1711	3370	7,7 Jahre
Giordano et al	41390	4500	36890	Ca. 8 Jahre
Muss et al	6487	6487	0	9,6 Jahre
eigene Daten	131	13	118	6 Jahre

Tabelle 27: Übersichtstabelle verschiedener Arbeiten

Die Arbeit von **Elkin et al** (86) aus dem Jahr 2008 kommt unserer Fragestellung sehr nahe und wird deswegen etwas ausführlicher erläutert. Elkin et al untersuchten, inwiefern die adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen (n=5081) über 65 Jahren mit einem nicht hormonsensiblen Mammakarzinom einen Effekt auf das Gesamtüberleben hatten.

Ein Unterschied zu unserem Patientenkollektiv ergab sich aus der Tatsache, dass in der Arbeit von Elkin et al die Fallzahl der Frauen mit adjuvanter Chemotherapiegabe viel größer war. Unser Kollektiv wurde außerdem zusätzlich nach der jeweiligen Todesursache (tumorabhängig oder tumorunabhängig verstorben) aufgeteilt.

Die Patientinnengruppe von Elkin et al stammte aus der SEER-Datenbank mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 1992 bis 1999. Übereinstimmungen zwischen den beiden Arbeiten bestehen beim Alter (>65 Jahre) und hinsichtlich des negativen Hormonrezeptorstatus des Patientenkollektivs.

Den Patientinnen von Elkin et al wurde mit zunehmendem Alter und steigender Komorbidität seltener eine Chemotherapie verabreicht. Das

Fazit bestand darin, dass sich die Chemotherapie bei Frauen mit positivem Nodalstatus in Hinsicht auf das tumorabhängige Überleben immer positiv auswirkte. Frauen mit negativem Nodalstatus bekamen, wie auch in unserem Kollektiv, in der Mehrzahl keine adjuvante Chemotherapie. Dennoch profitierten auch sie von einer adjuvanten Chemotherapie.

Konträr zur Studie von Elkin et al erkennt man in unserer Arbeit, dass ältere Frauen nicht unbedingt früher an den Folgen eines Mammakarzinoms sterben und man deswegen bei der adjuvanten Therapieplanung trotzdem eine Chemotherapie in Erwägung ziehen sollte.

Ebenfalls gegensätzlich zur Studie von Elkin et al zeigten Frauen mit Chemotherapie in unserem Kollektiv ein schlechteres tumorabhängiges Überleben als Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie ($p=0,012$). Dies liegt bei unserer Beobachtung möglicherweise aber auch an den geringen Fallzahlen der Frauen mit Chemotherapiegabe ($n=13$).

Im Jahr 2006 veröffentlichten **Giordano et al** (87) eine Arbeit zur prognostischen Relevanz der adjuvanten Chemotherapie bei älteren Frauen (>65 Jahren) mit Mammakarzinom. Das Patientenkollektiv ($n=41.390$) stammte ebenfalls aus der SEER-Datenbank. Der Nachbeobachtungszeitraum war hier von 1991-1999.

Übereinstimmend mit unserer Arbeit untersuchten Giordano et al den Prognosefaktor Alter und die prognostische Relevanz der adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des tumorabhängigen Überlebens. In der Studie von Giordano et al wurde allerdings bei 4.500 Patientinnen eine Chemotherapie durchgeführt. Dies stellt im Gegensatz zu unserer Arbeit eine sehr große Gruppe dar.

Das Resultat der Arbeit von Giordano et al war, dass nodal positive Patientinnen über 65 Jahre mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom im Hinblick auf die Mortalitätsrate am meisten von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten. Dagegen wurde keine Relevanz

der adjuvanten Chemotherapiegabe auf das tumorabhängige Überleben bei Lymphknoten negativen Patientinnen festgestellt. Diese Erkenntnis stimmt mit unseren Ergebnissen überein.

Konträr zu unserer Arbeit zeigte die Studie von Giordano et al, dass bei Patientinnen über 70 Jahren eine adjuvante Chemotherapie (CMF) in Bezug auf das tumorabhängige Überleben sehr von Nutzen war. Allerdings sind unsere Daten unter Vorbehalt zu sehen, da die Fallzahlen wie bereits erwähnt sehr gering sind. Ob sich während der Studie von Giordano et al vermehrt Nebenwirkungen zeigten, wurde nicht erwähnt.

