

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Brustkrebs bei Frauen ab 50:
Prognosefaktoren und Therapie**

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

vorgelegt von
Julia Maegerlein
aus München

Jahr
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. W. Janni

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. S. Sehlen

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. B. Strobl

Dekan:

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

20.12.2007

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
2	<u>THEORETISCHE GRUNDLAGEN</u>	3
2.1	SCREENING UND DIAGNOSTIK	3
2.1.1	SCREENING	3
2.1.2	DIAGNOSTIK	4
2.2	THERAPIE	5
2.2.1	OPERATIVE BEHANDLUNG	5
2.2.2	ADJUVANTE THERAPIE	7
2.3	NACHSORGE	14
2.4	DAS REZIDIV	15
2.4.1	DEFINITION	15
2.4.2	DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES LOKOREGIONÄREN REZIDIVS	15
2.4.3	DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES GENERALISIERTEN REZIDIVS	16
2.5	PATHOMORPHOLOGIE DES BRUSTKREBS	18
2.5.1	HISTOLOGIE	18
2.5.2	STADIENEINTEILUNG: DIE pTNM-KLASSIFIKATION	19
2.5.3	GRADING	21
2.5.4	HORMONREZEPTORSTATUS	22
3	<u>KRANKENGUT UND METHODEN</u>	23
3.1	PATIENTINNEN	23
3.2	METHODEN	23
3.2.1	KLINISCHES VORGEHEN	23
3.2.2	DATENERFASSUNG	23
3.2.3	STATISTISCHE METHODEN	25
4	<u>ERGEBNISSE</u>	26
4.1	EPIDEMIOLOGISCHE GRUNDDATEN DES GESAMTKOLLEKTIVS	26
4.1.1	AUSWAHLKRITERIEN	26
4.1.2	ALTERSVERTEILUNG	26
4.1.3	GRUPPENEINTEILUNG	27
4.1.4	BEOBACHTUNGSZEIT	29
4.2	PROGNOSEFAKTOREN	32
4.2.1	TUMORGRÖßE	32
4.2.2	NODALSTATUS	35
4.2.3	GRADING	37
4.2.4	HORMONREZEPTORSTATUS	40
4.3	THERAPIE	44
4.3.1	OPERATIVES VERFAHREN	44
4.3.2	ADJUVANTE THERAPIE	47

4.4	AUSSCHEIDEN DURCH TOD	57
4.4.1	TOD DURCH MAMMAKARZINOM	59
4.4.2	TODESURSACHE	61
4.4.3	GESAMTÜBERLEBEN	63
4.5	REZIDIV	65
4.5.1	REZIDIVHÄUFIGKEIT	65
4.5.2	REZIDIVFREIE ZEIT	67
5	<u>DISKUSSION</u>	69
5.1	AKTUELLER STAND DER LITERATUR	70
5.2	PROGNOSEFAKTOREN	72
5.2.1	TUMORGRÖßE	72
5.2.2	NODALSTATUS	73
5.2.3	GRADING	74
5.2.4	HORMONREZEPTORSTATUS	75
5.3	THERAPIE	77
5.3.1	OPERATIVES VERFAHREN	77
5.3.2	ADJUVANTE THERAPIE	78
5.4	AUSSCHEIDEN DURCH TOD	80
5.5	REZIDIV	82
5.6	AUSBLICK	83
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	84
7	<u>VERZEICHNISSE</u>	86
7.1	LITERATURVERZEICHNIS	86
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	92
7.3	TABELLENVERZEICHNIS	93
8	<u>ANHANG</u>	95
8.1	MAMMA-DATENERHEBUNGSBOGEN	95
9	<u>DANKSAGUNG</u>	98
10	<u>LEBENS LAUF</u>	99

1 Einleitung

Die deutsche Bevölkerung altert. So betrug der Anteil der über 60 Jährigen an der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 1950 noch 14,6%, während es 2004 24,9% waren.¹⁷ Mehr Aufmerksamkeit wird deswegen dem Krankheitsverlauf und der Behandlung älterer Menschen geschenkt werden müssen.

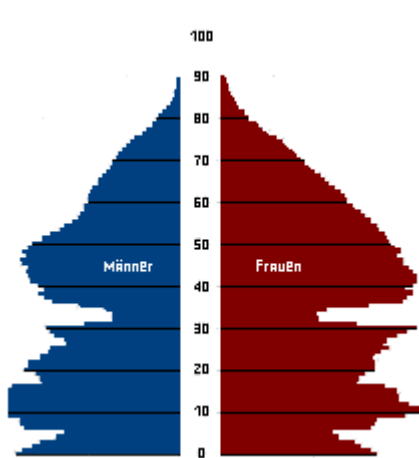


Abbildung 1: Altersaufbau in Deutschland 1950¹⁷

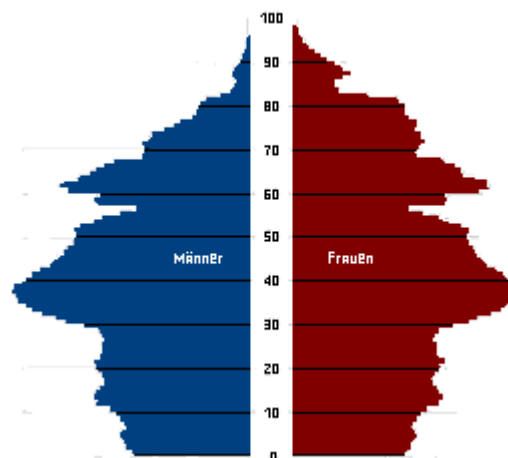


Abbildung 2: Altersaufbau in Deutschland 2001¹⁷

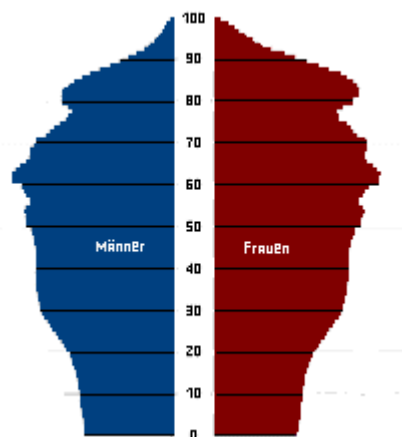


Abbildung 3: voraussichtlicher Altersaufbau in Deutschland 2050¹⁷

Bei Brustkrebs steigt zudem die altersspezifische Inzidenz mit dem Alter^{1,39,63,67,75}. Deswegen gibt es immer mehr ältere Frauen mit Brustkrebs.^{63,96}

Trotz dieser Entwicklung ist das Wissen über Tumoreigenschaften, Behandlungsstrategien^{22,35,43,53} und Überlebenszeiten in dieser Gruppe, verglichen mit jüngeren Patientinnen, gering. Dies mag daran liegen, dass ältere Menschen in den meisten Studien unterrepräsentiert sind^{12,13,22,53,57,67,99} oder ab einem gewissen Alter gar nicht mehr aufgenommen werden.^{12,13,53}

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einem Kollektiv von 2530 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg sowie der I. Frauenklinik der Universität München den Zusammenhang von Lebensalter und Prognosefaktoren und deren Auswirkungen auf Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben bei Brustkrebs zu untersuchen. Die Ergebnisse mögen dazu beitragen, den Krankheitsverlauf bei älteren Frauen besser abschätzen zu können und Schwachstellen in der Therapie aufzudecken, um so den zukünftigen Therapieerfolg zu optimieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher folgende Fragen untersucht:

Treten bestimmte Prognosefaktoren mit steigendem Alter häufiger auf? Wie beeinflusst das die Therapie? Und: Bekommen ältere Frauen eine ausreichende Therapie?

2 Theoretische Grundlagen

Die theoretischen Grundlagen werden beschrieben, wie es dem derzeitigen Stand des Wissens entspricht und wie sie in der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München praktiziert werden.

2.1 Screening und Diagnostik

2.1.1 Screening

Ziel der Screeninguntersuchung ist es, bei asymptomatischen Patientinnen eine mögliche Erkrankung in einem frühen und daher noch potentiell kurablen Stadium zu entdecken. Bewährt haben sich die palpatorische Untersuchung der Brust, einschließlich der axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten, sowie die Mammographie.^{34,52,76}

Großangelegte, internationale Studien^{2,11,18,32,38,40,44,60,69,78,89,92,98,102} belegen den Nutzen des Mammographie-Screenings im Alter zwischen 50-69 Jahren (Mortalitätsreduktion um bis zu 30%⁶⁰).

Ab dem 50. Lebensjahr sollte die Mammographie alle zwei Jahre durchgeführt werden,⁴⁴ bei schwer zu beurteilender Mammographie sowie bei Vorliegen der in Tabelle 1 aufgeführten Risikofaktoren, einmal jährlich.

Tabelle 1: Risikofaktoren des Mamma-Carcinoms³

- Familiäre Belastung (Verwandtschaft ersten Grades)
- Alter (≥ 50 Jahre oder < 50 Jahre)
- Gutartige Brusterkrankung: atypische Hyperplasie
- Alter bei erster Lebendgeburt (> 30 Jahre oder < 20 Jahre)
- Alter bei Menopause (≥ 55 Jahre oder < 55 Jahre)
- Familiäre Belastung (Verwandtschaft zweiten Grades)
- Gutartige Brusterkrankung: Biopsie (mit jedem histologischen Befund)
- Alter bei Menarche (< 12 Jahre)
- Hormonersatztherapie

Die Mammographie sollte in zwei Ebenen, mit Rasterfolientechnik und einer mittleren Strahlendosis von 1-2 mGy durchgeführt werden. Unter diesen Bedingungen besteht, auch bei wiederholter Durchführung, kein erhöhtes strahlenbedingtes Krebsrisiko. Jede mammographische Untersuchung sollte zweifach befundet werden⁸⁸ und führt so zu einer signifikanten Senkung der Mortalität durch Brustkrebs.^{2,18,38,60}

2.1.2 Diagnostik

Die Diagnose eines malignen Brusttumors wird durch klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), Mammographie und eine oder mehrere invasive Untersuchungen gestellt.¹⁰¹

Bei der Abklärung symptomatischer Zysten und unklarer Verdichtungen kommt die Feinnadelpunktion mit anschließender zytologischer Untersuchung zur Anwendung. Auf diese sollte bei Hinweisen auf ein solides Geschehen verzichtet werden und stattdessen eine Stanz- oder Vakuumbiopsie entnommen werden.^{80,104}

Übereinstimmend positive Befunde in klinischer Untersuchung, Mammographie und Feinnadelpunktion (sog. Triple-Diagnostik) reichen für die Diagnosestellung eines malignen Geschehens nicht aus. Zur Diagnosesicherung bedient man sich Stanz- oder Vakuumbiopsien. Additiv kommt zunehmend auch die Mamma-Sonographie routinemäßig zum Einsatz.^{10,85}

Postoperativ wird das entnommene Gewebe stets histopathologisch durch Handling des in Paraffin gebetteten Tumors aufgearbeitet und so die Karzinomdiagnose bestätigt. Außerdem erfolgt hier die pathomorphologische Stadieneinteilung des Brustkrebs (siehe „2.5. Pathomorphologie des Brustkrebs“).

Zum Ausschluss einer Fernmetastasierung erfolgen als Staging-Untersuchungen Lungenröntgen, Oberbauchsonographie (und ggf. CT-Abdomen) und Knochenszintigraphie.

2.2 Therapie

2.2.1 Operative Behandlung

Ziel des operativen Eingriffs ist die vollständige Entfernung des Karzinoms mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) von mindestens 1mm.⁵⁶

2.2.1.1 Brusterhaltende Therapie (BET)

Unter brusterhaltender Therapie versteht man die chirurgische Tumorentfernung (ggf. kombiniert mit plastisch-chirurgischen Eingriffen) mit axillärer Lymphonodektomie und Strahlentherapie.²⁶ Die Tumorentfernung besteht je nach Größe aus Tumorektomie, Segmentresektion oder Quadrantenresektion.

Bei angemessener Indikationsstellung und Technik weisen brusterhaltende Therapie und modifiziert radikale Mastektomie gleich gute Ergebnisse bezüglich Rezidivfreiheit und Überlebenszeit auf.^{20,70,73} Bezüglich des perioperativen Mortalitätsrisikos ist die BET der Mastektomie überlegen.⁷³ Außerdem wird durch den kleineren Eingriff bei brusterhaltender Therapie die Konsistenz und das Erscheinungsbild der Brust möglichst wenig beeinflusst. Dies ist für die betroffenen Frauen von großer Bedeutung.⁹

Die brusterhaltende Therapie hat jedoch ihre Grenzen; deren Einhaltung ist für die Sicherung des Therapieerfolges von größter Wichtigkeit. Bei einem ungünstigen Verhältnis von Brustvolumen zu Tumorgröße sollte sie aus ästhetischen Gründen nicht angewandt werden. Weitere Kontraindikationen sind eine inkomplette Tumorentfernung auch nach (evtl. mehrfacher) Nachresektion, multizentrische Karzinome (in mehreren Quadranten oder Abstand der Herde > 4cm), ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa und inflammatorische Karzinome.⁸³ Zu beachten ist auch, dass bei Frauen, die jünger als 40 Jahre alt sind, das Lokalrezidivrisiko mit BET höher ist.¹⁴

Damit kommt die brusterhaltende Therapie bei circa 70% der Frauen mit Brustkrebs zur Anwendung.⁷⁹

2.2.1.2 Modifiziert radikale Mastektomie (MRM)

Wenn die Voraussetzungen für eine brusterhaltende Operation nicht erfüllt sind, ist die modifiziert radikale Mastektomie das Verfahren der Wahl. Hierbei wird der gesamte Brustdrüsenkörper, inklusive der oberflächlichen Schichten der Pektoralisfaszie und der axillären Lymphknoten entfernt. Nur bei Infiltration der Pektoralisfaszie sollte der Muskel zumindest zum Teil mitentfernt werden. Anschließend wird gegebenenfalls eine chirurgische Wiederherstellung der Brust – entweder in gleicher Operationssitzung oder zu einem späteren Zeitpunkt – angestrebt.⁹⁵

2.2.1.3 Lymphknotenentnahme

Als Verfahren stehen die axilläre Lymphonodektomie (Standardverfahren)⁷ und die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zur Verfügung. Die Untersuchung der hierbei gewonnenen Lymphknoten auf Tumorbefall stellt den stärksten prognostischen Faktor des Mammakarzinoms dar.⁶¹

Bei der axillären Lymphonodektomie werden die Lymphknoten der Axilla bis an die Vena axillaris (sog. Level I und II) entfernt. Nur bei Tumorbefall bis einschließlich Level II, werden auch in Level III Lymphknoten entnommen oder bestrahlt. Um einen zuverlässigen Befund zu erhalten, müssen mindestens 10 Lymphknoten entnommen werden.⁷ Die axilläre Lymphonodektomie ist verantwortlich für die meisten Nebenwirkungen der operativen Brustkrebstherapie. Durch die Zerstörung der Lymphbahnen können ausgeprägte Armlymphödeme auftreten. Nervenverletzungen, insbesondere der im Operationsgebiet verlaufenden Nervi thoracicus longus et thoracodorsalis, führen zu Bewegungseinschränkungen des betroffenen Armes, Dysästhesien sowie chronischen Schmerzsyndromen.^{4,62}

Durch die vermehrte Vorsorge wird das Mammakarzinom zunehmend in einem frühen Stadium entdeckt.² Für diese Fälle wurde nach einem alternativen, weniger invasiven Verfahren für die Bestimmung des Nodalstatus gesucht. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist ein minimal-invasives Verfahren, bei dem ein (oder mehrere) sogenannte Wächterlymphknoten (Sentinellymphknoten) gewonnen und auf Tumorbefall untersucht werden. Sentinellymphknoten sind diejenigen Lymphknoten, die an erster Stelle im

Abflussgebiet der betroffenen Brust liegen und aufgrund dessen am häufigsten eine Karzinominfiltration aufweisen. Es besteht eine hohe Übereinstimmung (>95%) zwischen dem histologischen Status des Sentinellymphknoten und dem der nachgeschalteten Lymphknoten.^{20,28,90,110} Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird heute als ausreichend angesehen bei singulären invasiven Mammakarzinomen bis zu einer Größe von 2cm und Fehlen von klinischen Hinweisen auf einen Lymphknotenbefall.^{66,91} Da die Sentinellymphknoten nicht durch eine spezielle Größe, Lokalisation oder (Sono-) Anatomie charakterisiert sind, bedient man sich bei der Lokalisationsdiagnostik der Markierung mittels radioaktiven Kolloiden sowie Patentblau.⁶⁵ Die Kombination beider Verfahren gewährleistet die derzeit höchstmögliche Sensitivität der Sentinellymphknoten-Identifizierung.^{23,41,49,86,97} Mit radioaktivem Technetium markierte Kolloide (z.B. Humanalbumin) sowie Patentblau, ein blauer Farbstoff, werden präoperativ in das den Tumor umgebende Gewebe sowie subcutan in die befallene Brust injiziert.^{23,86} Der Abtransport der Substanzen erfolgt entlang des Lymphabflussgebietes der Brust, das dadurch markiert wird. Intraoperativ werden die Sentinellymphknoten mit Hilfe der Farbmarkierung und Nachweis des radioaktiven Tracers mittels Detektorsonde (akustisches Signal) aufgefunden.

2.2.2 Adjuvante Therapie

2.2.2.1 Strahlentherapie

Durch die postoperative Strahlenbehandlung wird sowohl nach brusterhaltender Therapie als auch nach modifiziert radikaler Mastektomie die lokoregionäre Rezidivrate statistisch signifikant auf circa ein Drittel gesenkt.^{16,31,103} Außerdem kommt es zum Anstieg der Überlebensrate durch die Vermeidung von aus lokoregionären Rezidiven hervorgehenden Fernmetastasen.^{54,107}

Nach brusterhaltender Therapie ist die Bestrahlung der betroffenen Brust einschließlich der Thoraxwand unabhängig vom T- und N-Stadium durchzuführen. Da intramammäre Rezidive bevorzugt im Bereich des ursprünglichen Tumors auftreten, ist zudem eine Boostbestrahlung dieses Bereiches sinnvoll.⁵

Die Radiotherapie nach eingeschränkt radikaler Mastektomie dient insbesondere der Verhinderung von Thoraxwandrezidiven. Indiziert ist sie u.a. bei T2-Tumoren > 3cm, bei T3- und T4-Tumoren, sowie bei einem Resektionsrand < 5mm^{25,77}, R1 und R2-Resektionen,

Lymphangiosis carcinomatosa, bei mehr als 3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Patientinnen unter 35 Jahren.⁸⁴

Je nach Tumorstadium und operativem Vorgehen variiert das zu bestrahlende Zielvolumen (siehe Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: Zielvolumina nach BET und Axilladisektion

	Brustdrüse	Supra-, infraclaviculäre und zervikale Lk	Parasternaler Lymphabfluss
pT1-2 pN0	+	-	-
pT1-2 pN1a	+	(+)	(+)
pT1-2 pN2a,3a,3c	+	+	(+)
pT1-2 pN3b	+	+	+

Tabelle 3: Zielvolumina nach eingeschränkt radikaler Mastektomie

	Brustdrüse	Supra-, infraclaviculäre und zervikale Lk	Parasternaler Lymphabfluss
pT3-4 pN0	+	-	-
pT3-4 pN1a	+	(+)	(+)
pT3-4 pN2a,3a,3c	+	+	(+)
pT3-4 pN3b	+	+	+

Das Zielvolumen wird mit einer Dosis zwischen 46 und 56 Gy (meist 50 Gy) bestrahlt, fraktioniert in 5×2 Gy wöchentlich. Bei großen Mammæ werden zumeist Einzeldosen von 1,8 Gy zur Reduktion lokaler Nebenwirkungen und aus kosmetischen Gründen verwendet. Die Boostbestrahlung erfolgt in der Regel mit 10-15 Gy, unterteilt in Einzeldosen von 2Gy.

2.2.2.2 Adjuvante Hormon- und Chemotherapie

Ziel der systemischen Therapie ist das Abtöten von Tumorresten und Mikrometastasen, die nach Operation und Bestrahlung noch vorhanden sind. Eine manifeste Makrometastasierung vermag sie nicht zu heilen.

Chemotherapeutika sind Medikamente, die Tumorzellen abtöten, in ihrem Wachstum hemmen oder anderweitig schädigen. Wichtig ist dabei, dass normale Körperzellen möglichst wenig angegriffen werden.

Die Chemotherapie erfolgt in der Regel als Intervallbehandlung, d.h. auf eine Behandlungsphase folgt eine behandlungsfreie Phase. Sie dient der Erholung und Regeneration des normalen Gewebes, das bei der Behandlung in Mitleidenschaft gezogen wurde. Gesunde Körperzellen haben im Gegensatz zu Tumorzellen die Fähigkeit, Schäden an ihrer Erbsubstanz (DNA) zu reparieren.

Die Medikamente werden intravenös oder in Tablettenform gegeben.

Die heute gebräuchlichsten Chemotherapien sind im Folgenden dargestellt.⁴⁵

(Anmerkung: Dosisangaben pro m² Körperoberfläche)

EC-Schema:

Epirubicin 90 mg/m² i.v.

Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v.

→ 4 Zyklen, Abstand 3 Wo.

FEC-Schema:

5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v.

Epirubicin 100 mg/m² i.v.

Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v.

→ 6 Zyklen, Abstand 3 Wo.

FEC / DOC-Schema:

5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v.

Epirubicin 100 mg/m² i.v.

Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v.

Docetaxel 100 mg/m² i.v.

→ 3 Zyklen FEC-Schema, Abstand 3 Wo., dann 3 Zyklen DOC-Schema, Abstand 3 Wo.

Neben diesen Schemata wurden in den vergangenen Jahrzehnten auch das CMF- sowie das AC-Schema angewandt. Beide schneiden in Studien⁷¹ im Vergleich mit dem FEC-Schema jedoch signifikant schlechter ab und finden deswegen heute keine Anwendung mehr. Da Patientinnen in unserem Kollektiv nach dem CMF- bzw. AC-Schema behandelt wurden, werden sie hier aufgeführt.

CMF-Schema:

Cyclophosphamid 500-600 mg/m² i.v.

Methotrexat 40 mg/m² i.v.

5-Fluorouracil 600 mg/m² i.v.

→ 6 Zyklen (d 1+8), Abstand 4 Wo.

AC-Schema:

Adriamycin 60 mg/m² i.v.

Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v.

→ 4 Zyklen, Abstand 3 Wo.

Das wichtigste Medikament der endokrinen Therapie ist das Antiöstrogen Tamoxifen. Es blockiert die Östrogenrezeptoren am Tumor und unterdrückt so die wachstumsstimulierende Wirkung des Hormons auf die Tumorzellen. Deswegen ist es nur bei hormonpositivem Brustkrebs wirksam (siehe „2.5.4. Hormonrezeptorstatus,“) Tamoxifen soll in einer Dosierung von 20 mg täglich über 5 Jahre gegeben werden.

Eine weitere antiöstrogen wirksame Stoffgruppe sind die Aromatasehemmer. Sie verhindern über Enzymhemmung die Bildung von Östrogen und unterdrücken damit ebenfalls deren wachstumsfördernden Einfluss auf den Tumor. Aromatasehemmer werden alternativ zu Tamoxifen angewandt,²⁷ zum Beispiel wenn Kontraindikationen zu einer solchen Therapie (z.B. erhöhtes thromboembolisches Risiko) bestehen.⁸ Neueste Studien zeigen außerdem einen prognostischen Vorteil im Wechsel auf Aromatasehemmer nach 2-3 oder auch nach 5 jähriger Tamoxifen-Therapie (Erweiterte Adjuvante Therapie).^{19,45,47,58,59,74,108} Welche Patientinnen von einer erweiterten adjuvanten Therapie verglichen mit einer durchgehenden Tamoxifen-Gabe profitieren, ist der Zeit noch nicht klar.⁸¹

Allen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs soll unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine antihormonelle Therapie nahegelegt werden.

