

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

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Die prognostische Relevanz des
primären axillären Lymphknotenstatus
beim Rezidiv des Mammakarzinoms**

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

vorgelegt von

Sabine Cornelia Thieler

aus
München

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Janni

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Mayo Weiss

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. B. Rack

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2008

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Einführung	1
1.2	Epidemiologie.....	2
1.3	Ätiologie und Pathogenese des Mammakarzinoms.....	3
1.3.1	Ätiologie	3
1.3.2	Pathogenese	4
1.4	Prognosefaktoren.....	5
1.4.1	Klassische Prognosefaktoren.....	6
1.4.2	Neuere Prognosefaktoren.....	10
1.5	Metastasierung.....	15
2	FRAGESTELLUNG	18
3	PATIENTINNEN UND METHODEN.....	19
3.1	Patientenkollektiv	19
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.1.2	Diagnostik und Therapie des Primärtumors.....	19
3.1.3	Das Rezidiv	25
3.1.4	Pathomorphologie.....	29
3.2	Statistische Auswertung.....	32
3.2.1	Erhebungsbögen zur Datenerfassung.....	32
3.2.2	Statistische Methoden.....	33
4	ERGEBNISSE.....	35
4.1	Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs.....	35
4.1.1	Altersverteilung der Patientinnen	36
4.1.2	Menopausenstatus.....	36
4.1.3	Hormonrezeptorstatus.....	37
4.1.4	Tumorstadium des Primärtumors.....	38
4.1.5	Differenzierungsgrad des Primärtumors	39
4.1.6	Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa.....	40
4.1.7	Lymphknotenstatus	41
4.1.8	Operatives Vorgehen.....	42
4.1.9	Postoperative adjuvante Therapie	43
4.1.10	Verlauf des Erstrezidivs	45
4.1.11	Rezidivlokalisierung	45
4.1.12	Das zeitliche Auftreten der Rezidive	47
4.2	Überlebenszeit nach Rezidiv.....	48
4.2.1	Ausscheiden aus der Nachbeobachtung	48
4.2.2	Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach Rezidiv.....	49
4.2.3	Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit von den Patientencharakteristika.....	50
4.2.4	Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit von den Therapieoptionen.....	59
4.2.5	Überlebensraten in Abhängigkeit der Charakteristika des Rezidivs	61
4.3	Multivariate Analyse.....	64

4.3.1	Analyse der zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bekannten Risikofaktoren.....	64
4.3.2	Analyse der Charakteristika des Rezidivs.....	65
4.4	Subgruppenanalyse.....	65
4.4.1	Subgruppe: Rezidivlokalisierung	65
4.4.2	Subgruppe: Rezidivfreies Intervall	67
5	DISKUSSION	69
5.1	Patientenkollektiv, Nachteile und Vorteile dieser Untersuchung	69
5.2	Einfluss klinischer Faktoren auf das Überleben nach Rezidiv.....	71
5.2.1	Klinische Faktoren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.....	71
5.2.2	Klinische Faktoren zum Zeitpunkt des Rezidivs	78
5.3	Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus, Rezidivlokalisierung und Überleben	80
5.4	Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus, rezidivfreiem Intervall und Überleben	81
5.5	Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Tumorbiologie.....	81
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	85
7	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	88
7.1	Verzeichnis der Abbildungen	88
7.2	Verzeichnis der Tabellen.....	89
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	90
9	ANHANG.....	103
9.1	Fragebogen zum Krankheitsverlauf	103
9.2	Mamma-Datenerhebungsbogen	104
9.3	Danksagung	107
9.4	Lebenslauf	108

1 Einleitung

1.1 Einführung

Jede achte bis zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom (68). In der Regel ist es aber nicht der Primärtumor, der tödlich endet, sondern das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne einer Entstehung weiterer Tumorherde in Form von Metastasen (26). Aber auch nach der Entstehung eines Rezidivs ist der weitere Krankheitsverlauf in Abhängigkeit der Tumorbiologie unterschiedlich. Es gibt Fälle, in welchen die Patientinnen trotz Metastasen über einen längeren Zeitraum hinweg mit guter Lebensqualität weiterleben, in anderen Fällen kommt es zu einem raschen Progress und Tod der Patientin. Aus diesem Grund ist auch nach der Entstehung eines Rezidivs die Abschätzung der besten Therapieoption noch von Bedeutung. Es ist bekannt, dass Vorkommen und Zahl axillärer Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose die größte Aussagekraft bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs besitzen (19;107;134). Leider ist immer noch unklar, ob der Zusammenhang zwischen dem positiven Lymphknotenstatus des Primärtumors und dem erhöhten Risiko, ein Rezidiv zu erleiden nur durch „lead time bias“ verursacht wird, oder ob der Grund dafür ein aggressiverer Tumorphänotyp ist. Lange Zeit ging man davon aus, dass die metastatische Besiedelung der Lymphknoten ein rein chronologisches Phänomen ist, und die bessere Prognose beim fehlenden Nachweis von Lymphknotenmetastasen durch eben jene frühere Diagnosestellung bedingt ist (14;85;102;146). Jedoch gibt es immer mehr Belege, dass auch die Tumorbiologie den Befall der axillären Lymphknoten durch Tumorzellen bestimmt (77;79;84;106). In der vorliegenden Studie bewerteten wir die Relevanz des primären axillären Lymphknotenstatus bezüglich der Überlebenszeit nach dem Auftreten eines Rezidivs sowohl mittels univariater als auch multivariater Analyse. Besteht auch zum Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs noch ein Zusammenhang zwischen dem axillären Lymphknotenstatus und der Prognose der Patientin, kann dies nicht mit Hilfe des „lead time bias“ erklärt werden. Ein solches Ergebnis impliziert, dass die biologischen Eigenschaften des Tumors – zumindest teilweise – bestimmen, ob dieser in Lymphknoten metastasiert oder ausschließlich lokal wächst. Dieses neue Verständnis axillärer Lymphknotenmetastasen sollte dann bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.

1.2 Epidemiologie

Brustkrebs ist in Deutschland sowie weltweit die häufigste maligne Neoplasie des weiblichen Geschlechts, an der heutzutage circa jede achte bis zehnte Frau im Laufe ihres Lebens erkrankt (68). Die Inzidenz, also die Anzahl der Frauen, die in Deutschland jährlich an Brustkrebs neu erkranken, beläuft sich somit derzeit auf circa 47 500. Das Mammakarzinom ist damit für 24,4% aller Krebsneuerkrankungsfälle bei Frauen verantwortlich. Im europäischen Vergleich liegen die Erkrankungsraten in Deutschland im mittleren Drittel (2). Weltweit schätzte man die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2002 auf 1,15 Millionen mit einem Gesamtzuwachs von 0,5 % pro Jahr (114), wobei die Inzidenzen in den Industrienationen deutlich höher liegen als in den Entwicklungsländern.

Für beide Geschlechter insgesamt gesehen ist das Mammakarzinom bezüglich der Todesursachenstatistik in Deutschland nach den bösartigen Tumoren der Lunge und des Darms die dritthäufigste Todesursache in Folge einer malignen Erkrankung (139). Dies bedeutet bezüglich der Mortalität - der Anzahl der Todesfälle durch eine bestimmte Erkrankung pro Jahr - für Deutschland im Jahr 2000 17.814 Todesfälle durch Mammakarzinome (139). Weltweit liegen Daten aus dem Jahr 2002 vor, in welchem Brustkrebs die Todesursache von 411.000 Frauen darstellte (114). Obwohl dieser Tumor, sowohl in Deutschland, als auch international nach wie vor die häufigste Todesursache infolge einer malignen Erkrankung bei Frauen darstellt, ist die Letalität, das Verhältnis der Anzahl der Todesfälle zu der Zahl der Neuerkrankungen, deutlich geringer als bei anderen Malignomen und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 76% (2;114).

Durch die hohe Inzidenz und die relativ gute Prognose ist Brustkrebs heute die Krebsart mit der höchsten Prävalenz und Schätzungen zufolge leben weltweit 4,4 Millionen Frauen, bei denen in den letzten 5 Jahren Brustkrebs diagnostiziert worden ist (114). Wie hoch diese Zahl ist, zeigt der Vergleich mit nur 1,4 Millionen männlichen und weiblichen Patienten, die nach einem Karzinom der Lunge, der Krebsart mit der höchsten Inzidenz, noch am Leben sind (114).

Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich 80 – 90% der Mammakarzinome in einem operablen und 5 – 10% in einem lokal fortgeschrittenen oder – seltener – bereits in einem metastasierten Stadium (118). Bei ca. 2/3 aller Patientinnen mit der Neudiagnose Brustkrebs ist der Lymphknotenstatus negativ, trotzdem erleiden 30% dieser Patientinnen ein Rezidiv. 20 – 30% aller Rezidive manifestieren sich zunächst lokal, können folglich noch unter kurativen Gesichtspunkten behandelt werden. Die Daten des Tumorzentrums München zeigen, dass von

allen erfassten Brustkrebserkrankungen zwischen 1978 und 1998 ca. 31% bereits primär metastasiert waren oder während der ausgewerteten Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren einen Progress zeigten, dabei handelte es sich bei insgesamt ca. 25 % um Fernmetastasen (40). In diesem Krankheitsstadium ist eine Heilung der Patientin mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln nicht möglich (36;81).

1.3 Ätiologie und Pathogenese des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist eine komplexe Erkrankung und eine Vielzahl von Risikofaktoren ist an ihrer Ätiologie und Entwicklung beteiligt. Bei der Entstehung eines Mammakarzinoms ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen, die Veränderungen auf allen Regulationsebenen des Zellwachstums und der Zellproliferation einschließt (26).

1.3.1 Ätiologie

Familiäre und hormonelle Belastung sowie exogene und demographische Begebenheiten sind die übergeordneten Einflussfaktoren, die zur Entstehung eines Mammakarzinoms beitragen. Folgende Faktoren verursachen eine Erhöhung des relativen Risikos um mehr als das Vierfache: Alter über 65 Jahre, Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinom in jungem Alter, Vorliegen einer atypischen Hyperplasie, Mammakarzinom der kontralateralen Brust, Geburt in Nordamerika oder Nordeuropa, hohe Dichte des Brustdrüsengewebes in der Mammographie und genetische Prädisposition. Auch ionisierende Strahlung im Bereich der Brustdrüse, appliziert zum Beispiel im Rahmen der Therapie eines Morbus Hodgkin in jungen Jahren, erhöht das Erkrankungsrisiko erheblich (28;34;78). Dennoch konnte gezeigt werden, dass bei ca. 50 % aller Patientinnen außer Alter und weiblichem Geschlecht keine weiteren Risikofaktoren vorliegen (100).

Die wichtigsten heute bekannten Genmutationen, die mit einem erhöhten Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, assoziiert sind, sind Mutationen in den Tumorsuppressorgenen p53, BRCA-1 und BRCA-2. Veränderungen der genetischen Struktur von BRCA-1 und BRCA-2 sind die Ursache von 80 – 90 % aller erblich bedingten Brustkrebsfälle. Frauen, die Trägerinnen dieses Gendefekts sind, haben ein ca. 80%iges Risiko im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken. Diese Mutationen treten in der Allgemeinbevölkerung jedoch in weniger als 1% auf. p53 hingegen ist weniger spezifisch mit dem Mammakarzinom assoziiert, sondern eines der am häufigsten mutierten Gene bei allen Krebserkrankungen und in diesem Sinne auch an der

1 Einleitung

Entstehung von Brustkrebs beteiligt. Insgesamt ist Schätzungen zufolge bei 5 – 10 % aller Patientinnen eine genetische Prädisposition an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt (3;27;34;72;90).

Weitere wichtige, an der Entstehung des Mammakarzinoms beteiligte Faktoren, sind all jene Zustände, die mit einer erhöhten oder prolongierten Exposition des Brustdrüsenepithels gegenüber Östrogen und Progesteron einhergehen. Hierbei unterscheidet man eine erhöhte Exposition durch endogene Sexualhormone oder exogene Hormonzufuhr. Risikofaktoren, die über eine Erhöhung des endogenen Östrogens und Progesterons die Brustkrebsgenese begünstigen, sind frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität, erste Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr oder wenige Schwangerschaften. All diese Faktoren führen zu einer größeren Anzahl an Ovulationszyklen. Dementsprechend protektiv wirkt alles, was die Anzahl der Ovulationszyklen verringert, wie zum Beispiel Multiparität, späte Menarche und langandauernde Stillzeit (insgesamt mindestens 12 Monate) (8;34;43;89;142). Neben einer erhöhten endogenen Hormonexposition kann auch eine exogene Hormonzufuhr das Brustkrebsrisiko erhöhen. So wurde der Zusammenhang der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos mehrfach untersucht. 1996 veröffentlichte die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien, die zeigte, dass das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, während der Einnahme oraler Ovulationshemmer am größten ist und dann kontinuierlich abnimmt, bis es 10 Jahre nach Beendigung der Einnahme der Allgemeinbevölkerung angeglichen ist. Die Analyse zeigte außerdem, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko nur um den Faktor 1,24 erhöhte (1). Auch die Hormonersatztherapie während der Menopause erhöht das Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit von der Dauer der Östrogensubstitution und der Anwendung von Östrogen alleine oder in Kombination mit Progesteron (24;125).

Weitere Faktoren, die aber nur mit einer geringen Erhöhung des Brustkrebsrisikos einhergehen, sind sogenannte „Lifestyle“-Faktoren. Dazu zählen Übergewicht in der Postmenopause, Alkoholkonsum, hoher sozioökonomischer Status und fraglich hohe Aufnahme gesättigter Fettsäuren. Eine Obst- und Gemüse- reiche Diät und sportliche Aktivität dagegen senken das Erkrankungsrisiko (34).

1.3.2 Pathogenese

Die Pathogenese von Brustkrebs ist bis heute nicht genau verstanden. Durch multiple Störungen auf der Regulationsebene von RNA, Proteinsynthese und Proteinabbau kommt es zu Initiation

und Progression der Krebserkrankung. Diese Störungen können die Signalübermittlung bei der Gentranskription, Progression im Zellzyklus, Apoptose, Migration, dem Zellwachstum und der Zellteilung betreffen. Reguliert wird die Signalübermittlung durch Proteinkinasen, die von Proto-Onkogenen kodiert werden und durch Phosphorylierungsvorgänge. An jeder Stelle der Kaskade der Signalübermittlung können Störungen auftreten, die zur Entstehung der Brustkrebskrankung beitragen. Trotz des unzulänglichen Verständnisses vieler Schritte in der Kaskade der Signalübermittlung, kennt man inzwischen einige Mechanismen, die an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt sind. Östrogen und Progesteron wirken durch die Regulation wachstumsfaktor- und zellzyklusassoziierter Gene als Initiator und Promotor der Mammakarzinogenese. Es wird angenommen, dass der Verlust ihrer Rezeptoren mit einer Entdifferenzierung der Zellen einhergeht (26). Auch Störungen von Wachstumsrezeptoren, besonders der EGF-Rezeptoren (EGF = epidermal growth factor), tragen zur Karzinogenese bei, indem sie die Teilungsrate der Zellen erhöhen. Zur Familie der EGF-Rezeptoren gehört unter anderem der HER-2/neu-Rezeptor, dessen Beteiligung an der Entstehung von Brustkrebs nachgewiesen ist und therapeutisch genutzt wird (18). Eine bekannte Störung des Zelltods wird durch die Mutation des bcl-2-Proteins verursacht, die mit einer Apoptoseresistenz der betroffenen Zellen einhergeht (96). Dies sind nur einige Aspekte der Mammakarzinogenese. Viele andere sind Bestandteil intensiver Forschung, um ein möglichst umfassendes Bild der Pathogenese dieser Erkrankung zu erlangen und therapeutisch entsprechend reagieren zu können.

1.4 Prognosefaktoren

Zur Einschätzung der Malignität eines Tumors werden Prognosefaktoren herangezogen. Sie dienen dazu, Aussagen über den individuellen Krankheitsverlauf zu treffen und beeinflussen somit die Therapieplanung. Davon unterscheidet man prädiktive Faktoren, die auf die Beeinflussungsmöglichkeiten des Krankheitsverlaufs durch therapeutische Maßnahmen hinweisen. Einige dieser Faktoren sind lange bekannt, andere sind erst vor kurzer Zeit entdeckt worden und müssen ihre Relevanz bezüglich der Therapieentscheidungen erst noch beweisen.

Von neuen Prognosefaktoren erhofft man sich, besser als bisher den individuellen Krankheitsverlauf jeder Patientin voraussagen zu können und daraus die optimale Therapieform jeder einzelnen Patientin festzulegen. Bisher verfügbare Prognosefaktoren erlauben es nur unzureichend, diejenige Patientengruppe klar zu definieren, die von einer adjuvanten Therapie profitiert (81). Bei ca. 50 – 60 % aller Brustkrebspatientinnen ist die Krankheit zum Zeitpunkt

der Primärdiagnose lokal begrenzt und es ist keine Metastasierung in die axillären Lymphknoten feststellbar. Diese Patientinnen werden mit den uns bekannten Indikatoren einer Gruppe mit relativ guter Prognose zugeordnet, entwickeln aber zu 30 % Rezidive und versterben letztendlich an ihrer Erkrankung (22;81).

1.4.1 Klassische Prognosefaktoren

Im Folgenden werden die klassischen Prognosefaktoren, die heute als Grundlage zur Therapieplanung dienen, kurz erläutert.

1.4.1.1 Tumorgroße

Die Tumorgroße ist einer der etabliertesten Faktoren, an Hand dessen versucht wird, den weiteren Verlauf einer Brustkrebserkrankung abzuschätzen. Mit wachsender Tumorgroße steigt die Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung der axillären Lymphknoten und der Entwicklung eines Rezidivs (5;25;39;57). In einer Untersuchung von 24.740 Brustkrebspatientinnen ermittelten Carter et al., dass Tumorgroße und axillärer Lymphknotenstatus unabhängige, additive Prognoseindikatoren sind. Dies bedeutet, dass sowohl mit steigender Tumorgroße unabhängig vom Lymphknotenstatus als auch mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten unabhängig von der Tumorgroße die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt. Carter fand heraus, dass bei einem Anstieg des Tumordurchmessers von unter 2 cm auf 5 cm oder mehr die 5-Jahresüberlebensrate von 91,3% auf 62,7% sinkt. Ein ähnliches Ergebnis zeigen auch die Daten des Tumorzentrums München, welches seit 1978 bereits über 20.000 Patientinnen registriert hat. In diesem Kollektiv lag die 5-Jahresüberlebensrate bei denjenigen mit pT1-Tumoren (≤ 2 cm) bei 91,0 %, während von denjenigen mit pT3-Tumoren (> 5 cm) nach 5 Jahren noch 61,5 % lebten. Gleichzeitig existierte ein linearer Zusammenhang zwischen Tumorgroße und prozentualem Anteil der Patientinnen, bei denen Lymphknotenmetastasen vorlagen. Für Patientinnen mit einer Tumorgroße von mindestens 5 cm lag die Wahrscheinlichkeit der Beteiligung von wenigstens einem Lymphknoten bei 71,1% (19;40).

Auf der 9. Internationalen Consensus Konferenz in St. Gallen 2005 wurde festgelegt, dass eine Tumorgroße über 2 cm als alleiniges Kriterium genügt um diese Patientin der Gruppe mit mittlerem oder hohem Risiko zuzuordnen (61). Dies bestätigt die Relevanz der Tumorgroße bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs.

1.4.1.2 Axillärer Lymphknotenstatus

Neben der Tumorgröße ist der axilläre Lymphknotenstatus ein weiterer etablierter und wichtiger Prognoseparameter. In der Literatur wird der Lymphknotenbefall sogar vielfach als wichtigster einzelner Vorhersagewert für Metastasierung und Gesamtüberleben genannt (19;107;134).

Fisher et al. unterteilten ihr Kollektiv in Patientinnen ohne Lymphknotenbeteiligung, mit ein bis drei befallenen und mindestens vier befallenen Lymphknoten. Es bestanden signifikante Unterschiede bezüglich krankheitsfreiem Intervall und 5-Jahres-Überlebensraten für Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus und solchen mit ein bis drei beteiligten Lymphknoten. Die Gefahr an einem Rezidiv zu erkranken war für Patientinnen mit mindestens vier befallenen Lymphknoten in den ersten Jahren nach Primärdiagnose signifikant höher als für Patientinnen der anderen Gruppen, glich sich aber nach fünf Jahren dem Risiko bei einer geringeren Lymphknotenbeteiligung an (48).

Insgesamt gilt ein positiver Lymphknotenstatus - besonders ein Befall von mehr als vier Lymphknoten - als Parameter, der mit einer schlechten Prognose einhergeht und entsprechende therapeutische Konsequenzen fordert.

1.4.1.3 Grading

Der histologische Differenzierungsgrad der Mammakarzinomzellen wird mittels eines Gradingystems von Scarff, Bloom und Richardson in gut differenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2) und schlecht differenzierte (G3) Karzinome unterteilt (12). Ermittelt wird das Grading durch Bestimmung der Tubulusausbildung, der Kernpolymorphie und der Mitoserate.

Le Doussal und Mitarbeiter fanden bei der Untersuchung von 1262 Brustkrebspatientinnen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad und dem krankheitsfreien Überleben sowohl für Lymphknoten-positive als auch Lymphknoten-negative Patientinnen (93). Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen, allerdings hängt die Aussagekraft dieses Prognoseparameters stark von den Fähigkeiten des untersuchenden Pathologen ab (38;81).