Muss et al (88) berichteten von 6.487 Patientinnen, bei denen ausnahmslos eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Die Frauen waren aber konträr zu unserem Kollektiv teilweise auch jünger als 65 Jahre und nur vereinzelt älter als 70. Außerdem untersuchten die Autoren über einen medianen Beobachtungszeitraum von 9,6 Jahren nur das Gesamtüberleben von Patientinnen mit nodal positivem Mammakarzinom.

Die Studie zeigte, dass bei vielen älteren Patientinnen keine Chemotherapie mehr durchgeführt wurde. Deshalb lässt sich der tatsächliche Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei älteren Patientinnen auch nur schwer einschätzen. Als Fazit ergab sich, dass das Gesamtüberleben der Frauen mit kleineren Tumoren, positiven Lymphknoten und Chemotherapie signifikant besser ausfiel. Weiterhin wurde aufgezeigt, dass Frauen über 65 Jahre eher an anderen Erkrankungen starben als an den Folgen des Mammakarzinoms. Diese Aussagen stimmen mit unseren Erkenntnissen überein.

Berry et al (89) verglichen 2006 in ihrer Studie das Gesamtüberleben von Frauen mit Hormonrezeptor negativen und Hormonrezeptor positiven Mammakarzinomen. 6.644 ausschließlich nodal positive Patientinnen erhielten eine Chemotherapie. Diese wurden abhängig von der Chemotherapiegabe in drei Gruppen aufgeteilt und über einen relativ langen Zeitraum von 1985 bis 1999 (14 Jahre) beobachtet.

Das Resultat der Arbeit von Berry et al ist, dass Frauen mit negativem Hormonrezeptor von der adjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben einen signifikant höheren Nutzen als Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom hatten.

Dies ist konträr zu unseren Ergebnissen, bei denen sich ein signifikant besseres Überleben bei Frauen ohne Chemotherapiegabe zeigte. Anders als bei Berry et al wurden bei uns jedoch nur Frauen mit Hormonrezeptor negativem Karzinom untersucht, weshalb ein direkter Vergleich schwierig ist.

7.4. Fazit

Basierend auf den Daten unserer Arbeit und den Erkenntnissen in der internationalen Studienlandschaft lässt sich folgendes vermuten: Die gefundenen Ergebnisse reichen nicht aus, um definitiv zu entscheiden, ob eine Chemotherapie bei Patientinnen über 65 Jahren mit nicht hormonsensiblen Mammakarzinomen durchgeführt werden sollte. Deswegen muss vor einer Therapieentscheidung jede Frau einzeln mit ihren individuellen Risikofaktoren betrachtet werden.

„Adjuvant online“ (www.adjuvantonline.com) kann hierbei als Entscheidungsunterstützung dienen. Dieses Programm hilft bei der Abschätzung des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom sowie bei der Beurteilung des Effekts adjuvanter Therapien.

Damit Adjuvant Online auf dem neuesten Stand bleibt, ist eine laufende Integration neuer Therapien und aktueller Studienergebnisse erforderlich. Gerade bei jungen Patientinnen unter 35 Jahren, älteren Patientinnen über 70 Jahren und Patientinnen mit geringen Risikofaktoren fehlt die statistische Häufigkeit.

In der folgenden Abbildung ist die Eingabemaske von Adjuvant Online zu sehen. Hier gibt man die verschiedenen Faktoren (Alter, Comorbidität etc.) ein und kann anhand der ermittelten statistischen Daten eine Therapieentscheidung treffen:

Abbildung 28: Eingabemaske der Internetanwendung Adjuvant Online

Insgesamt kann man sagen, dass es gerade bei Patientinnen über 65 Jahren mit einem guten Allgemeinzustand und einer geringen Anzahl von Risikofaktoren schwierig einzuschätzen ist, ob eine Chemotherapie empfehlenswert ist oder ob davon abgeraten werden sollte.

Wenn diese Faktoren bei Adjuvant Online angegeben werden, zeigt sich ohne Chemotherapie eine 10 JÜR von 82%. Mit Chemotherapie verbessert sich die 10 JÜR um 1% (83%). 5,8% sterben an den Folgen des Mammakarzinoms.

Patientinnen mit sehr vielen Risikofaktoren und reduziertem AZ sollten laut Adjuvant Online keine Chemotherapie bekommen, denn 43% sterben an

den Folgen des Mammakarzinoms und profitieren nicht von einer Chemotherapiegabe. Hier muss man jedoch dazu erwähnen, dass 57% an den Folgen anderer Erkrankungen versterben.