Die Grundlage der Risikoabschätzung und der damit verbundenen Therapieempfehlung bilden folgenden Prognosefaktoren: Nodalstatus, Tumorgöße, histologischer Tumortyp, Rezeptorstatus, Grading, HER2/neu-Status, peritumorale Gefäßinvasion sowie Alter unter 35 Jahre (als Hochrisikofaktor). Der Nodalstatus nimmt dabei den größten Stellenwert ein⁴⁵. Auf der Grundlage dieser Kriterien werden drei Risikokategorien unterschieden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Definition der Risikogruppen (bei primär operativer Therapie)

Niedriges Risiko	N0 <u>und</u> alle folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">- pT ≤ 2cm- Grading: gut differenziert- Keine perivaskuläre Gefäßinvasion- HER2/neu negativ- Alter ≥ 35 Jahre
Mittleres Risiko	N0 <u>und</u> mindestens eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">- pT > 2cm- Grading: mäßig oder undifferenziert- Perivaskuläre Gefäßinvasion- HER2/neu positiv- Alter < 35 Jahre 1-3 Lymphknoten befallen <u>und</u> HER/2neu negativ
Hohes Risiko	1-3 Lymphknoten befallen <u>und</u> HER2/neu positiv 4 oder mehr Lymphknoten befallen

Allgemeine Therapieempfehlungen können nur begrenzt formuliert werden, da jede Patientin ein individuelles Metastasierungsrisiko besitzt, das durch die heutigen Prognosefaktoren noch nicht optimal erfasst wird. Deswegen wird hier nur ein Überblick gegeben.

Eine Orientierung geben die Empfehlungen des St. Gallen-Konsens⁴⁵ aus dem Jahr 2005, die in den Tabellen 5, 6 und 7 dargestellt werden.

Tabelle 5: Therapieempfehlung bei Hormonrezeptorpositivität

	Prämenopausal	Postmenopausal
Niedriges Risiko	Tamoxifen <u>oder</u> keine Therapie <u>oder</u> GnRH-Analoga	Tamoxifen <u>oder</u> Aromatasehemmer <u>oder</u> keine Therapie
Mittleres Risiko	Tamoxifen (\pm Ovarsuppression) (\pm Chemotherapie) <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen (\pm Ovarsuppression) <u>oder</u> Tamoxifen <u>oder</u> Ovarsuppression	Tamoxifen <u>oder</u> Aromatasehemmer <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Aromatasehemmer
Hohes Risiko	Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen + Ovarsupp. <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Aromatasehemmer + Ovarsupp.	Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Aromatasehemmer

Tabelle 6: Therapieempfehlung bei Hormonrezeptorinhomogenität

	Prämenopausal	Postmenopausal
Niedriges Risiko	Tamoxifen <u>oder</u> keine Therapie <u>oder</u> GnRH-Analoga	Tamoxifen <u>oder</u> Aromatasehemmer <u>oder</u> keine Therapie
Mittleres Risiko	Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen (\pm Ovarsuppression) <u>oder</u> Tamoxifen \pm Ovarsuppression (\pm Chemotherapie) <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Aromatasehemmer + Ovarsupp.	Chemotherapie \rightarrow Aromatasehemmer <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen
Hohes Risiko	Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen + Ovarsupp. <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Aromatasehemmer + Ovarsupp.	Chemotherapie \rightarrow Aromatasehemmer <u>oder</u> Chemotherapie \rightarrow Tamoxifen

Tabelle 7: Therapieempfehlung bei Hormonrezeptornegativität

	Prä- <u>oder</u> Postmenopausal
Mittleres Risiko	Chemotherapie
Hohes Risiko	Chemotherapie

2.3 Nachsorge

Noch zehn Jahre nach der primären Behandlung eines Mammakarzinoms besteht ein erhöhtes Risiko von 5-8% für eine erneute Tumorerkrankung. Die Nachsorge dient der Entdeckung dieser Tumoren in einem möglichst frühen und damit gut therapierbaren Stadium.

Die Nachuntersuchungen finden das erste Mal in der sechsten postoperativen Woche statt, anschließend im 1.-3. Jahr alle 3 Monate, im 4. und 5. Jahr alle 6 Monate und ab dem 6. Jahr jährlich statt. Im Mittelpunkt der Nachsorge steht die Zwischenanamnese und die klinische Untersuchung sowohl der operierten als auch der kontralateralen Brust, sowie der Lymphabflussgebiete beider Brüste.

Außerdem wird nach brusterhaltender Therapie die ersten 3 Jahre halbjährlich, danach in jährlichem Abstand eine Mammographie der operierten Restbrust durchgeführt und unabhängig von der Operationstechnik jährlich eine Mammographie der kontralateralen Brust gemacht. Zur Beurteilung der Narbenregion und mammographisch dichter Drüsenkörper kann die Mammographie durch die Mamma-Sonographie ergänzt werden.

Ein weiterer wichtiger Teil der Nachsorge ist die monatlich durchgeführte palpatorische Selbstuntersuchung beider Brüste durch die Patientin.

Die Entdeckungsrate von Rezidiven durch routinemäßig durchgeführte röntgendiagnostische, sonographische und laborchemische Untersuchungen ist so gering, dass diese Anwendungen nicht sinnvoll ist.^{6,82}

2.4 Das Rezidiv

2.4.1 Definition

Ein **Lokalrezidiv** ist der erneute Befall der Brust nach brusterhaltender Therapie und im Bereich der Brustwand oder der Narbe nach Mastektomie.

Als **regionäres Rezidiv** wird der nach Behandlung eines Mammakarzinoms auftretende Befall homolateraler Lymphknoten (axillär, infra- oder supraklavikulär oder entlang der A. mammaria interna) bezeichnet.

Unter **generalisiertem Rezidiv** versteht man den nach Primärtherapie eines Mammakarzinoms auftretenden Tumor außerhalb der oben definierten Grenzen. Generalisierte Rezidive treten gehäuft in Leber, Knochen, Lunge und Gehirn auf.

2.4.2 Diagnostik und Therapie des lokoregionären Rezidivs

2.4.2.1 Diagnosesicherung des lokoregionären Rezidivs

Der Verdacht eines lokalen oder regionären Rezidivs wird histologisch gestellt.

Zur Bestimmung der Lokalisation und Größe des Rezidivs wird bei brusterhaltend operierten Patientinnen die beidseitige Mammographie (evtl. mit anschließender Mammasonographie) angewandt. Erfolgte eine Mastektomie, wird die kontralaterale Brust mammographiert, während bei der ehemals betroffenen Brust CT und / oder MRT zur Anwendung kommen.

Erneut sollte ein vollständiges Tumorstaging erfolgen (siehe 2.5 Pathomorphologie des Brustkrebs).

2.4.2.2 Therapie des lokoregionären Rezidivs

Die operative Entfernung des Rezidivs ist die einzige Möglichkeit der Heilung der Tumorerkrankung.

Sollte diese nicht mehr möglich sein, werden palliative Maßnahmen, wie chirurgische Tumorverkleinerung, Chemo- und Strahlentherapie angewandt.

In heilender Absicht wird nach brusterhaltender Therapie meist die Salvage-Mastektomie, gegebenenfalls mit anschließender Radiatio, durchgeführt. Nach Abwägung der Risiken kann jedoch auch eine erneute brusterhaltende Operation erfolgen.⁸⁷ Bei mastektomierten Patientinnen werden die Tumorherde nach Möglichkeit im Gesunden operativ entfernt und die Brustwand anschließend bestrahlt. Lokoregionär gelegene Lymphknoten werden bei Befall ebenfalls operativ entfernt und bei Bedarf anschließend bestrahlt.

Im Allgemeinen findet eine lokale Therapie statt; eine systemische Therapie findet nur selten Anwendung.

2.4.3 Diagnostik und Therapie des generalisierten Rezidivs

2.4.3.1 Diagnosesicherung des generalisierten Rezidivs

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht werden folgende apparative Untersuchungen durchgeführt, um eine generalisierte Tumoraussaat zu sichern bzw. auszuschließen:

Zum Nachweis von Knochenmetastasen dienen Skelettszintigraphie und Röntgenzielaufnahmen der Speicherherde. Lungenmetastasen diagnostiziert man mit Röntgenaufnahmen des Thorax oder CT, Lebermetastasen mittels Ultraschall. Unterstützend werden gelegentlich Computertomographie, Magnetresonanztomographie und klinisch-chemische Untersuchungen (z.B. Tumormarker) durchgeführt. Hirnmetastasen werden computertomographisch verifiziert.

2.4.3.2 Therapie des generalisierten Rezidivs

Im generalisierten Stadium der Malignomkrankung ist eine kurative Behandlung (mit Ausnahmen) nicht mehr möglich. Die Therapie soll deswegen vornehmlich die Lebensqualität verbessern, und zwar durch Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Linderung tumorbedingter Beschwerden. Es wird ein individuelles Therapieschema erstellt.

Im Vordergrund steht die systemische medikamentöse Therapie.

Bei Rezeptorpositivität und niedrig bis mäßig rascher Progredienz wird mit einer Hormonbehandlung begonnen; und zwar bei prämenopausalen Frauen mit Ausschaltung der Ovarfunktion, bei postmenopausalen Patientinnen in der Regel mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern. Zeigt sich eine Progredienz des Tumorleidens unter der Hormontherapie, wird eine Zytostatikatherapie eingeleitet. Abhängig von Organbefall, Allgemeinzustand und Ansprechen auf die Therapie werden unterschiedliche Chemotherapeutika verwendet.

Bei Rezeptornegativität und/oder rascher Progredienz wird gleich chemotherapeutisch behandelt.

Bei Knochenmetastasen kann oft eine Verbesserung mit Bisphosphonaten erreicht werden, in der Regel in Kombination mit Hormon- oder Zytostatikatherapie.

Zusätzlich zur systemischen Therapie hat man folgende Optionen:

Bestrahlung von schmerzhaften und frakturgefährdeten Skelett- oder ZNS-Metastasen, Operation und/oder Bestrahlung von Hautmetastasen sowie von isolierten Leber- und Lungenmetastasen sowie die Schmerztherapie.

2.5 Pathomorphologie des Brustkrebs

Ausbreitungsstadium des Brustkrebs (pTNM-Stadium), Wachstumsmuster (histopathologischer Typ und Grading) und weitere biologische Kriterien (Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, etc.) beeinflussen den individuellen Krankheitsverlauf jeder Patientin. Außerdem bilden sie die Grundlage für die Wahl der jeweils adäquaten Therapie.

Im Folgenden wird die pathomorphologische Einteilung dieser Parameter beschrieben.

2.5.1 Histologie

Die histologische Klassifikation der Tumoren wird in der I. Frauenklinik der Universität München nach der WHO-Definition¹⁰⁹ vorgenommen. Sie ist eine histologische phänotypische Klassifizierung des Tumors:

I. Duktale Karzinome

- A. Duktales invasives (nicht differenziertes) Karzinom
 - 1. solides, szirröses und medulläres Karzinom
 - 2. adenomatöses (adenoides) Karzinom
- B. Intraduktales Karzinom
 - 1. Nicht-invasives Karzinom
 - 2. Komedokarzinom
 - 3. Solides und kribiformes Karzinom
 - 4. Papilläres und intrazystisches Karzinom
 - 5. Morbus Paget
- C. Invasives Karzinom mit spezieller Differenzierung
 - 1. Muzinöses (gelatinöses) Karzinom
 - 2. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma
 - 3. Adenoid-zystisches Karzinom
 - 4. Tubuläres Karzinom
 - 5. Apokrines Karzinom
 - 6. Plattenepithelkarzinom
 - 7. Karzinosarkom

II. Lobuläre Karzinome

- A. Carcinoma lobulare in situ
- B. Infiltrierendes lobuläres Karzinom

III. Sarkome

2.5.2 Stadieneinteilung: die pTNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung, das sog. Staging, erfolgt nach dem pTNM-System, das von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) erarbeitet worden ist.¹⁰⁰ Die Einteilung wird postoperativ anhand des pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Befundes vorgenommen.

T steht für Tumorgröße. Sie wird durch Messung der invasiven Tumorkomponente am makroskopischen Präparat, evtl. unter Zuhilfenahme histologischer Schnitte, bestimmt.

N steht für die Klassifizierung der regionären Lymphknoten und M für die Fernmetastasierung.

2002 wurde die bis dahin gültige pTNM-Klassifikation überarbeitet und neuen Erkenntnissen über die, die Prognose beeinflussende Eigenschaften angepasst. Die Patientinnen in unserem Kollektiv wurden ausschließlich nach der alten pTNM-Klassifikation eingeteilt, da alle Erstdiagnosen im Zeitraum zwischen 1957 und 2002 gestellt wurden. Folgende Einteilung gibt demnach die alte, bis 2002 gültige pTNM-Klassifikation wider.

pT - Primärtumor

- pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT 0 kein Anhalt für Primärtumor
- Tis 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 die Brustwand
 - pT 4b mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut
 - 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, zumindest eine größer als 0,2cm
 - pN 1b I 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
-

2.5.3 Grading

Im histopathologischen Grading wird der Malignitätsgrad des Tumors nach Elston und Ellis³³ bestimmt (siehe Tabelle 8). Beurteilt werden die Kriterien³³ Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate.

Tabelle 8: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis³³

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75%	1	
	10-75%	2	
	< 10%	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	≥ 12/10 HPF	3	
Summenscore:		3-9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	undifferenziert

Anmerkung: HPF = high power field (=400fache Vergrößerung im Mikroskop)

2.5.4 Hormonrezeptorstatus

Bei Vorliegen eines invasiven Mammakarzinoms wird grundsätzlich der Hormonrezeptorstatus bestimmt, um über die Durchführung einer antihormonellen Therapie entscheiden zu können (siehe „2.2.2.2 Adjuvante Hormon- und Chemotherapie“).

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus erfolgt biochemisch oder, wie in den letzten Jahren zunehmend, immunhistochemisch. Untersucht wird das Vorhandensein von Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Das Ergebnis wird quantitativ angegeben.^{46,64} Die Grenzwert-Definition erfolgt gemäß dem St. Gallen-Konsens 2001, der 2005⁴⁵ noch einmal bestätigt wurde. Sie ist in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9: Hormonrezeptorstatus und Therapie

hormonrezeptorpositiv	>10% der Tumorzellkerne positiv für Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren	Ansprechen auf endokrine Therapie
Hormonrezeptorstatus weder positiv noch negativ	1-10% der Tumorzellkerne positiv für Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren	Ansprechen auf endokrine Therapie möglich, aber nicht sicher
hormonrezeptornegativ	Völliges Fehlen von Östrogen- und Progesteronrezeptoren	kein Ansprechen auf endokrine Therapie

3 Krankengut und Methoden

3.1 Patientinnen

Das Patientinnenkollektiv entstammt einer Datenbank, die in den Jahren 1963-1987 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg und seit 1987 bis heute an der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München geführt wird.

3.2 Methoden

3.2.1 Klinisches Vorgehen

Diagnostik, Therapie und pathomorphologische Einstufung erfolgten nach dem aktuellen Stand des Wissens (siehe 2. Theoretische Grundlagen).

3.2.2 Datenerfassung

Für die vorliegende Arbeit wurde das Pathogramm der an Brustkrebs erkrankten Frauen erstellt, indem sämtliche Aufzeichnungen ambulanter präoperativer Untersuchungen, Krankengeschichten des stationären Aufenthalts (u.a. mit Operationsberichten, Histologie- und Mammographiebefunden sowie Ergebnissen des Metastasenscreenings) sowie Berichte der ambulanten und stationären Nachbehandlung ausgewertet wurden. Hierbei wurden die Dokumentation sowohl der Strahlenabteilung als auch der nachfolgenden Tumorsprechstunde der Klinik berücksichtigt.

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

Der eigene Beitrag zur Fortführung der longitudinalen Studie bestand in der kompletten Neudokumentation von jenen Patientinnen, die in der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität primär wegen Mammakarzinoms operiert und bis Februar 2005 noch nicht erfasst worden waren – insgesamt 132 Patientinnen – sowie der fortlaufenden Nacherhebung von Daten aller Patientinnen, deren Erstdokumentation zwar erfolgt war, deren Follow-up-Daten jedoch noch fehlten – insgesamt 227 Patientinnen. Hierbei stand die Erfassung von Rezidiven, Progressionen der Krankheit sowie durch das Mammakarzinom bedingte oder unabhängig davon eingetretene Todesfälle im Vordergrund. Es wurden die Archive der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität untersucht, sowie niedergelassene Frauen- und Hausärzte und andere Kliniken befragt.

Bezüglich der in Berlin-Charlottenburg behandelten Patientinnen wurde Anfang der 90er Jahre ein großangelegtes Follow-up erhoben; eine weitere Nachforschung war aufgrund der Klinikschließung in den Folgejahren nicht mehr möglich.

Im Folgenden wird ein Überblick über die Patientenerhebungsbögen gegeben.

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

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

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

In **Bogen 5** schließlich befindet sich die Adresse des jeweils betreuenden Haus- oder Frauenarztes.

3.2.3 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden in die Computermaske (siehe 8. Anhang) eingegeben, kodiert und an eine Access-Datenbank (relationale SQL-Datenbank) weitergegeben. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und ggf. eine Fehlerkorrektur statt. Die Qualitätskontrolle der Daten erfolgte durch die Nachprüfung der Originalunterlagen.

Die Auswertung erfolgte mit dem „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS), Version 12 und 14. Hierbei wurden am häufigsten Kreuztabellen erstellt, die mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ausgewertet wurden um einen möglichen Unterschied nicht-parametrischer Daten zu untersuchen. Seltener wurde der T-Test für unabhängige Variablen verwendet, wenn parametrische Werte auf signifikanten Unterschied geprüft wurden. Des weiteren wurden Kaplan-Meier-Kurven für die Auswertung von Überlebensraten erstellt. Bei ihrer Auswertung kam der log-rank-Test zur Anwendung. Für alle Tests lagen die Signifikanzniveaus bei 0,05 für „statistisch signifikant“ und bei 0,01 für „statistisch hoch signifikant“. Darüber hinaus wurden Balkendiagramme und Histogramme mit diesem Programm erstellt.

Des weiteren fand zur Bearbeitung von Diagrammen und Tabellen das Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft Verwendung.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Grunddaten des Gesamtkollektivs

4.1.1 Auswahlkriterien

Das Gesamtkollektiv dieser Arbeit beträgt 2530 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.1963 bis zum 31.02.2005 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg respektive der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit der Diagnose Brustkrebs vorstellig wurden.

Ausgeschlossen wurden Frauen, deren Daten trotz intensiver Recherche nicht vollständig waren; Frauen mit reinem In-Situ-Karzinom; Frauen, deren Primärtherapie nicht in einer Operation bestand sowie solchen, deren Alter bei Diagnosestellung unter 50 Jahren lag sowie Frauen mit primären Fernmetastasen (M1-Stadium).

4.1.2 Altersverteilung

Als Alter wurde jenes bei Erstdiagnose verwendet. Dieses wurde mit dem Operationstag gleichgesetzt, da hier das Material für das Staging gewonnen wurde.

Die Altersverteilung stellte sich wie folgt dar:

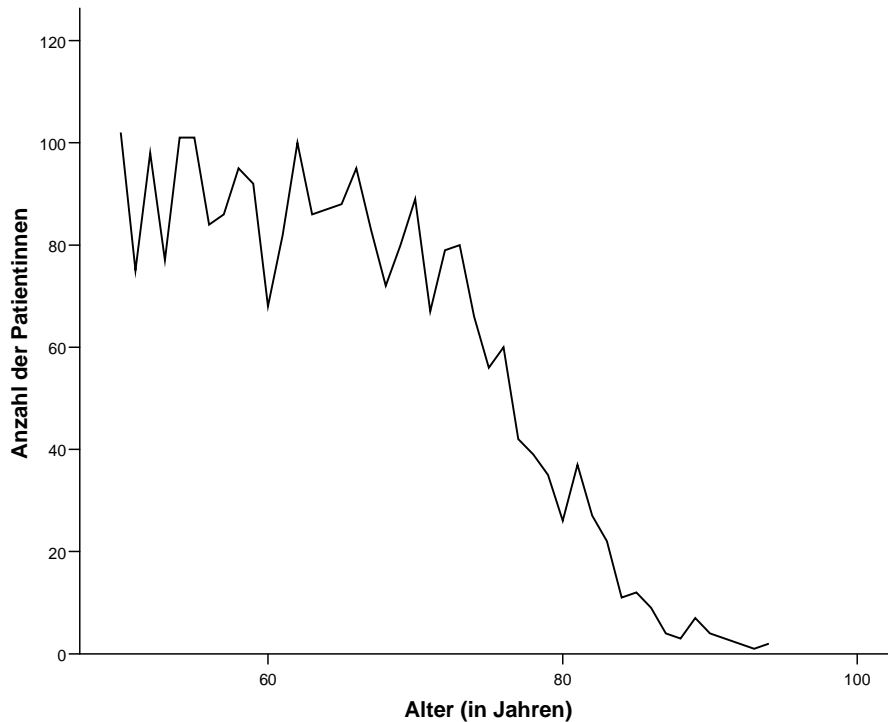


Abbildung 4: Altersverteilung des Gesamtkollektiv (n=2530)

Das Alter der jüngsten Patientin betrug per definitionem 50 Jahre. Die Älteste war 94 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 64,35 Jahre.

4.1.3 Gruppeneinteilung

Die Patientinnen wurden in 4 Gruppen - je nach Alter - eingeteilt. Die 50-59 Jährigen wurden zu Gruppe 1 zusammengefasst, die 60-69 Jährigen zu Gruppe 2, die 70-79 Jährigen zu Gruppe 3 und die 80 jährigen und älteren Patientinnen zu Gruppe 4 (siehe auch Tabelle 10).

Tabelle 10: Gruppeneinteilung

Gruppe 1	50-59 Jährige
Gruppe 2	60-69 Jährige
Gruppe 3	70-79 Jährige
Gruppe 4	≥80 Jährige

Die Häufigkeitsverteilung je Gruppe gibt Abbildung 5 wieder.

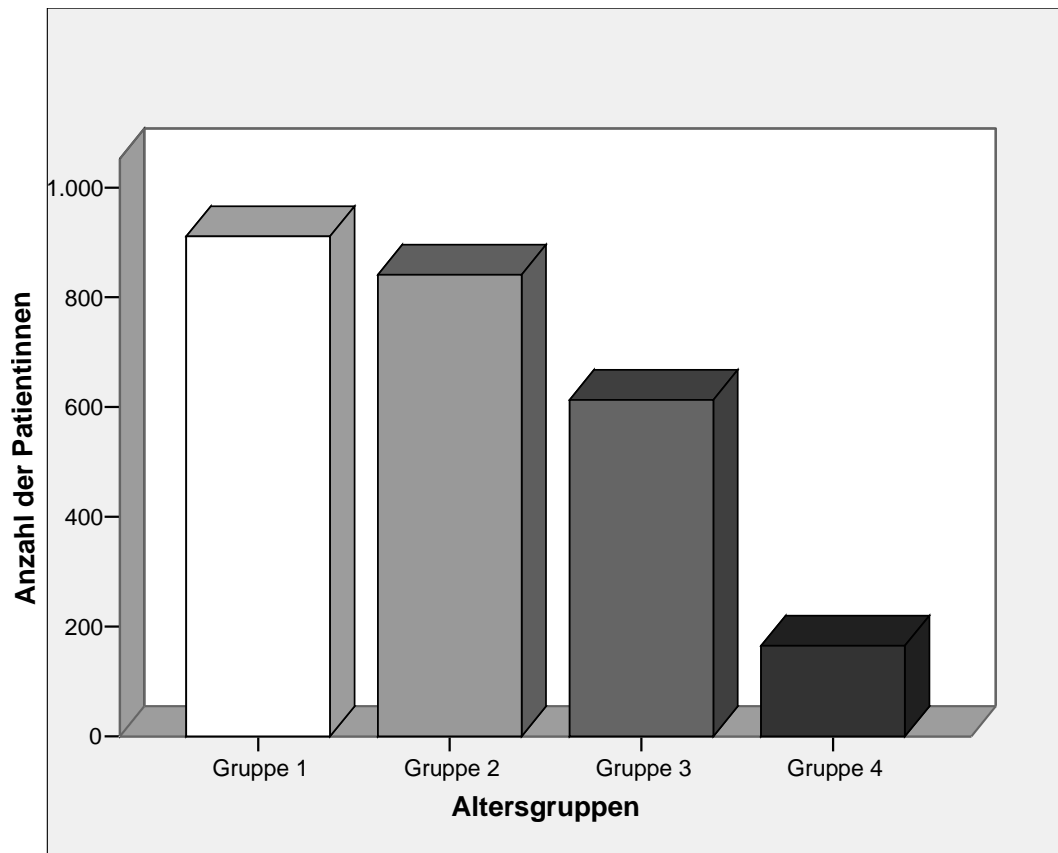


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung (n=2530)

In der Gruppe der 50-59 Jährigen befanden sich 911 Frauen. Die Gruppe der 60-69 Jährigen zählte 841 Personen, die der 70-79 Jährigen 613 und 80-94 Jahre waren 165 Patientinnen bei Erstdiagnose.