1.4.1.4 Histologischer Tumortyp

Ein weiteres morphologisches Kriterium mit prognostischer Bedeutung ist der histologische Tumortyp. Diese Einteilung erfolgt nach histologischen Kriterien und wurde von der WHO 1981 festgelegt (140).

Bestimmte histopathologische Subtypen sind mit einer besonders guten Prognose und Langzeit-Rezidivraten unter 10% assoziiert. Hierzu zählen das tubuläre, das papilläre und das medulläre (135), sowie das muzinöse (53) Karzinom. Allerdings sind dies seltene Tumoren, die nur ca. 5% aller invasiven Karzinome der Brust ausmachen. Die dominierende Gruppe bildet mit 65-80% aller Fälle das invasiv-duktales Karzinom, welches mit einer intermediären Prognose einhergeht. Andere histologische Tumortypen, die mit einer besonders schlechten Prognose einhergehen, sind laut Gallager Karzinome mit sarkomatöser Metaplasie und inflammatorische Karzinome (53).

1.4.1.5 Gefäßinvasion

Der Einbruch von Tumorzellen in kleine, peritumorale Lymph- oder Blutgefäße – auch Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa genannt - lässt Aussagen über den weiteren Verlauf der Brustkrebserkrankung zu. Neville und Mitarbeiter zeigten in einer Studie mit 1275 Brustkrebspatientinnen mit negativem Lymphknotenstatus ein um 15% höheres Rezidivrisiko bei Vorliegen einer Tumordinvasion in Blut- oder Lymphgefäße (108).

Kato et al. untersuchten an 509 Patientinnen die prognostische Signifikanz verschiedener Prognosefaktoren bezüglich der Voraussagegenauigkeit des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens 20 Jahre nach Primärdiagnose. Als stärkster unabhängiger Prognosefaktor stellte sich in dieser Arbeit die Kombination aus Angiogenese und Blutgefäßinvasion heraus (88). Weitere Studien kamen auch zu dem Ergebnis, dass Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa Aussagen über die Prognose zulassen (70;81), so dass auf der 9. internationalen Consensus Konferenz in St. Gallen 2005 die peritumorale Gefäßinvasion – besonders die Lymphgefäßinvasion – als Merkmal zur Einordnung der Patientinnen in Risikogruppen zugelassen wurde. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus (61).

1.4.1.6 Alter

Es ist belegt, dass das Erkrankungsalter der Patientin einen Prognosefaktor des Mammakarzinoms darstellt. Um diesbezüglich Aussagen treffen zu können werden die Patientinnen in verschiedene Alterskategorien unterteilt. Junge Patientinnen, die bereits vor 35 Jahren an Brustkrebs erkranken, haben hierbei eine schlechtere Prognose als ältere Patientinnen. Die beste Prognose zeigen Patientinnen zwischen 35 und 49 Jahren, Patientinnen über 75 Jahre haben - wahrscheinlich durch die Anwendung weniger aggressiver Therapieformen - ein ebenfalls verkürztes krankheitsfreies und Gesamtüberleben (118;145). So zeigten Host und Lund an 31.594

Patientinnen des Krebsregisters Norwegen die beste Prognose bei Patientinnen zwischen 35 und 49 Jahren und die schlechteste bei Patientinnen über 75 bzw. unter 35 Jahren (74).

In ihrer Untersuchung von 1266 Patientinnen zeigten auch Bonnier und Mitarbeiter ein kürzeres krankheitsfreies und Gesamtüberleben von Patientinnen unter 35 Jahren. Außerdem fanden sich in dieser Patientengruppe häufiger undifferenzierte Tumoren (G3) mit mikroskopischer Lymphknotenbeteiligung und negativem Hormonrezeptorstatus (13). In einer ähnlichen Studie von Rapiti et al. wiesen die Tumoren der jungen Patientinnen die gleichen Merkmale auf, in der multivariaten Analyse stellte das Alter allerdings keinen unabhängigen Prognosefaktor dar (120).

Insgesamt treten bei Frauen unter 35 jedoch signifikant häufiger Lokalrezidive auf und die Prognose gilt als ungünstiger als in anderen Altersgruppen (26). Aus diesem Grund werden diese Patientinnen gemäß der 9. Konsensusempfehlungen von St. Gallen und analog zu anderen Behandlungsrichtlinien der Patientengruppe mit intermediärem oder hohem Risiko zugeordnet und sollten folglich immer eine adjuvante systemische Therapie erhalten (61).

1.4.1.7 Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dies ist weniger auf eine große prognostische Aussagekraft als vielmehr auf seinen hohen prädiktiven Wert zurückzuführen. Laut derzeitiger Richtlinien werden alle weiteren Therapieentscheidungen abhängig von dem Ansprechen auf oder der Resistenz gegen eine Hormontherapie getroffen, welche wiederum von der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf den Tumorzellen abhängen (61).

Rezidivraten in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus untersuchten Saphner et al. in ihrer Untersuchung von 3585 Patientinnen, die eine postoperative adjuvante Brustkrebstherapie im Rahmen bestimmter Studien der Eastern Cooperative Oncology Group erhalten hatten. Bezüglich des Hormonrezeptorstatus zeigte sich, dass bezogen auf den gesamten Zeitraum das Risiko ein Rezidiv zu erleiden für Östrogenrezeptor(ER)-negative Patientinnen signifikant höher war, als für ER-positive Patientinnen. Allerdings unterlagen die ER-negativen Patientinnen während der ersten 5 Jahre einem deutlich höheren Risiko, welches im Verlauf signifikant abnahm, während das Rezidivrisiko der ER-positiven Patientinnen relativ konstant blieb und in den Jahren 5-12 über dem der ER-negativen Patientinnen lag. Dieses Ergebnis korreliert gut mit dem Verständnis des Hormonrezeptorstatus als prädiktiver und weniger als prognostischer Faktor (127).

Rezeptoren für Östrogen und Progesteron können bei ca. zwei Drittel aller Mammakarzinome nachgewiesen werden (7). Neben seiner wichtigen Stellung als prädiktiver Faktor ist der Hormonrezeptorstatus aber trotz allem auch von prognostischer Bedeutung. So ist die Präsenz von Steroidrezeptoren ein Zeichen für das hormonabhängige Wachstum der entsprechenden Tumorzellen und mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Koenders und Mitarbeiter untersuchten das Überleben nach Erstrezidiv von 258 Brustkrebspatientinnen. Während die mediane Überlebenszeit nach Erstrezidiv für Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus 34 Monate betrug, überlebten Patientinnen ohne Expression von Östrogen- oder Progesteronrezeptoren im Mittel nur 14 Monate (91). Außerdem konnte gezeigt werden, dass hormonrezeptornegative Mammakarzinome eine höhere proliferative Aktivität aufweisen (126).

1.4.2 Neuere Prognosefaktoren

Neben den klassischen Markern, die seit langem dazu verwendet werden, die Prognose des Mammakarzinoms abzuschätzen, existieren inzwischen neue Faktoren, die sich insbesondere in Studien als aussagekräftig erwiesen haben, bisher jedoch nur bedingt im klinischen Alltag zur Anwendung kommen.

1.4.2.1 HER-2/neu

Ein Faktor, dem heute prognostischer, aber vor allem auch prädiktiver Wert zugesprochen wird, ist die Amplifikation des HER-2/neu-Gens, das mit einer Überexpression des HER-2/neu-Proteins einhergeht. Dieses Protein ist ein transmembranöser Rezeptor für Wachstumsfaktoren und reguliert wichtige Aspekte der Zellphysiologie, des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung. Eine Überexpression tritt bei 15 – 30 % aller Patientinnen mit Brustkrebs auf und ist mit einer ungünstigen Prognose und einem schlechteren Ansprechen auf eine Tamoxifenbehandlung und bestimmte Chemotherapieformen (besonders antrazyklinhaltige Schemata) assoziiert. Therapeutisch wird diese Genamplifikation heute genutzt, indem Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den HER-2-Rezeptor, appliziert wird (18;73;81;118;160). Trastuzumab wirkt nachweislich überlebensverlängernd und wird in der adjuvanten und palliativen Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt (116;124). Aus diesem Grund wird inzwischen eine routinemäßige Bestimmung des HER-2/neu-Rezeptors empfohlen.

1.4.2.2 Disseminierte Tumorzellen

Um den weiteren Krankheitsverlauf abzuschätzen, werden heutzutage auch vielfach Lymphknoten, Blut und Knochenmark auf Mikrometastasen untersucht. Ursprünglich galten als

Mikrometastasen kleine, verborgene Metastasen mit einem Durchmesser unter 0,2 cm. Heute beinhaltet dieser Ausdruck auch disseminierte Tumorzellen im peripheren Blut, Knochenmark oder in den Lymphknoten. Diese Zellen bleiben der Routinediagnostik verborgen und werden heute überwiegend immunzytochemisch durch Antikörper gegen Zytokeratine, welche spezifisch für epitheliale Tumoren sind, nachgewiesen. Laut der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC von 2002 sind mittels Immunhistochemie nachgewiesene isolierte Tumorzellen als pM0(i+) zu klassifizieren (147).

Die Mehrzahl der aktuellen Studien zeigte, dass disseminierte Tumorzellen im Knochenmark eine unabhängige prognostische Aussagekraft bezüglich krankheitsfreiem und Gesamtüberleben besitzen (16;82;138). In einer Analyse von 9 Studien mit insgesamt 4703 Patientinnen zeigten Braun et al. außerdem, dass Mikrometastasen im Knochenmark mit größeren Tumoren, höherem Grading, negativem Hormonrezeptorstatus und häufigerem Auftreten von Lymphknotenmetastasen assoziiert waren (17). Bisher sind die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen begrenzt, da sich die disseminierten Tumorzellen überwiegend in einem ruhenden Stadium befinden, ein Großteil der heute angewandten Chemotherapeutika aber nur auf proliferierende Zellen wirkt (112) und der Nachweis der disseminierten Zellen nach wie vor speziellen Zentren vorbehalten ist. Erste Untersuchungen am Tiermodell und einer kleinen Gruppe von Patientinnen zeigten jedoch, dass durch die Gabe von Bisphosphonaten die Zahl disseminierter Tumorzellen im Knochenmark verringert werden kann und sich im Tiermodell sogar Knochenmetastasen verhindern lassen. Außerdem sind sie Ansatzpunkt endokriner Therapien und neuer, zellzyklusunabhängiger Biologicals (15;32;119;155).

1.4.2.3 Marker der proliferativen Aktivität

Zur Abschätzung des Risikoprofils dienen unter anderem auch Zeichen der erhöhten proliferativen Aktivität eines Tumors. Hierzu zählen beispielsweise die S-Phase-Fraktion, also die Anzahl der Zellen, die sich gerade in der S-Phase befinden, die DNS-Ploidie bestimmt mittels DNS-flow-Zytometrie oder der Thymidinmarkierungs-Index. Eine erhöhte proliferative Aktivität geht mit einer schlechteren Prognose einher. Allerdings lassen sich hiermit relevante Aussagen vor allem für Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus treffen (22;81;118). In der klinischen Routine werden diese Marker nicht eingesetzt, da der geringe zusätzliche Erkenntnisgewinn durch komplizierte und teure Untersuchungsmethoden dies nicht rechtfertigt.

Die proliferative Aktivität eines Tumors lässt sich auch durch den immunhistochemischen Nachweis des Ki-67-Antigens bestimmen. Dieses Antigen findet sich nur bei proliferierenden Zellen im Nukleolus und kann mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers gefärbt und quantitativ

bestimmt werden. Studien belegen, dass Ki-67 in signifikantem Zusammenhang mit der Tumorgröße, dem Grading, der Gefäßinvasion und dem Lymphknotenstatus steht. Allerdings wird es zur Zeit nicht als Routineparameter zum Abschätzen der Prognose empfohlen (26;126;141).

1.4.2.4 Marker der Invasion und Metastasierung

Zu den ersten Schritten der Metastasierung gehören die Degradation der extrazellulären Matrix und die darauf folgende Invasion des peritumoralen Gewebes durch Tumorzellen. Eine Vielzahl von Markern, die in diesen Prozess involviert sind, ist Bestandteil der aktuellen Forschung. Die vielversprechendsten Tumormarker aus dieser Gruppe sind derzeit der urokinase-typ Plasminogenaktivator uPA und sein Inhibitor PAI1. UPA konvertiert Plasminogen zu Plasmin, welches Bestandteile der extrazellulären Matrix abbaut und dadurch deren Invasion durch Tumorzellen ermöglicht. Paradoxe Weise korrelieren sowohl erhöhte Level von uPA als auch seines Inhibitors PAI1, der von Stromazellen des Tumors gebildet wird, mit einem verkürzten krankheitsfreien und Gesamtüberleben (4;50;67). PAI1 und uPA sind einer der wenigen neu entwickelten Tumormarker die für Brustkrebspatientinnen tatsächlich von prognostischem Nutzen sind. Bisher wurde keine Studie veröffentlicht, die den Zusammenhang dieser beider Marker mit der Metastasierungsfähigkeit des Tumors widerlegen konnte (160). Look et al. zeigten in Ihrer Pool Analyse von 8377 Brustkrebspatientinnen, dass hohe Level von uPA und PAI-1 neben dem Lymphknotenstatus die stärksten Prediktoren eines kurzen rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens waren (98). Doch trotz der vielversprechenden Studienergebnisse werden diese Marker im klinischen Alltag bisher nicht für den routinemäßigen Einsatz empfohlen, da größere Mengen frischen oder gefrorenen Tumorgewebes zur Bestimmung benötigt werden und die Untersuchungsmethoden speziellen Zentren vorbehalten sind.

Ein weiterer tumoreigener Marker, der am Vorgang der Invasion und Metastasierung beteiligt ist, ist das lysosomale proteolytische Enzym Cathepsin D. Synthese und Sekretion dieses Enzyms werden östrogenabhängig gesteuert. Funktionell ist es am Proteinkatabolismus und der Gewebeerneuerung beteiligt (161). Im Gegensatz zu uPA und PAI1 zeigten nicht alle Studien einen relevanten Zusammenhang zwischen hohen Konzentrationen von Cathepsin D und verkürztem krankheitsfreiem und Gesamtüberleben (45;92;121;137). Wegen dieser Widersprüchlichkeit der Literatur und der aufwendigen Analysen, für die ebenfalls größere Mengen gefrorenen Tumorgewebes nötig sind, wird dieser Marker im klinischen Alltag zur Zeit nicht eingesetzt (81).

1.4.2.5 Marker der Angiogenese

Tumorstadium und Metastasenbildung sind in großem Maße abhängig von der tumorinduzierten Angiogenese, also der Neubildung von Blutgefäßen (51). Zur Messung der Angiogenese werden üblicherweise intratumorale Blutgefäße mittels spezifischer Antikörper (z.B. Anti-von-Willebrand-Faktor-Antigen) gefärbt und im Lichtmikroskop ausgezählt. Die daraus resultierende „microvessel density“ (MVD) ist laut einiger Publikationen ein unabhängiger Vorhersagewert für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben sowohl bei Patientinnen mit positivem als auch mit negativem Lymphknotenstatus (56), laut anderer nicht (6). Auf jeden Fall besteht eine große Variabilität der Gefäßdichte verschiedener Areale des gleichen Tumors und eine hohe Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher, was die standardmäßige Bestimmung der Kapillardichte von Tumoren im klinischen Alltag zur Zeit ausschließt (6;41;55;66).

Zur Bestimmung des Ausmaßes der Gefäßneubildung wird auch die quantitative Messung von VEGF (vascular endothelial growth factor) herangezogen. Mehrere Studien haben belegt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem VEGF-Level des untersuchten Tumorgewebes und dem rezidivfreien und Gesamtüberleben besteht (41;55). Dies bestätigt die Hypothese, dass die Evaluation der angiogenetischen Aktivität von Tumorgewebe Aussagen über die Aggressivität des Tumors zulässt, aber die meisten Daten stammen aus retrospektiven Studien mit kleinen Patientenkohorten und erlauben es bisher nicht, angiogenetische Marker als Tumormarker für den klinischen Gebrauch zu etablieren (81).

1.4.2.6 Regulatoren des Zellzyklus und Zelltod

An der Entwicklung maligner Tumoren sind nicht nur fehlerhafte Prozesse der Zellproliferation sondern auch der Apoptose, also des programmierten Zelltods, beteiligt. P53 ist ein Gen, das die Transkription vieler anderer Gene reguliert. Bei Zellschäden sorgt es dafür, den Zellzyklus in der G1-Phase anzuhalten und reguliert den Eintritt der Zelle in die Apoptose. Bei bis zu 50 % aller Brustkrebspatientinnen liegt eine Mutation von p53 vor. Durch Schwierigkeiten mittels der angewandten Untersuchungsmethoden verlässliche Ergebnisse zu erzielen und aufgrund der Heterogenität der Untersuchungsmethoden, ist es schwierig festzustellen, inwiefern p53 Aussagen über die Prognose zulässt. Einige der angewandten Methoden zur Detektion einer p53-Mutation waren komplette Sequenzierung des p53-Gens, PCR oder die DNA-Oligonukleotid Arrays. Es gibt jedoch Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass die Expression eines mutierten p53 mit verkürztem krankheitsfreiem und Gesamtüberleben einhergeht (81;96).

Auch bcl2 ist ein Protein, das an der Regulierung des programmierten Zelltods beteiligt ist. Im Allgemeinen verbindet man eine Überexpression von bcl2 mit einer Apoptoseresistenz der

Zellen. Bei Brustkrebs allerdings gehen hohe Level von bcl2 mit einer guten Prognose und einem verbesserten Ergebnis einher, was höchstwahrscheinlich daran liegt, dass es durch Östrogen reguliert wird. Die physiologische bcl-2-Expression ist nämlich zyklusabhängig mit der höchsten Konzentration während der Zyklusmitte in der Follikulärphase. Demzufolge ist bcl2 nach dem derzeitigen Erkenntnisstand kein unabhängiger Prognosemarker, aber ein guter prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine Hormontherapie (81;96;105).

Ein weiterer wichtiger Marker einer unkontrollierten Zellproliferation ist das Cyclin E, welches den Übergang des Zellzyklus von der G1-Phase in die S-Phase reguliert. Hohe Level von Cyclin E 1 und 2 gehen mit einem kürzeren rezidivfreien Intervall einher (30;133). Wang et al. zeigten in einer Metaanalyse von 12 Studien mit 2.534 Patientinnen dass hohe Level Cyclin E ein unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des Gesamtüberlebens, jedoch nicht des rezidivfreien Überlebens darstellen (157).

1.4.2.7 Erstellung eines Genexpressionsprofils

Untersuchungen der RNA von Tumorzellen ermöglichen es, Veränderungen einzelner prognostisch relevanter Gene zu erkennen. P53, bcl2 oder HER-2/neu sind Gene, an Hand derer sich die Prognose von Brustkrebspatientinnen abschätzen lässt. Eine weitere Form, sich die heutzutage verfügbaren Technologien zu Nutze zu machen, ist die Untersuchung ganzer Gen-Sets in epithelialen und stromalen Tumorzellen. Mittels der RNA-microarray-Technologie (Gen-Chips) kann so die Heterogenität der Erkrankung besser berücksichtigt werden und viele verschiedene Marker können gleichzeitig untersucht werden. Die Patientinnen können somit genauer Gruppen mit hohem oder niedrigem Risiko zugeordnet werden. In verschiedenen Studien wurden 70 Gene und mehr analysiert, die am Zellzyklus, der Invasion und Metastasierung, der Angiogenese, der Signaltransduktion oder auch der Serumantwort der Fibroblasten beteiligt sind (20;77;158). In einem Überblick über einige wichtige Studien und unterschiedliche Methoden zur Erstellung eines Genexpressionsprofils zeigte Hayes, dass damit gerade aus der Gruppe der Patientinnen mit klinisch guter Prognose diejenigen herausgefiltert werden können, die von einer Chemotherapie profitieren (71). Die Ergebnisse dieser Studien sind viel versprechend. Die DNA-microarray-Untersuchungen werden für die klinische Routine aber derzeit nicht empfohlen, da Durchführung und Reproduzierbarkeit noch zu schwierig und kostenintensiv sind und große prospektive Studien noch ausstehen (61).

1.5 Metastasierung

Dem Befall axillärer Lymphknoten und den meisten Rezidiven liegt der Mechanismus der Metastasierung - der Absiedelung von Zellen in primär nicht betroffene Körperregionen - zugrunde. Einzig Lokalrezidive können durch erneutes Wachstum von im Operationsbereich verbliebenen Tumorzellen entstehen. Gerade bei Brustkrebs geht eine lokal begrenzte Erkrankung mit einer guten Prognose einher. Im Fall einer Metastasierung verschlechtert sich die Prognose drastisch, weil nun eine systemische Erkrankung vorliegt, die nicht mehr kurativ behandelt werden kann. Um in dieses Geschehen therapeutisch eingreifen zu können, versucht man das Prinzip der Metastasierung besser zu verstehen.

Bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts galt das Mammakarzinom nach den Erkenntnissen von Halsted von 1898 als eine lokoregionäre Erkrankung, die lokal mittels radikaler Mastektomie behandelt wurde (65). Erst Fischer definierte in den 70er Jahren Brustkrebs als systemische Erkrankung und änderte damit das Verständnis der Metastasierung (47). Ebenfalls in den 70er Jahren entwickelten Fidler und Mitarbeiter eines der ersten Modelle der Metastasierung, aus dem das traditionelle Metastasenmodell hervor ging. Demnach haben die meisten primären Tumorzellen ein geringes Potenzial zur Metastasierung. Erst mit längerem Tumorwachstum entwickeln einige Zellen durch somatische Mutationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen eine metastatische Kapazität (46). Auf diesem Modell beruht auch die Annahme, axilläre Lymphknotenmetastasen spiegeln lediglich die Tumorchronologie wieder und entstünden durch Absiedelungen von länger bestehenden Karzinomen.

In vielen neueren Modellen der Metastasierung wird angenommen, dass Karzinome Tumorstammzellen enthalten – seltene Zellen mit unbestimmtem proliferativem Potential, die Formation und Wachstum der Tumore steuern (122). Außerdem geht man davon aus, dass auch die Mikroumgebung des Tumors, insbesondere die Stromafibroblasten am Prozess der Metastasierung beteiligt sind (9;10). Daraus entstand ein integratives Modell der Brustkrebsmetastasierung, in dem neben Onkogenen und Tumorsuppressorgenen noch weitere Faktoren nötig sind, um einen metastasierenden von einem lokalen Tumor zu differenzieren.

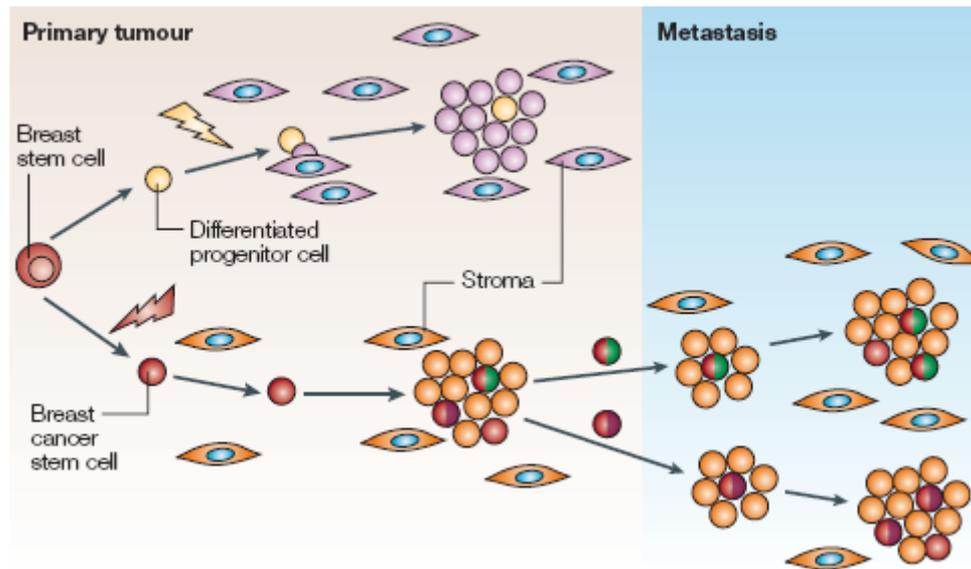


Abbildung 1: Das integrative Modell der Brustkrebsmetastasierung (nach Weigelt et al. aus „Nature reviews Cancer“ Vol 5 (8) 2005, Seite 600)

Nach diesem Modell von Weigelt et al. entstehen durch onkogene Mutationen in Stammzellen des Brustgewebes Brustkrebsstammzellen und ein Tumor mit schlechter Prognose, der prinzipiell in der Lage ist zu metastasieren. Andererseits führen onkogene Mutationen in differenzierten Progenitorzellen des Brustdrüsengewebes zu nicht-metastasierenden Tumoren mit guter Prognose. Nur die Population der Brustkrebsstammzellen in dem Tumor mit schlechter Prognose (in der Abbildung rot) hat die Fähigkeit, unter dem Einfluss der Stromafibroblasten zu metastasieren. Die Brustkrebsstammzellen können außerdem ein gewebespezifisches Profil exprimieren, wodurch die Organselektivität der Metastasen zustande kommt. Sowohl das Wachstum des Primärtumors als auch der Metastasen ist abhängig vom Einfluss von Stromafibroblasten, die den Tumor, sowie die disseminierten Brustkrebsstammzellen umgeben (33;160).

Pantel und Brakenhoff wählten einen anderen Ansatz zur Erklärung der Metastasierung. Demnach entwickeln unterschiedliche Karzinome zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Tumorgenese disseminierte Zellen. Bei Brustkrebs, dessen disseminierte Zellen sich sowohl im Geno- als auch im Phänotyp von den Zellen des Primärtumors unterscheiden, geschieht dies in einem sehr frühen Stadium der Karzinomentwicklung. Je früher die Tumorzell-disseminierung beginnt, desto mehr Zellen erlangen die Kapazität zu metastasieren. Im Folgenden sterben diese Zellen ab, bilden Lymphknotenmetastasen oder verweilen als ruhende Zellen im Organismus, besonders im Knochenmark. Zu einem späteren Zeitpunkt beginnen diese Zellen andere Organe zu besiedeln und zu proliferieren, wenn sie durch onkogene Mutationen die Fähigkeit dazu erlangt haben (111).

Die Organspezifität von Metastasen erklärt man sich noch heute mittels der „seed and soil“-Theorie, die 1889 von Paget veröffentlicht wurde, wonach sich disseminierte Tumorzellen (seed) erst dann zu Metastasen entwickeln können, wenn sie ein günstiges Medium (soil) vorfinden und die Fähigkeit besitzen sich selbst und ihre Umgebung durch Wachstumsfaktoren zu stimulieren (110).

Am häufigsten metastasieren Mammakarzinome in Knochen, Lunge und Leber (jeweils ca. 70%), gefolgt von vielen anderen Organen, wie zum Beispiel Pleura, mediastinale Lymphknoten, Perikard oder das Gehirn (26). Eine weitere Erklärung, wie es zu dieser Organspezifität bei der Metastasierung kommt, beruht auf den Mechanismen der Chemotaxis. Demnach exprimieren Mammakarzinomzellen einen chemotaktischen Rezeptor CXCR₄ auf ihrer Oberfläche, der nach Eintritt in die Blutbahn dazu führt, dass die Zellen in kleinen Gefäßen verschiedener Gewebe dann Adhäsionen bilden, wenn die Endothelzellen den CXCR₄-Liganden CXCL₁₂ exprimieren (104).

Die neuen Erkenntnisse über die Metastasierung von Brustkrebs lassen also darauf schließen, dass eine Metastasierung und somit auch der axilläre Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose kein rein chronologisches Geschehen ist, sondern als Zeichen einer bestimmten Tumorbiologie aufzufassen ist, welche das systemische Ausmaß der Erkrankung definiert.

2 Fragestellung

Axilläre Lymphknotenmetastasen sind in zahlreichen Studien als einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom identifiziert worden und stellen immer noch einen wichtigen Faktor bei der Wahl der adjuvanten Systemtherapie dar. Fraglich ist jedoch, ob die Entstehung von Lymphknotenmetastasen rein chronologisch zu sehen ist - also lediglich die Zeitspanne seit Beginn des Tumorwachstums widerspiegelt - oder ob sie Rückschlüsse auf die Tumorbiologie zulässt.

Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit daher überprüft werden:

1. Die prognostische Relevanz des primären axillären Lymphknotenstatus sowie weiterer prognostischer Parameter bezüglich der Überlebenszeit nach dem Auftreten des ersten Rezidivs
2. Die Bedeutung des primären axillären Lymphknotenstatus für die Überlebenszeit nach dem Rezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung
3. Die Bedeutung des primären axillären Lymphknotenstatus für die Überlebenszeit nach dem Rezidiv in Abhängigkeit vom rezidivfreien Intervall

Ziel dieser retrospektiven Analyse ist es, herauszufinden, ob anhand des primären axillären Lymphknotenstatus unabhängig von anderen Prognosefaktoren nach Brustkrebsrezidiv die Aggressivität der Tumorerkrankung vorhergesagt werden kann, die Metastasierung in die Lymphbahn folglich Rückschlüsse auf die Tumorbiologie zulässt. Der Zeitpunkt des Rezidivs ist nämlich - im Gegensatz zum Zeitpunkt der Primärdiagnose - ein fixer Zeitpunkt in der Chronologie des Tumors. Das Überleben nach dem Rezidiv wird lediglich von der Tumorbiologie sowie der bereits durchgeführten Therapie beeinflusst. Es wird deshalb der Einfluss des Lymphknotenstatus auf diese Zeitspanne untersucht, um zwischen Zeiteffekt und Tumorbiologie zu unterscheiden. Mit dieser zusätzlichen Information über die Tumorbiologie könnte dann die systemische Therapie beim Mammakarzinom im adjuvanten Ansatz und zum Zeitpunkt des Rezidivs entsprechend modifiziert werden.

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Arbeit wurden die Daten von 813 Brustkrebspatientinnen erfasst und ausgewertet. Diese Patientinnen waren Teil eines Kollektivs von 4768 Frauen, die in den Jahren zwischen 1963 und 2000 in der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg (1963-1987) und der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München (seit 1987) auf Grund eines Mammakarzinoms operiert worden waren.

Um in die Untersuchung aufgenommen zu werden mussten folgende Bedingungen erfüllt sein.

- Primär operative Therapie eines Mammakarzinoms
- R0-Resektion zum Zeitpunkt der Primärtherapie
- Systematische axilläre Lymphknotendissektion
- Rezidiv nach zunächst kurativer Behandlung

Ausschlusskriterien für die Studie waren im Gegensatz dazu:

- Primärer Nachweis von Fernmetastasen
- Unbekannte Tumorgroße
- Unbekannter Lymphknotenstatus

Anhand dieser Kriterien wurden 17% aller behandelten Patientinnen ausgewählt und in die Untersuchung aufgenommen.

3.1.2 Diagnostik und Therapie des Primärtumors

3.1.2.1 Diagnosestellung

Bei Verdacht auf einen Tumor der Brust oder suspektem Befund im Rahmen der Routineuntersuchungen zur Früherkennung von Brustkrebs wurden zur Abklärung weitere Untersuchungen durchgeführt.

An erster Stelle stand die klinische Untersuchung beider Brüste sowie der axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten. Bei auffälligen Befunden wurde eine Mammographie in zwei Ebenen durchgeführt, zur weiteren Differenzierung besonders auch zwischen soliden und zystischen Tumoren diente die Mamma-Sonographie. Bei begründetem Verdacht auf eine Zyste folgte in manchen Fällen die Feinnadelpunktion zur zytologischen Abklärung. Selten wurde präoperativ histologisches Material durch eine Stanzbiopsie gewonnen. Im Falle einer pathologischen Mamillensekretion konnten auch eine Sekretzytologie und eine Galaktographie erfolgen.

Die sog. Triple-Diagnostik, bestehend aus Mammographie, klinischem Befund und Zytologie, führte nur bei wenigen Patientinnen zur sicheren Diagnosestellung, in den meisten Fällen wurde zum Malignomnachweis eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung durchgeführt, von welcher auch das Ausmaß des weiteren operativen Vorgehens abhängig war. Bei Diagnosestellung eines Malignoms wurden durch Röntgen der Lunge, Ultraschall der Leber und Skelettszintigraphie, sowie Computertomographie primäre Fernmetastasen ausgeschlossen bzw. diagnostiziert.

Postoperativ wurde das entnommene Gewebe stets histopathologisch aufgearbeitet und so die Karzinomdiagnose bestätigt.

3.1.2.2 Chirurgische Behandlung des Primärtumors

Die komplette Exstirpation des Tumors mit einem tumorfreien Resektionsrand ist die Basis der operativen Therapie aller nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome. Lagen keine Indikationen für eine Mastektomie vor, wurde stets eine brusterhaltende Therapie angestrebt. Indikationen einer Mastektomie waren:

- Ungünstige Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- Multizentrische oder multifokale Karzinome
- Ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Ausgedehnte Karzinome mit Infiltration der Haut oder der Muskulatur

Auch auf Wunsch der Patientin oder bei Ablehnung einer Nachbestrahlung wurde die Mastektomie einer brusterhaltenden Therapie vorgezogen.

Ein Großteil der Patientinnen dieser Studie wurde mittels modifiziert radikaler Mastektomie operiert. Bei dieser Methode wird von einem spindelförmigen Querschnitt aus der gesamte Drüsenkörper und das Fettgewebe einschließlich der Faszie des M. pectoralis major abpräpariert und mit Anteilen der bedeckenden Haut sowie der Mamille entfernt. Die Pektoralis-Muskulatur wird belassen, sofern sie nicht makroskopisch infiltriert ist.

Das Präparat wurde während des Eingriffs mittels Schnellschnitt hinsichtlich tumorfreier Randzonen kontrolliert und an mehreren Stellen markiert, um eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen, falls der Tumor nicht vollständig entfernt worden sein sollte. Stellte sich in der anschließenden histologischen Untersuchung eine unvollständige Exzision heraus, wurde gezielt nachreseziert, in speziellen Fällen auch eine sekundäre Mastektomie vorgenommen. Die Frauen, bei denen in einer zweiten Sitzung die ganze Brust entfernt wurde, wurden wie primär mastektomierte Patientinnen behandelt.

Teil der operativen Therapie war auch die Dissektion der ipsilateralen Axilla, in der Regel wurden hierbei mindestens 10 Lymphknoten der Level I und II bis zur Vena axillaris entfernt und untersucht. Bei makroskopischem Befall der Lymphknoten von Level I oder II wurden auch die Nodi des Levels III medial des Musculus pectoralis minor reseziert.

3.1.2.3 Postoperative Therapie

Postoperativ wurden die Patientinnen mittels Strahlentherapie oder adjuvanter systemischer Therapie oder einer Kombination dieser beiden Therapieformen behandelt. Die adjuvante systemische Therapie war während des Untersuchungszeitraumes einem deutlichen Wandel zugunsten der systemischen zytostatischen und endokrinen Therapie unterworfen. Aus diesem Grunde änderten sich die Therapieschemata der Patientinnen. Die nachfolgenden Kapitel sollen einen Überblick über die Behandlungsstrategien im untersuchten Patientinnenkollektiv bieten.

Adjuvante Strahlentherapie

Bei allen brusterhaltend therapierten Patientinnen erfolgte routinemäßig postoperativ eine Nachbestrahlung. Vor 1979 erfolgte auch bei allen mastektomierten Patientinnen eine Bestrahlung der Thoraxwand, nach diesem Datum wurden Patientinnen nach Mastektomie nur noch bei folgenden Indikationen strahlentherapeutisch behandelt:

- T2-Tumore > 3 cm; T3 und T4-Tumore
- knapper Resektionsrand
- Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa

- Befall von > 3 axillären Lymphknoten
- Alter der Patientin unter 35 Jahren

Nach Abschluss der Wundheilung, in der Regel 2-3 Wochen post operationem, wurde mit der Radiatio begonnen: Über zwei tangential opponierende Felder mit Cobalt-60-Gamma-Strahlung erhielt die Brust eine Zielvolumendosis von 50 Gy, fraktioniert auf 5 mal 2 Gy wöchentlich. Im Bereich des Tumorbettes konnte zur lokalen Dosiserhöhung ein Boost von 10 Gy in Einzelfractionen von 2 Gy täglich folgen. Bei einem Befall von mehr als 4 Lymphknoten oder ausgedehntem Befall kranio-medialer axillärer Lymphknoten wurde eine Radiatio der supra-/infraklavikulären Lymphabflussgebiete empfohlen. Indikation für eine Bestrahlung parasternaler Lymphknoten war ein medialer oder zentraler Sitz des Primärtumors. Eine Radiatio der Axilla wurde bei keiner der Patientinnen dieser Studie durchgeführt.

Adjuvante Chemotherapie

Da die Patientinnen unseres Kollektives zwischen 1963 und 2000 an Brustkrebs erkrankten, erfolgte die adjuvante Chemotherapie nicht nach den heute allgemein akzeptierten Standards, die während dieser Jahrzehnte einem beträchtlichen Wandel unterlagen. Heute wird die Indikation zur adjuvant systemischen Therapie sehr viel großzügiger gestellt, da inzwischen belegt ist, dass auch Patientinnen in frühen Stadien der Tumorerkrankung von ihr profitieren. Außerdem stehen zur Behandlung des Mammakarzinoms heute deutlich mehr Wirkstoffe zur Verfügung. Trotz allem soll im folgenden ein Überblick über die am häufigsten durchgeführten Chemotherapieschemata unseres Patientenkollektivs gegeben werden:

Die adjuvante medikamentöse Therapie erfolgte risikoadaptiert, da man die Toxizität einer möglicherweise unnötigen Therapie gegen den Nutzen mit Senkung des Rezidivrisikos und der Mortalität abwägen muss. Meistens wurde in unserem Kollektiv jedoch auf eine Chemotherapie verzichtet.

Bei unserem Patientenkollektiv kamen vier verschiedene Kombinationen von Chemotherapeutika (= Schemata) zum Einsatz. Bei fortgeschrittener Erkrankung erhielten die Patientinnen eine Abfolge von zwei dieser Schemata, die im Weiteren noch genauer erläutert werden. Zunächst sollen aber die möglichen Medikamentenkombinationen vorgestellt werden:

Medikament	Dosierung (mg/m ²)	Verabreichung	Schema
CMF-Schema			
Cyclophosphamid	600	i.v.	Tag 1 und 8
Methotrexat	40	i.v.	Tag 1 und 8
5-Fluorouracil	600	i.v.	Tag 1 und 8
EC-Schema			
Epirubicin	90	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	600	i.v.	Tag 1
ED-Schema			
Epirubicin	90	i.v.	Tag 1
Docetaxel	75	i.v.	Tag 1
NC-Schema			
Novantron	12	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	600	i.v.	Tag 1

Je nach Risikofaktoren der Patientin konnte das Therapieschema individuell variieren, in der Regel erhielten unsere Patientinnen in der Prämenopause, abhängig von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, eine der folgenden Therapien:

Bei Nachweis von ein bis drei Lymphknotenmetastasen erhielten die Patientinnen 6 Zyklen à vier Wochen Chemotherapie nach dem klassischen Mailänder CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) innerhalb eines halben Jahres. Die Medikamentengabe erfolgte jeweils an Tag 1 und 8, an Tag 15 und 22 erhielten die Patientinnen keine Chemotherapeutika, an Tag 29 (alle 4 Wochen) startete der nächste Zyklus.

Bei mehr als drei metastatisch befallenen Lymphknoten kam eine Abfolge von zwei der oben genannten Schemata zum Einsatz. Teil dieser Therapie waren immer zunächst vier Zyklen nach dem EC-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid), die wie folgt kombiniert werden konnten:

3 Patientinnen und Methoden

Schema	Anzahl der Zyklen	Dauer der Zyklen
EC-Schema gefolgt von CMF-Schema		
EC-Schema	4	3 Wochen
CMF-Schema	3	4 Wochen
EC-Schema gefolgt von ED-Schema		
EC-Schema	4	3 Wochen
ED-Schema	6	3 Wochen
EC-Schema gefolgt von NC-Schema		
EC-Schema	4	3 Wochen
NC-Schema	6	3 Wochen

Die beschriebenen Therapieschemata galten für Patientinnen in der Prämenopause. Bei postmenopausalen Frauen wurde bei positivem Hormonrezeptorstatus eine Hormontherapie, bei negativem Hormonrezeptorstatus eine der oben erwähnten Chemotherapien durchgeführt. Keine unserer Patientinnen erhielt sowohl eine Hormon- als auch eine Chemotherapie. Einige Patientinnen erhielten trotz positivem Lymphknotenstatus keine adjuvante systemische Therapie. In den letzten Jahren wurden einige neue Medikamente in der Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. So wurden immer häufiger auch Therapien mit aktuellen Zytostatika wie Taxanen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika durchgeführt.

Hormontherapie

Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen und positivem Hormonrezeptorstatus wurden hormonell behandelt. Bei postmenopausalen Patientinnen erfolgte die Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen, in einer Tagesdosis von 20 mg p.o., über einen Zeitraum von 5 Jahren. Auch in der Prämenopause ist Tamoxifen das Mittel der Wahl, eventuell in Kombination mit GnRH-Analoga, z.B. Goserelin 3,6 mg s.c. alle 4 Wochen. Keine der Patientinnen dieses Kollektivs wurde bei negativem Nodalstatus mittels Hormontherapie behandelt.

Da die routinemäßige Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und die daraus resultierende Therapie zu Beginn des Untersuchungszeitraums dieser Arbeit noch nicht üblich waren, fehlen bei einigen Patientinnen dieser Studie Angaben über den Hormonrezeptorstatus und es wurden die heute gültigen Richtlinien der Hormontherapie nicht bei allen Patientinnen angewandt.