Ebenso schwierig gestaltet sich die Therapieentscheidung bei Frauen mit vielen Risikofaktoren aber gutem AZ. Bei Adjuvant Online beträgt die 10 JÜR in dieser Gruppe 24% ohne Therapie und 28% mit Chemotherapie. An den Folgen von Brustkrebs sterben 53%. Hier sollte man weiterhin genau abwägen und individuell eine Entscheidung treffen.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kann man zusammenfassend ableiten, dass die adjuvante Chemotherapie bei Frauen über 65 Jahren mit einem Mammakarzinom keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

8. Vorteile und Nachteile dieser Arbeit

Die retrospektive Datenerhebung dieser Arbeit mit einem Beobachtungszeitraum von 1969 bis 2007 und unterschiedlich genauer Dokumentation der Daten ist kritisch zu bewerten. Durch die Überprüfung der Originalunterlagen (Patientenakten, Histologie-Befunde etc.) wurde deshalb die Qualität der Daten verifiziert. Weiterhin erfolgte ein Abgleich und die Verifizierung der Daten mit dem deutschen Krebsregister.

Im sehr langen Beobachtungszeitraum von fast 40 Jahren fand bei den Therapierichtlinien sowohl in der operativen als auch adjuvanten Behandlung ein ständiger Wandel statt. Besonders entscheidend in diesem Zusammenhang ist die mittlerweile verstärkt eingesetzte brusterhaltende Therapie gegenüber der in den 80er Jahren durchgeführten Mastektomie. Dadurch stiegen die Chemotherapieindikationen stark an. Viele Frauen unseres Kollektivs wurden somit einerseits adjuvant unter- und andererseits operativ übertherapiert.

Nur wenige Frauen in unserem Kollektiv erhielten eine adjuvante Systemtherapie. Aus Sicht der aktuellen Therapieempfehlungen wurden die Patientinnen bis 1985 ungenügend therapiert. (22;90) Die endokrine Therapie hatte sich bis zu diesem Zeitpunkt nämlich noch nicht durchgesetzt. Dies hat jedoch auf die Ergebnisse unserer Untersuchungsgruppe wenig Einfluss, da sich diese Arbeit mit nicht hormon-sensiblen Mammakarzinomen befasst.

Im langen Nachbeobachtungszeitraum liegt gleichzeitig auch ein wesentlicher Vorteil unserer Studie, denn die Prognose lässt sich wesentlich besser beurteilen. Lange Zeitintervalle sind hierfür wichtig, da dadurch ein realistischeres Bild als in Studien mit kürzeren Nachbeobachtungszeiträumen widerspiegelt wird.

9. Ausblick

Das Mammakarzinom wird heute im Gegensatz zu früher als eine Systemerkrankung anerkannt. In den letzten Jahren erlebten wir einen zunehmenden Wandel des tumorbiologischen Brustkrebs-Verständnisses von einem primär lokalen zu einem frühzeitig disseminierten Geschehen. Dies führte zu einschneidenden Veränderungen in der Therapie.

Inzwischen steht die möglichst radikale lokale Tumorkontrolle nicht mehr im Vordergrund der Behandlung, sondern man bezieht die frühzeitigen systemischen Therapieformen mit ein. In vielen Fällen kann dadurch eine Diagnosestellung in früheren und prognostisch günstigeren Stadien ermöglicht werden. (91) Zum jetzigen Zeitpunkt bringt dies zwar weniger Invasivität und mehr systemische Therapieindikationen mit sich, allerdings wird die Mammakarzinomtherapie in Zukunft sicherlich durch neue Entwicklungen weiter beeinflusst.

Die adjuvante Chemotherapie bei älteren Frauen erlangte erst vor wenigen Jahrzehnten einen bedeutenden Stellenwert bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Das Therapiekonzept der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom stellte sich bisher in einer Vielzahl von Studien als effektiv heraus. Im klinischen Alltag ist eine Chemotherapie für an Brustkrebs erkrankte Patientinnen jedoch wegen geringer Akzeptanz und häufiger Nebenwirkungen oftmals sehr belastend.