Tabelle 11: Eigenschaften der Altersgruppen

	Anzahl der Patientinnen	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
Gruppe 1	911	36,0%
Gruppe 2	841	33,2%
Gruppe 3	613	24,2%
Gruppe 4	165	6,5%

4.1.4 Beobachtungszeit

4.1.4.1 Beobachtungszeit des Gesamtkollektivs

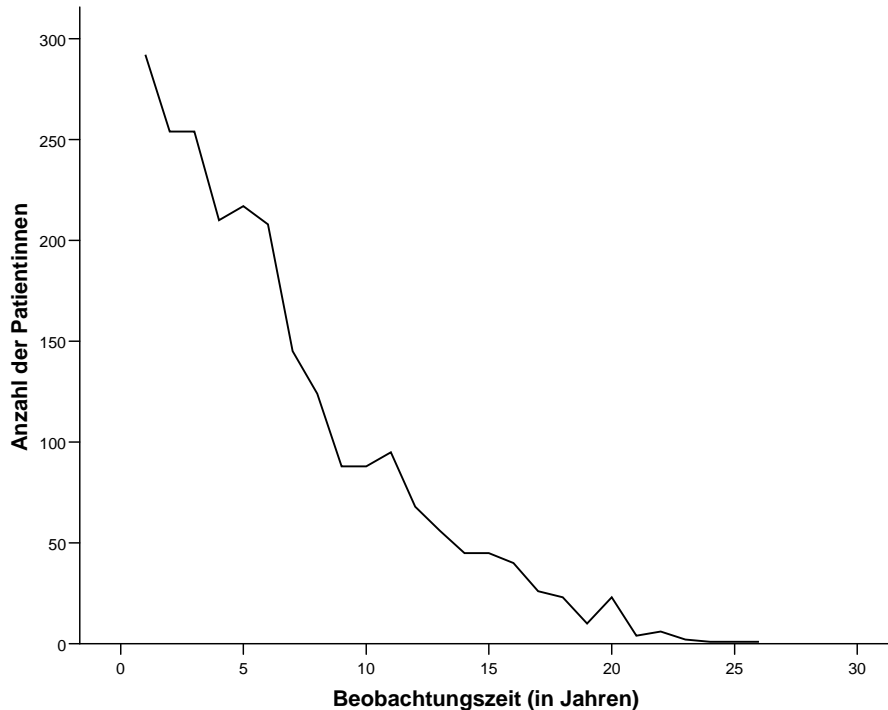


Abbildung 6: Beobachtungszeit des Gesamtkollektivs (n=2530)

Die Beobachtungszeit lag zwischen 0 und 309 Monaten. Das entspricht einem maximalen Beobachtungszeitraum von 25,75 Jahren. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 70,43 Monaten (5,9 Jahre).

4.1.4.2 Beobachtungszeit je Gruppe

Die Beobachtungszeit in den verschiedenen Gruppen ist sehr unterschiedlich. Die längsten Beobachtungszeiten, bezogen auf Mittelwert und Median, fanden sich in Gruppe 2, dicht gefolgt von Gruppe 1. Am drittlängsten waren die Beobachtungszeiten in Gruppe 3 und am kürzesten in Gruppe 4. Bezogen auf den Median zeigte sich im T-Test zwischen den Gruppen 1 und 2 kein signifikanter Unterschied im Beobachtungszeitraum ($p=0,693$); dagegen fand sich zwischen allen anderen Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied der follow-up-Zeit ($p < 0,01$) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 12: Beobachtungszeit

	50-59 Jährige	60-69 Jährige	70-79 Jährige	≥80 Jährige
Mittelwert	76,88 Monate =6,4 Jahre	78,02 Monate =6,5 Jahre	59,71 Monate =5,0 Jahre	36,01 Monate = 3,0 Jahre
Median	60,63 Monate =5,1 Jahre	63,10 Monate =5,3 Jahre	53,00 Monate =4,4 Jahre	28,53 Monate =2,4 Jahre
Minimum	0 Monate	0 Monate	0 Monate	0 Monate
Maximum	309 Monate =25,8 Jahre	298 Monate =24,8 Jahre	268 Monate =22,3 Jahre	128 Monate =10,7 Jahre

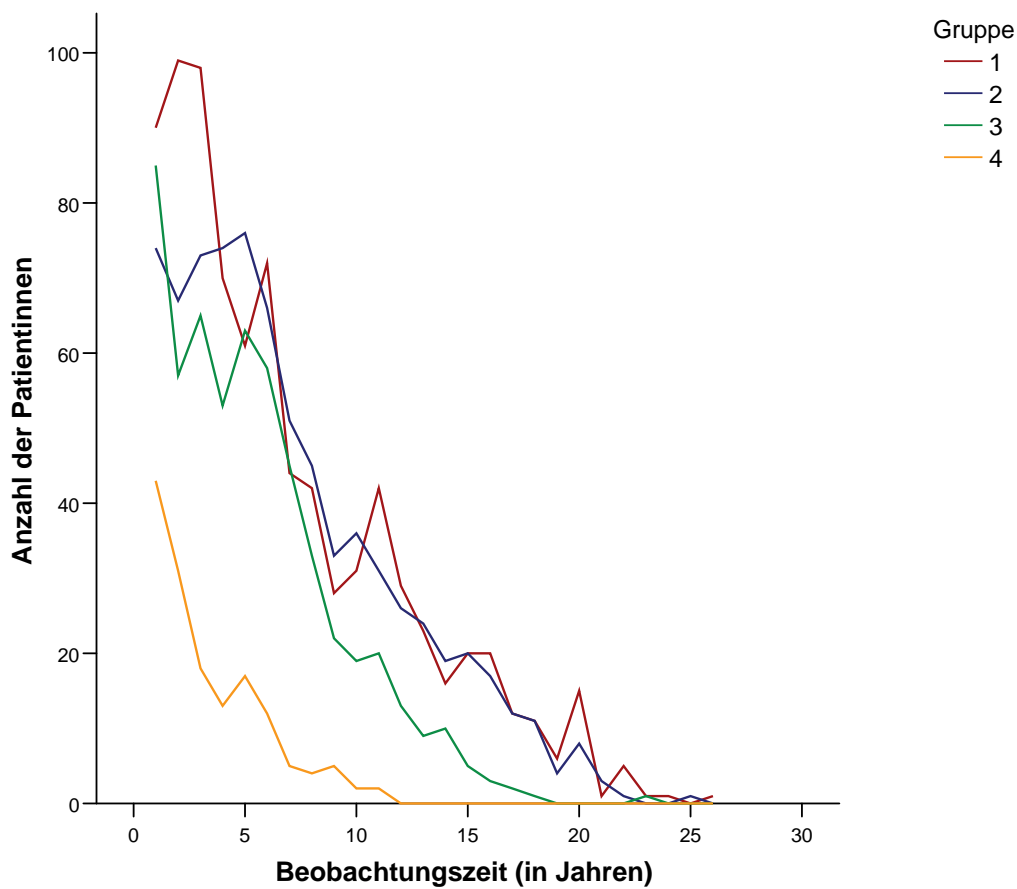


Abbildung 7: Beobachtungszeit: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)

Tabelle 13: T-Test: Vergleich des Beobachtungszeitraums

Verglichene Gruppen	T-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,69
Gr. 1 vs. Gr. 3	<< 0,01
Gr. 1 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 2 vs. Gr. 3	<< 0,01
Gr. 2 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 3 vs. Gr. 4	<< 0,01

4.2 Prognosefaktoren

4.2.1 Tumorgröße

In der Gruppe der 50-59 Jährigen hatten die meisten Patientinnen (43,4%) ein pT1c-Stadium, gefolgt von 35,9%, deren Tumor ein pT2-Stadium aufwies; 13,2% hatten ein pT1b-Stadium in dieser Gruppe, 3,1% ein pT1a-Stadium, 2,7% ein pT3-Stadium und 1,8% ein pT4-Stadium.

In der Gruppe der 60-69 Jährigen war ebenfalls das pT1c-Stadium mit 42,8% am häufigsten vertreten, gefolgt vom pT2-Stadium (36,1%); 13,0% gehörten zu Stadium pT1b, und die Stadien pT1a, pT4 und pT 3 waren mit 3,0%, 2,7% bzw. 2,4% vertreten.

In der Gruppe der 70-79 Jährigen hatte die größte Gruppe wiederum ein pT1c-Stadium mit 45,2% der Gruppe; 36,2% hatten ein pT2-Stadium, gefolgt von 8,5%, die zu Stadium pT1b gehörten; Schon deutlich häufiger mit 5,2% war in dieser Gruppe das pT4-Stadium vertreten und jeweils 2,4% der Patientinnen hatten Stadium pT1a und pT3.

In der Gruppe der 80 Jährigen und älteren Patientinnen hatte im Gegensatz zu den anderen Gruppen die Mehrzahl ein pT2-Stadium (43,6%), gefolgt von 32,7% mit einem pT1c-Stadium. An dritter Stelle steht hier die Gruppe der Patientinnen mit pT4-Stadium (10,3%); 8,5% haben ein pT1b-Stadium, 3,0% ein pT1a-Stadium und nur 1,8% ein pT3-Stadium.

Abbildung 8 verdeutlicht diese Verteilung noch einmal graphisch, während Tabelle 14 die absoluten und prozentualen Werte dieser Einteilung wiedergibt.

Tabelle 14: pT-Stadium

		pT-Stadium						Gesamt
		pT1a	pT1b	pT1c	pT2	pT3	pT4	
50-59 Jahre	Anzahl	28	120	395	327	25	16	911
	Häufigkeit je Gruppe	3,1%	13,2%	43,4%	35,9%	2,7%	1,8%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	25	109	360	304	20	23	841
	Häufigkeit je Gruppe	3,0%	13,0%	42,8%	36,1%	2,4%	2,7%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	15	52	277	222	15	32	613
	Häufigkeit je Gruppe	2,4%	8,5%	45,2%	36,2%	2,4%	5,2%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	5	14	54	72	3	17	165
	Häufigkeit je Gruppe	3,0%	8,5%	32,7%	43,6%	1,8%	10,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	73	295	1086	925	63	88	2530
	Häufigkeit je Gruppe	2,9%	11,7%	42,9%	36,6%	2,5%	3,5%	100,0%

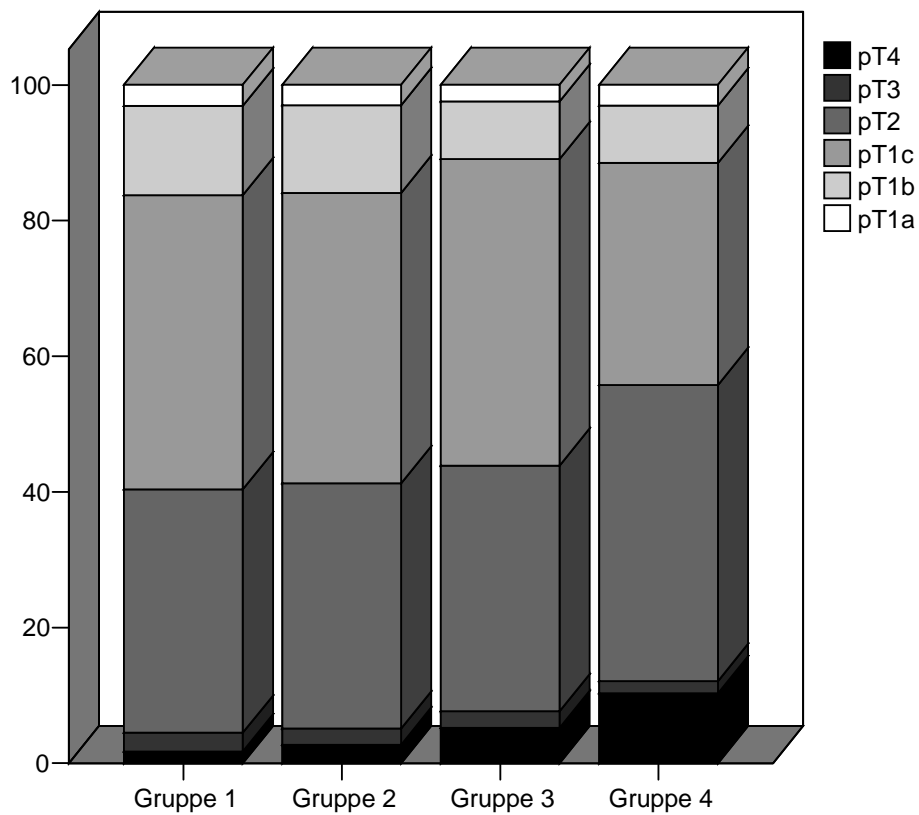


Abbildung 8: pT-Klassifikation: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)

In der Auswertung im Chi-Quadrat-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Tumorgröße zwischen Gruppe 1 und 2 ($p=0,82$), dagegen waren die Tumoren in Gruppe 1 statistisch hoch signifikant kleiner als in Gruppe 3 und 4 ($p \ll 0,01$).

Die Tumoren in Gruppe 2 waren statistisch signifikant kleiner als in Gruppe 3 ($p=0,02$) und statistisch hoch signifikant kleiner als in Gruppe 4 ($p \ll 0,01$). Schließlich waren die Tumoren der Gruppe 3 statistisch signifikant kleiner als in Gruppe 4 ($p=0,03$).

Diese Werte lassen sich aus Tabelle 13 noch einmal ablesen.

Mit Ausnahme der Ähnlichkeit der Tumorgröße in den Gruppen 1 und 2 waren die Tumoren also je größer, desto älter die Patientinnen bei Diagnosestellung waren.

Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des pT-Stadiums

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,82
Gr. 1 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,02
Gr. 2 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,03

4.2.2 Nodalstatus

Bei 435 der 2530 Patientinnen, die hier untersucht wurden, wurde der Nodalstatus nicht bestimmt. Sie wurden als Nx eingestuft. Davon gehören 100 Patientinnen zu Gruppe 1, 151 zu Gruppe 2, 120 zu Gruppe 3 und 64 zu Gruppe 4. Diese Patientinnen gehen nicht in die Untersuchungen dieses Kapitels „Nodalstatus“ ein.

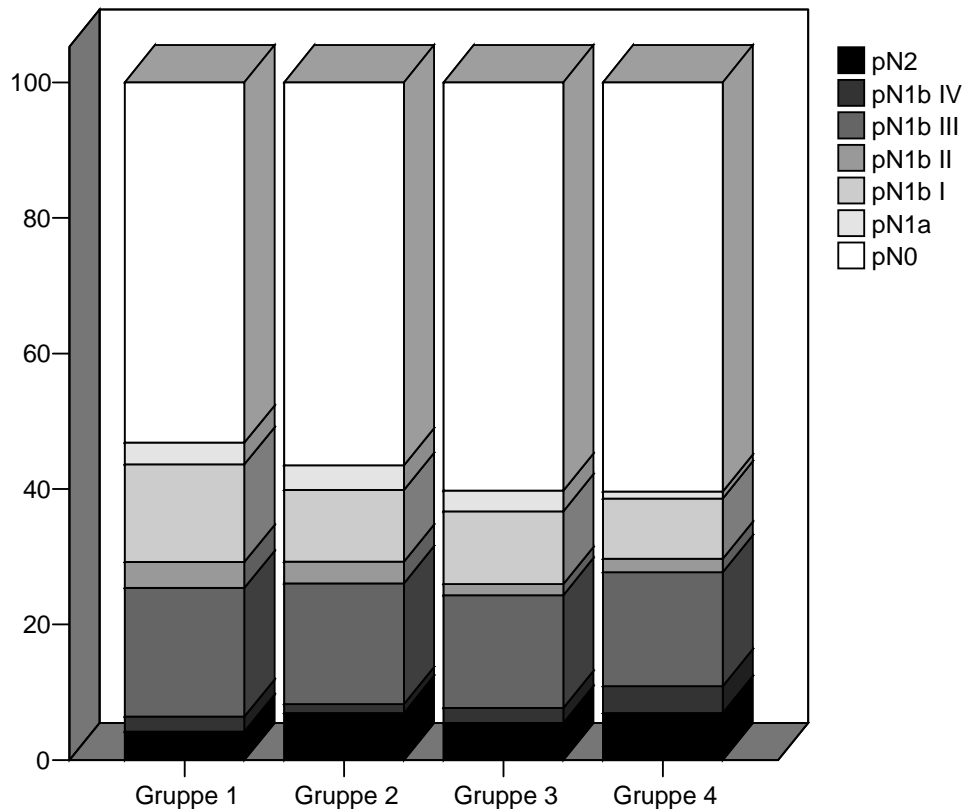
Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls zeigte große Ähnlichkeit von Gruppe zu Gruppe. In allen Gruppen kamen Tumoren ohne Lymphknotenbefall (pN0) am häufigsten vor: In Gruppe 1 waren es 53,1% der Patientinnen, in Gruppe 2 56,5%, in Gruppe 3 60,2% und in Gruppe 4 60,4%. Am zweithäufigsten trat in allen Gruppen das Stadium pN1biii auf: in Gruppe 1 mit 19,0%, in Gruppe 2 mit 17,8%, in Gruppe 3 mit 16,6% und in Gruppe 4 mit 16,8%. Und wiederum in allen Gruppen waren das Stadium pN1bi am dritthäufigsten: in Gruppe 1 lag die Häufigkeit bei 4,2%, in Gruppe 2 bei 10,1%, in Gruppe 3 bei 10,5% und in Gruppe 4 bei 8,9%.

Alle weiteren Werte können folgender Tabelle 16 entnommen werden.

Abbildung 9 ist eine graphische Darstellung dieser Verteilung.

Tabelle 16: pN-Stadium

		pN-Stadium							Gesamt
		pN0	pN1	pn1b I	pn1b II	pn1b III	pn1b IV	pN2	
50-59 Jährige	Anzahl	431	26	117	31	154	18	34	811
	Häufigkeit je Gruppe	53,1%	3,2%	14,4%	3,8%	19,0%	2,2%	4,2%	100,0%
60-69 Jährige	Anzahl	390	25	73	22	123	9	48	690
	Häufigkeit je Gruppe	56,5%	3,6%	10,6%	3,2%	17,8%	1,3%	7,0%	100,0%
70-79 Jährige	Anzahl	297	15	53	8	82	11	27	493
	Häufigkeit je Gruppe	60,2%	3,0%	10,8%	1,6%	16,6%	2,2%	5,5%	100,0%
≥80 Jährige	Anzahl	61	1	9	2	17	4	7	101
	Häufigkeit je Gruppe	60,4%	1,0%	8,9%	2,0%	16,8%	4,0%	6,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1179	67	252	63	376	42	116	2095
	Häufigkeit je Gruppe	56,3%	3,2%	12,0%	3,0%	17,9%	2,0%	5,5%	100,0%



**Abbildung 9: pN-Stadium: Gruppe 1 (n=811), Gruppe 2 (n=690)
Gruppe 3 (n=493), Gruppe 4 (n=101)**

Zwischen keiner der Gruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Befall der Lymphknoten. Alle p-Werte sind $> 0,05$ (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des pN-Stadiums

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,06
Gr. 1 vs. Gr. 3	0,07
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,32
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,44
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,44
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,88

4.2.3 Grading

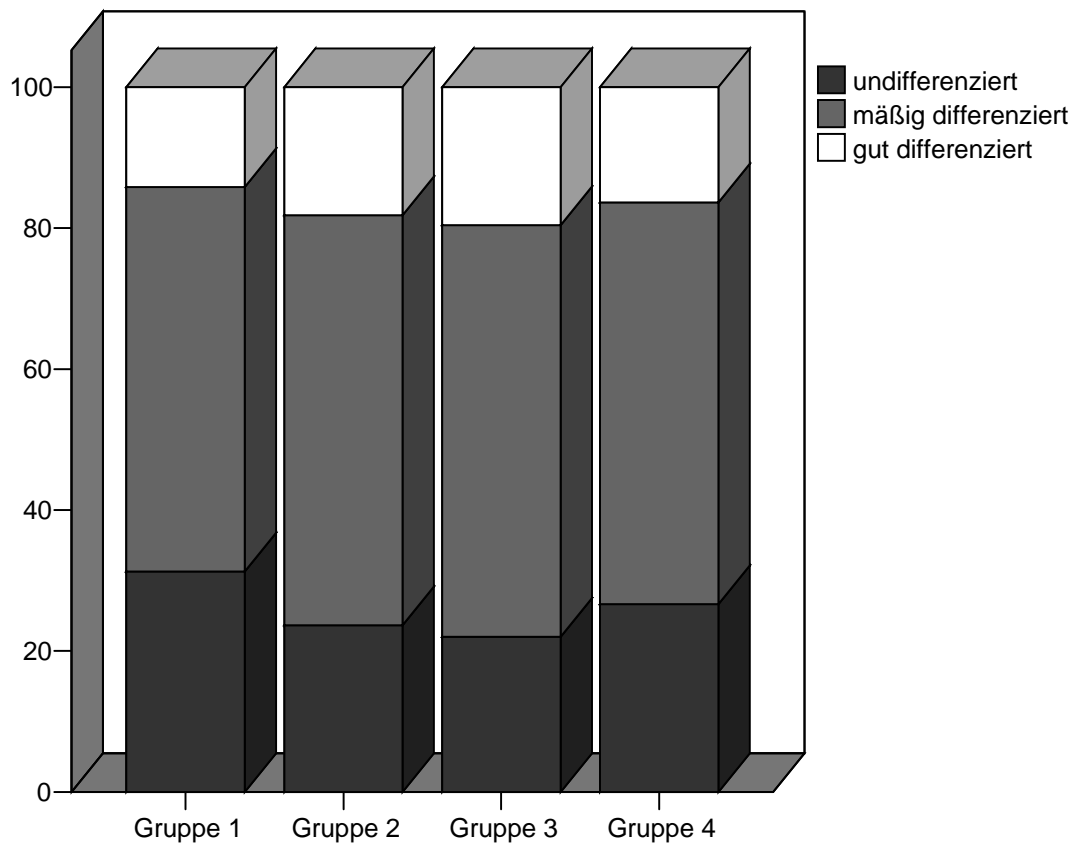
In allen Gruppen kamen mäßig differenzierte Tumoren am häufigsten vor (Gruppe 1 54,7%, Gruppe 2 58,3%, Gruppe 3 58,4% und Gruppe 4 56,8%). Am zweithäufigsten waren in allen Gruppen undifferenzierte Tumoren (Gruppe 1 31,5%, Gruppe 2 23,8%, Gruppe 3 22,3% und Gruppe 4 26,2%) und am seltensten waren gut differenzierte Tumoren (Gruppe 1 13,8%, Gruppe 2 18,0%, Gruppe 3 19,2% und Gruppe 4 20,6%).