3.1.2.4 Nachsorge

Die an Brustkrebs erkrankten Frauen wurden nach der Erstbehandlung in die Obhut ihres Frauen- oder Hausarztes entlassen und gleichzeitig ersucht, zur Tumornachsorge in die Klinik zu

kommen. Diese Nachkontrolle fand postoperativ nach 6 Wochen, 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 Nachsorgesprechstunde lagen die Zwischenanamnese und die klinische Untersuchung sowohl der operierten als auch der kontralateralen Brust, sowie der Lymphabflussgebiete beider Mammae. Außerdem wurde die ersten 3 Jahre halbjährlich, danach in jährlichem Abstand eine Mammographie der operierten Restbrust bzw. jährlich der kontralateralen Brust angefertigt. Alle 6 Monate kam eine gynäkologische Untersuchung und alle 12 Monate eine Sonographie des OP-Gebietes (Mamma + Axilla) und der kontralateralen Mamma hinzu.

Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Fernmetastasierung wurden entsprechende Zusatzuntersuchungen durchgeführt.

Erschienen Patientinnen nicht mehr in der Nachsorgesprechstunde, so wurden deren Fach- bzw. Hausärzte angeschrieben und mittels eines Fragebogens um eine Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten.

3.1.3 Das Rezidiv

Alle Frauen dieses Patientenkollektives erlitten im Laufe ihrer Brustkrebs Erkrankung ein Rezidiv. Diesem Prozess liegt ein erneutes Tumorwachstum ausgehend von Zellen des Primärtumors zugrunde. In Einzelfällen ist von Lokalrezidiven differentialdiagnostisch das Wachstum eines zweiten Primärtumors zu unterscheiden, solche Patientinnen wurden jedoch nicht in unser Kollektiv eingeschlossen. Therapie und Prognose hängen vor allem von der Lokalisation des Rezidivs ab und werden im folgenden erläutert:

3.1.3.1 Einteilung der Rezidive

Lokalrezidiv

Ein Lokalrezidiv wurde definiert als wiederauftretendes Tumorwachstum im Operationsbereich, nach medial vom Sternum und nach lateral von der vorderen Axillarlinie begrenzt, außerdem unterhalb der Fossa clavicularis inferior und oberhalb der siebten Rippe. Daneben galt ein erneutes Tumorwachstum im Bereich der Pectoralmuskeln oder der Faszien des Musculus serratus lateralis und Musculus obliquus externus ebenfalls als Lokalrezidiv. Innerhalb dieser Grenzen oder im Bereich der Operationsnarbe entwickelten sich die Lokalrezidive derjenigen Patientinnen unseres Kollektivs, die primär mittels Mastektomie behandelt worden waren,

während die Lokalrezidive der Patientinnen nach BET meist im verbliebenen Brustdrüsengewebe des gleichen oder eines anderen Quadranten lokalisiert waren.

Regionäres Rezidiv

Als regionäres Rezidiv wurde ein erneuter Befall homolateraler Lymphknoten der Axilla, infraklavikulär oder entlang der A. mammaria interna bezeichnet (59). Eine Sonderform des regionären Rezidivs stellten Thoraxwandrezidive dar, die als Wiederauftreten des Mammakarzinoms im Bereich der Haut oder der Weichteile der Brustwand des ehemaligen Operationsgebiets definiert wurden (26).

Generalisiertes Rezidiv

Als Fernmetastasierung oder generalisiertes Rezidiv wurde das Auftreten von Tumorabsiedelungen außerhalb der oben definierten Grenzen bezeichnet. Oft fanden sich die ersten generalisierten Metastasen unserer Patientinnen im Skelettsystem, besonders in der Wirbelsäule oder dem Becken, am häufigsten aber lag ein Mehrfachbefall vor. Weitere häufige Lokalisationen generalisierter Metastasen unserer Patientinnen waren das Lungenparenchym und die Pleura, in Form eines malignen Pleuraergusses, die Leber, und das ZNS. Fanden sich die Fernmetastasen in anderen Organen, wurde dies nicht weiter spezifiziert. Zur Vereinfachung unterschieden wir bei den Patientinnen mit Fernmetastasen im Weiteren nur solche mit ausschließlich skelettalem Befall von jenen mit viszeralen Fernmetastasen.

3.1.3.2 Diagnosesicherung des Rezidivs

Bei klinischem Verdacht auf ein lokales oder regionäres Rezidiv wurde zur Abklärung der Lokalisation und Ausdehnung eine beidseitige Mammographie bzw. Sonographie durchgeführt. Die Diagnose wurde dann histologisch gestellt.

Um einen anamnestischen oder klinischen Verdacht einer Fernmetastasierung zu bestätigen oder zu widerlegen, wurden bildgebende Verfahren durchgeführt. Zum Nachweis von Knochenmetastasen dienten die Skelettszintigraphie und Röntgenzielaufnahmen der Speicherherde, Lungenmetastasen diagnostizierte man mit Röntgenaufnahmen des Thorax oder CT, Lebermetastasen mit Ultraschall. Unterstützend wurden hier gelegentlich Computertomographie, Magnetresonanztomographie und klinisch-chemische Untersuchungen (z.B. Tumormarker) durchgeführt. Hirnmetastasen wurden mittels einer Computertomographie verifiziert.

3.1.3.3 Therapie des rezidivierten Mammakarzinoms

Therapie des lokoregionären Rezidivs

Da die Zielsetzung der Behandlung lokoregionärer Rezidive primär kurativ und nur in ca. 1/3 der Fälle palliativ ist, wurde bei operablen Fällen die komplette Exzision des Rezidivtumors angestrebt, die meist durch eine Mastektomie erreicht wurde. Nur nach vorausgegangener brusterhaltender Therapie (BET) und unifokalem Tumor kleiner als 2 cm zum Zeitpunkt des Rezidivs wurde eine Lumpektomie als ausreichend betrachtet. Bei Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv nach primärer Mastektomie blieb es bei der Exstirpation des Tumorknotens.

Eine sekundäre Bestrahlung erhielten Patientinnen, bei denen postoperativ keine adjuvante Therapie erfolgt war. Bei Inoperabilität des lokoregionären Rezidivs war die Radiatio das Therapieverfahren der Wahl. Da das Risiko einer nachfolgenden systemischen Progression des Mammakarzinoms nach lokoregionärem Rezidiv groß ist, konnte neben einer lokalen Therapie auch eine systemische Therapie erfolgen. Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv, deren Tumor primär als high-risk Karzinom (mehr als 10 befallene Lymphknoten, pT3 – T4, Alter < 35 J.) eingestuft worden war oder deren rezidivfreies Intervall sehr kurz war, erhielten eine wiederholte Chemotherapie, während Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus durch Hormongabe therapiert werden konnten.

Therapie der Fernmetastasierung

In diesem Krankheitsstadium stand die Palliativtherapie im Vordergrund, da eine Langzeitheilung mit den heute verfügbaren Behandlungsmethoden nur in Ausnahmefällen möglich ist. Demzufolge waren die Therapieziele Symptomfreiheit, besonders Schmerzfreiheit, und Erhaltung der Lebensqualität. Dies verlangte eine Einbeziehung der Patientin in die Therapieentscheidungen.

Zum Zeitpunkt der Fernmetastasierung kam bei den meisten Patientinnen eine systemische Therapie zum Einsatz. Bei positivem Hormonrezeptorstatus wurde die endokrine Behandlung der toxischeren Chemotherapie vorgezogen. Die Hormontherapie in der Postmenopause bestand für unser Patientenkollektiv gewöhnlich aus Östrogenantagonisten. Alternativ wurden auch Aromatasehemmer oder Gestagene appliziert. Bei prämenopausalen Patientinnen hingegen wurde eine Kombination aus Ausschaltung der Ovarialfunktion und Tamoxifen angewandt.

3 Patientinnen und Methoden

Wurde eine Chemotherapie appliziert, erhielten die Patientinnen dieser Untersuchung in den meisten Fällen eine Polychemotherapie bestehend aus einer Kombination von Epirubicin (60 mg/m²) und Cyclophosphamid (600 mg/m²) oder Docetaxel (75 mg/m²) und Epirubicin (60 mg/m²).

Eine Strahlentherapie wurde bei systemischer Erkrankung zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt und war zur Schmerzkontrolle, der Mobilitätsverbesserung und der Minderung der Frakturgefahr besonders effektiv. Bei pathologischen Frakturen oder spinaler Kompression durch Metastasen im Bereich der Wirbelsäule erfolgte in einigen Fällen auf Grund individueller Entscheidungen auch eine operative Therapie von Skelettmetastasen. Bei Patientinnen, die erst zu einem späteren Zeitpunkt für die Studie rekrutiert wurden, kamen außerdem Bisphosphonate zum Einsatz, die die derzeitige Standardtherapie von Knochenmetastasen darstellen und besonders gut gegen Osteolysen, Hyperkalzämie und die Tumorthherapie-induzierte Osteoporose wirken.

Viszerale Fernmetastasen wurden nur in Einzelfällen lokal behandelt. Lokalisierte, solitäre Herde in Leber oder Lunge konnten chirurgisch exzidiert werden. Dies war aber nur sinnvoll, wenn weitere Metastasen ausgeschlossen wurden und im Anschluss eine systemische Therapie erfolgte.

3.1.3.4 Verlauf der Metastasierung

Nach den WHO und UICC- Kriterien wird die Beurteilung des Metastasierungsverlaufes nach folgender Einteilung getroffen (156):

CR: Complete Remission = Vollständige Remission

Durch klinische, technische oder invasive Untersuchungsmethoden und aufgrund von Labordaten darf innerhalb von mindestens 4 Wochen kein Tumorparameter nachweisbar sein.

PR: Partial Remission = Partielle Remission

Abnahme der Tumormasse um mindestens 50% und kein Auftreten neuer Tumorparameter für mindestens 4 Wochen.

NC: No Change = Keine Veränderung

Stillstand des Tumorwachstums, d.h. Reduktion der Tumormasse um weniger als 50% oder Zunahme um weniger als 25%.

PD: Progressive Disease = Progression

Zunahme der Tumormasse um mehr als 25% und/oder neue Tumormanifestationen.

3.1.4 Pathomorphologie

3.1.4.1 Histologie

Sowohl in der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg (1960-87) als auch der I. Frauenklinik der Universität München (1982-2000) wurden die Operationspräparate im klinikeigenen Labor histopathologisch aufgearbeitet und beurteilt. Die pathomorphologische Klassifikation der Tumoren wurde nach der WHO-Definition vorgenommen (140):

Tabelle 1: Histologische Klassifikation von epithelialen Mammakarzinomen nach der WHO (1981)

<ol style="list-style-type: none">1. Nichtinvasive Veränderungen<ol style="list-style-type: none">a. intraduktales Carcinoma in situ (CDIS)b. lobuläres Carcinoma in situ (CLIS)2. Invasive Veränderungen<ol style="list-style-type: none">a. Invasiv duktales Karzinom (ohne spezielle Differenzierung)b. Invasiv duktales Karzinom mit vornehmlich intraduktaler Komponentec. Invasiv lobuläres Karzinomd. Muzinöses Karzinome. Medulläres Karzinomf. Papilläres Karzinomg. Tubuläres Karzinomh. Adenoid-zystisches Karzinomi. Sekretorisches Karzinomj. Apokrines Karzinomk. Karzinom mit Metaplasie<ol style="list-style-type: none">i. Squamöser Typii. Spindelzell-Typiii. Kartilaginöser und ossärer Typiv. Mischtypl. andere3. Morbus Paget („Paget’s disease of the nipple“)

3 Patientinnen und Methoden

3.1.4.2 Tumorgröße

Die anatomische Größe der malignen Geschwulst wurde anhand des makroskopischen Befundberichtes und der histopathologischen Schnitte des Operationspräparates bestimmt.

3.1.4.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung, das sog. Staging, zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, erfolgte nach dem pTNM-System (pathologische Klassifikation), das von der "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) erarbeitet worden ist (80;136):

pT Primärtumor

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT 1	Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
pT 1mic	Tumor bis 0,1 cm
pT 1a	Tumor bis 0,5 cm
pT 1b	Tumor 0,5 - 1cm
pT 1c	Tumor 1 - 2 cm
pT 2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT 4a	mit Ausdehnung auf Brustwand
pT 4b	mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT 4d	inflammatorisches Karzinom

pN Regionäre Lymphknoten

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

pM Fernmetastasierung

pMX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

3.1.4.4 Grading

Für die prognostische Beurteilung des Mammakarzinoms war die Abschätzung des pathomorphologischen Malignitätsgrad des Tumors von Bedeutung. Dieser histologische Differenzierungsgrad wird durch Beurteilung der Kerne der Tumorzellen nach Scarff-Bloom-Richardson (12;93), modifiziert durch Elston und Ellis (38), in drei Kategorien eingeteilt:

Tabelle 2: Histologische Kriterien für das Grading des Mammakarzinom

Merkmale	Kriterien	Scorewert	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10 - 75 %	2	
	< 10 %	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate	0-1/HPF (0-10/10 HPF)	1	
	1-2/HPF (0-10/10 HPF)	2	
	>2/HPF (0-10/10 HPF)	3	
Summenscore	Malignitätsgrad	G - Gruppe	Definition
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert

HPF = „high power field“ (= 400fache Vergrößerung im Mikroskop)

Konnte der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden, wurde der Tumor mit Gx bezeichnet und keiner der oben genannten Gruppen zugeordnet.

3.1.4.5 Hormonrezeptorstatus

Aus dem entnommenen, mit Formalin fixierten Tumorgewebe wurden die Östrogen- und Progesteronrezeptoren zunächst biochemisch, seit 1989 immunhistochemisch bestimmt. Die Auswertung der immunhistochemischen Resultate erfolgte semiquantitativ, als hormonrezeptorpositiv galten Karzinome bei denen mehr als 10% der Tumorzellkerne für ER und/oder PgR positiv reagierten (94). Bei diesen Tumoren geht man von einem Ansprechen auf eine endokrine Therapie aus.

3.2 Statistische Auswertung

3.2.1 Erhebungsbögen zur Datenerfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden möglichst vollständige Daten der Mammakarzinompatientinnen erhoben und in einer kontinuierlich gepflegten Datenbank erfasst. Sämtliche Aufzeichnungen der ambulanten präoperativen Untersuchungen, die Krankengeschichte des stationären Aufenthalts (unter anderem mit Operationsberichten, Histologiebefunden und Ergebnissen des Metastasenscreenings) und die Berichte der ambulanten und stationären Nachbehandlung wurden zu diesem Zweck ausgewertet. Dies erfolgte unter Rücksichtnahme auf die Dokumentation sowohl der Strahlenabteilung als auch der nachfolgenden Tumorsprechstunde der Klinik.

Waren Unterlagen unvollständig, so wurden die behandelnden Frauen- bzw. Hausärzte und andere Krankenanstalten angeschrieben und mittels eines Fragebogens um eine Verlaufsbeschreibung der Krankheit gebeten. Der Fragebogen zum Krankheitsverlauf findet sich im Anhang unter 9.1.

Im folgenden ein Überblick über die Patientenerhebungsbögen, welche zusätzlich im Anhang unter 9.2 abgebildet sind:

Bogen 1 enthält die Daten zur Person, Datum der Primärdiagnose und Seitenlokalisierung des Tumors sowie Angaben zum aktuellen Rezidivstatus, zur Todesursache bzw. Gründe für das Ausscheiden aus der Studie.

In **Bogen 2 und 3** sind alle Diagnosen der perioperativen Maßnahmen erfasst. Dazu gehören die gynäkologische Anamnese der Patientin, die Operationsmodalitäten, die Malignomcharakteristika wie Tumorgroße, pathomorphologischer Befund, Gefäßeinbruch und histopathologisches Grading, detaillierte Angaben bezüglich des Lymphknotenstatus und Tumorstadiums und die Bestimmung der Expression verschiedener Rezeptoren auf den Tumorzellen, insbesondere auch der Hormonrezeptorgehalt.

Bogen 4 enthält Angaben zur systemischen adjuvanten Therapie und zu postoperativen Komplikationen. Weiterhin beinhaltet er Details über aufgetretene Rezidive, sowie den Zeitpunkt ihres Auftretens, ihre Lokalisation und Behandlung. Auch die Remission bzw. Progression der Erkrankung nach Rezidivtherapie wird registriert.

In **Bogen 5** schließlich befindet sich die Adresse des jeweils betreuenden Hausarztes.

3.2.2 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden kodiert in eine Datenbank (D-Base) eingegeben. Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und Fehlerkorrektur statt. Dazu wurden die Daten durch Überprüfen der Originalunterlagen und Vergleich mit dem Bayerischen Krebsregister verifiziert.

Die Daten wurden im Hinblick auf die Überlebensdauer nach dem Rezidiv ausgewertet. Diese wurde definiert als Zeitintervall zwischen Startereignis – in unserer Studie: Auftreten eines Rezidivs - und Zielereignis – in unserer Untersuchung: Tod der Patientin infolge ihres Karzinoms oder Tag der letzten Tumornachsorge. Kaplan-Meier Analysen wurden zur univariaten Schätzung des Überlebens erstellt (87). Die Patientinnen wurden bezüglich der Ausprägung verschiedener Charakteristika des Tumors und der Tumorerkrankung (unter anderem Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus und Rezidivlokalisierung) in Teilkollektive aufgeteilt. Die durch diese Teilkollektive erhaltenen Kurven wurden mithilfe des log-rank Tests verglichen und auf Signifikanz überprüft.

Die verwendeten Überlebenskurven basieren auf der Methode nach Kaplan-Meier, mit der Überlebenszeitschätzungen vorgenommen werden können. Auf der Abszisse ist die Beobachtungszeit in Monaten aufgetragen, der Operationszeitpunkt liegt bei $x=0$. Die Ordinate entspricht der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen, sie beträgt zum Zeitpunkt der Operation 100% (bzw. 1,0). Im Laufe der Beobachtungszeit wird der Tod an den Folgen des Brustkrebses bzw. das Überleben unseres Patientengutes graphisch dargestellt. Als Ereignis gilt hier ausschließlich der Karzinom-assoziierte Todesfall. Dieses Ereignis ist vor Abschluss der Studie nicht bei allen Patientinnen eingetreten, was in der Kurve als zensierte Werte dargestellt wird. Das Konfidenzintervall beschreibt den Bereich, der den theoretischen Wert für das Eintreten des Ereignisses mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% beinhaltet (95% CI). Da der Nachbeobachtungszeitraum nach oben hin offen ist, wird grundsätzlich der Median zur Darstellung der mittleren rezidivfreien Zeit bzw. der mittleren Überlebenszeit verwendet.

Um die Unabhängigkeit und Wertigkeit einzelner Parameter bezüglich des Überlebens zu vergleichen, wurde die multivariate Analyse benutzt. Zur multivariaten Überlebensschätzung wurde die Regressionsanalyse nach Cox angewandt (29). Um die Variablen der einzelnen Kategorien zu vergleichen, verwendeten wir abhängig davon, was der Anzahl der Fälle angemessen war, den χ^2 -Test oder den exakten Fisher-Test. Der zweiseitige T-Test wurde

3 Patientinnen und Methoden

eingesetzt, um Mittelwerte kontinuierlicher Größen zu vergleichen. Als signifikant galt ein Wert von $p < 0,05$.

Ausgewertet wurde mit dem "Statistikprogramm für die Sozialwissenschaften Version 11,0" (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs

Bei dem Patientenkollektiv wurden Charakteristika der Patientinnen, der Tumoren und der Therapie erhoben, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

Im Follow-up (Zeit zwischen Operationsdatum/Datum der letzten Nachsorge/Ausscheiden aus der Nachsorge/Tod) dieses Patientengutes betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 59,6 Monate (5,0 Jahre). Die kürzeste Nachbeobachtungszeit lag bei 4,57 Monaten und das längste Follow-up betrug 298,2 Monate (24,9 Jahre).

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit kam es in unserem Kollektiv zu 585 Todesfällen, wobei 555 Frauen karzinomassoziiert verstarben.