In den nächsten Jahren erwartet man neue Erkenntnisse hinsichtlich der Prognose nach adjuvanter Chemotherapiegabe. Zukünftig wird es durch perioperativen Nachweis von Mikrometastasen oder mit Hilfe von spezifischen Tumormarkern wahrscheinlich möglich sein, die Prognose der betroffenen Patientinnen besser einzuschätzen und die weitere Therapie dementsprechend zu gestalten. Dies wäre für die betroffenen Frauen ein neuer wichtiger Schritt, um eine bestmöglich differenzierte, risikoadaptierte Behandlung zu erlangen.

10. Zusammenfassung

Die Notwendigkeit adjuvanter Chemotherapie wird vor allem bei Mammakarzinom Patientinnen über 65 Jahren klinisch zunehmend immer wieder in Frage gestellt und nur anhand weniger Studien untersucht. Es ist jedoch in regelmäßigen Abständen eine retrospektive Evaluierung erforderlich, um Vor- und Nachteile einer Therapieentscheidung zu erkennen und den Erfolg richtig einschätzen zu können.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, wie sich der Krankheitsverlauf und somit die Prognose bei Patientinnen über 65 Jahren mit nicht hormonsensiblen Mammakarzinom mit bzw. ohne durchgeführter adjuvanter Chemotherapie verhält.

Hierfür beobachteten wir im Rahmen einer retrospektiven Studie ein Patientinnenkollektiv von 131 Frauen. Von diesen Frauen erhielten 13 (9,9%) eine Chemotherapie, bei 118 (90,1%) verzichtete man darauf. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patientinnen betrug sechs Jahre und der längste Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 23 Jahre.

Zunächst wurden etablierte Prognosefaktoren (Alter, Tumortyp, Tumorgöße, Grading, Nodalstatus) und postoperative Therapien (Strahlentherapie, Chemotherapie, endokrine Therapie trotz negativem HR-Status) anhand von univariaten (Kaplan-Meier) und multivariaten (Cox-Regression) Analysen bezüglich des tumorabhängigen und tumorunabhängigen Überlebens auf einen signifikanten Zusammenhang überprüft.

In den univariaten Analysen zeigte sich, dass das tumorspezifische Überleben von Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus und größeren Tumoren kürzer war als das Überleben von Patientinnen mit negativem LK-Status ($p=0,005$). Weiterhin ließ sich eine deutliche Signifikanz ($p=0,012$) hinsichtlich des tumorabhängigen Überlebens zu Gunsten der Patientinnen ohne Chemotherapie nachweisen.

In den Cox-Regressions-Analysen (multivariaten Analysen) stellte sich heraus, dass lediglich die Tumorgröße einen Einfluss auf das tumorabhängige Überleben hatte und sich nur das Alter der Patientinnen auf das tumorunabhängige Überleben auswirkte. Es verstarben demnach erwartungsgemäß ältere Patientinnen früher als jüngere Frauen. Die Chemotherapie brachte auch nach den Ergebnissen der multivariaten Analysen keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Die Chemotherapiegabe hatte also keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Prognose. Es ist allerdings wichtig zu betonen, dass in unserer Untersuchungsgruppe die Fallzahl der Patientinnen, denen eine adjuvante Chemotherapie verabreicht wurde, sehr gering war.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung betrachtend kann man für die Planung zukünftiger Antitumor-Therapien bei älteren Patientinnen mit Mammakarzinom davon ausgehen, dass die adjuvante Chemotherapiegabe in den meisten Fällen keinen Überlebensvorteil bringt, gleichzeitig jedoch mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist.

Eine mögliche Alternative zur effektiven Therapie dieser Patientinnen könnte in Zukunft in der Verabreichung von sogenannten „targeted therapies“ bestehen, deren Wirkungsprofil sehr spezifisch bei gleichzeitig relativ geringer Nebenwirkungsrate ist. Größere Studien an älteren Patientenkollektiven fehlen hierzu allerdings noch.