Die absoluten und prozentualen Werte sind noch einmal in folgender Tabelle 18 enthalten.

Anschließend ist die Verteilung des Grading graphisch zu sehen.

Tabelle 18: Grading

		Grading			Gesamt
		gut differenziert (3-5 P.)	mäßig differenziert (6-7 P.)	undifferenziert (8-9 P.)	
50-59 Jahre	Anzahl	126	498	287	911
	Häufigkeit je Gruppe	13,8%	54,7%	31,5%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	151	490	200	841
	Häufigkeit je Gruppe	18,0%	58,3%	23,8%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	118	358	137	613
	Häufigkeit je Gruppe	19,2%	58,4%	22,3%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	34	92	39	165
	Häufigkeit je Gruppe	20,6%	55,8%	23,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	429	1438	663	2530
	Häufigkeit je Gruppe	17,0%	56,8%	26,2%	100,0%



**Abbildung 10: Grading: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

Der Chi-Quadrat-Test zeigte ein statistisch hoch signifikantes häufigeres Auftreten aggressiverer Tumoren in Gruppe 1 als in Gruppe 2 und 3 ($p < 0,01$) und ein statistisch signifikantes häufigeres Auftreten in Gruppe 1 als 4 ($p=0,03$). Dagegen bestand kein signifikanter Unterschied des Grading zwischen den Gruppen 2 und 3 ($p=0,73$), 2 und 4 ($p=0,71$) und 3 und 4 ($p=0,83$).

Damit lässt sich sagen, dass die Tumoren der 50-59 Jährigen aggressiver sind als die der 60 Jährigen und älteren Patientinnen, während die Tumoren der Patientinnen ab 60 gleich aggressiv sind.

Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Grading

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	<< 0,01
Gr. 1 vs. Gr. 3	<< 0,01
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,03
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,73
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,71
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,83

4.2.4 Hormonrezeptorstatus

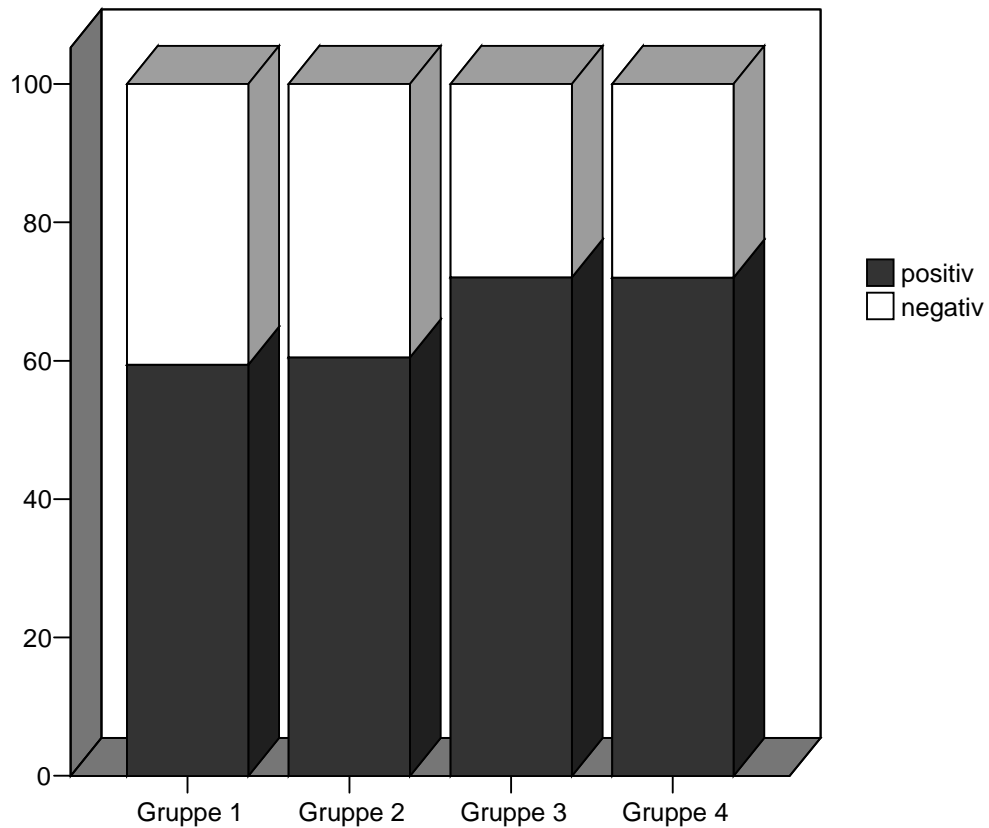
Bei 1672 der 2530 Patientinnen, die hier untersucht wurden, fand eine Erfassung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus statt. Davon fielen 636 Patientinnen in die Altersgruppe der 50-59 Jährigen, 496 in die der 60-69, 415 in die der 70-79 Jährigen und 125 Patientinnen waren 80 Jahre und älter. Nur diese Patientinnen gehen in die Berechnungen dieses Kapitels „Hormonrezeptorstatus“ ein. Als hormonrezeptorpositiv wurden alle Tumoren gewertet, bei denen hormonrezeptorpositive Tumorzellen nachgewiesen werden konnten (positiver Tumorzellkernanteil $\geq 1\%$), da diese Patientinnen von einer Hormontherapie profitieren können.⁴⁶

4.2.4.1 Östrogenrezeptorstatus

In allen vier Altersgruppen waren die Tumoren am häufigsten östrogenrezeptorpositiv: in Gruppe 1 waren es 59,4% der Patientinnen, in Gruppe 2 60,5%, in Gruppe 3 72,0% und in Gruppe 4 72,0%. Die Werte sind in folgender Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20: Östrogenrezeptorstatus

		Östrogenrezeptorstatus		Gesamt
		positiv	negativ	
50-59 Jährige	Anzahl	378	258	636
	Häufigkeit je Gruppe	59,4%	40,6%	100,0%
60-69 Jährige	Anzahl	300	196	496
	Häufigkeit je Gruppe	60,5%	39,5%	100,0%
70-79 Jährige	Anzahl	299	116	415
	Häufigkeit je Gruppe	72,0%	28,0%	100,0%
≥ 80 Jährige	Anzahl	90	35	125
	Häufigkeit je Gruppe	72,0%	28,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1067	605	1672
	Häufigkeit je Gruppe	63,8%	36,2%	100,0%



**Abbildung 11: Östrogenrezeptorstatus: Gruppe 1 (n=636), Gruppe 2 (n=496)
Gruppe 3 (n=415), Gruppe 4 (n=125)**

Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied im Östrogenrezeptorstatus zwischen allen Gruppen ($p \ll 0,01$) mit Ausnahmen den Gruppen 1 und 2 ($p=0,72$) sowie 3 und 4 ($p=0,99$). Östrogenrezeptorpositive Tumoren traten damit mit steigendem Alter öfter auf. Der signifikante Unterschied besteht zwischen den Gruppen 2 und 3.

Tabelle 21: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Östrogenrezeptorstatus

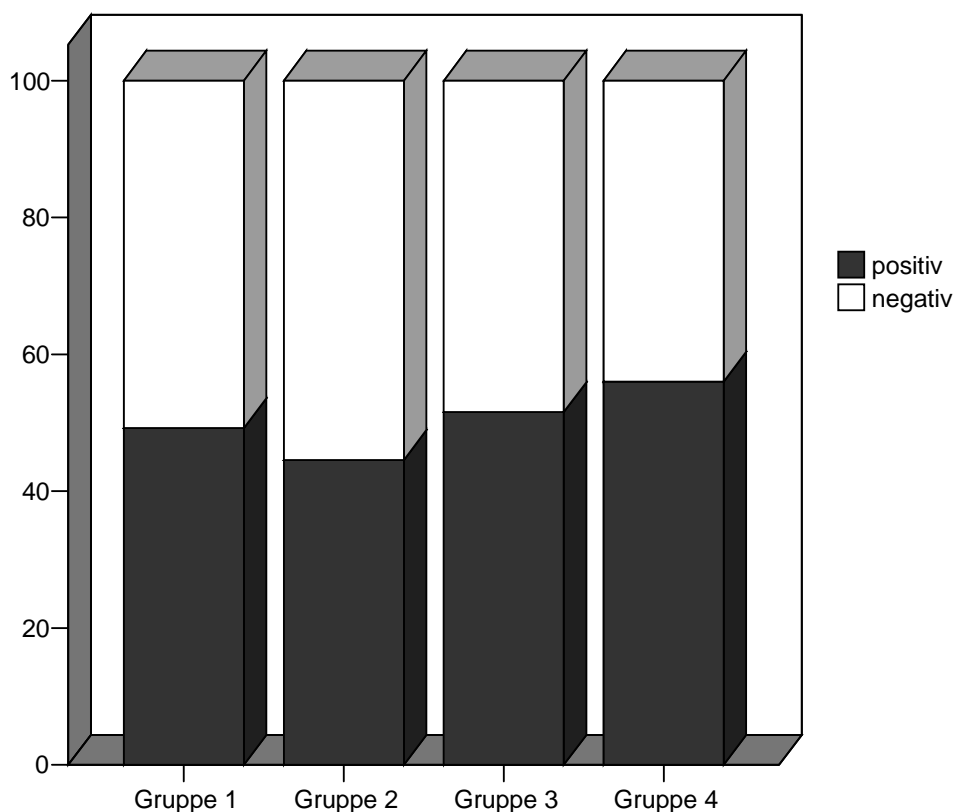
Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,72
Gr. 1 vs. Gr. 3	<< 0,01
Gr. 1 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 2 vs. Gr. 3	<< 0,01
Gr. 2 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,99

4.2.4.2 Progesteronrezeptorstatus

Den größten Anteil progesteronrezeptorpositiver Tumoren wies Gruppe 4 mit 56,0% auf, gefolgt von Gruppe 3 mit 51,6%. In Gruppe 1 waren es noch 49,2% und in Gruppe 2 44,6%.

Tabelle 22: Progesteronrezeptorstatus

		Progesteronrezeptorstatus		Gesamt
		positiv	negativ	
50-59 Jährige	Anzahl	313	323	636
	Häufigkeit je Gruppe	49,2%	50,8%	100,0%
60-69 Jährige	Anzahl	221	275	496
	Häufigkeit je Gruppe	44,6%	55,4%	100,0%
70-79 Jährige	Anzahl	214	201	415
	Häufigkeit je Gruppe	51,6%	48,4%	100,0%
≥80 Jährige	Anzahl	70	55	125
	Häufigkeit je Gruppe	56,0%	44,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	818	854	1672
	Häufigkeit je Gruppe	48,9%	51,1%	100,0%



**Abbildung 12: Progesteronrezeptorstatus: Gruppe 1 (n=636), Gruppe 2 (n=496)
Gruppe 3 (n=415), Gruppe 4 (n=125)**

Der Chi-Quadrat-Test ergab eine häufigere Progesteronrezeptorpositivität in den Gruppen 3 und 4 verglichen mit Gruppe 2 ($p=0,04$ bzw. $p=0,02$). Die restlichen Gruppenvergleiche zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Progesteronrezeptorstatus ($p>0,05$).

Tabelle 23: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Progesteronrezeptorstatus

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,12
Gr. 1 vs. Gr. 3	0,46
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,17
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,04
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,02
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,38

4.3 Therapie

In diese Arbeit sind nur Patientinnen aufgenommen, deren Primärtherapie in einer Operation bestand. Patientinnen, die primär eine andere Behandlung bekamen, wurden nicht ausgewertet.

4.3.1 Operatives Verfahren

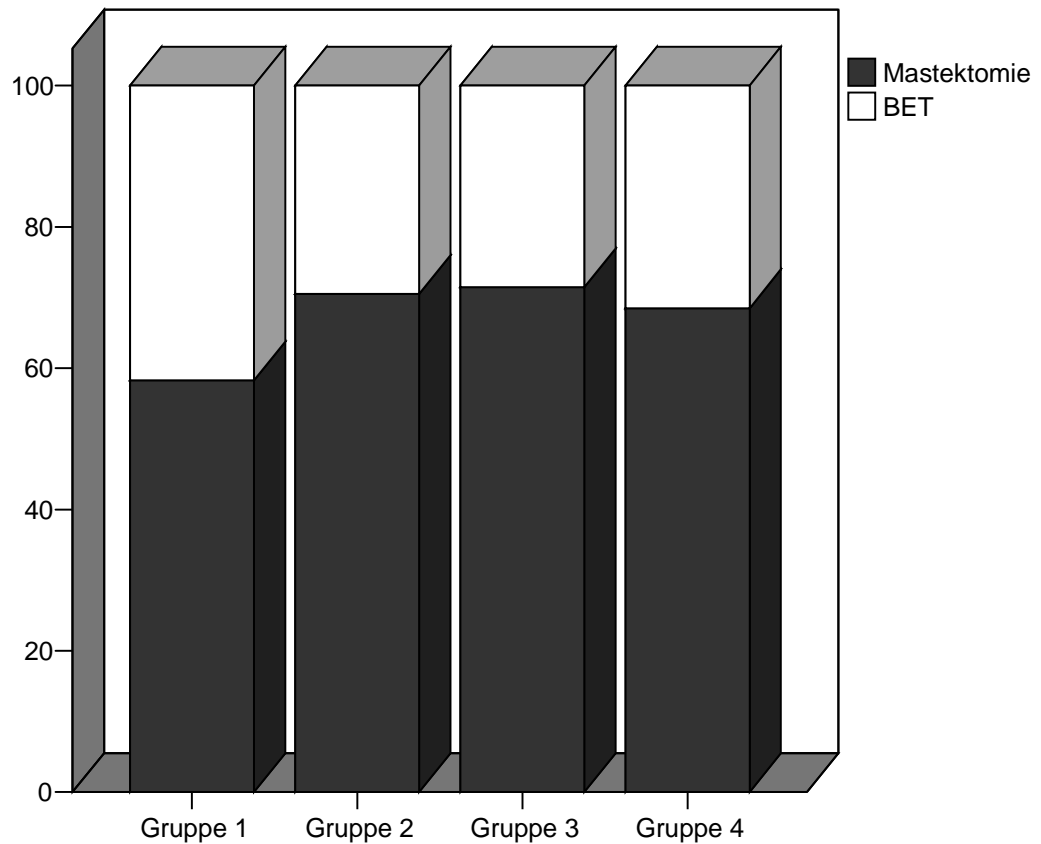
An operativen Verfahren wurde entweder die Brusterhaltende Therapie (BET) oder die Mastektomie durchgeführt.

In allen Gruppen wurden Mastektomien häufiger durchgeführt als brusterhaltende Operationen.

Am häufigsten wurde eine Brusterhaltende Therapie in Gruppe 1 mit 41,7% durchgeführt, gefolgt von Gruppe 4 mit 31,5%. Darauf folgen die Gruppen 2 und 3 mit 29,5% bzw. 28,5% (graphische Darstellung in Abbildung 13).

Tabelle 24: Operatives Verfahren

		Operationsart		Gesamt
		BET	Mastektomie	
50-59 Jahre	Anzahl	380	531	911
	Häufigkeit je Gruppe	41,7%	58,3%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	248	593	841
	Häufigkeit je Gruppe	29,5%	70,5%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	175	438	613
	Häufigkeit je Gruppe	28,5%	71,5%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	52	113	165
	Häufigkeit je Gruppe	31,5%	68,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	855	1675	2530
	Häufigkeit je Gruppe	33,8%	66,2%	100,0%



**Abbildung 13: Operationsverfahren: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

In Gruppe 1 wurde die BET statistisch signifikant öfter durchgeführt als in den anderen Gruppen, sogar statistisch hoch signifikant häufiger als in den Gruppen 2 und 3 ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$). Zwischen den Gruppen 2, 3 und 4 fand sich dagegen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des angewendeten operativen Verfahrens ($p > 0,05$). Es lässt sich also sagen, dass in der Altersgruppe der 50-59 Jährigen brusterhaltende Operationen häufiger durchgeführt wurden als bei älteren Patientinnen. Die einzelnen p-Werte sind in Tabelle 25 enthalten.

Tabelle 25: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Operationsverfahrens

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	<< 0,01
Gr. 1 vs. Gr. 3	<< 0,01
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,01
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,70
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,60
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,46

4.3.2 Adjuvante Therapie

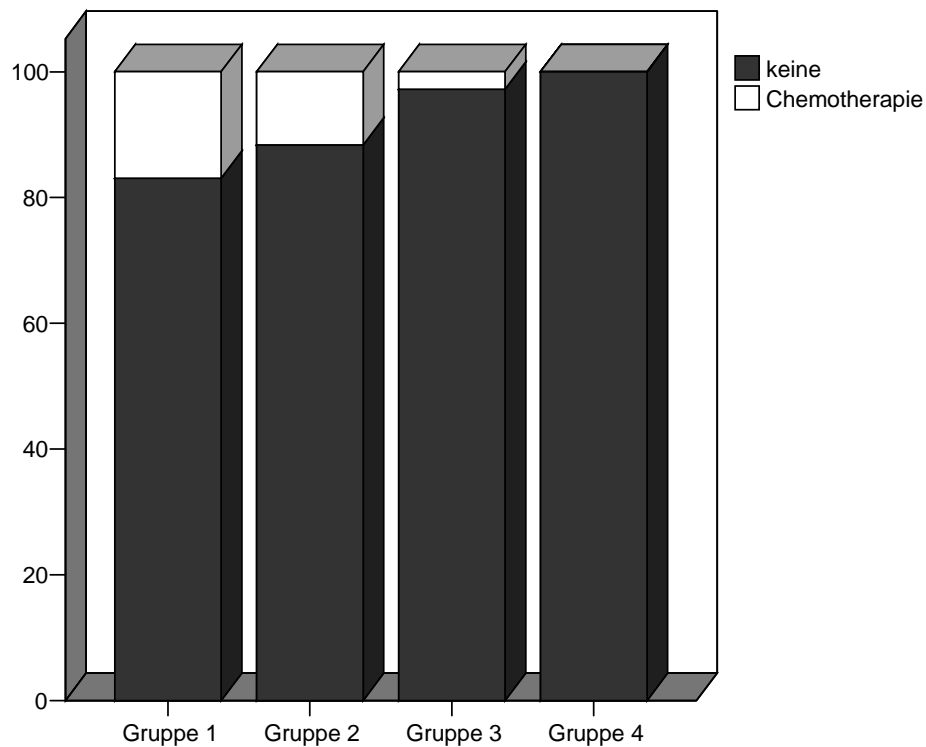
4.3.2.1 Adjuvante Chemotherapie

Eine Chemotherapie bekamen 10,8% aller Patientinnen des Gesamtkollektivs.

In der Gruppe der 50-59 Jährigen wurden 16,9% chemotherapeutisch behandelt. In der Gruppe der 60-69 Jährigen waren es 11,7%; in der Gruppe der 70-79 Jährigen nur noch 2,8% und in der Gruppe der 80 Jährigen und Älteren wurde keine Patientin chemotherapeutisch behandelt. Die Zahlen sind in folgender Tabelle und Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 26: adjuvante Chemotherapie

		Nachbehandlung		Gesamt
		Chemotherapie	keine	
50-59 Jahre	Anzahl	154	757	911
	Häufigkeit je Gruppe	16,9%	83,1%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	98	743	841
	Häufigkeit je Gruppe	11,7%	88,3%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	17	596	613
	Häufigkeit je Gruppe	2,8%	97,2%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	0	165	165
	Häufigkeit je Gruppe	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	269	2261	2530
	Häufigkeit je Gruppe	10,6%	89,4%	100,0%



**Abbildung 14: adjuvante Chemotherapie: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

Damit ergibt sich im Chi-Quadrat-Test, dass jeweils in den Gruppen mit jüngeren Patientinnen im Verhältnis zu denen mit Älteren die adjuvante Chemotherapie statistisch hoch signifikant häufiger angewendet wurde ($p \leq 0,01$). Die einzige Ausnahme besteht zwischen den Gruppen 3 und 4. Hier ist der Unterschied lediglich statistisch signifikant ($p \leq 0,05$).

Tabelle 27: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Chemotherapie

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,03

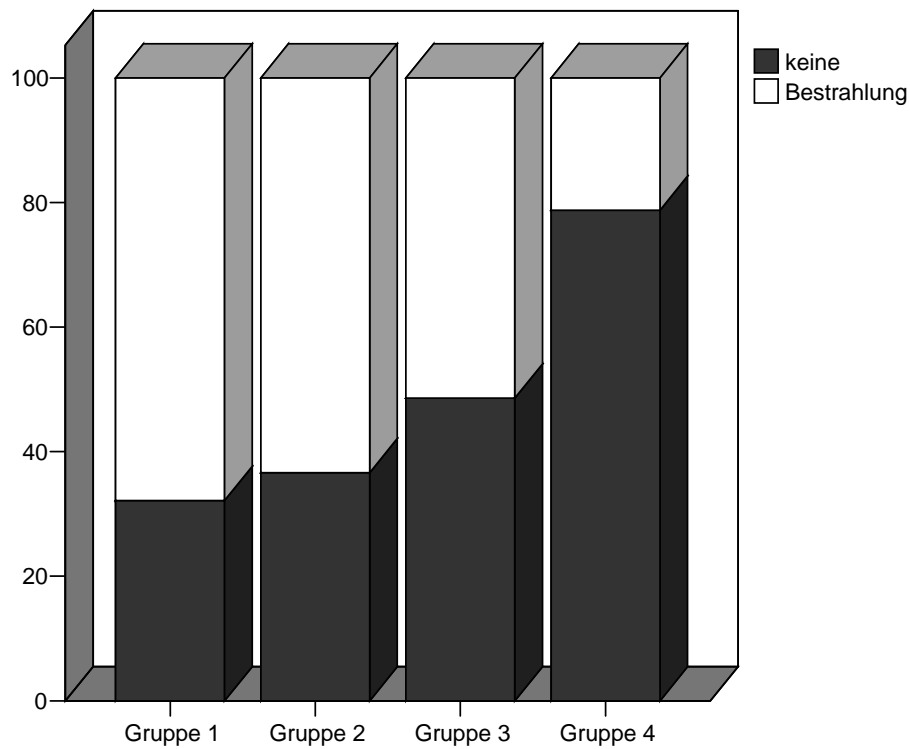
4.3.2.2 Adjuvante Radiatio

Mehr als die Hälfte aller Patientinnen wurden postoperativ bestrahlt (59,3%), wobei die Anzahl unter jüngeren Patientinnen wesentlich höher lag als unter Älteren.

67,8% der 50-59 Jährigen bekamen eine Radiatio, 63,4% der 60-69 Jährigen, 51,4% der 70-79 Jährigen und 21,2% der 80 Jährigen und Älteren (graphische Darstellung in Abbildung 15).

Tabelle 28: adjuvante Radiatio

		Nachbehandlung		Gesamt
		Radiatio	keine	
50-59 Jahre	Anzahl	618	293	911
	Häufigkeit je Gruppe	67,8%	32,2%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	533	308	841
	Häufigkeit je Gruppe	63,4%	36,6%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	315	298	613
	Häufigkeit je Gruppe	51,4%	48,6%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	35	130	165
	Häufigkeit je Gruppe	21,2%	78,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1501	1029	2530
	Häufigkeit je Gruppe	59,3%	40,7%	100,0%



**Abbildung 15: adjuvante Radiatio: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

Genau wie bei der adjuvanten Chemotherapie wurden in Gruppen mit jüngeren Patientinnen statistisch hoch signifikant häufiger Bestrahlungen durchgeführt als in Gruppen mit Älteren ($p < 0,01$). Eine Ausnahme bilden die Gruppen 1 und 2. Hier war dieser Unterschied nur statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 29: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Radiatio

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,05
Gr. 1 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 3 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$

4.3.2.3 Adjuvante Hormontherapie

In die Untersuchung der adjuvanten Hormontherapie gehen nur Patientinnen ein, deren Hormonrezeptorstatus vorliegt. In unserem Kollektiv sind das 1672 Patientinnen. Das entspricht einem Anteil von 66,1% des Gesamtkollektivs.