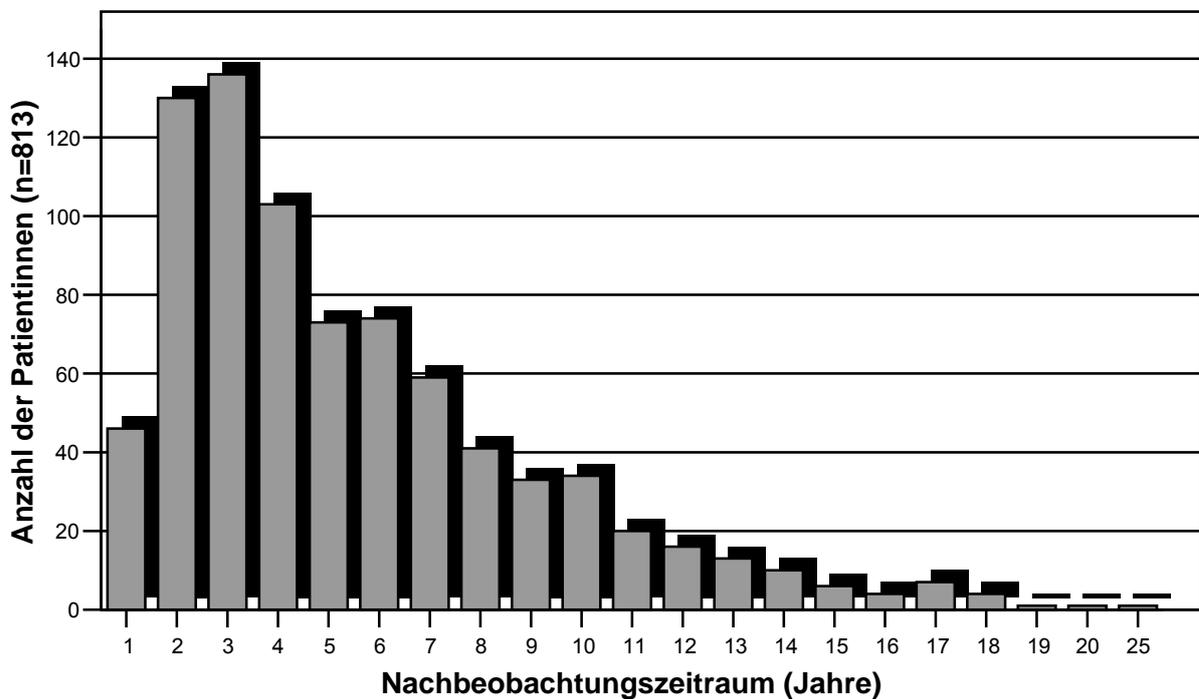


Abbildung 2: Nachbeobachtungszeitraum unseres Patientengutes in Jahren

4.1.1 Altersverteilung der Patientinnen

Das Alter der operierten Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Die Altersverteilung der Patientinnen mit Mammakarzinom weist eine Zweigipfligkeit auf. Die am häufigsten betroffene Altersgruppe war die der 56 – 60jährigen Patientinnen mit einer absoluten Häufigkeit von 123 Erkrankungen. Der zweite Erkrankungsgipfel trat in der Gruppe der 41 bis 45jährigen mit einer absoluten Häufigkeit von 108 Fällen auf. Der Median des Alters betrug 55 Jahre. Dabei war die jüngste Patientin 26 Jahre alt, bei der Ältesten wurde die Diagnose eines Mammakarzinom im Alter von 85 Jahren gestellt.

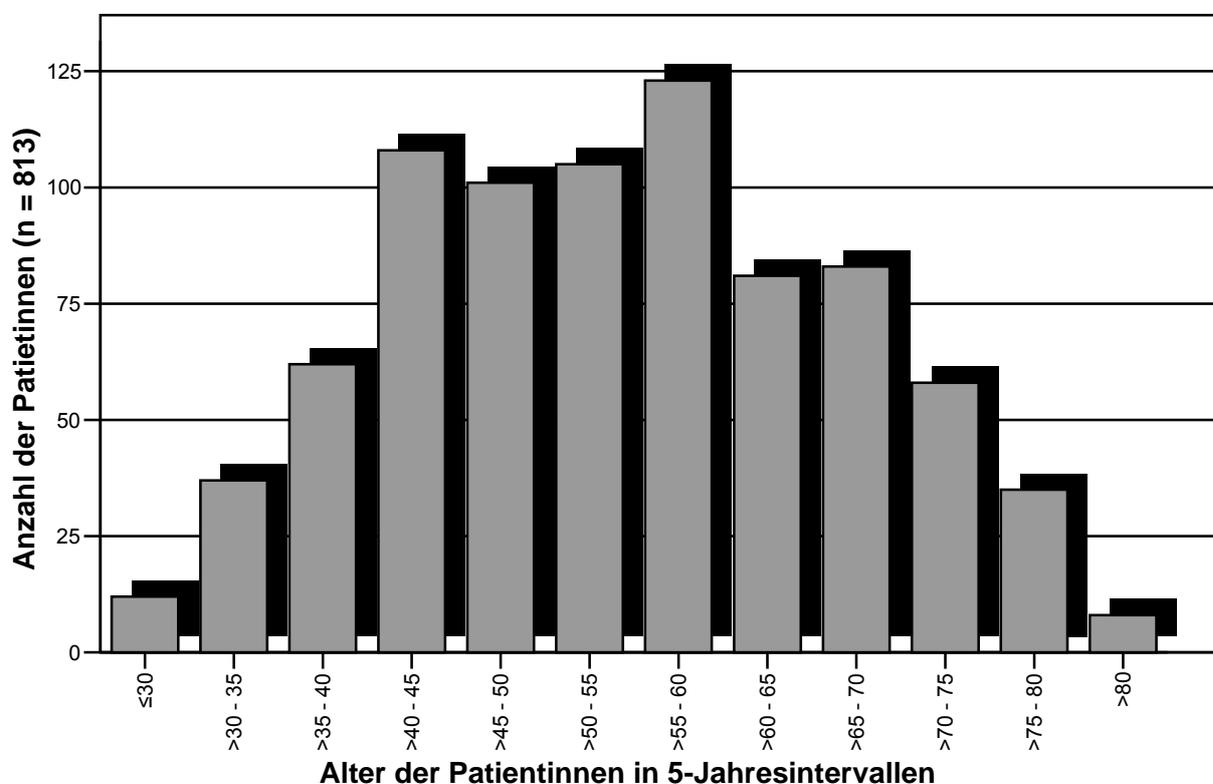


Abbildung 3: Altersverteilung der Patientinnen (n=813)

4.1.2 Menopausenstatus

Es wurden prämenopausale, perimenopausale und postmenopausale Patientinnen anhand der klinischen Angaben bei Primärdiagnose unterschieden. Bezüglich der Gruppen Menopausenstatus und Alter bestehen in der statistischen Auswertung Kolinearitäten. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 297 Patientinnen (36,6%) in der Prämenopause und 45 Frauen (5,5%) in der Perimenopause. Die größte Fraktion (57,9 %) wurde durch postmenopausale Patientinnen gebildet, nämlich 471.

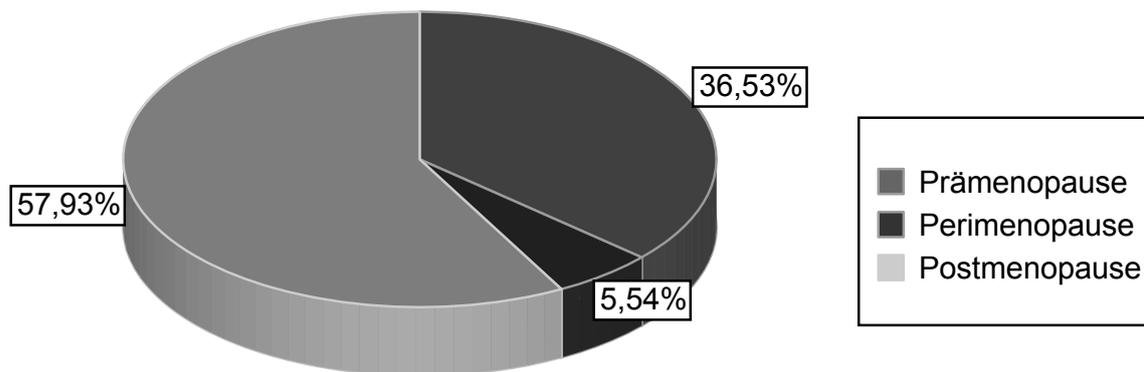


Abbildung 4: Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

4.1.3 Hormonrezeptorstatus

Untersucht wurde das Vorliegen von Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Angaben über den Hormonrezeptorstatus lagen bei 571 Patientinnen vor, in 242 Fällen waren sie nicht verfügbar.

Tabelle 3: Hormonrezeptorstatus der an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen

Östrogenrezeptoren	Anzahl d. PatientInnen	Relative Häufigkeit (%)
positiv	285	35,0
negativ	286	35,2
fehlende Angaben	242	29,8
gesamt	813	100
Progesteronrezeptoren	Anzahl d. PatientInnen	Relative Häufigkeit (%)
positiv	247	30,4
negativ	323	39,7
fehlende Angaben	243	29,9
gesamt	813	100

Insgesamt lag bei 344 der 571 untersuchten Patientinnen ein positiver Hormonrezeptorstatus vor (60,2 %). Dies bedeutet, dass 188 Patientinnen (32,9 %) gleichzeitig über einen positiven Östrogen- und Progesteronrezeptor verfügen, während bei 227 Patientinnen keiner der beiden Rezeptoren positiv war.

4.1.4 Tumorstadium des Primärtumors

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

Tabelle 4: Verteilung des Tumorstadiums

Tumorstadium	Anzahl der Patientinnen	Rel. Häufigkeit (%)
pT is	2	0,2
pT 1 (gesamt)	309	38,0
pT 1a	16	2,0
pT 1b	49	6,0
pT 1c	244	30,0
pT 2	381	46,9
pT 3	57	7,0
pT 4	64	7,9
gesamt	813	100

Von allen Patientinnen wurde die Größe des Primärtumors erhoben. Nur bei 0,2% der Patientinnen war kein Überschreiten der Basalmembran erkennbar, handelte es sich also um In-situ-Karzinome (pT is). Bei Erstdiagnose waren sie alle frei von Fernmetastasen (M0). Die Tumorgröße zum Zeitpunkt der primären Operation entsprach bei der Mehrzahl der Patientinnen dem Stadium pT2 (2cm – 5cm). Insgesamt war bei 61,8 % der Patientinnen das Karzinom größer als 2 cm (pT2 – pT4).

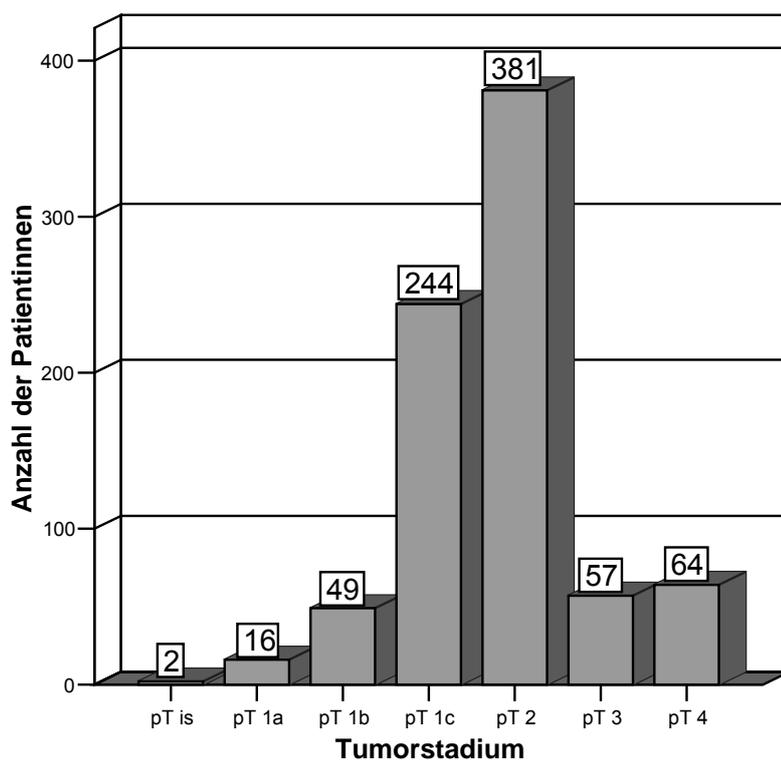


Abbildung 5: Tumorstadien bei Primärdiagnose (n=813)

4.1.5 Differenzierungsgrad des Primärtumors

Die Karzinome wurden nach der Methode von Bloom und Richardson bezüglich ihres histologischen Differenzierungsgrades (Grading) beurteilt und folgendermaßen eingeteilt.

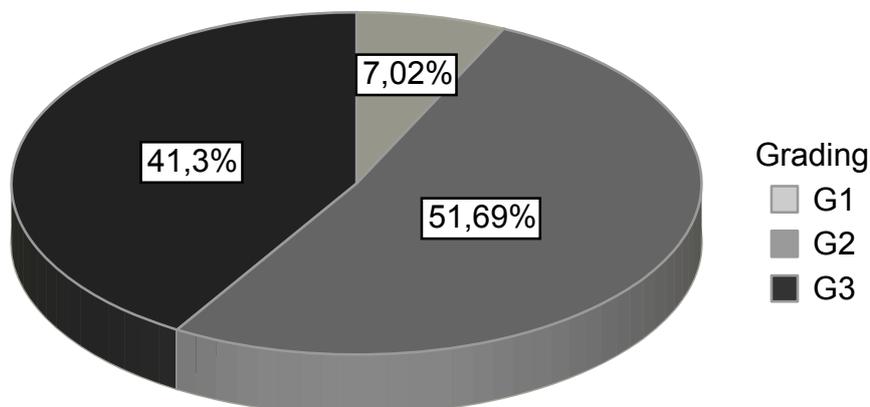


Abbildung 6: Histologisches Grading (n=741)

4 Ergebnisse

Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes fanden sich bei 741 Patientinnen. Am häufigsten ($n = 383$) wurden die Tumoren durch den Pathologen als mäßig differenziert eingestuft (G2). Gefolgt von 306 schlecht differenzierten (G3) und 52 gut differenzierten (G1) Karzinomen.

Tabelle 5: Histologisches Grading

Grading	Anzahl der PatientInnen	Rel. Häufigkeit (%)
G1	52	7,0
G2	383	51,7
G3	306	41,3
Gx	72	
<i>gesamt</i>	<i>813</i>	<i>100</i>

4.1.6 Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa

Nicht bei allen Patientinnen lagen Daten über die Ausbreitung des Tumors in Lymphbahnen und Blutgefäßen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose vor. In 95 Fällen konnte keine Aussage über die Präsenz einer Lymphangiosis carcinomatosa getroffen werden und bei 101 Patientinnen waren keine Angaben zur Hämangiosis carcinomatosa vorhanden.

Tabelle 6: Vorliegen von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa

Lymphangiosis carcinomatosa	Anzahl d. PatientInnen	Relative Häufigkeit (%)
vorhanden	418	51,4
nicht vorhanden	300	36,9
keine Angaben	95	11,7
<i>gesamt</i>	<i>813</i>	<i>100</i>
Hämangiosis carcinomatosa	Anzahl d. PatientInnen	Relative Häufigkeit (%)
vorhanden	162	19,9
nicht vorhanden	550	67,7
keine Angaben	101	12,4
<i>gesamt</i>	<i>813</i>	<i>100</i>

Wie die Tabelle zeigt, wurde bei 51,4 % der Patientinnen eine Invasion der Lymphgefäße und bei 29,9 % ein Befall der Blutgefäße festgestellt.

4.1.7 Lymphknotenstatus

Bei allen 813 Patientinnen ist der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bekannt. Bei den Patientinnen unseres Kollektivs wurden durchschnittlich 13 (minimal 4, maximal 52) axilläre Lymphknoten entfernt. Bei 357 Frauen (43,9%) entnahm man 1 bis 10 Lymphknoten, mehr als 10 Knoten bei 456 (56,1%).

In folgender Tabelle lässt sich das Ergebnis der pathomorphologischen Untersuchung ablesen:

Tabelle 7: Lymphknotenstatus

Lymphknotenstatus	Anzahl der Patientinnen	Rel. Häufigkeit
pN 0	273	33,6
pN 1a	28	3,4
pN 1b	1	0,1
pN 1b i	94	11,6
pN 1b ii	66	8,1
pN 1b iii	233	28,7
pN 1b iv	27	3,3
pN 2	91	11,2
pN 3	0	0
pN x	0	0
<i>gesamt</i>	813	100

Bei 273 Patientinnen (33,6 %) wurden keine Metastasen in den axillären Lymphknoten festgestellt und diese folglich als pN0 klassifiziert. In 192 Fällen (23,6 %) konnten Metastasen in 3 oder weniger ipsilateralen axillären Lymphknoten diagnostiziert werden. Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten fanden sich bei 348 Patientinnen (42,8 %).

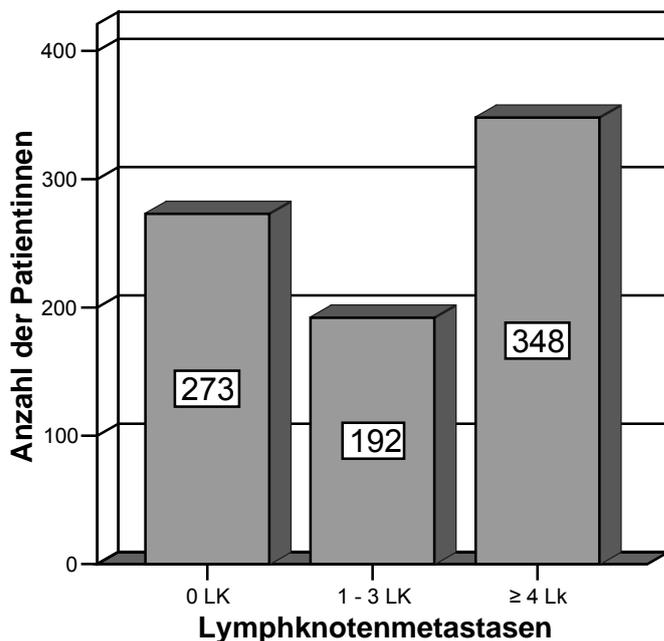


Abbildung 7: Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

4.1.8 Operatives Vorgehen

Alle 813 Patientinnen erhielten primär eine operative Therapie. In dem beschriebenen Gesamtkollektiv wurden alle Mammakarzinompatientinnen in unterschiedliche Operationsverfahren eingeteilt: die brusterhaltende Operation, die modifiziert radikale Mastektomie jeweils inklusive einer Lymphknotendissektion der ipsilateralen Axilla (in der Regel Lymphknotenlevel I und II) oder die radikale Mastektomie nach Halsted mit Entfernung der Brust, beider Pektoralismuskeln und aller ipsilateralen axillären Lymphknoten.

Tabelle 8: Operatives Vorgehen

Operatives Vorgehen	Anzahl	Prozent
Brusterhaltende Therapie (BET)	140	17,2
BET - sekundäre Nachresektion	15	1,8
BET - sekundäre Lymphonodektomie	5	0,6
BET - sekundäre Mastektomie abgelehnt	3	0,4
BET - sekundäre Mastektomie	59	7,3
Mastektomie	568	69,9
Halsted	23	2,8
<i>gesamt</i>	<i>813</i>	<i>100</i>

Bei 143 Frauen (64,4% der brusterhaltenden Therapien) blieb die in einer Sitzung durchgeführte brusterhaltende Therapie (BET) auch die einzige Operation. Jedoch musste in Einzelfällen nach Erhalt des histologischen Befundes dieses Vorgehen modifiziert werden, in der Regel, weil der maligne Tumor nahe an oder über die Schnittränder hinaus reichte: So erfolgte in 15 Fällen (6,8% der brusterhaltenden Therapien) eine Nachresektion. Bei 59 Patientinnen (26,6% der brusterhaltenden Therapien) reichte eine alleinige Nachresektion nicht aus und in zweiter Sitzung musste eine Mastektomie erfolgen. Diese Patientinnen wurden bei den 650 Frauen mit Mastektomie einberechnet. Bei 5 Patientinnen (2,2% der brusterhaltenden Therapien) wurde eine sekundäre Lymphonodektomie durchgeführt. Dass die axillären Lymphknoten erst in einer zweiten Sitzung entfernt wurden, lag zumeist darin begründet, dass die Malignität des Tumors bei der ersten Operation ungewiss war, und zuerst die histologische Aufarbeitung abgewartet wurde. 3 Patientinnen (1,4% der brusterhaltenden Therapien) lehnten trotz intensiver Aufklärung über das erhöhte Risiko die sekundäre Mastektomie ab. Sie wurden bei den 163 Frauen mit BET einberechnet.

4.1.9 Postoperative adjuvante Therapie

Bei 149 Patientinnen (18,3%) wurde keine weitere Therapie vorgenommen – sei es auf ärztliche Empfehlung hin oder auf den Wunsch der Patientin, sich keiner weiteren Therapie zu unterziehen. In 58,1% der Fälle fand eine postoperative Radiatio statt, meistens mit 50 Gy Strahlendosis. Davon erhielten 82 Patientinnen (10,1%) zusätzlich eine Chemotherapie, 75 Patientinnen (9,2%) wurden additiv mittels Hormontherapie versorgt. Bei 135 Frauen (16,6%) bestand die Behandlung ausschließlich in einer Chemotherapie, mit alleiniger Hormontherapie wurden 57 Patientinnen (7,0%) behandelt. Keine der Patientinnen erhielt eine neoadjuvante Therapie, was nicht dem aktuellen, leitliniengerechten Vorgehen entspricht, jedoch dadurch bedingt ist, dass zum Zeitpunkt der Primärtherapie unseres Kollektivs diese Therapieform kein Standard war.

4 Ergebnisse

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die an die Operation angeschlossenen adjuvanten Therapien:

Tabelle 9: Postoperative adjuvante Therapie

Postoperative Therapie	Anzahl	Prozent
keine	149	18,3
Radiatio allein	315	38,8
Radiatio + Chemotherapie	82	10,1
Radiatio + Hormontherapie	75	9,2
Chemotherapie allein	135	16,6
Hormontherapie allein	57	7,0
<i>gesamt</i>	813	100

Im Rahmen der Primärtherapie wurde bei insgesamt 472 Patientinnen im Anschluss an die Operation eine Strahlentherapie durchgeführt. Zu dieser Gruppe gehören 140 Patientinnen bei denen zuvor brusterhaltend therapiert worden war und 332 Patientinnen, die eine Mastektomie erhalten hatten. Bei 157 Patientinnen wurde die Strahlentherapie in Kombination mit einer adjuvanten systemischen Therapie (Chemo- oder Hormontherapie) verabreicht.