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Häufigkeit der Karzinomentwicklung in den einzelnen..... Brustabschnitten	5
Abbildung 2:	Metastasierungsweg in axilläre, supraclavikuläre und..... retrosternale Lymphknoten	6
Abbildung 3:	Selbstständige Tastuntersuchung der Frau	11
Abbildung 4:	Nachbeobachtungszeit in Jahren.....	25
Abbildung 5:	Altersverteilung der Patientinnen in Jahren.....	38
Abbildung 6:	Prozentuale Verteilung der Tumorgröße.....	44
Abbildung 7:	Prozentuale Verteilung der metastasierten	
	Lymphknoten	47
Abbildung 8:	Adjuvante Chemotherapie.....	51
Abbildung 9:	Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patienten ...	53
Abbildung 10:	Univariate Analyse des Gesamtüberlebens im..... Gesamtkollektiv.....	54
Abbildung 11:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter.	55
Abbildung 12:	Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie.....	57
Abbildung 13:	Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie in..... Abhängigkeit vom Alter (65-70 Jahre).....	58
Abbildung 14:	Gesamtüberleben mit und ohne Chemotherapie in..... Abhängigkeit vom Alter (70-75 Jahre).....	59
Abbildung 15:	Rezidivfreies Überleben	60
Abbildung 16:	Überleben tumorunabhängig verstorben.....	61
Abbildung 17:	Überlebensraten (tumorunabhängig) in Abhängigkeit vom... Alter.....	62
Abbildung 18:	Überleben Gesamtkollektiv tumorabhängig;	63
Abbildung 19:	Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit vom Alter..	64
Abbildung 20:	Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit vom..... histologischen Tumortyp	66
Abbildung 21:	Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der..... Tumorgröße	67

Abbildung 22: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit vom..... Grading.....	68
Abbildung 23: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von dem..... Nodalstatus	69
Abbildung 24: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der..... Rezidivart	70
Abbildung 25: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der..... Strahlentherapie.....	72
Abbildung 26: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der..... endokrine Therapie	73
Abbildung 27: Überlebensraten (tumorabh.) in Abhängigkeit von der..... Chemotherapie	74
Abbildung 28: Eingabemaske der Internetanwendung Adjuvant Online .	91

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Etablierte Risikofaktoren und relatives Risiko für	
	Brustkrebs	13
Tabelle 2:	Prozentuale Altersverteilung der Patientinnen	39
Tabelle 3:	Familiäre Vorbelastung von Brustkrebs	40
Tabelle 4:	Verteilung bezüglich der Brustseite	40
Tabelle 5:	Verteilung bezüglich der Quadranten	41
Tabelle 6:	Operatives Vorgehen.....	42
Tabelle 7:	Brusterhaltende Therapie versus Mastektomie	42
Tabelle 8:	Histologischer Tumortyp	43
Tabelle 9:	Verteilung des Tumorgroße	43
Tabelle 10:	Histologisches Grading.....	45
Tabelle 11:	Entfernte Lymphknoten.....	46
Tabelle 12:	Lymphknotenstatus.....	46
Tabelle 13:	Befallene Lymphknoten	48
Tabelle 14:	Postoperative Nachbehandlung.....	49
Tabelle 15:	Verteilung der Strahlentherapie	50
Tabelle 16:	Prozentuale Verteilung der postoperativen	
	Chemotherapie	50
Tabelle 17:	Prozentuale Verteilung der endokrinen Therapie.....	51
Tabelle 18:	Rezidivart.....	52
Tabelle 19:	Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen .	53
Tabelle 20:	Korrelation der Primärcharakteristika zur Chemotherapie ..	76
Tabelle 21:	Axillärer Lymphknotenbefall der Pat. mit bzw. ohne.....	
	Chemotherapie	77
Tabelle 22:	Grading der Pat. mit bzw. ohne Chemotherapie	78
Tabelle 23:	Alter der Pat. mit bzw. ohne Chemotherapie	78
Tabelle 24:	Rezidive mit bzw. ohne Chemotherapie	79
Tabelle 25:	Multivariates Regressionsmodell in Abhängig von.....	
	Primärcharakteristika	80
Tabelle 27:	Übersichtstabelle verschiedener Arbeiten	87

13. Anhang

13.1. p-TNM Staging

UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer), 5. Auflage (92), Fassung entsprechend der überwiegend gültigen Einteilung bei Erstdiagnose:

pT – Primärtumor

pT X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT 0	kein Anhalt für Primärtumor
pT is	Carcinoma in situ
pT 1	Tumor bis 2cm in größter Ausdehnung
pT 1a	Tumor bis 0,5cm
pT 1b	Tumor 0,5-1cm
pT 1c	Tumor 1-2cm
pT 2	Tumor mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung
pT 3	Tumor mehr als 5cm 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 0,2cm)
pN 1b	Metastasen in Lymphknoten, mindest. eine größer als 0,2cm
pN 1b	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2cm, aber alle kleiner als 2cm
pN 1b ii	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2cm, aber alle kleiner als 2cm
pN 1b iii	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2cm in größter Ausdehnung)
pN 1b iv	Metastasen in Lymphknoten 2cm 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