4.3.2.3.1 Adjuvante Hormontherapie unabhängig vom Hormonrezeptorstatus

In diesem Kapitel wird der Anteil adjuvant Hormontherapierter unabhängig vom Hormonrezeptorstatus untersucht. Im darauf folgenden Kapitel werden nur noch die Patientinnen betrachtet, die mindestens bezüglich eines Hormonrezeptors positiv waren, also eine Indikation für eine Hormontherapie hatten. Diese Untersuchung ist die Aussagekräftigere bezüglich der Häufigkeit der adjuvanten Hormontherapie in den verschiedenen Altersgruppen.

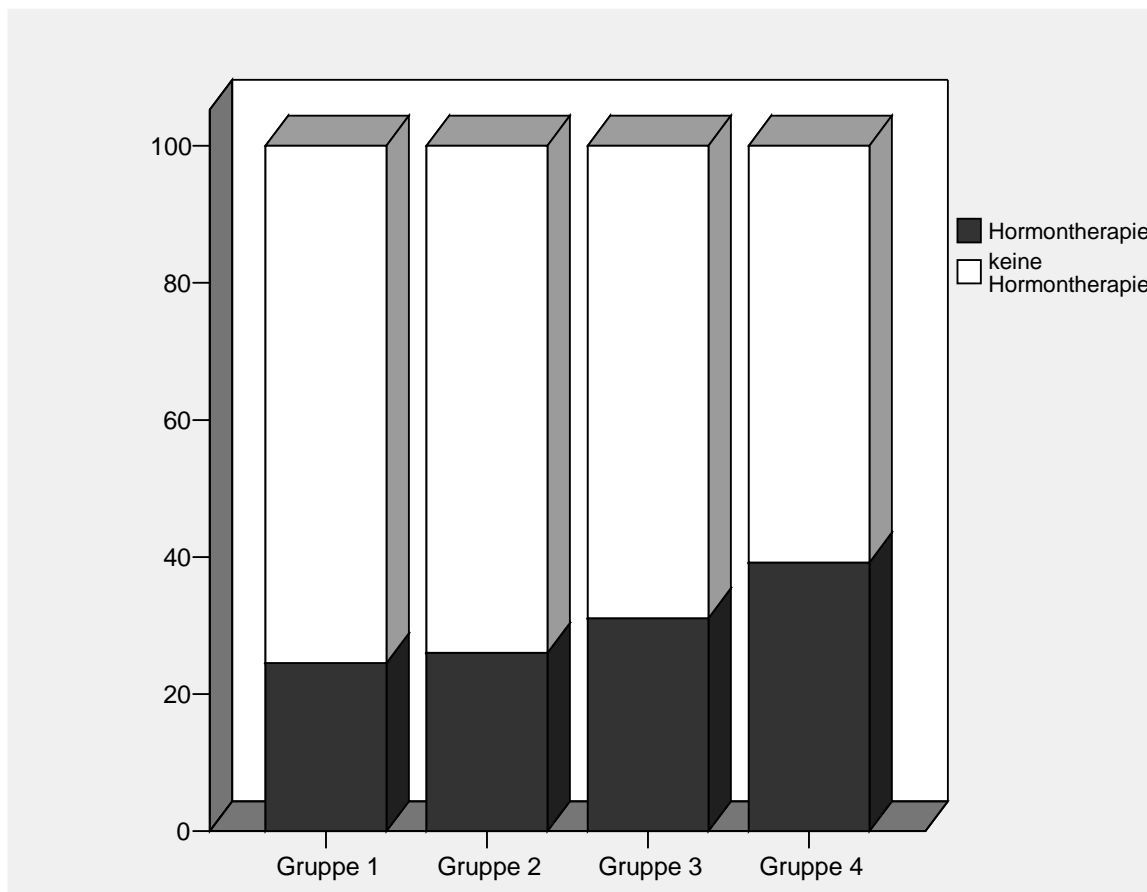
Der Anteil der hormontherapeutisch behandelten Patientinnen lag bei 27,7%.

Tabelle 28 und Abbildung 16 zeigen, dass die Patientinnen mit steigendem Alter häufiger eine Hormontherapie erhielten. So waren es in der Gruppe der 50-59 Jährigen 24,5%, in der Gruppe der 60-69 Jährigen 26,0%, in der Gruppe der 70-79 Jährigen 31,1% und in der Gruppe der ab 80 Jährigen schließlich 39,2%.

Dies bestätigt auch der Chi-Quadrat-Test. Der Zuwachs der Hormontherapierate mit steigendem Alter ist allerdings nicht so groß, dass er schon in benachbarten Gruppen signifikant wäre ($p > 0,05$). Hier ist lediglich eine Tendenz zu erkennen. Zwischen den Gruppen 1 und 3, 1 und 4 sowie 2 und 4 besteht jedoch ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$), teilweise sogar ein hochsignifikanter ($p \leq 0,01$) (siehe Tabelle 31).

Tabelle 30: adjuvante Hormontherapie bei allen Patientinnen

		Nachbehandlung		Gesamt
		Hormontherapie	keine Hormontherapie	
50-59 Jährige	Anzahl	156	480	636
	Häufigkeit je Gruppe	24,5%	75,5%	100,0%
60-69 Jährige	Anzahl	129	367	496
	Häufigkeit je Gruppe	26,0%	74,0%	100,0%
70-79 Jährige	Anzahl	129	286	415
	Häufigkeit je Gruppe	31,1%	68,9%	100,0%
≥80 Jährige	Anzahl	49	76	125
	Häufigkeit je Gruppe	39,2%	60,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	463	1209	1672
	Häufigkeit je Gruppe	27,7%	72,3%	100,0%

**Abbildung 16: adjuvante Hormontherapie bei allen Patientinnen:**

Gruppe 1 (n=636), Gruppe 2 (n=496), Gruppe 3 (n=415), Gruppe 4 (n=125)

Tabelle 31: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Hormontherapie

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,57
Gr. 1 vs. Gr. 3	0,02
Gr. 1 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,09
Gr. 2 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,09

Zu beachten ist, dass bei dieser Berechnung alle Patientinnen unabhängig von ihrem Hormonrezeptorstatus untersucht wurden, also auch jene die gar keine Indikation für eine Hormontherapie hatten. Die Differenzierung nach gegebener Indikation wird im folgenden Kapitel gemacht.

4.3.2.3.2 Adjuvante Hormontherapie bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren

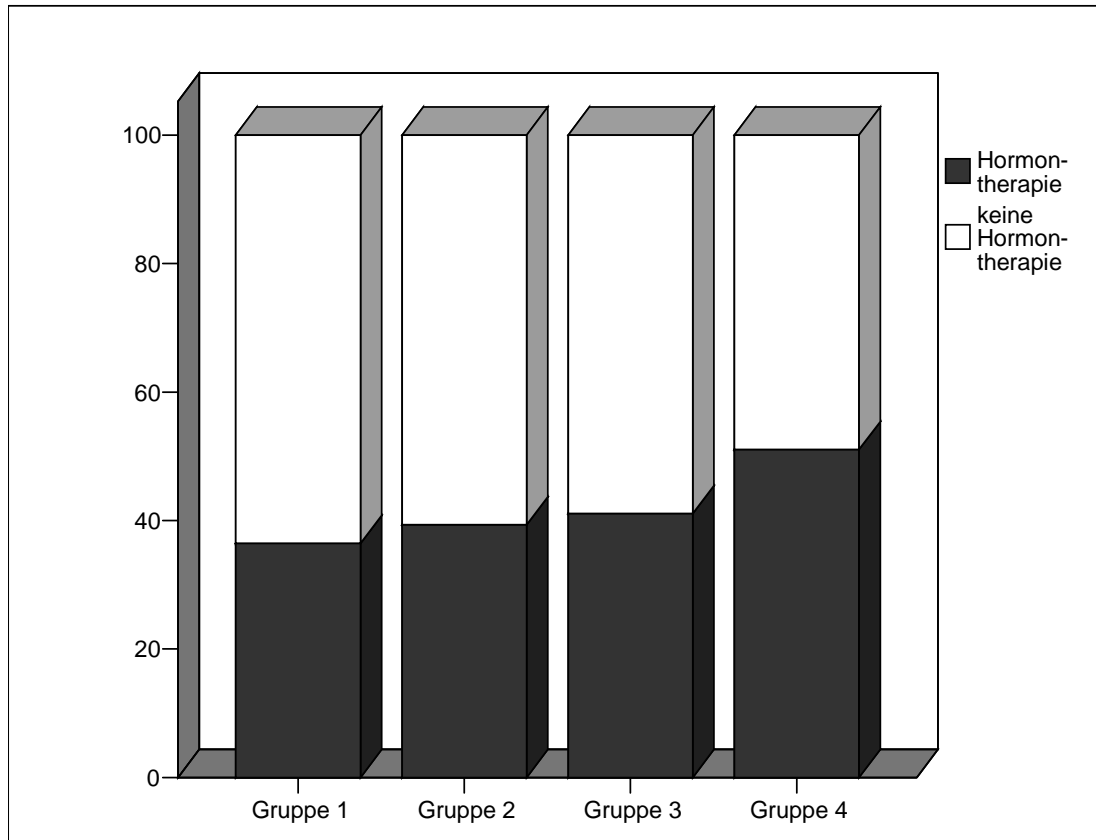
Zur besseren Beurteilung der Hormontherapie in den verschiedenen Altersgruppen untersuchten wir das Verhältnis von hormontherapeutisch behandelten Frauen zur Anzahl derer, die eine Indikation für eine solche Therapie gehabt hätten. Eine Indikation hatten alle Frauen, deren Tumoren hormonsensibel, also nicht sowohl östrogen- als auch progesteronrezeptornegativ waren. In Gruppe 1 waren das 67,3% (428 Patientinnen), in Gruppe 2 66,1% (328 Patientinnen), in Gruppe 3 75,7% (314 Patientinnen) und in Gruppe 4 76,8% (96 Patientinnen) (siehe auch Tabelle 32).

Tabelle 32: Indikation für eine Hormontherapie

		Hormonrezeptorstatus		Gesamt
		mindestens ein Rezeptor positiv	beide Hormonrezeptoren negativ	
50-59 Jährige	Anzahl	428	208	636
	Häufigkeit je Gruppe	67,3%	32,7%	100,0%
60-69 Jährige	Anzahl	328	168	496
	Häufigkeit je Gruppe	66,1%	33,9%	100,0%
70-79 Jährige	Anzahl	314	101	415
	Häufigkeit je Gruppe	75,7%	24,3%	100,0%
≥80 Jährige	Anzahl	96	29	125
	Häufigkeit je Gruppe	76,8%	23,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1166	506	1672
	Häufigkeit je Gruppe	69,7%	30,3%	100,0%

Tabelle 33: adjuvante Hormontherapie bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren

		Nachbehandlung		Gesamt
		Hormontherapie	keine Hormontherapie	
50-59 Jährige	Anzahl	156	272	428
	Häufigkeit je Gruppe	36,4%	63,6%	100,0%
60-69 Jährige	Anzahl	129	199	328
	Häufigkeit je Gruppe	39,3%	60,7%	100,0%
70-79 Jährige	Anzahl	129	185	314
	Häufigkeit je Gruppe	41,1%	58,9%	100,0%
≥80 Jährige	Anzahl	49	47	96
	Häufigkeit je Gruppe	51,0%	49,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	463	703	1166
	Häufigkeit je Gruppe	39,7%	60,3%	100,0%



**Abbildung 17: Hormontherapie bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren:
Gruppe 1 (n=428), Gruppe 2 (n=328), Gruppe 3 (n=318), Gruppe 4 (n=96)**

Von den 428 Patientinnen der Gruppe 1, die eine Indikation für eine Hormontherapie hatten, wurden 156 hormontherapeutisch behandelt; das entspricht 36,4%. In Gruppe 2 waren es 129 von 328 Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren (42,4%), in Gruppe 3 129 von 314 (41,1%) und in Gruppe 4 49 von 96 Patientinnen (51,0%).

Auch unter Berücksichtigung der Therapieindikation wurden demnach Frauen mit steigendem Alter häufiger hormontherapeutisch behandelt. Dabei lag der signifikante Unterschied zwischen den 50-79 Jährigen und ab 80 Jährigen ($p \leq 0,05$). Zwischen den Gruppen 1-3 zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (siehe auch Tabelle 34).

Tabelle 34: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Hormontherapie

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,42
Gr. 1 vs. Gr. 3	0,20
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,01
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,65
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,04
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,05

4.4 Ausscheiden durch Tod

Im Zeitraum, in dem die Patientinnen beobachtet und ihre Daten durch follow-up-Erhebungen auf den aktuellen Stand gebracht wurden, verstarben unabhängig von der Todesursache insgesamt 939 Patientinnen. Davon stammten 271 aus Gruppe 1 (entspricht 29,7% der Gruppe 1), 303 aus Gruppe 2 (entspricht 36,0% der Gruppe 2), 273 aus Gruppe 3 (entspricht 44,5% der Gruppe 3) und 92 aus Gruppe 4 (entspricht 55,8% der Gruppe 4). Je älter die Patientinnen bei Diagnosestellung waren, desto größer war also der Anteil derer, die verstarben.

Tabelle 35: Anteil der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen

		verstorben / lebend		Gesamt
		im Beobachtungszeitraum verstorben	im Beobachtungszeitraum NICHT verstorben	
50-59 Jahre	Anzahl	271	640	911
	Häufigkeit je Gruppe	29,7%	70,3%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	303	538	841
	Häufigkeit je Gruppe	36,0%	64,0%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	273	340	613
	Häufigkeit je Gruppe	44,5%	55,5%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	92	73	165
	Häufigkeit je Gruppe	55,8%	44,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	939	1591	2530
	Häufigkeit je Gruppe	37,1%	62,9%	100,0%

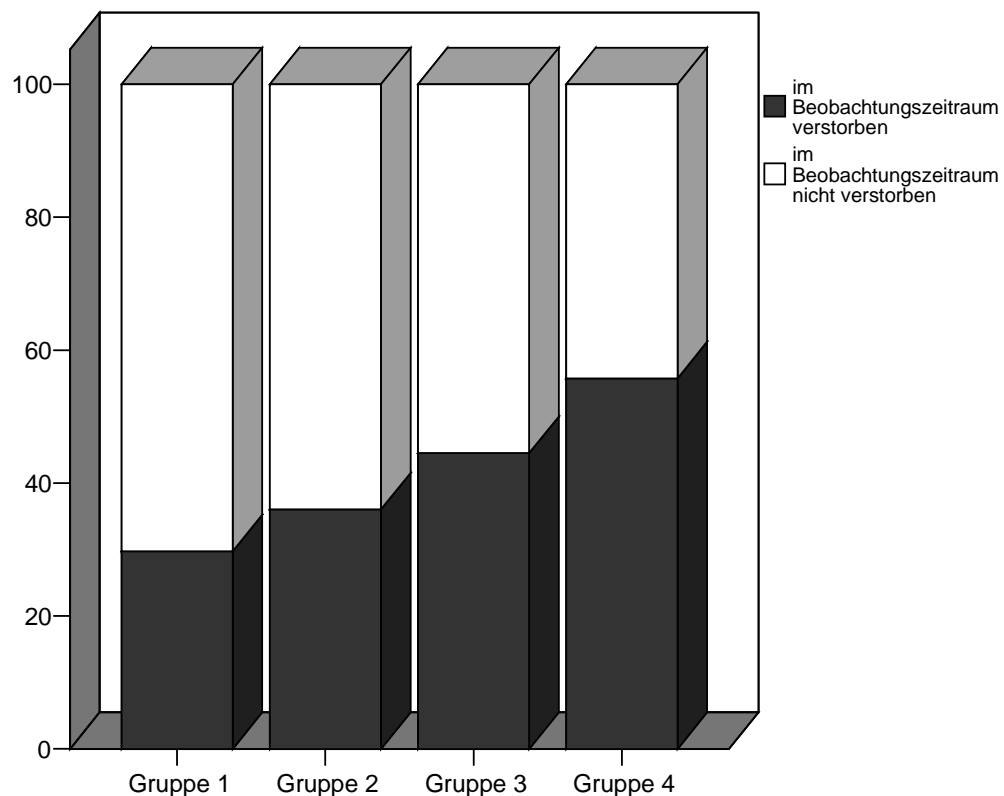


Abbildung 18: Anteil der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen:

Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841), Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)

Der Chi-Quadrat-Test bestätigt die deutliche Zunahme der Sterberate mit steigendem Alter ($p \leq 0,01$) (siehe Tabelle 36). Je älter die Patientinnen bei Diagnosestellung waren, desto mehr verstarben – unabhängig von der Todesursache – im Beobachtungszeitraum.

Tabelle 36: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der Sterberaten

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,01

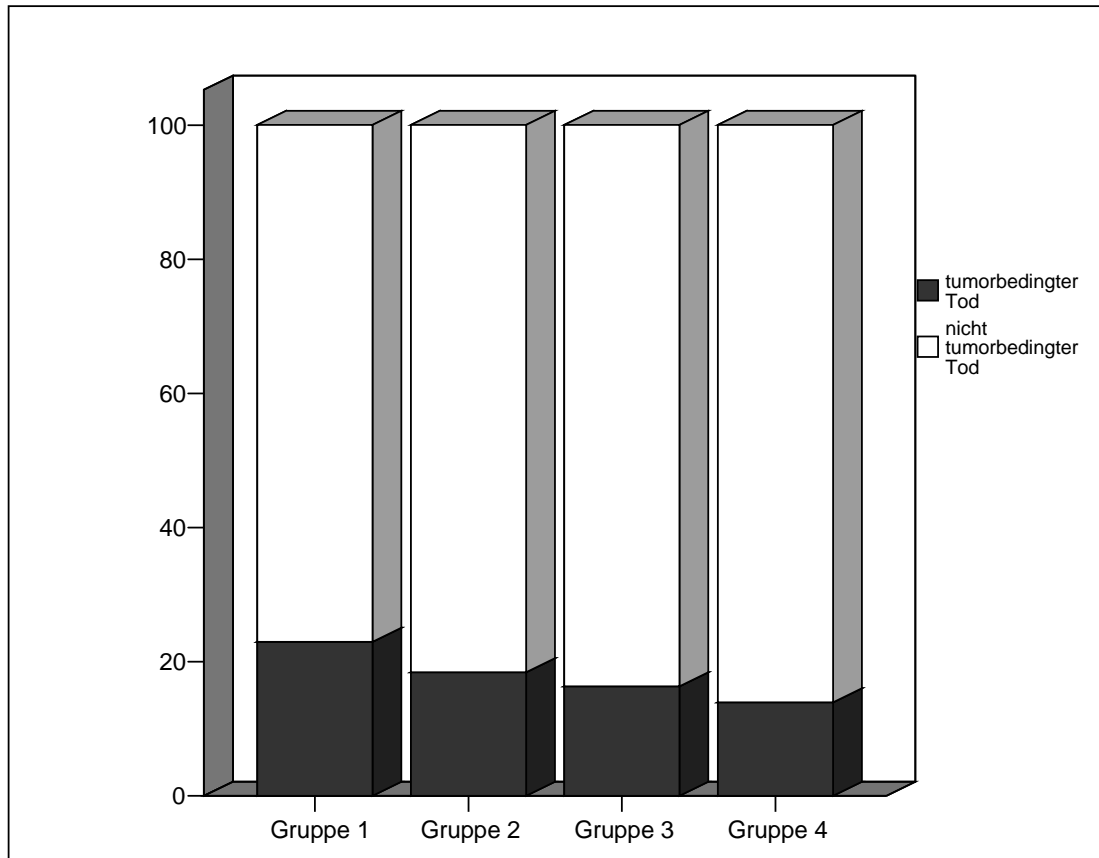
4.4.1 Tod durch Mammakarzinom

Von allen 2530 Patientinnen verstarben 487 am Mammakarzinom.

Das waren 22,9 % der 50-59 Jährigen, 18,4% der 60-69 Jährigen, 16,3% der 70-79 Jährigen und 13,9% der 80-94 Jährigen (graphische Darstellung in Abbildung 17).

Tabelle 37: an Brustkrebs Verstorbene

		tumorbedingter Tod?		Gesamt
		tumorbedingter Tod	kein tumorbedingter Tod	
50-59 Jahre	Anzahl	209	702	911
	Häufigkeit je Gruppe	22,9%	77,1%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	155	685	841
	Häufigkeit je Gruppe	18,4%	81,6%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	100	513	613
	Häufigkeit je Gruppe	16,3%	83,7%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	23	142	165
	Häufigkeit je Gruppe	13,9%	86,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	487	2043	2530
	Häufigkeit je Gruppe	19,2%	80,8%	100,0%



**Abbildung 19: tumorbedingter Tod: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich, dass mehr Patientinnen in Gruppe 1 tumorbedingt verstarben als in den anderen Gruppen ($p \leq 0,05$). Zwischen den Gruppen 2, 3 und 4 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Tabelle 38: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des tumorbedingten Todes

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,03
Gr. 1 vs. Gr. 3	0,04
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,01
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,34
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,17
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,43

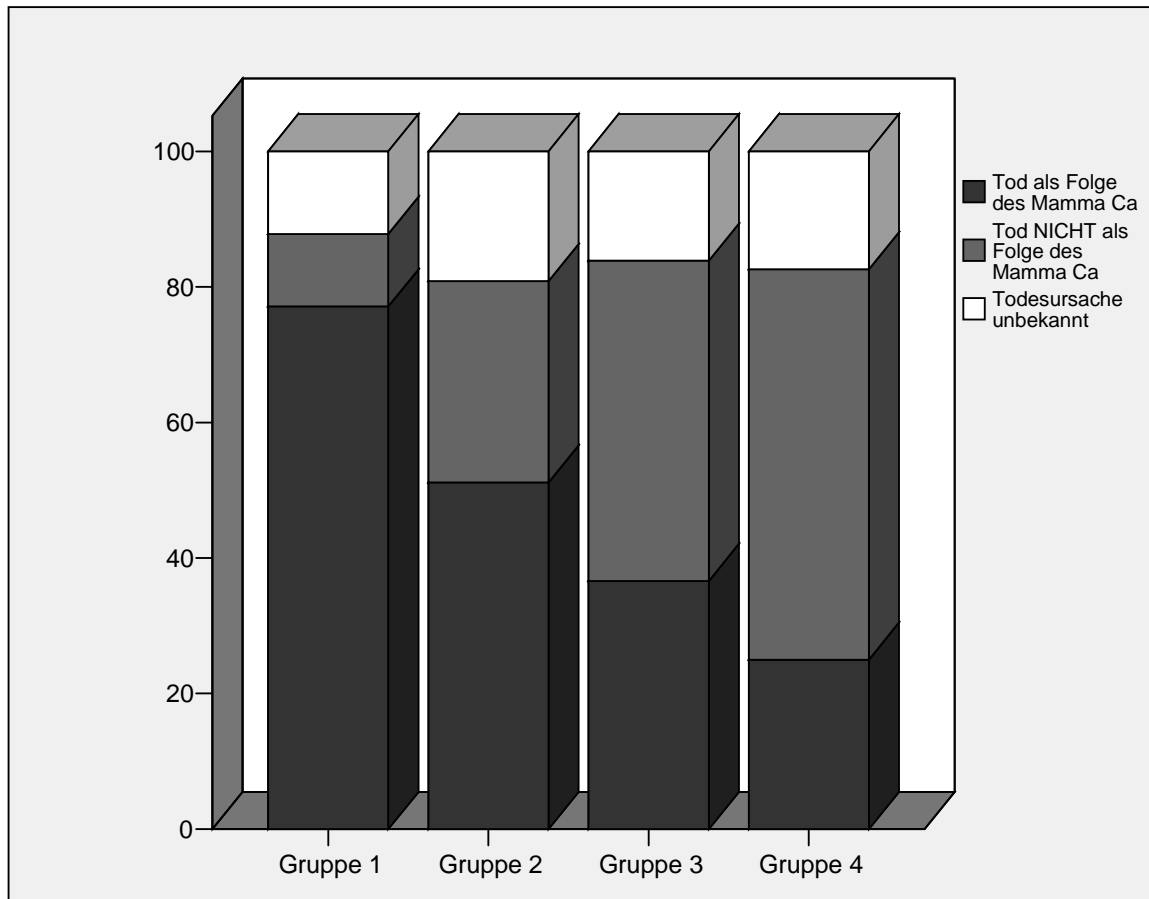
4.4.2 Todesursache

Hier wird bei den 939 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Frauen die Ursache für deren Tod untersucht.