Tabelle 10: Radiatio nach Primäroperation

Strahlentherapie	Anzahl der Patientinnen (n = 813)	Relative Häufigkeit (%)
nach BET	140	17,2
nach Mastektomie	332	40,8
keine Radiatio	341	42,0

464 aller Patientinnen (57,1 %) wurden postoperativ weder mittels Hormontherapie noch mittels Chemotherapie adjuvant systemisch behandelt. 132 der verbleibenden 349 Patientinnen (16,2 %) erhielten eine Hormontherapie während bei den restlichen 217 Patientinnen (26,7 %) eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Keine der Patientinnen erhielt sowohl eine Chemo- als auch eine Hormontherapie.

Tabelle 11: Chemo- und Hormontherapie nach Primäroperation

Adjuvante systemische Therapie	Anzahl der Patientinnen (n = 813)	Relative Häufigkeit (%)
Hormontherapie	132	16,2
Chemotherapie	217	26,7
keine systemische Therapie	464	57,1

4.1.10 Verlauf des Erstrezidivs

Für alle Patientinnen wurde festgehalten, wie die Brustkrebserkrankung nach Therapie des Erstrezidivs weiter verlaufen war und vier Wochen nach Rezidiv zeigte sich die folgende Verteilung bezüglich der Krankheitsprogression oder -remission:

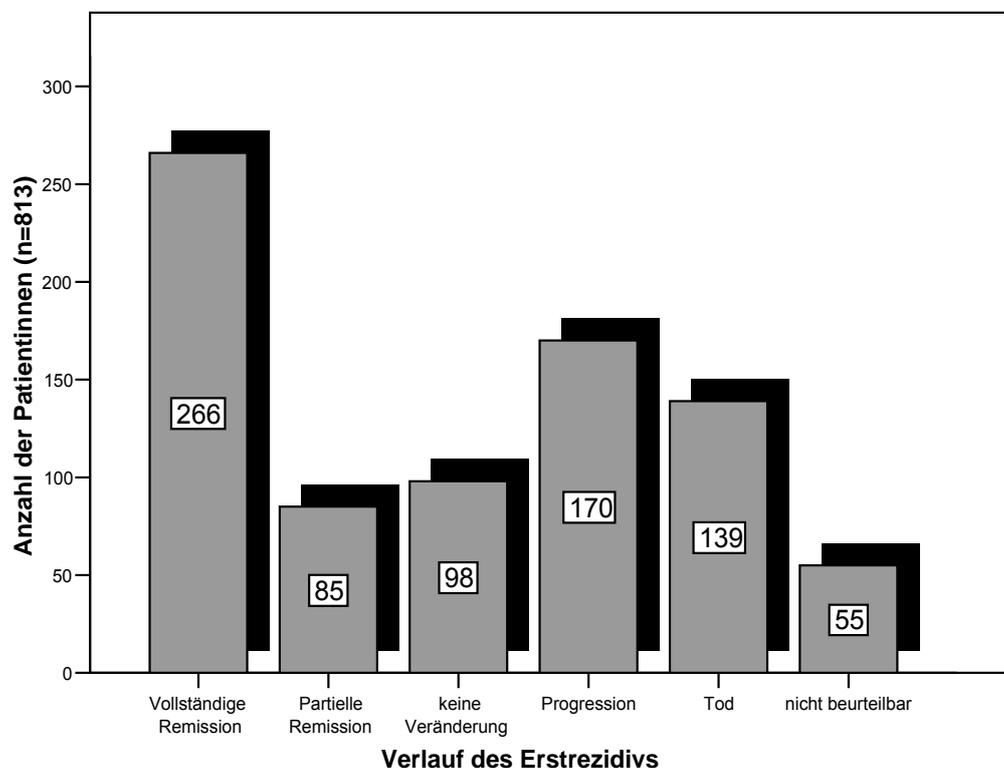


Abbildung 8: Verlauf des Erstrezidivs in dem Patientenkollektiv

4.1.11 Rezidivlokalisierung

Rezidivlokalisierung des Gesamtkollektivs

Bei der Rezidivlokalisierung wurde unterschieden in Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, und Fernmetastasen, wobei diese weiter in Skelettmastasen und viszerale Metastasen unterteilt wurden. Das Rezidiv manifestierte sich bei 236 Patientinnen primär lokal (29,0 %), bei 40 regionär (4,0 %) und bei 537 Patientinnen als Fernmetastasen (67,0 %).

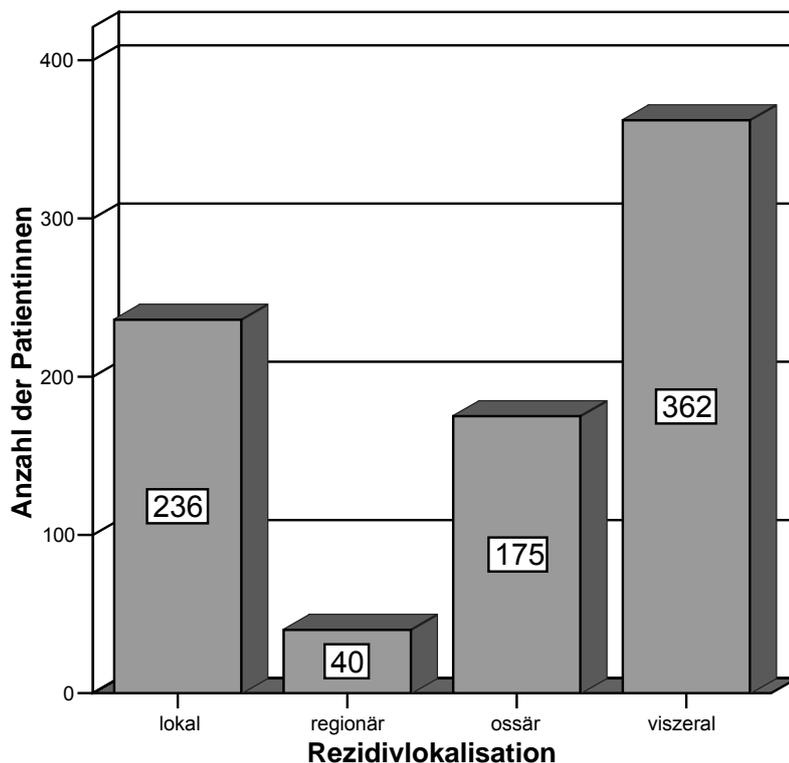


Abbildung 9: Lokalisation des Erstrezidivs

Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom axillären Lymphknotenstatus

Das Muster der Rezidivlokalisierung war signifikant verschieden für Patientinnen mit positivem und negativem Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose. Während Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten primär vor allem Lokalrezidive entwickelten (43 % zu 22 %, $p < 0,001$), waren die Rezidive der Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus vor allem viszeral lokalisiert (51 % zu 32 %, $p < 0,001$). Die Rate der regionären und ossären Metastasen war in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 12: Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom primären Lymphknotenstatus

Rezidivlokalisierung	n	LK positiv (n = 540) (rel. Häufigkeit %)	LK negativ (n = 273) (rel. Häufigkeit %)
lokal	236	120 (22 %)	116 (43 %)
regionär	40	25 (5 %)	15 (5 %)
ossär	175	119 (22 %)	56 (20 %)
viszeral	362	276 (51 %)	86 (32 %)

Dies ist auch in der folgenden Abbildung dargestellt:

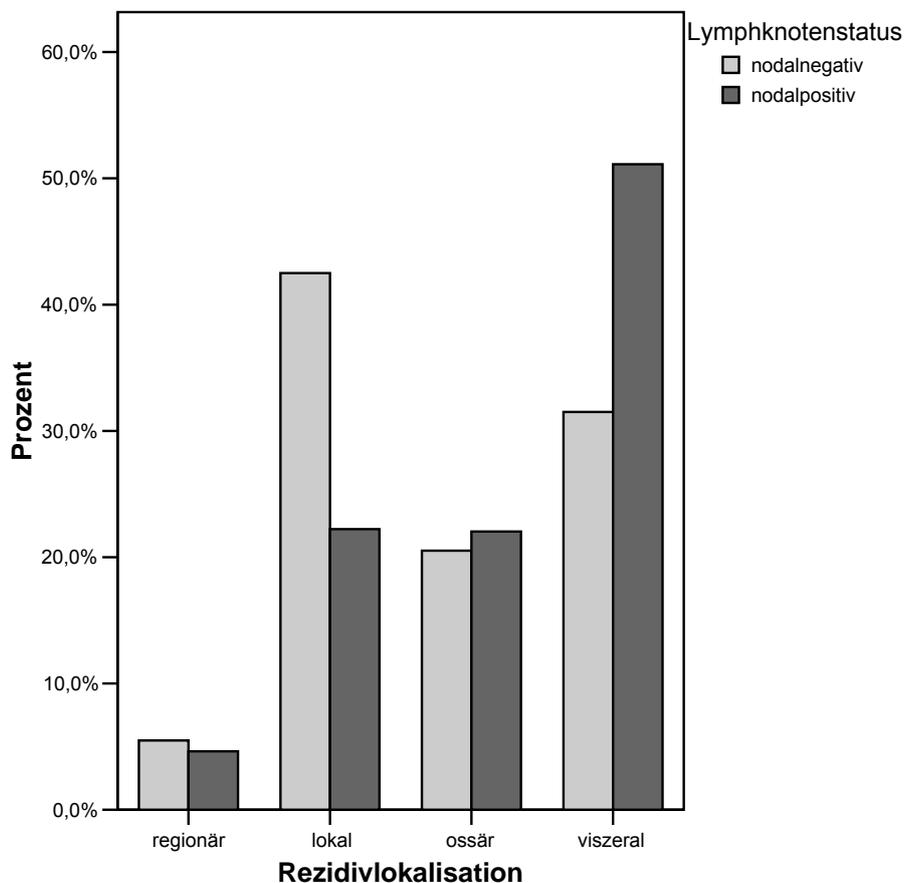


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Rezidivlokalisierung

4.1.12 Das zeitliche Auftreten der Rezidive

Die beobachteten lokoregionären Rezidive und Fernmetastasen traten in einem zeitlichen Abstand von 1 bis 195 Monaten zur Primäroperation auf. Im Mittel betrug das rezidivfreie Intervall (disease free interval – DFI) zwischen diesen beiden Ereignissen 35 Monate, die Standardabweichung betrug 33 Monate. Der Median lag bei 24 Monaten, mit einer Spannweite (Range) von 194 Monaten.

Die lokoregionären Rezidive traten innerhalb von 2 bis 158 Monaten nach der durchgeführten chirurgischen Therapie auf. Dabei betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten lokoregionärer Rezidive 37 Monate (Median 24 Monate).

4 Ergebnisse

Das rezidivfreie Intervall bis zum Auftreten von ossären und viszeralen Metastasen lag zwischen 1 und 195 Monaten. Im Mittel betrug der zeitliche Abstand bis zur Diagnose dieser Fernmetastasen 34 Monate und der Median lag auch hier bei 24 Monaten.

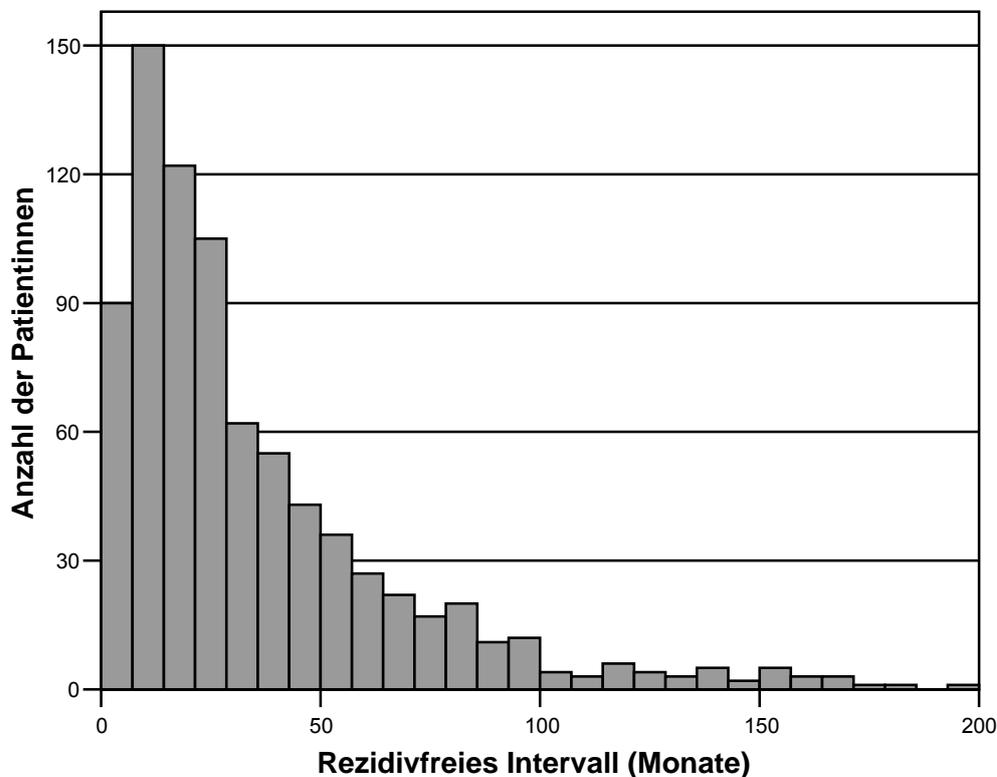


Abbildung 11: Dauer des Rezidivfreien Intervalls

4.2 Überlebenszeit nach Rezidiv

4.2.1 Ausscheiden aus der Nachbeobachtung

Bezüglich des Ausscheidens aus unserer Nachbeobachtung ergab sich folgendes Ergebnis:

Tabelle 13: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen

Patientinnen	Anzahl	Prozent
Operierte Patientinnen	813	100
Verstorbene Patientinnen	585	72,0
Tod als Folge des Mamma Ca	555	68,3
Tod aus anderer Erkrankung	12	1,5
Todesursache unbekannt	18	2,2

Von den 813 Patientinnen mit Rezidiv sind im Verlauf der Nachsorge 585 Frauen (72,0%) verstorben, wobei bei 555 dieser Verstorbenen (94,9% aller verstorbenen Patientinnen) die Todesursache eine Folge der Brustkrebserkrankung war. Weitere 30 Patientinnen verschieden aufgrund anderer Leiden.

4.2.2 Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach Rezidiv

Das Überleben des gesamten Patientenkollektivs nach Erstrezidiv geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Analyse ist in der folgenden Graphik dargestellt:

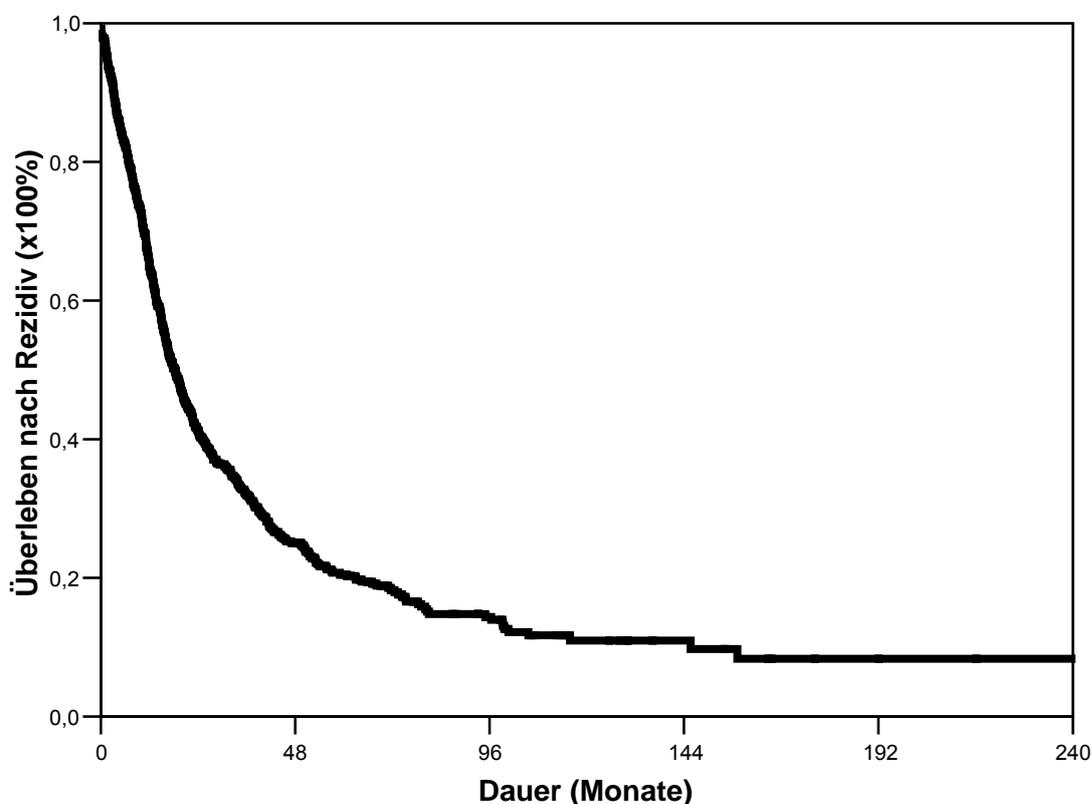


Abbildung 12: Überlebensraten des Gesamtkollektivs nach Rezidiv (n=813)

Von den 813 Frauen dieses Kollektivs verstarben insgesamt 555 Patientinnen (68,3%) an den Folgen ihrer malignen Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit nach Rezidiv betrug nach Schätzung mittels Kaplan-Meier Analyse 18 Monate (16 – 20 Monate, 95 % CI).

4.2.3 Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit von den Patientencharakteristika

4.2.3.1 Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter

Um den Einfluss des Alters bei der Primäroperation auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde folgende Überlebenskurve erstellt:

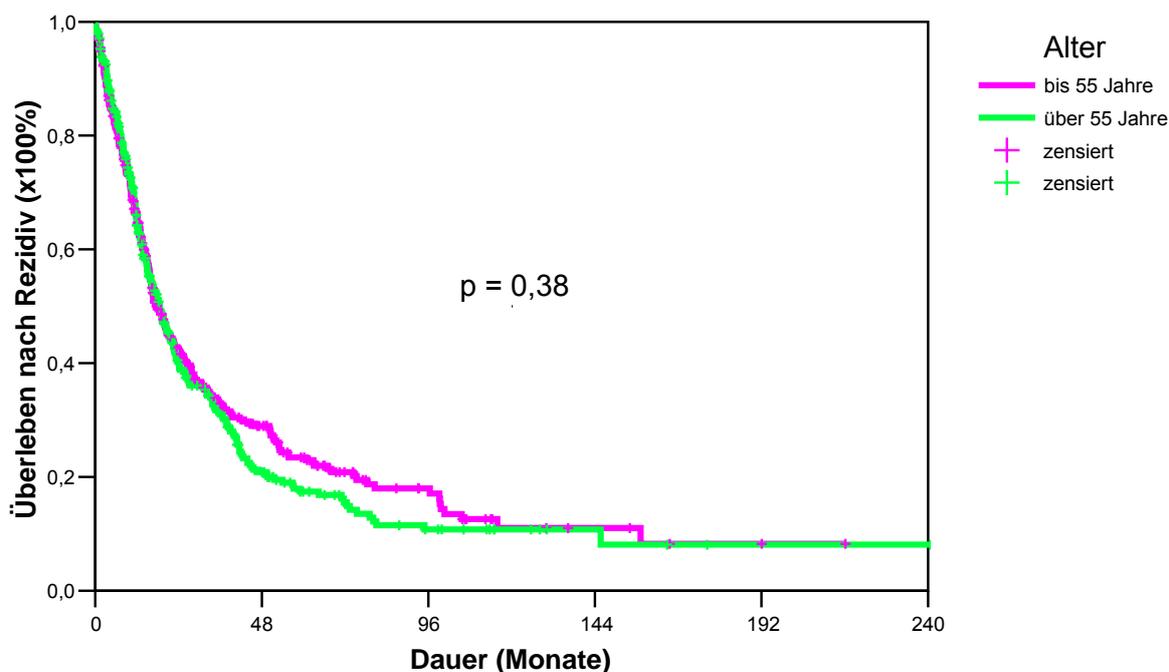


Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.

Das Gesamtkollektiv wurde bezüglich des Alters in 2 Gruppen eingeteilt und verglichen. Für Patientinnen bis 55 Jahre betrug die mediane Überlebenszeit nach Erstrezidiv 18 Monate (15 – 20 Monate, 95% KI), und bei Patientinnen älter als 55 Jahre ebenfalls 18 Monate (15 – 21 Monate, 95% KI). Diejenigen Frauen, die bei Primäroperation 55 Jahre oder jünger waren, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate nach Rezidiv von 23%. Die entsprechenden Werte für die Altersgruppe über 55 Jahre lag bei 17%. Die univariate Analyse ergab, dass das Alter zum Zeitpunkt der Primäroperation in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenszeit nach Rezidiv stand ($p = 0.38$).