Änderung in der 6. Auflage (67):**pT - Primärtumor**

zusätzlich pT 1mic Tumor bis 0,1cm

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 1mic	nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2cm)
pN 1a 1-3	Metastasen in axillären Lymphknoten
pN 1b	Arteria mammaria interna Lymphknoten
pN 1c	1a und 1b
pN 2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN 2a	4-9 Metastasen in axillären Lymphknoten
pN 2b	Arteria mammaria interna Lymphknoten
pN 3	Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten
pN 3a	mehr als 10 Metastasen in axillären Lymphknoten oder infraklavikulär
pN 3b	a) axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar b) mehr als 3 axillär und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
pN 3c	supraklavikulär

13.2. Mamma – Datenerhebungsbögen

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

NEUER SATZ Seite 1/5

BASISDOKUMENTATION

Name Vorname
 Geburtsdatum Alter (in Jahren)
 Histo-Nr. 2. Histo-Nr.
 Journal-Nr.
 Tumorpaß-Nr.
 Erstdatum Seite

VERLAUF

letztes Datum
 Rezidiv
 Nachsorge ausgeschieden Beobachtungszeit in Monaten
 Ursache
 Bemerkung

Buttons: Neue Patientin, Suche Patientin, Patientin löschen

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

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

NEUER SATZ Seite 2/5

ANAMNESE

Periodendauer Mammographie zusätzl. Mammadiagnostik
 Familienanamnese Zytologie
 Klinische Diagnose Sonographie
 Lokalisation Operabilität
 Klinik Primärtherapie

OPERATION

Schnellschnitt OP-Art
 Kontralaterale PE

HISTOLOGIE

Tumorgroße (in mm) TYP:
 Ca in situ als/um Primärtum.

BEGLEITREAKTION

Tumorfront Tumorverteilung
 Lymphangiosis Infiltration
 Blutgefäßeinbruch Absetzungsrand
 Lymphozytäre Reaktion Grading
 Tumornekrose Grading (Summe)

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

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

NEUER SATZ Seite 3/5

LYMPHKNOTEN

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 Seite 4/5

NACHBEHANDLUNG

Nachbehandlung Chemotherapie

Strahlentherapie Hormontherapie

KOMPLIKATIONEN

post-op. Komplikationen Beginn

Armödem Ende

Strahlenfolgen Dauer (in Monaten)

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

The screenshot shows a software window titled "Mamma-Datenbank". The menu bar includes "Bearbeitung", "Suchen", "Sortierung", "Datenauswahl", "Ausgabe", "Sonstiges", "Studie (Dr. Rjosk)", and "Ende". The main window has a tab labeled "NEUER SATZ" and a sub-header "ADRESSE". The form contains the following fields:

- Anrede (dropdown menu)
- Titel (dropdown menu)
- Nachname (text input)
- Vorname (text input)
- Straße (text input)
- Postleitzahl Ort (split text input)
- Telefon (text input)
- Anrede (text input)

Navigation controls at the bottom include "Datensatz:" with arrows and a "1" in a box, followed by "von 1". The status bar at the bottom left shows "Formularansicht" and the bottom right shows "NF". The text "Seite 5/5" is visible in the top right corner of the form area.

14. Literaturverzeichnis

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-7.
2. Gaglia P, Bussone R, Caldarola B, Lai M, Jayme A, Caldarola L. The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 1987;23:849-54.
3. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:2334-40.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J.Clin.* 2005;55:74-108.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Themenheft 25. 8.
6. Deutsche Krebsgesellschaft.
<http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>. 2008.
7. PD Dr.Alexander Katalinic, Dr. Carmen Bartel M. san. Institut für Krebsepidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck. 2006.
8. Albrecht Pfeleiderer, Meinert Breckwoldt and Gerhard Martius. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2001.
9. Hermann Delbrück. Brustkrebs. 2003.
10. Engel J, Hölzel D Kerr J Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München, editor. Manual Mammakarzinome. 9 ed. München Wien New York: W. Zuckschwerdt Verlag; 2003. p.1-11. 2009.
11. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V, Luini A, Greco M, Bartoli C et al. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int.J.Oncol.* 1999;15:475-80.