Der Tod war umso häufiger tumorbedingt, je jünger die Patientinnen der jeweiligen Gruppen waren: in Gruppe 1 mit 77,1%, in Gruppe 2 mit 51,2%, in Gruppe 3 mit 36,6% und in Gruppe 4 mit 25,0% (graphische Darstellung in Abbildung 19).

Tabelle 39: Todesursache

		Todesursache			Gesamt
		Tod als Folge des Mamma-Ca	Tod NICHT als Folge des Mamma-Ca	Todesursache unbekannt	
50-59 Jahre	Anzahl	209	29	33	271
	Häufigkeit je Gruppe	77,1%	10,9%	12,2%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	155	90	58	303
	Häufigkeit je Gruppe	51,2%	29,7%	19,1%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	100	129	44	273
	Häufigkeit je Gruppe	36,6%	47,3%	16,1%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	23	53	16	92
	Häufigkeit je Gruppe	25,0%	57,6%	17,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	487	301	151	933
	Häufigkeit je Gruppe	51,9%	32,1%	16,1%	100,0%



**Abbildung 20: Todesursache: Gruppe 1 (n=271), Gruppe 2 (n=303)
Gruppe 3 (n=272), Gruppe 4 (n=92)**

Im Chi-Quadrat-Test ergibt sich eine statistisch signifikante bzw. hochsignifikante Zunahme der nicht-tumorbedingten Todesfälle zwischen allen Gruppen ($p \leq 0,01$ bzw. $p \leq 0,05$).

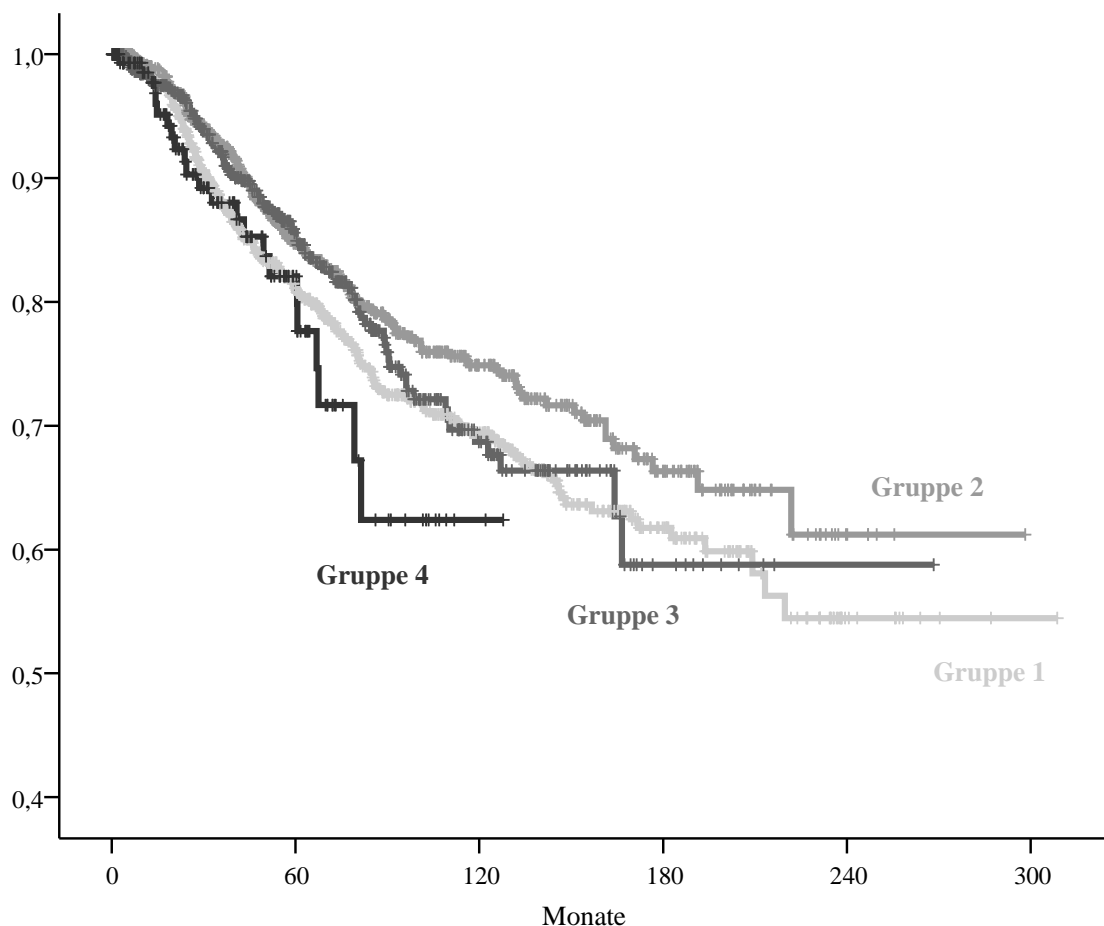
Tabelle 40: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der Todesursache

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 1 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 3	$\ll 0,01$
Gr. 2 vs. Gr. 4	$\ll 0,01$
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,04

4.4.3 Gesamtüberleben

Am Aussagekräftigsten für die Prognosebeurteilung zwischen den verschiedenen Altersgruppen sind Kaplan-Meier-Kurven, die das Gesamtüberleben wider geben, da bei diesen sowohl der unterschiedliche Beobachtungszeitraum als auch das Ausscheiden aus der Untersuchung durch nicht-tumorbedingten Tod berücksichtigt werden.

Als Ereignis wurde hier der tumorbedingte Tod definiert. Die Kaplan-Meier-Kurve macht also eine Aussage darüber, wie die Lebenserwartung in den verschiedenen Altersgruppen war, wenn man ausschließlich das Mamma-Carcinom als Todesursache untersucht.



**Abbildung 21: Überlebensraten: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

Obiges Diagramm zeigt das Gesamtüberleben in den vier Altersgruppen. Gruppe 2 weist die höchsten Überlebensraten auf mit einem signifikanten Unterschied zu den Gruppen 1 und 4 im log-rank-Test ($p \leq 0,05$) (siehe Tabelle 38). Zwischen den anderen Gruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Tabelle 41: log-rank-Test: Vergleich der Überlebensraten

Verglichene Gruppen	T-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,02
Gr. 1 vs. Gr. 3	0,27
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,35
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,31
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,03
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,08

Die 5-Jahres-Überlebensprognose betrug in Gruppe 1 81,1%, in Gruppe 2 84,7%, in Gruppe 3 85,6% und in Gruppe 4 82,1%. Nach 10 Jahren waren in Gruppe 1 noch 69,4% am Leben, in Gruppe 2 waren es 74,9%, in Gruppe 3 68,7% und in Gruppe 4 71,7% (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: 5 bzw. 10-Jahres-Überlebensprognose

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
5-Jahres-Überlebensprognose	81,1%	84,7%	85,6%	82,1%
10-Jahres-Überlebensprognose	69,4%	74,9%	68,7%	71,7%

4.5 Rezidiv

4.5.1 Rezidivhäufigkeit

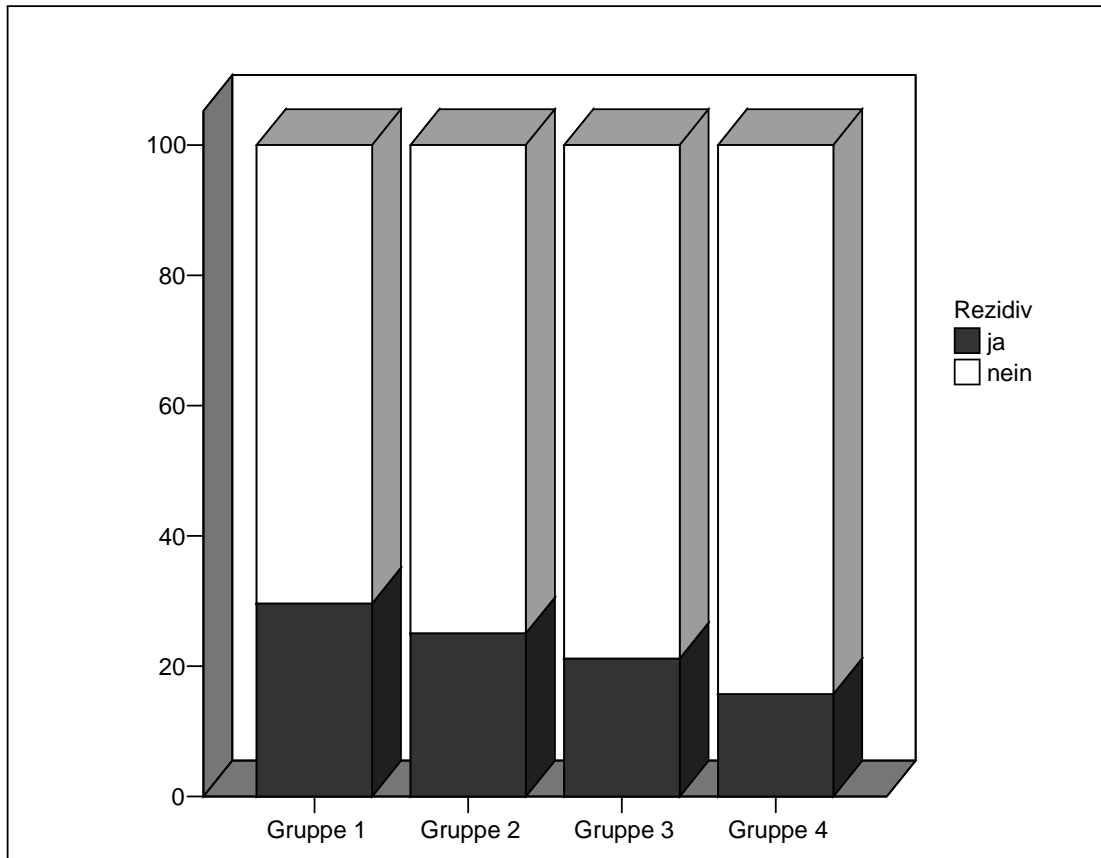
Im Beobachtungszeitraum wurden bei circa einem Viertel der Patientinnen ein Rezidiv des Primärtumors registriert. Je jünger die Patientinnen waren, desto häufiger kam es zu einem Rezidiv. In Gruppe 1 waren es 29,6%, in Gruppe 2 25,1%, in Gruppe 3 21,2% und in Gruppe 4 noch 15,8%. Diese Verteilung ist in nachfolgender Tabelle und Abbildung 21 enthalten.

Tabelle 43: Rezidivhäufigkeit

		Rezidiv		Gesamt
		ja	nein	
50-59 Jahre	Anzahl	270	641	911
	Häufigkeit je Gruppe	29,6%	70,4%	100,0%
60-69 Jahre	Anzahl	211	630	841
	Häufigkeit je Gruppe	25,1%	74,9%	100,0%
70-79 Jahre	Anzahl	130	483	613
	Häufigkeit je Gruppe	21,2%	78,8%	100,0%
≥80 Jahre	Anzahl	26	139	165
	Häufigkeit je Gruppe	15,8%	84,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	637	1893	2530
	Häufigkeit je Gruppe	25,2%	74,8%	100,0%

Es zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Rezidivrate zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p < 0,05$) und eine hochsignifikante zwischen den Gruppen 1 und 3, 1 und 4 und 2 und 4 ($p < 0,01$). Nur zwischen den Gruppen 2 und 3 und 3 und 4 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten eines Rezidivs ($p > 0,05$).

Jüngere Patientinnen erlitten damit häufiger ein Rezidiv als Ältere, wobei der Unterschied zwischen der Gruppe der 50-59 Jährigen und den anderen Gruppen am größten war. Auch in der Gruppe der 60-69 Jährigen verglichen mit älteren Patientinnen besteht eine höhere Rezidivrate, nur ist diese nicht so groß, dass sie schon zur Nachbargruppe, der 70-79 Jährigen statistisch signifikant ist, sondern erst zur Gruppe der ab 80 Jährigen. Zwischen den beiden ältesten Gruppen ist schließlich kein Unterschied in der Rezidivhäufigkeit nachweisbar.



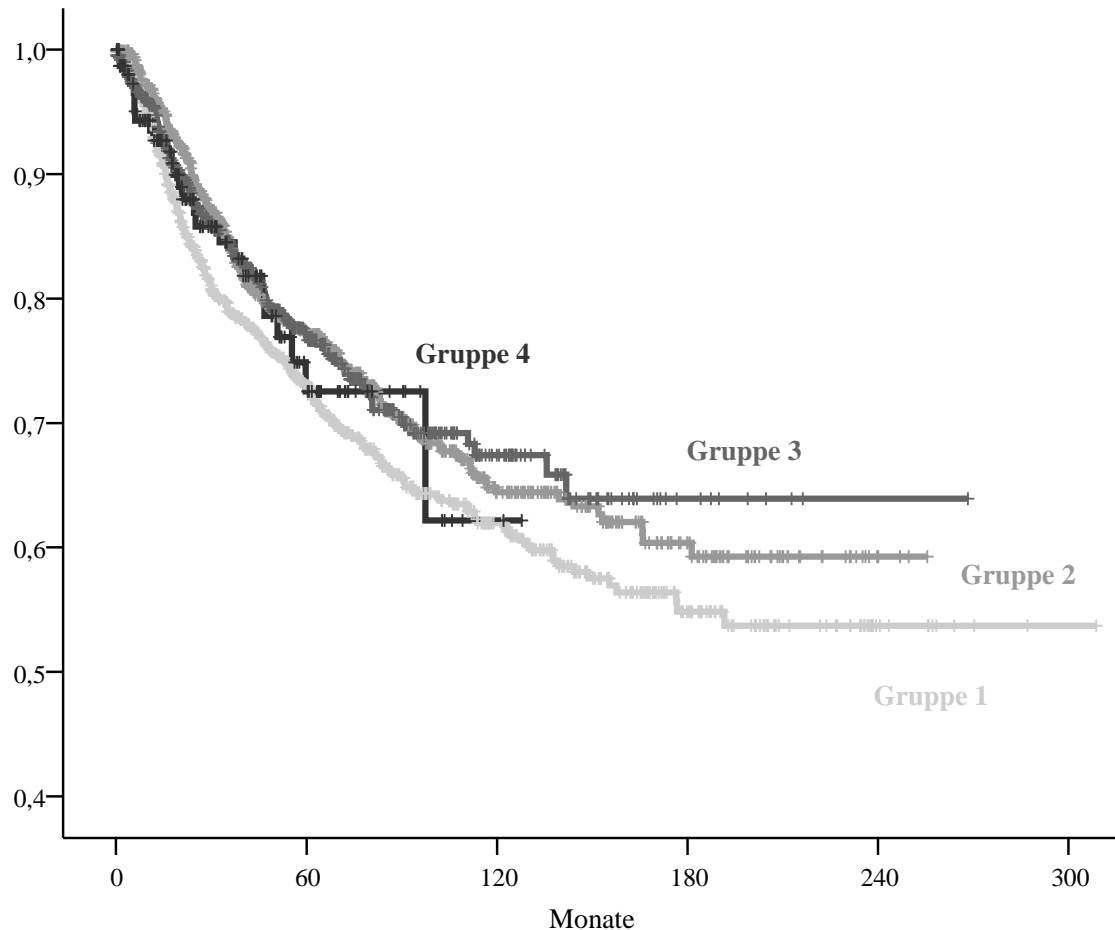
**Abbildung 22: Rezidivrate: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

Tabelle 44: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der Rezidivrate

Verglichene Gruppen	p-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,03
Gr. 1 vs. Gr. 3	<< 0,01
Gr. 1 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 2 vs. Gr. 3	0,08
Gr. 2 vs. Gr. 4	<< 0,01
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,12

4.5.2 Rezidivfreie Zeit

Folgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt die rezidivfreien Zeiten in den vier Altersgruppen.



**Abbildung 23: rezidivfreie Zeit: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)
Gruppe 3 (n=613), Gruppe 4 (n=165)**

Im log-rank-Test zeigt sich ein signifikant früheres Eintreten von Rezidiven in Gruppe 1 verglichen mit Gruppe 2 und 3 ($p \leq 0,05$). Zwischen allen anderen Gruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Die kürzesten rezidivfreien Überlebenszeiten hatten also Patientinnen der Gruppe 1, gefolgt von Gruppe 4, 2 und 3.

Tabelle 45: log-rank-Test: Vergleich der rezidivfreien Zeiten

Verglichene Gruppen	T-Wert
Gr. 1 vs. Gr. 2	0,02
Gr. 1 vs. Gr. 3	0,04
Gr. 1 vs. Gr. 4	0,56
Gr. 2 vs. Gr. 3	1,0
Gr. 2 vs. Gr. 4	0,50
Gr. 3 vs. Gr. 4	0,68

5 Diskussion

Zur Auswahl der jeweils adäquaten Therapie bei Brustkrebs bedient man sich des Tumorstagings mittels Prognosefaktoren, wie pTNM-Stadium, Grading, histopathologischer Typ und Hormonrezeptorstatus.

Der Erfolg einer Krebstherapie kann vereinfacht durch folgende Kriterien beurteilt werden:

- Rezidivhäufigkeit und Zeitspanne bis zum Rezidiv
- Tumorbedingter Tod und Zeitraum bis zum Eintreten des Todes
- Therapiebedingte Nebenwirkungen und Lebensqualität (in dieser Studie nicht berücksichtigt)

Innerhalb dieser Longitudinalstudie über 42 Jahre wurde die Therapie beim Mammakarzinom in unterschiedlichen Altersstufen an den Universitätskliniken Berlin-Charlottenburg und München im Spiegel der internationalen Literatur betrachtet; wobei besonderes Augenmerk auf die oben genannten Kriterien gerichtet wurde.

5.1 Aktueller Stand der Literatur

Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen über das Mammakarzinom und insbesondere seiner Prognosefaktoren werden die wichtigsten und aktuelleren Studien ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorgestellt. Auf die exakten Daten dieser Studien wird in den Folgekapiteln eingegangen.

Alle Studien sind retrospektive Erhebungen.

Sami G. Diab et al. verglichen in der Studie „Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer“²⁴ aus dem Jahr 2000 die Tumoreigenschaften von 307115 Frauen mit Brustkrebs im Alter ab 55 Jahren (Altersgruppen: 55-64, 65-74, 75-84, \geq 85 Jahre), die aus den Datensammlungen der „San Antonio breast cancer database“ und der „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registry“ stammen. Die Daten wurden zwischen 1973 und August 1997 erhoben. Bei älteren verglichen mit jüngeren Patientinnen ergaben sich größere, vermehrt östrogen- und progesteronpositive Tumoren mit niedrigerem Malignitätsgrad im Grading. Ältere Patientinnen wurden häufiger brusterhaltend operiert und seltener adjuvant chemotherapeutisch oder mit Bestrahlung behandelt. Trotz der höheren Anzahl hormonrezeptorpositiver älterer Frauen, wurden in allen Altersgruppen gleich häufig adjuvante Hormontherapien durchgeführt. Je älter die Patientinnen waren, desto seltener war der Tod tumorbedingt. Des Weiteren wurden in dieser Studie die Überlebensraten der Erkrankten mit denen Gesunder verglichen. Dabei zeigte sich, dass N0-Patientinnen ab dem 75. Lebensjahr gleiche Überlebensraten hatten wie Gesunde.

Die Ergebnisse stimmen mit unseren bezüglich Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus und adjuvanter Chemotherapie sowie Radiatio überein. Beim operativen Vorgehen und der adjuvanten Hormontherapie gibt es Diskrepanzen. Dies wird im weiteren noch detailliert erläutert.

In der Studie „Age-associated biomarker profiles of human breast cancer“ (2002)³⁶ von S. Eppenberger-Castori et al. wurden 3208 Brustkrebspatientinnen der Baseler STB-Datenbank sowie 823 Patientinnen, die in den Jahren 1976-1983 am Massachusetts General Hospital behandelt wurden, in Altersgruppen eingeteilt (22-39 J., 40-49 J., 50-59 J., 60-69 J., 70-85 J.) und ihre Tumoreigenschaften miteinander verglichen. Zwischen keiner der Altersgruppen zeigte sich ein Unterschied in der Tumorgröße, dem Nodalstatus und dem

Progesteronrezeptorstatus. Dagegen waren die Tumoren älterer Patientinnen häufiger östrogenrezeptorpositiv und hatten im Grading einen niedrigeren Malignitätsgrad.

Die Resultat decken sich mit den unseren bezüglich Nodalstatus, Östrogenrezeptorstatus und Grading, jedoch nicht bezüglich Tumorgöße und Progesteronrezeptorstatus.

In Italien wurden von A. Molino et al. in der Studie „Pathological, biological and clinical characteristics and surgical management of elderly women with breast cancer“ (2006)⁷² 3814 an Brustkrebs erkrankte und zwischen Januar 1992 und Juni 2002 am Universitätskrankenhaus von Verona behandelte Frauen miteinander verglichen. Es wurden Frauen jeden Alters in die Untersuchung einbezogen und folgende Altersgruppen gebildet: <45 J., 45-54 J., 55-64 J., 65-74 J., ≥75 Jahre. Bei älteren Patientinnen (definitionsgemäß Frauen ab dem 65. Lebensjahr) waren die Tumoren bei Diagnosestellung durchschnittlich größer, hatten einen stärkeren Lymphknotenbefall und waren häufiger niedrigmaligne. Außerdem wiesen sie vermehrt positive Östrogen- sowie Progesteronrezeptoren auf und wurden seltener brusterhaltend operiert als bei jüngeren Patientinnen.

Hier besteht Übereinstimmung zu unserem Kollektiv bei der Tumorgöße, dem Grading, dem Hormonrezeptorstatus und dem operativen Vorgehen. Keine Übereinstimmung besteht beim Nodalstatus.

Nachteilig für den Vergleich dieser Untersuchungen mit unserer ist die unterschiedliche Einteilung der Altersgruppen. Während wir, wie auch Eppenberger-Castori, die Einteilung nach den Lebensjahrzehnten vornahmen, lagen die Gruppengrenzen bei Diab und Molino jeweils in der Mitte eines Lebensjahrzehnts.

In allen Studien wurden weitere Parameter untersucht (wie p53-Überexprimierung, HER-2/neu-Status und Histologie), die für diese Arbeit jedoch nicht relevant sind und deswegen nicht aufgeführt werden.

Außerdem wird in dieser Arbeit nur auf die Altersgruppen Bezug genommen, die mit unseren übereinstimmen. Die Tumoreigenschaften jüngerer Patientinnen bleiben unberücksichtigt.

5.2 Prognosefaktoren

5.2.1 Tumorgröße

In dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Kollektiv waren die Tumoren, gemessen am pT-Stadium, im Alter zwischen 50 und 69 Jahren gleich groß. Im Vergleich dazu waren die Tumoren zwischen 70 und 79 Jahren größer und ab 80 Jahren noch einmal größer. Ältere Patientinnen hatten also größere Tumoren bei Diagnosestellung.