Tabelle 14: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Anzahl d. Patientinnen	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
≤ 55 Jahre	425	52,3	0,23	0,38
> 55 Jahre	388	47,7	0,17	

4.2.3.2 Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit von Tumorgröße und Tumorstadium

In der folgenden univariaten Cox-Analyse berechneten wir die statistischen Unterschiede innerhalb der einzelnen Untergruppen des Prognosefaktors „Tumorgröße“. Die unterschiedlichen Kaplan-Meier Überlebenskurven der Patientinnen mit Tumoren im Stadium T1 (bis 2 cm) verglichen mit jenen im Stadium T2-T4 (Tumoren > 2 cm) zeigt die folgende Graphik:

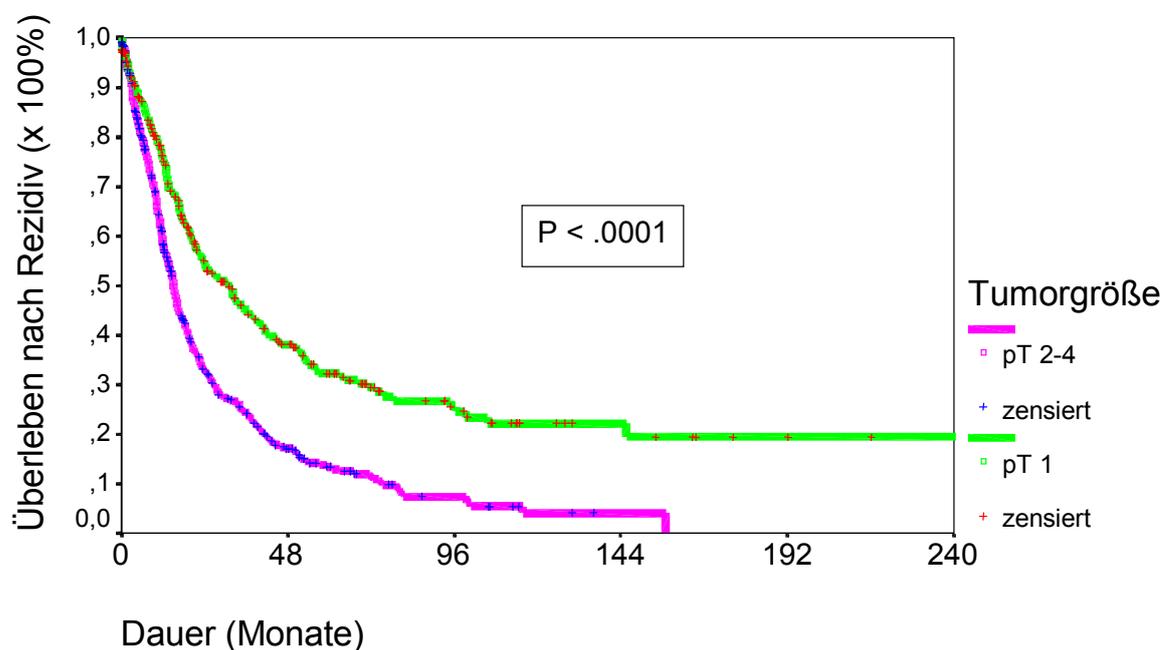


Abbildung 14: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Tumorstadium des Primärtumors.

Bezüglich der Tumorgröße ergab sich eine mediane Überlebenszeit nach dem Auftreten des Rezidivs von 31 Monaten (24 – 38 Monate, 95 % Konfidenzintervall) für Patientinnen mit Tumoren bis zu einer Größe von 2 cm wohingegen Patientinnen mit Tumoren größer als 2 cm im Median 15 Monate (14 – 16 Monate, 95% Konfidenzintervall) überlebten. Die Patientinnen der beiden Gruppen unterschieden sich in der univariaten Cox-Analyse signifikant bezüglich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p < 0,0001$), das Gleiche galt für das Tumorstadium, welches mit der Tumorgröße stark korreliert. Die 5-Jahresüberlebensraten zeigt die folgende Tabelle:

4 Ergebnisse

Tabelle 15: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Tumorstadium	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
pT 1 a-c	311	38,3	0,32	< 0,0001
pT 2- pT 4	502	61,7	0,13	

4.2.3.3 Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom axillären Lymphknotenstatus

Um einen Zusammenhang zwischen dem Überleben nach Rezidiv und dem Befall der axillären Lymphknoten zu erkennen, wurde folgende Kurve erstellt:

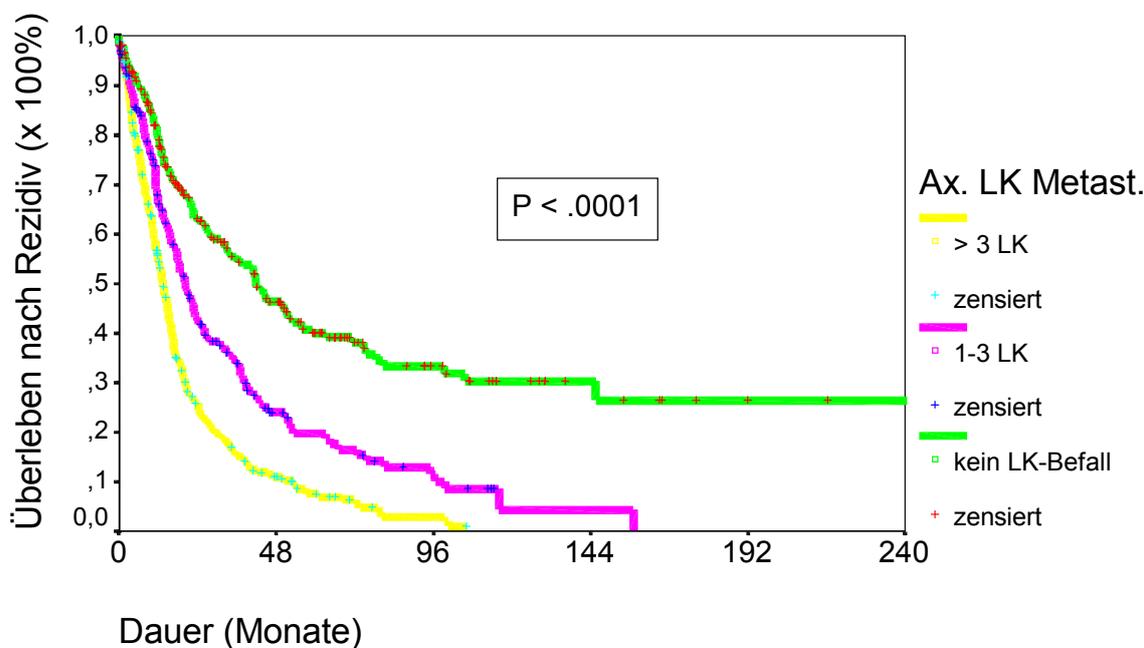


Abbildung 15: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom axillären Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.

Der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose beeinflusste laut Ergebnis der univariaten Cox-Analyse die Überlebenszeit nach Rezidiv ($p < 0,0001$). Mittels Kaplan-Meier Analyse ließ sich die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus auf 42 Monate schätzen (31 – 52 Monate, 95 % Konfidenzintervall), während ein metastatischer Befall von 1 – 3 axillären Lymphknoten die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 20 Monate senkte (16 – 24 Monate, 95 % Konfidenzintervall). Waren mehr als 4 Lymphknoten involviert, betrug

die mittlere Überlebenszeit laut Kaplan-Meier sogar nur noch 13 Monate (12 – 15 Monate, 95 % Konfidenzintervall). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Rezidiv betrug für Patientinnen ohne primären Befall der axillären Lymphknoten 40%, sank bei Befall von 1-3 Lymphknoten auf 19% und von den Patientinnen mit Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten lebten 5 Jahre nach Rezidiv nur noch 7%.

Tabelle 16: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Lymphknotenmetastasen	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
keine (pN 0)	273	33,6	0,40	<0,0001
in 1-3 Lymphknoten	192	23,6	0,19	
in ≥ 4 Lymphknoten	348	42,8	0,07	

4.2.3.4 Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit des histopathologischen Gradings

Desweiteren ist von Interesse inwiefern das histopathologische Grading die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv beeinflusst. Dazu teilten wir die Patientinnen in zwei Untergruppen ein, diejenigen mit gut oder mäßig differenzierten Tumoren (G1-G2) und diejenigen mit schlecht differenzierten Tumoren (G3). In 72 Fällen lagen keine Daten bezüglich des histologischen Differenzierungsgrades vor (Gx).

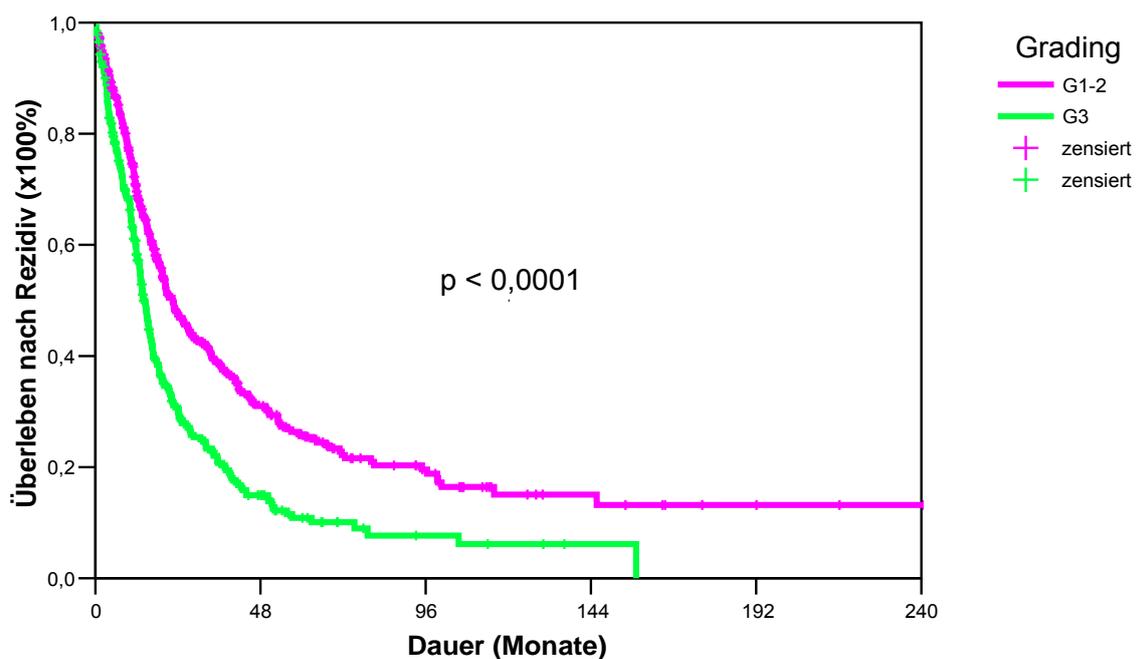


Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading des Primärtumors.

4 Ergebnisse

Bereits anhand des obigen Diagramms lässt sich eine eindeutige Relation zwischen histopathologischem Grading und Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem Rezidiv feststellen. Die Patientinnen mit gut und mäßig differenzierten Tumoren (G1/2) überlebten im Median 22 Monate (19 – 26 Monate, 95% Konfidenzintervall), während diejenigen mit undifferenzierten Tumoren im Median lediglich 14 Monate (13 – 15 Monate, 95% Konfidenzintervall) überlebten.

Patientinnen mit gut und mäßig differenziertem Karzinomgewebe (Grad I/II) hatten eine 5-Jahres-Prognose nach Rezidiv von 26%. Deutlich schlechter schnitten die Patientinnen mit Grad III ab: 5 Jahre nach Rezidiv waren nur noch 11% am Leben.

Tabelle 17: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading

Grading	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
G I/II	435	58,7	0,26	< 0,0001
G III	306	41,3	0,11	

4.2.3.5 Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus konnte bei 571 Patientinnen bestimmt werden. Zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen Hormonrezeptorstatus und Überleben nach Rezidiv wurden die Patientinnen in 2 Gruppen unterteilt: Bei 344 Frauen exprimierten $\geq 10\%$ der Zellen des Primärtumors Östrogen- oder Progesteron- oder beide Rezeptoren, dies wurde als positiver Rezeptorstatus definiert. Bei den restlichen 227 Patientinnen war keiner der beiden Rezeptoren in ausreichender Quantität auf den Tumorzellen nachweisbar.

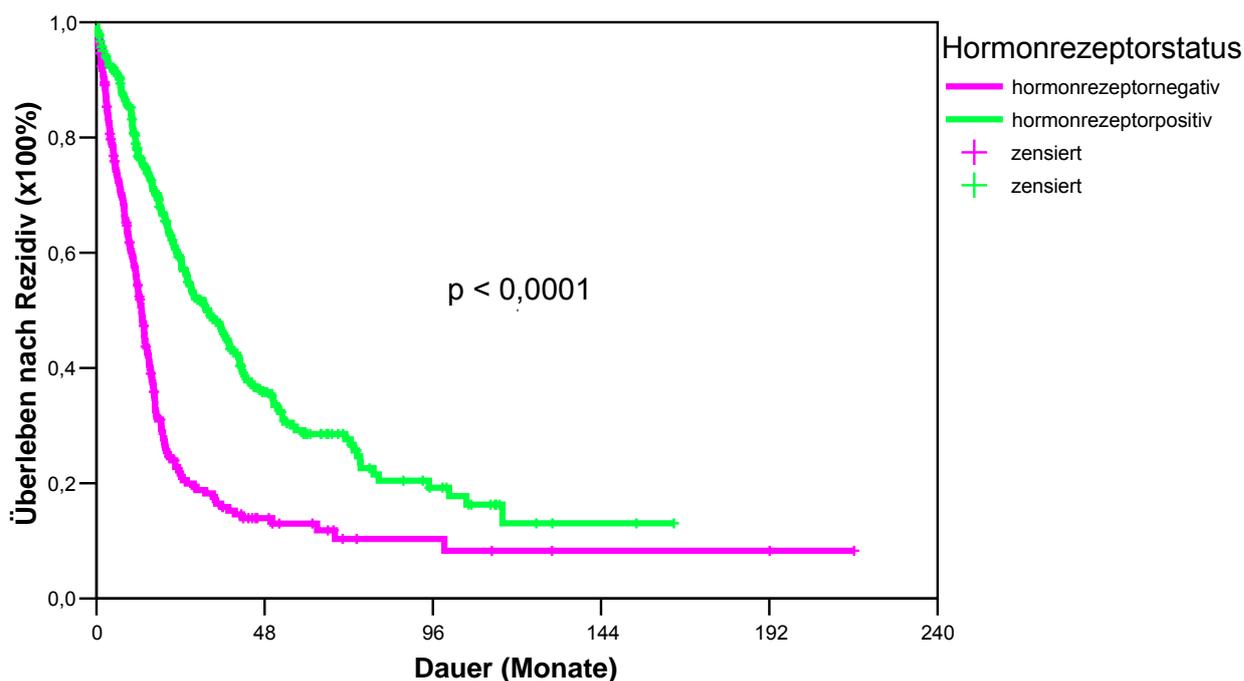


Abbildung 17: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus des Primärtumors.

Zum Zeitpunkt des Rezidivs stand – wie aus der Abbildung ersichtlich – auch der Hormonrezeptorstatus des Primärtumors in signifikantem Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. So betrug dann die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus 31 Monate (25 – 38 Monate, 95% Konfidenzintervall), während diejenigen ohne Expression der Hormonrezeptoren im Median lediglich 13 Monate (11 – 14 Monate, 95% Konfidenzintervall) überlebten. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv betrug dementsprechend 28% für Patientinnen, deren Tumoren Hormonrezeptoren exprimierten, während Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus 5 Jahre nach Rezidiv nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 12% am Leben waren. Auch bei getrennter Betrachtung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren bestand ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patientinnen, mit einfach positivem Status.

4 Ergebnisse

Tabelle 18: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

Hormonrezeptorstatus	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
positiv	344	60,2	0,28	< 0,0001
negativ	227	39,8	0,12	
Östrogenrez. positiv	285	49,9	0,26	< 0,0001
Östrogenrez. negativ	286	50,1	0,17	
Progesteronrez. positiv	247	43,3	0,34	< 0,0001
Progesteronrez. negativ	323	56,7	0,13	

4.2.3.6 Überlebensrate nach Rezidiv in Abhängigkeit von der peritumoralen Gefäßinvasion

Auch die Merkmale Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa des Primärtumors standen in signifikantem Zusammenhang mit der Überlebenszeit nach Erstrezidiv ($p < 0,0001$). Dieser Zusammenhang ist in der folgenden Abbildung zunächst für die Invasion in Lymphgefäße graphisch dargestellt:

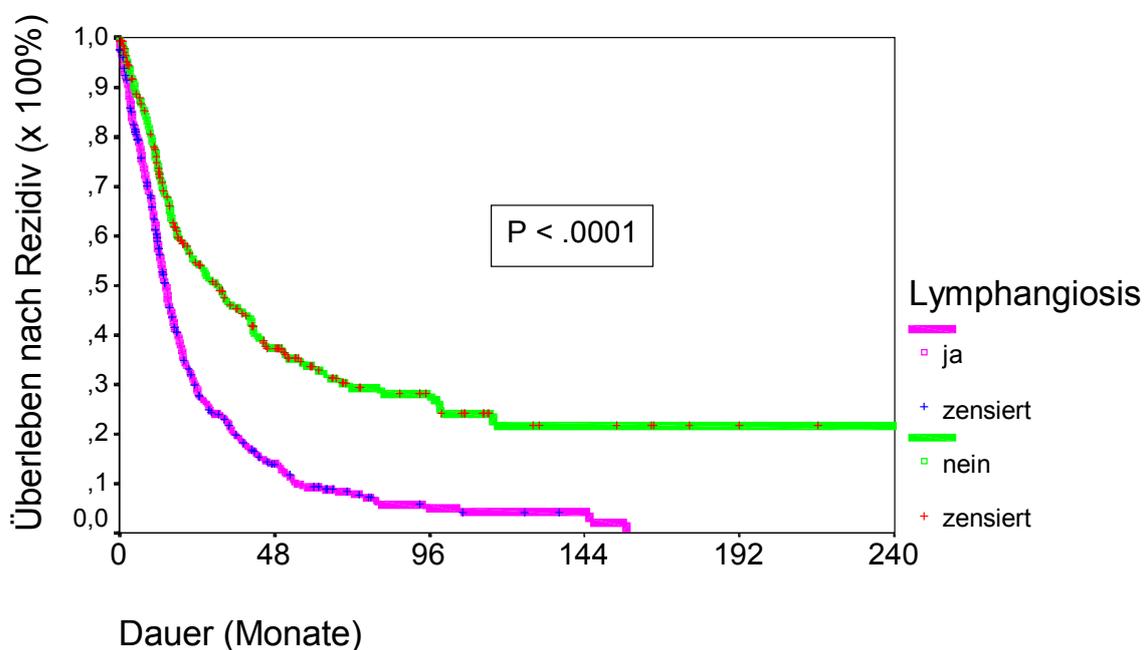


Abbildung 18: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von peritumoraler Lymphangiosis carcinomatosa zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.

Bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa war die mediane Überlebenszeit mit 15 Monaten (13 – 16 Monate, 95 % Konfidenzintervall) deutlich geringer als bei Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa, bei denen sie 31 Monate (21 – 40 Monate, 95 % Konfidenzintervall) betrug.

Neben der Beeinflussung der Überlebenszeit durch die Lymphangiosis carcinomatosa interessierte uns auch die Auswirkung der Hämangiosis carcinomatosa auf die Überlebenszeit nach Rezidiv:

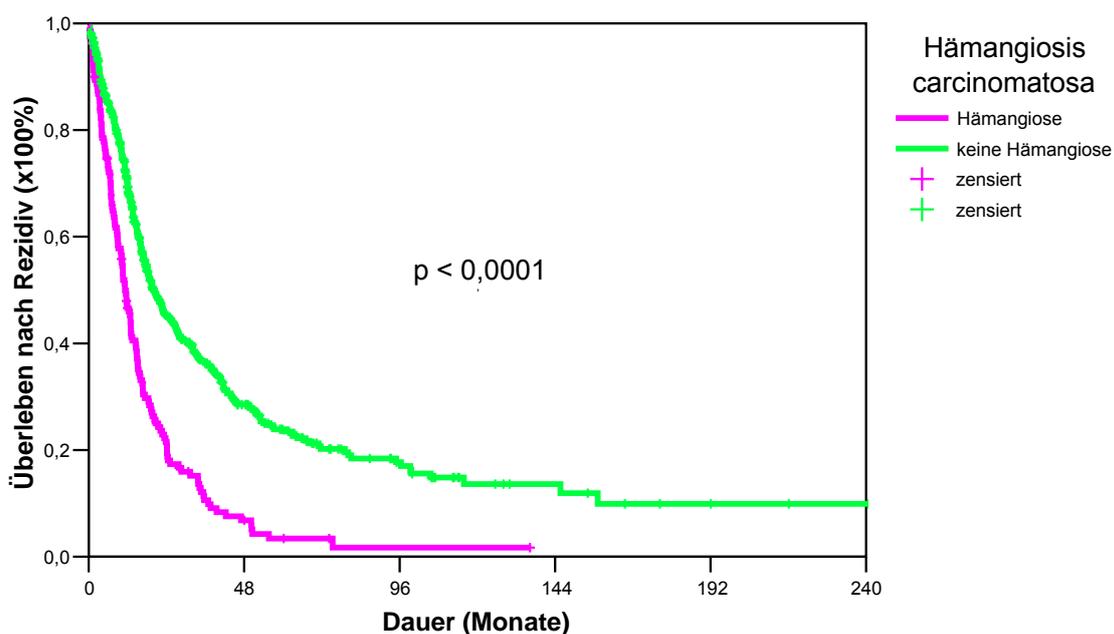


Abbildung 19: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von peritumorale Hämangiosis carcinomatosa zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.