12. Lehnert M., Hense H. W. Mattauch V. and Krieg V. Epidemiologisches Krebsregister Münster. 2008.
13. Manfred Kaufmann and Sibylle Loibl. Mammakarzinom ; 100 Fragen - 100 Antworten. 2005.
14. Wulf K.H., Schmidt Matthiesen H. Spezielle gynäkologische Onkologie II.; *Urban und Schwarzenberg. München- Wien - Baltimore: 3 (3):136-148. 1996.*
15. Kett K, Szilagyi K, Anga B, Kett AG, Kiralyfalvi K. Axillary lymph drainage as a prognostic factor of survival in breast cancer. *Lymphology 2002;35:161-70.*
16. Riedl. Viszeralchirurgie, 1997.
17. Sauer H. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Mammakarzinom Tumormanual. 2005.
18. Sauer, H. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Mammakarzinom; Tumormanual. 2001.
19. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J.Clin.Oncol. 2008;26:3310-6.*
20. Zeegers MP, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A compendium of familial relative risks of cancer among first degree relatives: A population-based study. *Int.J.Cancer 2008.*
21. Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J.Surg.Oncol. 1997;66:2-6.*
22. 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;19:3817-27.*

23. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann.Oncol.* 2007;18:1133-44.
24. Senn HJ, Thurlimann B, Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS. Comments on the St. Gallen Consensus 2003 on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Breast* 2003;12:569-82.
25. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br.J.Cancer* 1992;66:136-8.
26. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can.J.Surg.* 1993;36:315-20.
27. Fodor J, Toth J, Major T, Polgar C, Nemeth G. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1999;44:281-7.
28. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
29. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J.Clin.Oncol.* 1996;14:1558-64.
30. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N.Engl.J.Med.* 2002;347:567-75.

31. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L et al. 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;332:907-11.
32. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.
N.Engl.J.Med. 2002;347:1227-32.
33. Mastrogiacomo F, Di Palma MA, Simonetti A, Agozzino E.
[Epidemiology of breast cancer in a local health organisation of Naples (Italy), 1995-2003].
Ig Sanita Pubbl. 2007;63:301-11.
34. Halsted WS. I. A Clinical and Histological Study of certain Adenocarcinomata of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital.
Ann.Surg. 1898;28:557-76.
35. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.
N.Engl.J.Med. 1985;312:665-73.
36. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy.
Lancet 1991;338:327-31.
37. Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection.
Ann.Surg. 1997;226:279-86.

38. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer.
J.Clin.Oncol. 1999;17:143-9.
39. Tobin MB, Lacey HJ, Meyer L, Mortimer PS. The psychological morbidity of breast cancer-related arm swelling. Psychological morbidity of lymphoedema.
Cancer 1993;72:3248-52.
40. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes.
Lancet 1997;349:1864-7.
41. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.
N.Engl.J.Med. 1985;312:665-73.
42. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME. The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis.
Cancer 1996;78:1035-42.
43. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation.
N.Engl.J.Med. 2001;345:1378-87.
44. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France.
J.Clin.Oncol. 1997;15:963-8.

45. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999;354:896-900.
46. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
47. Janni W, Gastroph S, Hepp F, Kentenich C, Rjosk D, Schindlbeck C et al. Prognostic significance of an increased number of micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:2252-9.
48. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, Gazet JC, Berger U, Coombes RC. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. *Lancet* 1999;354:197-202.
49. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br.J.Cancer* 1996;73:88-95.
50. Stauber M, Weyerstahl T. Mammakarzinom. In: Gynäkologie und Geburtshilfe. *Thieme ed. 2001. p.366-89.*
51. Kahlert St, Bischoff FvB Eiermann W et al. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. In: Tumorzentrum München, editor. Manual Mammakarzinome. *9 ed. München Wien New York: Zuckwerdt Verlag München; 2003. p.111-24.*
52. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Chinchilli V, Engle L et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:1467-72.

53. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. The Role of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer.
Breast Cancer 2001;8:171-83.
54. rotter. Günstigere Dauerfolgen durch ein verbessertes Operationsverfahren der Mammakarzinome.
Berlin Klin Wochenschr 1896;33:69-72. 2009.
55. Baker RR, Montague AC, Childs JN. A comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer.
Ann.Surg. 1979;189:553-9.
56. Martin JK, Jr., van Heerden JA, Taylor WF, Gaffey TA. Is modified radical mastectomy really equivalent to radical mastectomy in treatment of carcinoma of the breast?
Cancer 1986;57:510-8.
57. Veronesi U, Zurrada S. Breast cancer surgery: a century after Halsted.
J.Cancer Res.Clin.Oncol. 1996;122:74-7.
58. Veronesi U, Zurrada S. Optimal Surgical Treatment of Breast Cancer.
Oncologist. 1996;1:340-6.
59. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.
Ann.Surg. 1994;220:391-8.
60. Eiermann W.et al. Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms. MANUAL Mammakarzinom.
Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag München . 53-60. 2001.
61. S.Kahlert et al. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. MANUAL Mammakarzinome.
Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag München. 111-124. 2003.
62. Bässler R. Pathologie der Brustdrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, editors. Spezielle pathologische Anatomie.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag. 1978.

63. WHO. International histological classification of tumors No2: Histological typing of breast tumors.
2 ed. Geneva. 1981.
64. 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;11:359-77.
65. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.
N.Engl.J.Med. 1995;333:1456-61.
66. Louwman WJ, Vulto JC, Verhoeven RH, Nieuwenhuijzen GA, Coebergh JW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly.
Eur.J.Cancer 2007;43:2242-52.
67. UICC TNM classification of malignant tumors 6 ed.
New York: 6th ed. Wiley-Liss, Inc. 2002.
68. 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;80:1803-4.
69. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations.
J.Am.Stat.Assoc. 1958;53:457-81.
70. Cox DR. Regression models and life-tables.
J R Stat Soc 1972;34:187-220.
71. Helga Krentz. Statistische Analysen und Datenverarbeitung mit SPSS in der Medizin. 2002.
72. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.
Lancet 1998;352:930-42.

73. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 2001;5-15.
74. van der Sangen MJ, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Tjan-Heijnen VC. [Breast cancer in young women: epidemiology and treatment dilemmas]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2008;152:2495-500.
75. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1994;35-42.
76. Bentzon N, Durning M, Rasmussen BB, Mouridsen H, Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. *Int.J.Cancer* 2008;122:1089-94.
77. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9:R6.
78. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1994;12:888-94.
79. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C et al. Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur.J.Cancer* 1998;34:315-23.
80. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989;17:719-25.

81. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995;87:19-27.
82. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1994;30:23-33.
83. Hibberd AD, Horwood LJ, Wells JE. Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 1983;286:1777-9.
84. Mueller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3,558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death. *Surgery* 1978;83:123-32.
85. Kaufmann M, Engel K von Fournier D Kubli F. Prognostic Factors in Primary Breast Cancer. In: Kubli F, editor. Breast diseases. *Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1989; 67-77.* 2009
86. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:2757-64.
87. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:2750-6.
88. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005;293:1073-81.

89. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-67.
90. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann.Oncol.* 2005;16:1569-83.
91. Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Kurtz JM. [Long-term results of conservative treatment of operable breast cancers]. *Pathol.Biol.(Paris)* 1990;38:842-3.
92. 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;80:1803-4.

15. Danksagung

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

Ich danke Prof. Dr. med. Wolfgang Janni und meinem Doktorvater PD Dr. med. Christian Schindlbeck für die Überlassung des interessanten und aktuellen Dissertationsthemas, für die hilfreiche Betreuung und nicht zuletzt für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur.

Bei Dr. med. Julia Jückstock möchte ich mich für die engagierte, sachkundige und geduldige Dissertationsbetreuung bedanken. Sie nahm sich stets Zeit, mir bei inhaltlichen und strukturellen Problemen eine tatkräftige Hilfe zu sein.

Ebenfalls danke ich Herrn Lutz Schumann für seine freundliche und geduldige Beratung bei Fragen zur statistischen Datenauswertung.

Meinem Bruder Dr. med. Cornelius Kasch und meinem Freund Markus Kempf danke ich für das sehr nützliche, sorgfältige und hilfreiche Korrekturlesen, das sicherlich eine sehr mühsame Aufgabe darstellte.

Ganz besonders möchte ich mich aber natürlich bei meinen Eltern Prof. Dr. med. habil. Richard Kasch und Dr. med. Ulrike Kasch bedanken. Sie haben mich stets aufgebaut, unterstützt und standen mir bei Fragen jederzeit bei.