Dies findet Bestätigung durch die Arbeit von Diab²⁴, bei dem Patientinnen ab 85 Jahren größere Tumoren hatten als Jüngere. Eine Schwachstelle im Vergleich dieser Studie mit unserer stellt die unterschiedliche Einteilung der Tumorgröße dar. Während in dieser Arbeit das pT-Stadium Verwendung fand, nahmen Diab²⁴ et al. folgende Einteilung vor: Tumor <1cm (entspricht pT1a und pT1b), 1-1,9cm (entspricht pT1c), 2-4,9cm (entspricht pT2) und ≥5cm (entspricht pT3). Stadium pT4 (Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut) wurde nicht gesondert erfasst.²⁴

Auch bei Molino⁷² hatten ältere Patientinnen größere Tumoren ($p < 0.001$). Der deutlichste Unterschied im pT-Stadium zeigte sich hier zwischen den 65-74 Jährigen und Älteren. Aber auch zwischen den 55-64 und 65-74 Jährigen war der Unterschied statistisch hoch signifikant.⁷²

Bei Eppenberger-Castori³⁶ zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied in der Tumorgröße in Abhängigkeit vom Alter (Vergleich des pT-Stadiums).³⁶

Durchschnittlich größere Tumoren bei älteren Patientinnen fanden sich in weiteren Studien.^{29,42,51}

In Anbetracht der Tatsache, dass ältere Patientinnen weniger aggressiv wachsende Tumoren haben als Jüngere (siehe 4.2.3 Grading), ist anzunehmen, dass in den Kollektiven, in denen die Tumoren in höherem Alter größer waren, Screeninguntersuchungen für Brustkrebs sowie Eigenuntersuchungen der Brust von älteren Frauen seltener durchgeführt wurden und die Tumoren somit bei Diagnosestellung trotz langsamerem Wachstum größer waren. Dies findet Bestätigung in der internationalen Literatur.⁹³

5.2.2 Nodalstatus

Bei unseren Patientinnen fand sich kein Unterschied im Befall der Lymphknoten in den verschiedenen Gruppen. Mit 56,3% aller Patientinnen war der N0-Anteil in allen vier Gruppen mit Abstand der Größte.

Auch in der Studie von Diab²⁴ et al. zeigte sich ein gleicher Lymphknotenbefall in allen Altersgruppen. Es wurde jedoch nicht das pN-Schema verglichen wie bei uns, sondern die Anzahl befallener Lymphknoten, wobei folgende Differenzierung vorgenommen wurde: kein Lymphknotenbefall, 1-3 LK befallen sowie ≥ 4 LK befallen.²⁴

Eppenberger-Castori³⁶ et al. verwendeten die pN-Klassifizierung. Auch hier war der Lymphknotenbefall gleich (bei Patientinnen ab dem 49. Lebensjahr).³⁶

Molino⁷² et al. fanden hingegen einen steigenden Lymphknotenbefall im Alter. Sie verglichen die Gruppen: kein Lymphknotenbefall, 1-3 befallene Lymphknoten, 4-10 und mehr als 10 tumorbefallene Lymphknoten.⁷²

Sowohl für unsere Ergebnisse³⁷ als auch für die von Molino⁷² Erhobenen gibt es weitere Bestätigung in der internationalen Literatur.^{21,42}

Ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse mag sein, dass die Datenerhebung teilweise oder gänzlich stattfand, als die Lymphknotenanalyse noch in der Entwicklungsphase war und sich die Methode der Sentinell-Lymphknoten-Analyse erst allmählich etablierte.¹⁰⁵ Dazu passt auch, dass der Anteil der Lymphknotenanalysen zwischen den Studien variiert (83% in unserem Kollektiv und Molino⁷², 91% bei Diab²⁴, keine Angabe bei Eppenberger-Castori³⁶).

5.2.3 Grading

Die Aggressivität der Tumoren bezogen auf das Grading nimmt in dieser Studie mit zunehmendem Alter ab. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen Gruppe 1 und 2. Zwischen den Gruppen 2, 3 und 4 ist lediglich eine Tendenz zu weniger aggressiven Tumoren mit steigendem Alter erkennbar.

Dieses Ergebnis ist in Einklang mit dem derzeitigen Wissensstand in der Literatur.^{21,24,36,72,94}

Bei Diab²⁴ lag der statistisch signifikante Unterschied zwischen den 55-64 und 65-74 Jährigen sowie zwischen den 65-74 Jährigen und älteren Frauen.²⁴

In Eppenberger-Castoris³⁶ sowie Molinos⁷² Kollektiv ist die Aggressivität je Gruppe (abgelesen aus einer Tabelle) kontinuierlich abnehmend mit steigendem Patientenalter ($p < 0.001$).

5.2.4 Hormonrezeptorstatus

5.2.4.1 Östrogenrezeptorstatus

Der Anteil östrogenrezeptorpositiver Tumoren nimmt in dieser Arbeit mit steigendem Alter zu. Der statistisch signifikante Unterschied liegt zwischen den Gruppen 2 und 3. Patientinnen zwischen 50-69 Jahren wiesen also seltener eine Östrogenrezeptorpositivität auf als Frauen ab 70 Jahren.

Dies stimmt mit zahlreichen internationalen Studien^{21,24,36,42,51,72,94} überein, inklusive der Erhebungen von Diab²⁴, Eppenberger-Castori³⁶ und Molino⁷², die alle zu dem gleichen Ergebnis kamen.

Während bei Tumorgroße, Nodalstatus und Grading die prozentualen Häufigkeiten in allen Studien, inklusive unserer, in etwa gleich sind, weichen unsere Ergebnisse und die der Vergleichsstudien beim Östrogenrezeptorstatus deutlich voneinander ab. So liegt der Anteil östrogenrezeptorpositiver Tumoren in unserem Kollektiv bei 63,8%. Bei Diab²⁴ sind es zwischen 83% und 91%, bei Eppenberger-Castori³⁶ zwischen 60% und 72% (abgelesen aus einer Tabelle) und bei Molino⁷² im Bereich von 84% und 88%.

Ursache hierfür dürfte der große Datenerhebungszeitraum unseres Kollektivs von 1963 bis 2005 sein. Die Hormonrezeptorbestimmung und routinemäßige Verwendung als Prognose- und Therapiekriterium wurde in diesem Zeitraum erst entwickelt. Standards für die Hormonrezeptorbestimmung (biochemisch versus immunhistochemisch) und der Umgang mit dem Probenmaterial (heutiger Stand des Wissens: primäre Fixierung in neutral gepuffertem Formalin als Goldstandard) mussten erst gefunden werden. Dies dürfte nicht nur die Ergebnisse unserer Hormonrezeptorbestimmung beeinflusst haben. Auch die anderen Studien sind im Kontext ihres Entstehungszeitraums zu sehen. Ein weiterer Grund für divergierende Häufigkeiten der Hormonrezeptorpositivität dürfte in der bis heute nicht endgültig geklärten Frage liegen, wann ein Tumor als hormonsensitiv und damit hormonrezeptorpositiv zu bezeichnen ist.⁴⁵ Aus empirischen Gesichtspunkten wird derzeit die positive Färbereaktion von $\geq 10\%$ der Tumorzellkerne als Grenzwert für eine endokrine Ansprechbarkeit angesehen.⁴⁶ Jedoch können auch Tumoren mit einer Hormonrezeptorpositivität von 1-9% ein gewisses Ansprechen auf eine endokrine Therapie zeigen.⁴⁶ Die Grenze für die Bezeichnung „hormonrezeptorpositiv“ liegt deswegen je nach Klinik und Studie zwischen 1% und 10% positiver Tumorzellkerne.

5.2.4.2 Progesteronrezeptorstatus

In unserem Kollektiv fanden sich steigende Progesteronrezeptorhäufigkeiten ab einem Alter von 60 Jahren. Die Gruppe der 50-59 Jährigen passt sich nicht in diese Reihenfolge ein, sondern liegt zwischen den Gruppen 2 und 3.

Steigende Progesteronrezeptorpositivität im höheren Alter wiesen auch die Kollektive von Diab²⁴ und Molino⁷² und anderen Autoren^{21,42,94} auf.

Bei Eppenberger-Castori³⁶ dagegen ergaben sich gleiche Häufigkeiten in den Altersgruppen. Dem Östrogenrezeptorstatus entsprechend fanden sich unterschiedliche Häufigkeiten progesteronrezeptorpositiver Tumoren in den verschiedenen Studien. Bei uns waren durchschnittlich 49,9% der Tumoren progesteronrezeptorpositiv. Bei Diab²⁴ waren es zwischen 57% und 66% und bei Molino⁷² zwischen 58% und 64%. Aus der Arbeit von Eppenberger-Castori³⁶ gehen keine Zahlenangaben hervor. Die Ursachen hierfür dürften die Gleichen sein wie beim Östrogenrezeptorstatus (siehe 5.2.4.1.Östrogenrezeptorstatus).

Festzuhalten bleibt, dass in allen Studien hormonrezeptorpositive Tumoren bei älteren Frauen häufiger auftraten und endokrine Therapien bei diesen Patientinnen deswegen häufiger indiziert waren.

5.3 Therapie

5.3.1 Operatives Verfahren

Unsere Untersuchungen ergaben, dass brusterhaltende Operationen bei Frauen zwischen 50-59 Jahren häufiger durchgeführt wurden als bei älteren Frauen.

Internationale Studien zeigen ein sehr heterogenes Bild.

Molinos⁷² Ergebnisse stimmen mit den unseren überein. Und auch in anderen Studien wurden ältere Frauen häufiger mastektomiert.⁵⁵

Die von Diab²⁴ analysierten Frauen wurden, konträr hierzu in höherem Alter weniger aggressiv, d.h. brusterhaltend, operiert.

Eine Studie⁴⁸ kam sogar zu dem Ergebnis, dass ihre Patientinnen in allen Altersgruppen die gleiche operative Versorgung bekamen.

Es gibt verschiedene Gründe, die ursächlich für die unterschiedlichen Studienresultate sein dürften:

Zum einen sind, wie bereits beschrieben, Forschungsdaten über ältere Patientinnen rar^{12,13,22,57,67,99} und damit existieren keine allgemeingültigen Therapiestandards^{22,35,43}, die Anwendung finden würden. Eine evidence-based medicine war also nicht möglich.

Zum anderen beeinflussen mehrere, sich teilweise widersprechende Faktoren die Therapie älterer Frauen: Studien haben ergeben, dass ältere Frauen größeren Nutzen aus möglichst kleinen operativen Eingriffen ziehen; möglicherweise, weil sie die Belastungen großer Operationen schlechter kompensieren können. Dagegen würde man aufgrund der höheren Anzahl größerer Tumoren (siehe 4.2.1 Tumorgroße) erwarten, dass ältere Frauen häufiger mastektomiert werden. Für diese Vorgehensweise spricht außerdem, dass der ästhetische Aspekt bei älteren Frauen eine geringere Rolle spielt und durch eine radikalere Operation belastende adjuvante Therapieregime, wie die Radiatio, vermieden werden können. Schlussendlich spielen Komorbiditäten bei der Therapiewahl eine wesentliche Rolle, die bei älteren Menschen häufiger vorhanden sind und gegebenenfalls eine individuelle Vorgehensweise erforderlich machen.^{22,50,106}

5.3.2 Adjuvante Therapie

5.3.2.1 Adjuvante Chemotherapie und Radiatio

In unseren Untersuchungen fand sich eine deutliche Abnahme der adjuvanten Chemotherapierate mit dem Alter. Bei den 50-59 Jährigen wurden 16,9% adjuvant chemotherapeutisch behandelt, während in der ältesten Gruppe keine einzige Patientin adjuvant chemotherapiert wurde.

Zu diesem Resultat kam auch Diab²⁴ in seiner Arbeit sowie einige andere Autoren.^{15,29,35,42,50}

Die Untersuchung der adjuvanten Radiatio ergab ein ganz ähnliches Bild. Jüngere Frauen wurden wesentlich häufiger bestrahlt als Ältere. In der 1. Gruppe erfuhren 67,8% eine solche Behandlung, verglichen mit 21,2% in Gruppe 4. Der Grund hierfür dürfte u.a. in der höheren Mastektomierate bei Frauen ab 60 verglichen mit Jüngeren liegen, da nach Mastektomie im Gegensatz zur BET eine Bestrahlung in der Regel nicht notwendig ist. Interessant hierbei ist, dass bei den 60 Jährigen und älteren Patientinnen die Mastektomierate konstant blieb, die Bestrahlungshäufigkeit aber weiter abnahm. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass das operative Vorgehen nicht allein für die sinkende Bestrahlungsrate verantwortlich ist.

In mehreren internationalen Studien^{29,35,42,106}, wie auch der von Diab²⁴, ergaben sich ähnliche Daten.

Ältere Frauen erfuhren eine wesentlich weniger aggressive Behandlung bezüglich adjuvanter Chemotherapie und Radiatio. Hauptgrund bezüglich der sinkenden Chemotherapierate liegt in der geringeren Effektivität der Chemotherapie mit zunehmendem Alter.³⁰ Zudem ist bei älteren Patientinnen mit einer größeren Unverträglichkeit bezüglich der Chemotherapie aufgrund der geringeren Regenerationsfähigkeit des hämatopoetischen Systems zu rechnen.²² Hinzu kommt die niedrigere BET-Rate bei älteren Frauen, die weniger Bestrahlungen zur Folge hat. Die weiteren Gründe sowohl die Chemotherapie als auch die Bestrahlungstherapie betreffend, dürften teilweise mit denen übereinstimmen, die auch schon das operative Vorgehen beeinflusst haben (siehe 5.3.1 operatives Verfahren): fehlende Therapiestandards für ältere Patientinnen,^{22,43,53} Komorbiditäten,^{22,50,106} die zu weniger aggressiver Behandlung zwingen und schließlich die herabgesetzte Regenerationsfähigkeit sowie die geringere Lebenserwartung älterer Menschen, die eine adjuvante Therapie seltener sinnvoll erscheinen lassen.

5.3.2.2 Adjuvante Hormontherapie

Unsere Patientinnen wurden mit steigendem Alter häufiger adjuvant hormontherapiert. Dies begründet sich nur teilweise in der höheren Hormonrezeptorpositivität bei älteren Frauen, da auch unter den Frauen mit hormonsensitiven Tumoren ältere Patientinnen häufiger eine entsprechende Therapie erhielten.

Diab²⁴ fand einen konstanten Anteil hormontherapierter Frauen in allen Altersgruppen trotz steigender Hormonrezeptorpositivität. Damit bekamen in seinem Kollektiv weniger Frauen in höherem Alter mit Indikation eine Behandlung.

In unserem Kollektiv erfuhren ältere Frauen eine bessere hormontherapeutische Versorgung verglichen zu jüngeren Patientinnen, während sie bei Diab et al. schlechter versorgt wurden.

5.4 Ausscheiden durch Tod

Mit steigendem Alter verstarben in unserem Kollektiv zunehmend mehr Frauen während der follow-up-Zeit. Dies bedingt unter anderem den kürzeren durchschnittlichen Beobachtungszeitraum der älteren Frauen (siehe 4.1.4.2 Beobachtungszeit je Gruppe).

Interessant ist, dass Frauen zwischen 50-59 Jahren häufiger am Mammakarzinom verstarben als ältere Patientinnen. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die steigenden Sterberaten mit dem Alter nicht tumorbedingt, sondern Folge von Komorbiditäten waren.⁶⁸

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von Diab²⁴, in dessen Kollektiv das Mammakarzinom in höherem Alter seltener Todesursache war.

Die längsten Gesamtüberlebensraten wiesen in unserem Kollektiv die 60-69 jährigen Frauen auf gefolgt von den 70-79 Jährigen. Die niedrigsten Überlebensraten hatten Patientinnen zwischen 50-59 Jahren und ab 80 Jährige. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag zwischen 81,1% in Gruppe 1 und 85,6% in Gruppe 3.

Gruppe-1-Patientinnen hatten häufiger hormonrezeptorneegative, schlechter differenzierte Tumoren und wiesen die kürzesten rezidivfreien Gesamtüberlebenszeiten auf. Dieses aggressivere Wachstumsmuster dürfte der Grund für die kürzeren Überlebenszeiten sein. Gruppe-4-Patientinnen erfuhren dagegen eine weniger aggressive Therapie und hatten die größten Tumoren bei Diagnosestellung, was die Überlebenszeiten ebenfalls negativ beeinflusst haben dürfte. Außerdem war in dieser Gruppe die Beobachtungszeit deutlich kürzer als in den anderen Gruppen, was die Vergleichbarkeit der Überlebenskurven erschwert. Interessant ist, dass Frauen zwischen 60 und 79 Jahren die besten Gesamtüberlebensraten in dem hier untersuchten Kollektiv aufwiesen. Hier dürfte sich die bessere Prognosefaktorenkonstellation, Grading und Hormonrezeptorstatus betreffend, zusammen mit einer höheren Hormontherapiequote trotz größeren Tumoren und geringerer Anzahl an adjuvanten Radiationes und Chemotherapien bemerkbar machen.

Bei Diab²⁴ et al. sank die Überlebensrate mit steigendem Alter kontinuierlich. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate der 50-54 Jährigen beispielsweise 93% und die der 80-84 Jährigen 73%. Der maximale Beobachtungszeitraum in dieser Studie betrug 8 Jahre.²⁴

Auffällig ist, dass bei uns die Überlebensraten sehr viel näher beieinander lagen als bei Diab²⁴ et al. Für eine effektivere Therapie unter den jüngeren Patientinnen bei Diab²⁴ et al. spricht

die sehr gute Überlebensrate unter den 50-54 Jährigen. Dafür lag unsere 5-Jahres-Überlebensrate bei den ab 80 Jährigen mit 82,1% deutlich höher als bei Diab²⁴ et al. mit 73%. In den anderen Studien fand keine Analyse der Überlebensraten statt.

5.5 Rezidiv

In unserem Kollektiv fanden sich weniger Rezidive mit steigendem Alter. Jedoch sank auch die durchschnittliche Beobachtungszeit mit steigendem Alter. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ältere Patientinnen häufiger vorzeitig wegen nicht tumorbedingtem Tod aus der Untersuchung ausschieden. Dadurch konnten wesentlich weniger Spätrezidive auftreten, was eine niedrigere Gesamtrezidivzahl zur Folge hat.

Die kürzesten rezidivfreien Überlebenszeiten im log-rank-Test hatten Patientinnen der Gruppe 1, gefolgt von Gruppe 4, 2 und 3. Die Gründe dürften mit denen des Gesamtüberlebens übereinstimmen.

Festzuhalten bleibt, dass auch beim Vergleich der rezidivfreien Zeiten die 60-79 Jährigen Patientinnen am besten abschnitten.

In den Studien von Diab²⁴, Eppenberger-Castori³⁶ sowie Molino⁷² wurde das Rezidiv nicht untersucht.

5.6 Ausblick

Die Behandlung von älteren Menschen gewinnt immer mehr an Bedeutung. Diese Erkenntnis beginnt sich in neueren Forschungsprojekten widerzuspiegeln.

Doch die Forschung in diesem Bereich bleibt komplex. Zum einen erschweren Komorbiditäten die Festlegung allgemeingültiger Therapiestandards und erschweren die Rekrutierung für Studien. Dieses Problem ließe sich in prospektiven Studien mit entsprechenden Aufnahmekriterien in den Griff bekommen. Zum anderen erweisen sich Überlebensraten, als Vergleichskriterium für die Güte einer Therapie, als weniger aussagekräftig, da Komorbiditäten bei älteren Patienten zu vorzeitigem Ausscheiden aus Studien führen. Dies senkt den Erfassungszeitraum in dieser Altersgruppe. Es gilt diesen Störfaktor in künftigen Untersuchungen weitmöglichst auszuschließen. Zum dritten führt das unterschiedliche Muster an Prognosefaktoren in den verschiedenen Altersgruppen zu differierenden Behandlungsschemata. Dies senkt die Vergleichbarkeit zwischen den Altersgruppen. Um diese Störfaktoren auszuschließen, bedürfte es multivariater Vergleichsstudien.

Ältere Frauen dieses Kollektivs tendierten zu prognostisch günstigeren Tumoren bezüglich Grading und Hormonrezeptorstatus. Trotz des langsameren Wachstums wurden die Tumoren in einem höheren pT-Stadium entdeckt. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass ältere Frauen in hohem Maß an einer vermehrten Durchführung von Screeninguntersuchungen, wie Selbstuntersuchung der Brust und Mammographie, profitieren würden, um so den Tumor in einem früheren und besser therapierbaren Stadium zu entdecken und damit die Größen Rezidivrate, tumorbedingter Tod, rezidivfreie Zeit und Gesamtüberleben günstig zu beeinflussen.

6 Zusammenfassung

Ältere Patientinnen sind in Studien unterrepräsentiert. Werden sie deswegen auch unzureichend behandelt? Ist die Aussage anderer Studien richtig, dass ältere Frauen prognostisch günstigere Mammakarzinomtumoren haben? Und spiegelt sich das in den Überlebensraten und rezidivfreien Zeiten wider?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden 2530 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg und der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in einer retrospektiven Studie bezüglich Prognosefaktoren, Therapie, Rezidiv und Gesamtüberleben untersucht. Einschlusskriterien in die Studie waren ein Mindestalter von 50 Jahren, eine lückenlose Datenerfassung, als Primärtherapie eine operative Versorgung, die Basalmembran überschreitende Tumoren (keine In-Situ-Karzinome) sowie das Fehlen von Fernmetastasen (kein M1-Stadium).

In unserem Kollektiv stieg die Tumorgröße mit dem Alter der Patientinnen stetig an. So wiesen beispielsweise 1,8% der 50-59 Jährigen ein T4-Stadium auf, während es 10,3% in der Gruppe der ab 80 Jährigen waren.

Der Nodalstatus zeigte keine altersabhängigen Unterschiede. Am häufigsten war der N0-Status mit 56,3% des Gesamtkollektivs.

Mammakarzinome der Frauen zwischen 50 und 59 Jahren hatten einen höheren Malignitätsgrad als ältere Patientinnen. Der Anteil der G3-Tumoren sank von 31,5% in Gruppe 1 auf durchschnittlich 23,2% in den Gruppen 2-4.

Außerdem waren Tumoren älterer Patientinnen häufiger hormonrezeptorpositiv. Gruppe-1-Tumoren waren in 67,3% der Fälle hormonsensibel, Gruppe-2-Tumoren in 66,1%, Gruppe-3-Tumoren in 75,7% und Gruppe-4-Tumoren in 76,8%.

Bei der operativen Therapie erhielt die Altersgruppe der 50-59 Jährigen häufiger eine brusterhaltende Therapie als ältere Frauen. Der BET-Anteil lag in Gruppe 1 bei 41,7% und in den anderen Gruppen bei durchschnittlich 29,3%.

Mehr als die Hälfte aller Patientinnen wurden postoperativ bestrahlt (59,3%), wobei die Anzahl unter jüngeren Patientinnen wesentlich höher lag als unter Älteren. In Gruppe 1 waren es 67,8%, in Gruppe 2 63,4%, in Gruppe 3 51,4% und in Gruppe 4 lediglich noch 21,2%.

Eine adjuvante Chemotherapie erhielten ebenfalls sehr viel häufiger jüngere Patientinnen. Der Anteil sank von 16,9% der 50-59 Jährigen auf 0% der 80 Jährigen und älteren Patientinnen.

Passend zum steigenden Anteil hormonsensibler Tumoren im höheren Alter wurden diese Frauen häufiger hormontherapeutisch behandelt. Der Prozentsatz stieg von 24,5% in Gruppe 1 über 26,0% in Gruppe 2 und 31,1% in Gruppe 3 auf 39,2% in Gruppe 4. Dabei war der Zuwachs der Hormontherapie bezogen auf die Hormonsensibilität der Tumoren überproportional. Mehr ältere Frauen mit Indikation für eine Hormontherapie bekamen also eine entsprechende Therapie. Der Anteil stieg von 36,4% in Gruppe 1 auf 51,0% in Gruppe 4. In unserem Kollektiv verstarben Frauen zwischen 50-59 Jahren häufiger am Mammakarzinom als ältere Patientinnen. So waren es in Gruppe 1 22,9% und in den anderen Gruppen durchschnittlich 17,2%, die tumorbedingt verstarben. Die Gesamtsterberate stieg dagegen mit dem Alter, von 29,7% in Gruppe 1 auf 55,8% in Gruppe 4. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass ältere Frauen zunehmend an Komorbiditäten verstarben.

Die längsten Gesamtüberlebensraten wiesen in unserem Kollektiv die 60-69 jährigen Frauen auf gefolgt von den 70-79 Jährigen. Die niedrigsten Überlebensraten hatten Patientinnen zwischen 50-59 Jahren und ab 80 Jährige. Die 5-Jahres-Überlebensprognose betrug in Gruppe 1 81,1%, in Gruppe 2 84,7%, in Gruppe 3 85,6% und in Gruppe 4 82,1%. Nach 10 Jahren lebten in Gruppe 1 noch 69,4% der Frauen, in Gruppe 2 waren es 74,9%, in Gruppe 3 68,7% und in Gruppe 4 71,7%.

Die Rezidivrate sank in unserem Kollektiv mit steigendem Alter kontinuierlich von 29,6% in Gruppe 1 auf 15,8% in Gruppe 4. Diese Zahlen sind jedoch aufgrund des sinkenden Beobachtungszeitraumes im Alter nur bedingt aussagekräftig. Bei den rezidivfreien Zeiten schnitten die 60-79 jährigen Frauen am besten ab, gefolgt von den ab 80 Jährigen. Die 50-59 jährigen Frauen hatten die kürzesten rezidivfreien Zeiten.

Insgesamt bestätigt diese Arbeit die Ergebnisse anderer Studien, dass bei älteren Frauen Brustkrebs bei Diagnosestellung durchschnittlich größer ist, dafür aber eine günstigere Konstellation der übrigen Prognosefaktoren aufweist. Die langen rezidivfreien Zeiten sowie guten Gesamtüberlebensraten bei Frauen ab 60 Jahren bezogen auf Vergleichsstudien sprechen für die Effektivität der Therapie in unserem Kollektiv.

7 Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

1. Alberg AJ, Singh S: Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drugs Aging* 18:761, 2001
2. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS: Assessing the impact of screening mammography: Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat* 99:333, 2006
3. Armstrong K, Eisen A, Weber B: Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 342:564, 2000
4. Baron RH, Fey JV, Borgen PI, et al: Eighteen Sensations After Breast Cancer Surgery: A 5-Year Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Lymph Node Dissection. *Ann Surg Oncol*, 2007
5. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345:1378, 2001
6. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1865, 2001
7. Bauerfeind I, Himsel I, Kuhn T, et al: [Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: state of the art]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 44:84, 2004
8. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359:2131, 2002
9. Benda RK, Mendenhall NP, Lind DS, et al: Breast-conserving therapy (BCT) for early-stage breast cancer. *J Surg Oncol* 85:14, 2004
10. Berg WA, Gilbreath PL: Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology* 214:59, 2000
11. Berrington de Gonzalez A, Reeves G: Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 93:590, 2005
12. Biganzoli L, Aapro M: Elderly breast cancer patients: adjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 45:137, 2005
13. Biganzoli L, Aapro M, Balducci L, et al: Adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5:188, 2004
14. Borg MF: Breast-conserving therapy in young women with invasive carcinoma of the breast. *Australas Radiol* 48:376, 2004
15. Brunello A, Basso U, Pogliani C, et al: Adjuvant chemotherapy for elderly patients (> or =70 years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients. *Ann Oncol* 16:1276, 2005
16. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al: Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 20:17, 2002

17. Bundesamt DS: Bevölkerung nach Altersgruppen, in, 2005
18. Coburn NG, Chung MA, Fulton J, et al: Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in rhode island: an example of a well-screened population. *Cancer Control* 11:222, 2004
19. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350:1081, 2004
20. Costa A, Zurrída S, Gatti G, et al: Less aggressive surgery and radiotherapy is the way forward. *Curr Opin Oncol* 16:523, 2004
21. Daidone MG, Coradini D, Martelli G, et al: Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 45:313, 2003
22. Dale DC: Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment. *J Support Oncol* 1:11, 2003
23. D'Eredita G, Giardina C, Ingravallo G, et al: Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. *Breast*, 2007
24. Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:550, 2000
25. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, et al: Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:680, 2002
26. Doridot V, Nos C, Aucouturier JS, et al: [Breast-conserving therapy of breast cancer]. *Cancer Radiother* 8:21, 2004
27. Dowsett M, Folkerd E, Doody D, et al: The biology of steroid hormones and endocrine treatment of breast cancer. *Breast* 14:452, 2005
28. Duncan M, Cech A, Wechter D, et al: Criteria for establishing the adequacy of a sentinel lymphadenectomy. *Am J Surg* 187:639, 2004
29. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, et al: Differences in Management of Older Women Influence Breast Cancer Survival: Results from a Population-Based Database in Sweden. *PLoS Med* 3:e25, 2006
30. EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687, 2005
31. EBCTCG: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 355:1757, 2000
32. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, et al: Screening for breast cancer. *Jama* 293:1245, 2005
33. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *C. W. Elston & I. O. Ellis. Histopathology* 1991; 19; 403-410. *Histopathology* 41:151, 2002
34. Engel J, Baumert J, Holzel D: [Early detection of breast cancer in Germany. Time to deal with the problem]. *Radiologe* 40:177, 2000
35. Enger SM, Thwin SS, Buist DS, et al: Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol* 24:4377, 2006
36. Eppenberger-Castori S, Moore DH, Jr., Thor AD, et al: Age-associated biomarker profiles of human breast cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 34:1318, 2002
37. Ezzat A, Raja MA, Zwaan F, et al: The lack of age as a significant prognostic factor in non-metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24:23, 1998

38. Feig SA: How reliable is the evidence for screening mammography? *Recent Results Cancer Res* 163:129, 2003
39. Foti E, Mancuso S: Early breast cancer detection. *Minerva Ginecol* 57:269, 2005
40. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, et al: Routine mammography is associated with earlier stage disease and greater eligibility for breast conservation in breast carcinoma patients age 40 years and older. *Cancer* 98:918, 2003
41. Gallegos-Hernandez JF: [Lymphatic mapping and biopsy of sentinel lymph node in patients with breast cancer. Results of the first phase of a study]. *Cir Cir* 72:357, 2004
42. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al: Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 101:1302, 2004
43. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, et al: Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 23:783, 2005
44. Goel A, Littenberg B, Burack RC: The association between the pre-diagnosis mammography screening interval and advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2006
45. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16:1569, 2005
46. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al: Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21:3357, 2003
47. Goss PE, Strasser-Weippl K: Prevention strategies with aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 10:372S, 2004
48. Grube BJ, Hansen NM, Ye W, et al: Surgical management of breast cancer in the elderly patient. *Am J Surg* 182:359, 2001
49. Harish K: Sentinel node biopsy: concepts and current status. *Front Biosci* 10:2618, 2005
50. Hawfield A, Lovato J, Covington D, et al: Retrospective study of the effect of comorbidity on use of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer in a tertiary care setting. *Crit Rev Oncol Hematol* 59:250, 2006
51. Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, et al: Compliance with consensus recommendations for systemic therapy is associated with improved survival of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 22:3685, 2004
52. Hirschman J, Whitman S, Ansell D: The black:white disparity in breast cancer mortality: the example of Chicago. *Cancer Causes Control*, 2007
53. Holmes CE, Muss HB: Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin* 53:227, 2003
54. Holzel D, Engel J, Schmidt M, et al: [A model for primary and secondary metastasis in breast cancer and the clinical consequences]. *Strahlenther Onkol* 177:10, 2001
55. Horiguchi J, Iino Y, Koibuchi Y, et al: Breast-conserving therapy versus modified radical mastectomy in the treatment of early breast cancer in Japan. *Breast Cancer* 9:160, 2002
56. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, et al: Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer* 5:425, 2005
57. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341:2061, 1999
58. Ingle JN: Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Cancer Res* 12:1031s, 2006
59. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al: Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant

- tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366:455, 2005
60. Junkermann H, Reichel M, Karsa L: Mammographie: Kontroverse um das Screening. *Deutsches Ärzteblatt* A2997, 2002
 61. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, et al: Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 35:126, 2005
 62. Kodama H, Nio Y, Iguchi C, et al: Ten-year follow-up results of a randomised controlled study comparing level-I vs level-III axillary lymph node dissection for primary breast cancer. *Br J Cancer* 95:811, 2006
 63. Kosiak B, Sangl J, Correa-de-Araujo R: Quality of health care for older women: what do we know? *Womens Health Issues* 16:89, 2006
 64. Kuhn T, Bembenek A, Buchels H, et al: [Sentinel node biopsy in breast cancer]. *Nuklearmedizin* 43:4, 2004
 65. Kuhn T, Bembenek A, Buchels H, et al: [Sentinel node biopsy in breast carcinoma. Interdisciplinary agreement consensus of the German Society for Serology for quality controlled application in routine clinical testing]. *Pathologe* 25:238, 2004
 66. Kühn T, Ostertag H, Bauerfeind I, et al: Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. *Frauenarzt* 23:1324, 2002
 67. Kummel S, Elling D, Jeschke S, et al: Chemotherapy treatment options for elderly women with breast cancer. *Anticancer Res* 26:1673, 2006
 68. Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, et al: Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 41:779, 2005
 69. Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, et al: The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 139:835, 2003
 70. Mannell A: Breast-conserving therapy in breast cancer patients--a 12-year experience. *S Afr J Surg* 43:28, 2005
 71. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al: Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 14:833, 2003
 72. Molino A, Giovannini M, Auriemma A, et al: Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006
 73. Morrow M: Limiting breast surgery to the proper minimum. *Breast* 14:523, 2005
 74. Mouridsen HT, Robert NJ: Benefit with aromatase inhibitors in the adjuvant setting for postmenopausal women with breast cancer. *MedGenMed* 7:20, 2005
 75. Muss HB: Adjuvant therapy for older women with breast cancer. *Breast* 12:550, 2003
 76. Neeser K, Szucs T, Bulliard JL, et al: Cost-effectiveness analysis of a quality-controlled mammography screening program from the swiss statutory health-care perspective: quantitative assessment of the most influential factors. *Value Health* 10:42, 2007
 77. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, et al: Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 97:30, 2003
 78. Norman SA, Localio AR, Zhou L, et al: Benefit of screening mammography in reducing the rate of late-stage breast cancer diagnoses (United States). *Cancer Causes Control* 17:921, 2006

79. Osborn GD, Hodin M, Drew PJ, et al: Patient demographics and treatment for early breast cancer: An observational study. *Breast*, 2005
80. Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, et al: [Stereotactic needle breast biopsy: Diagnostic reliability of various biopsy systems and needle sizes]. *Rofo* 174:614, 2002
81. Ravdin PM, Davis GJ: A method for making estimates of the benefit of the late use of letrozole in patients completing 5 years of tamoxifen. *Clin Breast Cancer* 5:313, 2004
82. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001768, 2005
83. Rutgers EJ: Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 37:447, 2001
84. Sauer R, Schulz KD, Hellriegel KP: [Radiation therapy after mastectomy--interdisciplinary consensus puts and end to a controversy. German Society of Senology]. *Strahlenther Onkol* 177:1, 2001
85. Schelling M MH: *Dopplersonographie in der Mammadiagnostik*. Berlin - Heidelberg - New York: Springer, 2000
86. Schirrmeister H, Kotzerke J, Vogl F, et al: Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm* 19:784, 2004
87. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, et al: Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 18:1696, 2000
88. Schulz K, Albert U, Kreienberg R, et al: Manual I und II zur Stufe-3-Leitlinien-Konsensus-Konferenz: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Konsensustreffen* 28.2.-01.03.2002 Bonn, in, 2002
89. Schulz K, Albert U-S: *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland*. Zuckschwerdt München Wien New York, 2003
90. Schwartz GF: Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: current update. *Breast J* 10:85, 2004
91. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 94:2542, 2002
92. Shenson D, Bolen J, Adams M, et al: Are older adults up-to-date with cancer screening and vaccinations? *Prev Chronic Dis* 2:A04, 2005
93. Siahpush M, Singh GK: Sociodemographic variations in breast cancer screening behavior among Australian women: results from the 1995 National Health Survey. *Prev Med* 35:174, 2002
94. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, et al: Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 12:247, 2003
95. Sufi PA, Gittos M, Collier DS: Envelope mastectomy with immediate reconstruction (EMIR). *Eur J Surg Oncol* 26:367, 2000
96. Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, et al: Risk factors for breast cancer in elderly women. *Am J Epidemiol* 160:868, 2004
97. Syme DB, Collins JP, Mann GB: Comparison of blue dye and isotope with blue dye alone in breast sentinel node biopsy. *ANZ J Surg* 75:817, 2005
98. Taplin SH, Ichikawa L, Yood MU, et al: Reason for late-stage breast cancer: absence of screening or detection, or breakdown in follow-up? *J Natl Cancer Inst* 96:1518, 2004
99. Townsley C, Pond GR, Peloza B, et al: Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 23:3802, 2005
100. UICC: *TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Liss, 2002, Vol 6th ed.

101. Untch M SH, Bauerfeind I, Konecny G, Reiser M, Hepp P: Diagnostik und Therapie des Mammakaryinoms - State of the Art. München - Wien - New York: W. Zuckschwerdt, 2002
102. Vainio H, Gaudin N: Mammography screening can reduce deaths from breast cancer. www.iarc.fr, 2002
103. Van de Steene J, Soete G, Storme G: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55:263, 2000
104. Verkooijen HM, Buskens E, Peeters PH, et al: Diagnosing non-palpable breast disease: short-term impact on quality of life of large-core needle biopsy versus open breast biopsy. *Surg Oncol* 10:177, 2002
105. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349:546, 2003
106. Vulto AJ, Lemmens VE, Louwman MW, et al: The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002. *Cancer* 106:2734, 2006
107. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18:1220, 2000
108. Wheeler J, Johnson M, Seidman A: Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer: evidence and ongoing controversy. *Semin Oncol* 33:672, 2006
109. WHO: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA, Devilee P (eds). IARC Press, Lyon:p 9, 2003
110. Zanghi G, Di Stefano G, Furci M, et al: [Sentinel-node biopsy for breast cancer: our experience]. *Ann Ital Chir* 75:325, 2004

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersaufbau in Deutschland 1950 ¹⁷	Abbildung 2: Altersaufbau in Deutschland 2001 ¹⁷	1
Abbildung 3: voraussichtlicher Altersaufbau in Deutschland 2050 ¹⁷		1
Abbildung 4: Altersverteilung des Gesamtkollektiv (n=2530)		27
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung (n=2530)		28
Abbildung 6: Beobachtungszeit des Gesamtkollektivs (n=2530)		29
Abbildung 7: Beobachtungszeit: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		30
Abbildung 8: pT-Klassifikation: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		33
Abbildung 9: pN-Stadium: Gruppe 1 (n=811), Gruppe 2 (n=690)		36
Abbildung 10: Grading: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		38
Abbildung 11: Östrogenrezeptorstatus: Gruppe 1 (n=636), Gruppe 2 (n=496)		41
Abbildung 12: Progesteronrezeptorstatus: Gruppe 1 (n=636), Gruppe 2 (n=496)		43
Abbildung 13: Operationsverfahren: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		45
Abbildung 14: adjuvante Chemotherapie: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		48
Abbildung 15: adjuvante Radiatio: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		50
Abbildung 16: adjuvante Hormontherapie bei allen Patientinnen:		52
Abbildung 17: Hormontherapie bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren:		55
Abbildung 18: Anteil der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen:		58
Abbildung 19: tumorbedingter Tod: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		60
Abbildung 20: Todesursache: Gruppe 1 (n=271), Gruppe 2 (n=303)		62
Abbildung 21: Überlebensraten: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		63
Abbildung 22: Rezidivrate: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		66
Abbildung 23: rezidivfreie Zeit: Gruppe 1 (n=911), Gruppe 2 (n=841)		67

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren des Mamma-Carcinoms ³	3
Tabelle 2: Zielvolumina nach BET und Axilladisektion	8
Tabelle 3: Zielvolumina nach eingeschränkt radikaler Mastektomie	8
Tabelle 4: Definition der Risikogruppen (bei primär operativer Therapie)	11
Tabelle 5: Therapieempfehlung bei Hormonrezeptorpositivität	12
Tabelle 6: Therapieempfehlung bei Hormonrezeptorinhomogenität	12
Tabelle 7: Therapieempfehlung bei Hormonrezeptornegativität	13
Tabelle 8: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis ³³	21
Tabelle 9: Hormonrezeptorstatus und Therapie	22
Tabelle 10: Gruppeneinteilung	27
Tabelle 11: Eigenschaften der Altersgruppen	28
Tabelle 12: Beobachtungszeit	30
Tabelle 13: T-Test: Vergleich des Beobachtungszeitraums	31
Tabelle 14: pT-Stadium	33
Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des pT-Stadiums	34
Tabelle 16: pN-Stadium	35
Tabelle 17: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des pN-Stadiums	36
Tabelle 18: Grading	37
Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Grading	39
Tabelle 20: Östrogenrezeptorstatus	40
Tabelle 21: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Östrogenrezeptorstatus	42
Tabelle 22: Progesteronrezeptorstatus	42
Tabelle 23: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Progesteronrezeptorstatus	43
Tabelle 24: Operatives Verfahren	44
Tabelle 25: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des Operationsverfahrens	46
Tabelle 26: adjuvante Chemotherapie	47
Tabelle 27: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Chemotherapie	48
Tabelle 28: adjuvante Radiatio	49
Tabelle 29: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Radiatio	50
Tabelle 30: adjuvante Hormontherapie bei allen Patientinnen	52
Tabelle 31: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Hormontherapie	53

Tabelle 32: Indikation für eine Hormontherapie.....	54
Tabelle 33: adjuvante Hormontherapie bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren...	54
Tabelle 34: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der adjuvanten Hormontherapie.....	56
Tabelle 35: Anteil der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen	57
Tabelle 36: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der Sterberaten	58
Tabelle 37: an Brustkrebs Verstorbene	59
Tabelle 38: Chi-Quadrat-Test: Vergleich des tumorbedingten Todes	60
Tabelle 39: Todesursache.....	61
Tabelle 40: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der Todesursache.....	62
Tabelle 41: log-rank-Test: Vergleich der Überlebensraten.....	64
Tabelle 42: 5 bzw. 10-Jahres-Überlebensprognose.....	64
Tabelle 43: Rezidivhäufigkeit	65
Tabelle 44: Chi-Quadrat-Test: Vergleich der Rezidivrate	66
Tabelle 45: log-rank-Test: Vergleich der rezidivfreien Zeiten	68

8 Anhang

8.1 Mamma-Datenerhebungsbogen

The screenshot displays the 'Mamma-Datenbank' application window. The title bar reads 'Mamma-Datenbank' and the menu bar includes 'Bearbeitung', 'Suchen', 'Sortierung', 'Datenauswahl', 'Ausgabe', 'Sonstiges', 'Studie (Dr. Rjosk)', and 'Ende'. The main window is titled 'NEUER SATZ' and contains two main sections: 'BASISDOKUMENTATION' and 'VERLAUF'. The 'BASISDOKUMENTATION' section includes fields for 'Name', 'Vorname', 'Geburtsdatum', 'Alter (in Jahren)', 'Histo-Nr.', '2. Histo-Nr.', 'Journal-Nr.', 'Tumoraß-Nr.', 'Erstdatum', and 'Seite'. The 'VERLAUF' section includes fields for 'letztes Datum', 'Rezidiv', 'Nachsorge ausgeschieden', 'Beobachtungszeit in Monaten', 'Ursache', and 'Bemerkung'. On the right side, there are three buttons: 'Neue Patientin', 'Suche Patientin', and 'Patientin löschen'. The status bar at the bottom shows 'Datensatz: 1 von 1' and 'Formularansicht'.

Mamma-Datenbank

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

NEUER SATZ

BASISDOKUMENTATION

Name Vorname

Geburtsdatum Alter (in Jahren)

Histo-Nr. 2. Histo-Nr.

Journal-Nr.

Tumoraß-Nr.

Erstdatum Seite

VERLAUF

letztes Datum

Rezidiv

Nachsorge ausgeschieden Beobachtungszeit in Monaten

Ursache

Bemerkung

Seite 1/5

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

Tumgröße (in mm) TYP:

Ca in situ als/um Primärtum.

BEGLEITREAKTION

Tumorfront Tumorverteilung

Lymphangiostase 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

Metastasen

Zusatz

pTNM-Klassifikation pT pN pM

Fernmetastasen (Op-Zeit)

REZEPTOREN

Östrogen Östrogen

Progesteron Progesteron

KI 67 KI 67

CERB CERB

EGF EGF

P-53 P-53

Stammhalter 1 Stammhalter 1

Stammhalter 2 Stammhalter 2

KNOCHENMARKSPUNKTION

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

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Mamma-Datenbank

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

NEUER SATZ

NACHBEHANDLUNG

Nachbehandlung Chemotherapie

Strahlentherapie Hormontherapie

KOMPLIKATIONEN

post-op. Komplikationen Beginn

Armödem Ende

Strahlenfolgen Dauer (in Monaten)

Extramammäre

REZIDIVERFASSUNG

Rezidiv

Auftreten

Rezidiv-Lokalisation

Kombinationen

Rezidiv-Therapie

Rezidiv-Verlauf

Remissionsdauer (Mon)

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Seite 4/5

Mamma-Datenbank

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

NEUER SATZ

ADRESSE

Anrede

Titel

Nachname

Vorname

Straße

Postleitzahl Ort

Telefon

Anrede

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht

Seite 5/5

9 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen herzlich, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Janni gebührt herzlicher Dank für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, für die hilfreiche Betreuung und nicht zuletzt für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge und Anregungen bei der Korrektur.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Barbara Strobl für ihre engagierte, sachkundige, geduldige und umfassende Dissertationsbetreuung. Sie zeigte unermüdliches Engagement bei inhaltlichen und strukturellen Problemen und war mir mit ihrem großen Fachwissen jederzeit mit Rat und Tat behilflich.

Zudem danke ich Frau Dr. med. Brigitte Rack für die Einführung und Einarbeitung in die Mammakarzinom-Datenbank der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Innenstadt) der Ludwig-Maximilians-Universität München.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Julia Maegerlein
Geburtsdatum: 6.3.1981
Geburtsort: München
Eltern: Antje Maegerlein, geb. Hamann
Dr. med. Eckart Maegerlein

Schulbildung:

1987-1991 Volksschule Lochham
1991-2000 Kurt-Huber-Gymnasium, Gräfelfing

Hochschulausbildung:

ab 10/2000 Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2002 Physikum
08/2003 1. Staatsexamen
08/2005 2. Staatsexamen
10/2005-02/2006 I. PJ-Tertial: Chirurgie, Krankenhaus München-Schwabing
02/2006-04/2006 II. PJ-Tertial: 1. Teil: Innere Medizin, Mölndal Universitäts-
krankenhaus, Göteborg, Schweden
04/2006-05/2006 II. PJ-Tertial: 2. Teil: Innere Medizin, Klinikum Dritter Orden
05/2006-09/2006 III. PJ-Tertial: Anästhesie, Klinikum Starnberg
11/2006 3. Staatsexamen
seit 01/2007 Assistenzärztin im Klinikum Dritter Orden
I. Medizinische Abteilung

München, 20.12.2007