Patientinnen, deren Primärtumoren eine peritumorale Blutgefäßinvasion gezeigt hatten, lebten im Median nach dem Erstrezidiv nur 11 Monate (9 – 13 Monate, 95% Konfidenzintervall). Im Gegensatz zu denjenigen ohne Hämangiosis carcinomatosa, deren medianes Überleben nach Rezidiv noch 20 Monate (17 – 23 Monate, 95% Konfidenzintervall) betrug. Bei Vorliegen der Hämangiosis carcinomatosa lag die 5-Jahres-Überlebensraten nach Rezidiv mit nur 3% signifikant unterhalb derjenigen ohne Hämangiosis carcinomatosa (33%).

4 Ergebnisse

Tabelle 19: Überlebensraten in Abhängigkeit von Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa

Gefäßinvasion*	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
Lymphgefäße ja	418	58,2	0,09	< 0,0001
Lymphgefäße nein	300	41,8	0,33	
Blutgefäße ja	162	22,8	0,03	< 0,0001
Blutgefäße nein	550	77,2	0,23	

*Lymphgefäßinvasion in 95 Fällen nicht verfügbar; Blutgefäßinvasion in 101 Fällen nicht verfügbar

4.2.3.7 Überlebensrate nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Im folgenden Diagramm wird die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv für Patientinnen mit unterschiedlichem Menopausenstatus dargestellt:

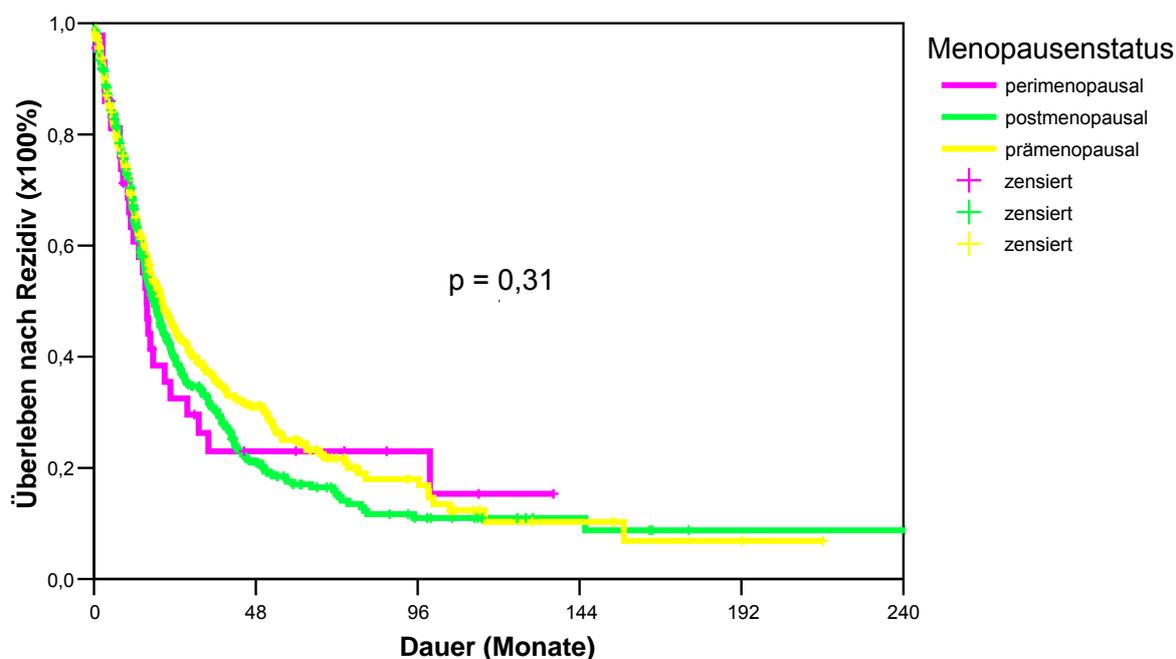


Abbildung 20: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.

Wie aus der Abbildung ersichtlich stand der Menopausenstatus in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patientinnen in der Prämenopause 20 Monate (16 – 25 Monate, 95% Konfidenzintervall), bei Patientinnen in der Perimenopause 16 Monate (13 – 18 Monate, 95% Konfidenzintervall) und bei Patientinnen in der Postmenopause 18 Monate (15 – 20 Monate, 95% Konfidenzintervall). Dieses Merkmal und das Alter der Patientinnen waren somit die einzigen Patientencharakteristika, die in der univariaten Analyse keinen signifikanten

Zusammenhang mit dem Überleben nach Rezidiv aufwiesen. Es ist nicht verwunderlich, dass diese beiden Merkmale das gleiche Ergebnis zeigen, da sie Kolinearitäten aufweisen, schließlich hängt der Eintritt in die Menopause vom Alter der Patientin ab.

Tabelle 20: Überlebensrate nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Menopausenstatus	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
Prämenopause	297	36,6	0,24	= 0,31
Perimenopause	45	5,5	0,20	
Postmenopause	471	57,9	0,17	

4.2.4 Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit von den Therapieoptionen

Den Zusammenhang zwischen dem Überleben nach Erstrezidiv und der primären Operationsmethode zeigt die folgende Abbildung:

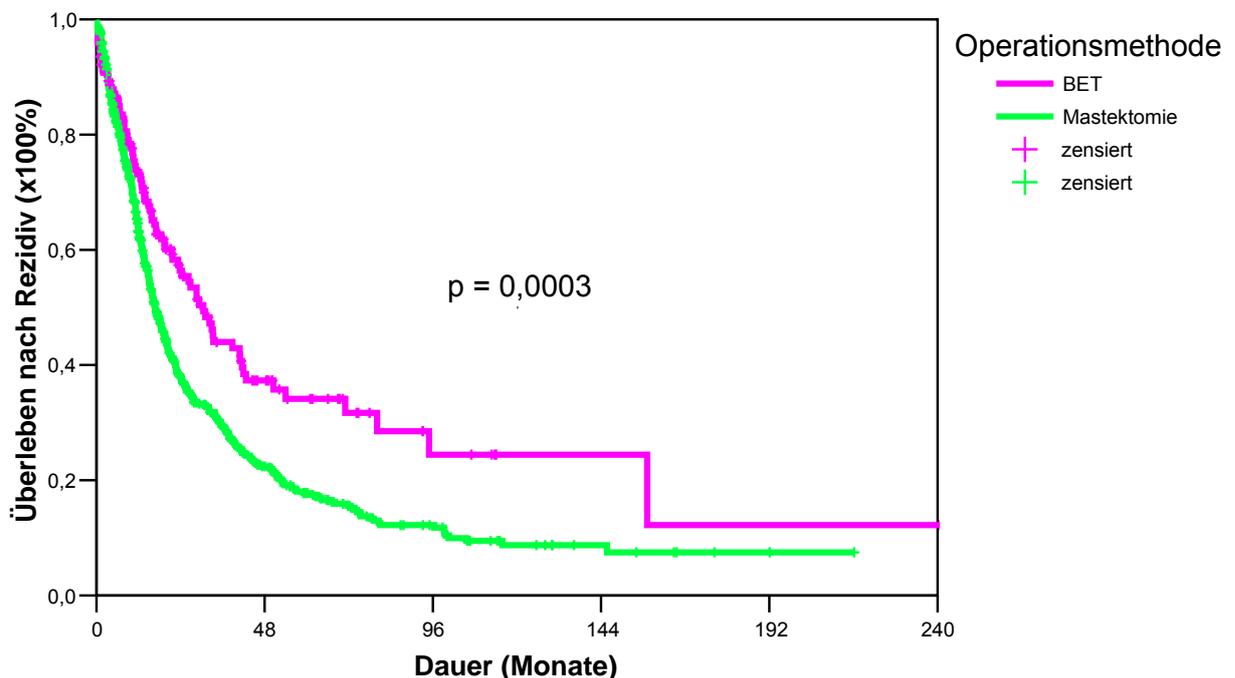


Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von der primären Operationsmethode.

Die primäre Operationsmethode - Mastektomie im Gegensatz zur brusterhaltenden Therapie - ($p = 0,0003$) steht in signifikantem Zusammenhang mit einer schlechteren Prognose zum Zeitpunkt des Erstrezidivs. Die mediane Überlebenszeit nach BET entsprach 31 Monaten (23 –

4 Ergebnisse

38 Monate, 95% Konfidenzintervall), während sie nach Mastektomie lediglich 17 Monate (15 – 18 Monate, 95% Konfidenzintervall) betrug. Brusterhaltend therapierte Patientinnen hatten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv von 33%. Frauen, die sich einer Mastektomie unterzogen hatten lebten 5 Jahre nach Rezidiv nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 18%.

Neben dem Einfluss der primären Operationsmethode untersuchten wir auch den Zusammenhang zwischen adjuvant systemischer Therapie und Überleben nach Rezidiv.

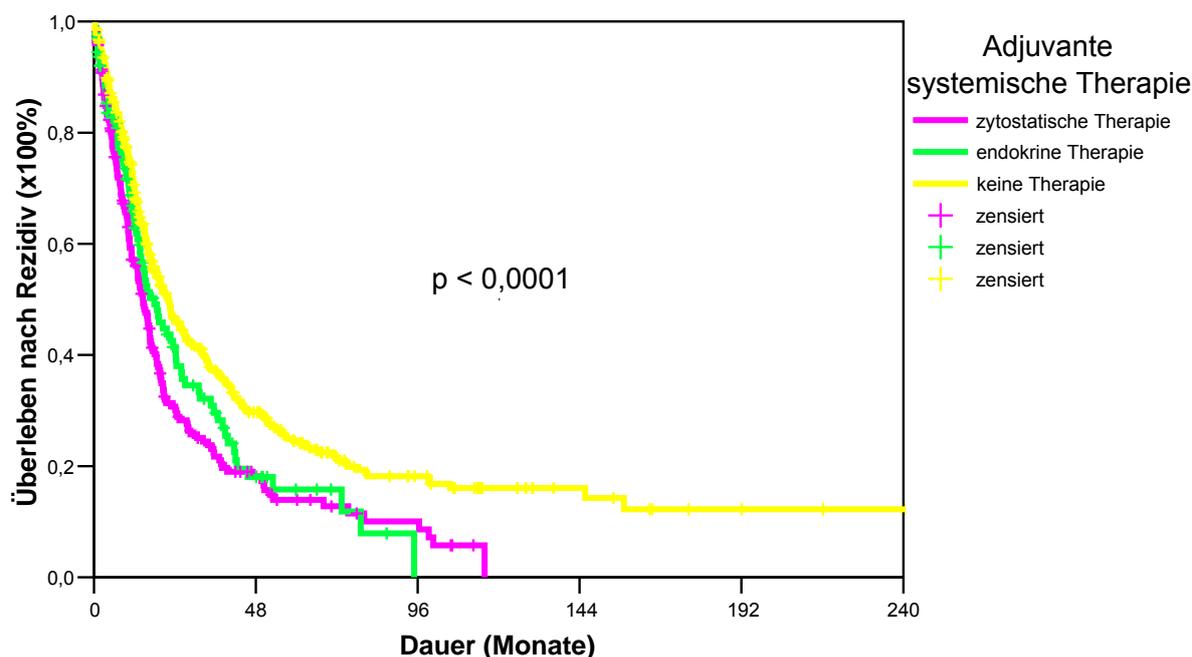


Abbildung 22: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von der adjuvanten systemischen Therapie.

Auch die Durchführung bzw. das Unterlassen einer adjuvanten systemischen Behandlung im Anschluss an die primäre operative Therapie steht in signifikantem Zusammenhang mit dem Überleben nach Rezidiv ($p < 0,0001$). Bezüglich des medianen Überlebens zum Zeitpunkt des Rezidivs gibt es keine signifikanten Unterschiede aufgrund der Art der adjuvanten Therapie, so überlebten Patientinnen nach zytostatischer Therapie im Median 15 Monate (12 – 18 Monate, 95% Konfidenzintervall), und diejenigen nach Hormontherapie 18 Monate (13 – 23 Monate, 95% Konfidenzintervall) Aber es gab einen Unterschied zwischen diesen Patientinnen und denjenigen, die gar keine adjuvante Therapie erhalten hatten (medianes Überleben 22 Monate, 18 – 26 Monate, 95% Konfidenzintervall). Patientinnen, die keine adjuvante Therapie erhalten hatten, lebten mit größerer Wahrscheinlichkeit 5 Jahre nach Rezidiv noch ($p < 0,0001$).

Die univariate Analyse zeigte außerdem, dass es keinen Einfluss auf die Überlebenszeit nach Rezidiv hat, ob sich Patientinnen postoperativ einer Strahlentherapie unterzogen hatten ($p > 0,5$) oder dies unterlassen worden war.

Die Überlebensraten der unterschiedlichen Therapieformen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 21: Überlebensraten in Abhängigkeit der Therapieformen

Therapie	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
BET	163	20,0	0,33	= 0,0003
Mastektomie	650	80,0	0,18	
Radiatio ja	472	58,1	0,18	= 0,067
Radiatio nein	341	41,9	0,25	
Keine sys. Therapie	464	57,1	0,24	< 0,0001
Endokrine Therapie	132	16,2	0,14	
Zytostatische Therapie	217	26,7	0,13	

4.2.5 Überlebensraten in Abhängigkeit der Charakteristika des Rezidivs

4.2.5.1 Rezidivlokalisierung

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Überlebenszeit nach Erstrezidiv und Rezidivlokalisierung. Lokoregionäre Rezidive sind im Gegensatz zu Fernmetastasen heilbar und folglich mit längeren Überlebenszeiten assoziiert. Das Muster der Rezidivlokalisierung steht also in signifikantem Zusammenhang mit der auf das Rezidiv folgenden Überlebenszeit. Dies ergab auch die univariate Analyse, in der $p < 0,0001$ war. Betrachtet man die 5-Jahres-Überlebenszeiten, so erkennt man deutliche Unterschiede bezüglich der verschiedenen Rezidivlokalisationen.

Tabelle 22: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung

Rezidivlokalisierung	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
Lokal	236	29,0	0,52	< 0,0001
Regional	40	4,0	0,22	
Fernmetastasen – skeletall	175	21,5	0,14	
Fernmetastasen – viszeral	362	44,5	0,04	

4 Ergebnisse

Auch in der Kaplan-Meier Schätzung der Überlebenszeit in Abhängigkeit von den einzelnen Manifestationsorten des Rezidivs zeigten sich deutliche Unterschiede. Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit Lokalrezidiv lag bei 75 Monaten (51 – 100 Monate, 95 % Konfidenzintervall), während sie nach einem regionären Rezidiv nur noch 23 Monate (2 – 44 Monate, 95 % Konfidenzintervall) betrug. Handelte es sich um Skelettmetastasen überlebten die Patientinnen im Median 24 Monate (20 - 29 Monate, 95 % Konfidenzintervall) verglichen mit einer Überlebenszeit von 11 Monaten (10 – 12 Monate, 95 % Konfidenzintervall) nach dem Auftreten von viszerale Fernmetastasen..

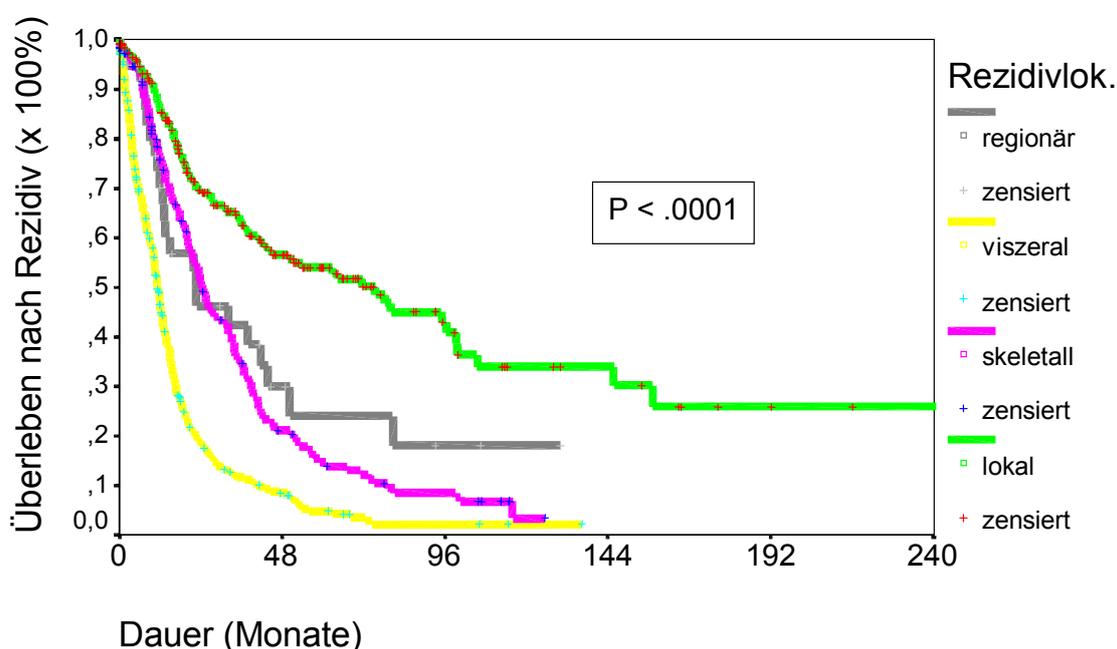


Abbildung 23: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung.

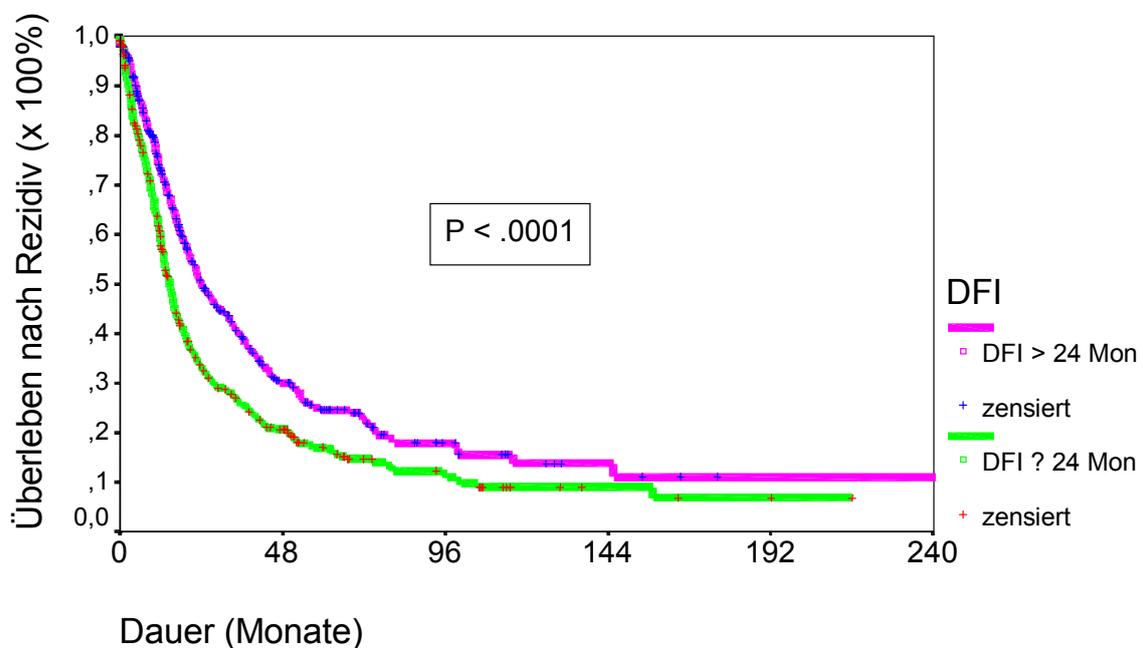
4.2.5.2 Rezidivfreies Intervall

Da der Median des rezidivfreien Intervalls bei 24 Monaten lag, teilten wir die Patientinnen dementsprechend in zwei Gruppen ein: Diejenigen, deren Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre aufgetreten war und diejenigen, die später als zwei Jahre nach Primärdiagnose ein Rezidiv erlitten hatten. Diese Patientengruppen unterschieden sich bezüglich der 5-Jahres-Überlebensraten, die univariate Analyse ergab signifikant unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p < 0,0001$).

Tabelle 23: Überlebensraten in Abhängigkeit vom rezidivfreien Intervall

DFI	Anzahl d. Pat.	Prozent (%)	5-Jahres-Überlebensrate	P
≤ 2 Jahre	409	50,3	0,15	< 0,0001
> 2 Jahre	404	49,7	0,24	

Die näherungsweise bestimmte mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall bis zu 24 Monaten betrug 15 Monate (13 – 26 Monate, 95 % Konfidenzintervall), während die Kaplan-Meier Schätzung der Patientinnen, die länger als 24 Monate ohne Rezidiv blieben, eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten (20 – 29 Monate, 95 % Konfidenzintervall) ergab.



DFI: disease free interval = rezidivfreies Intervall

Abbildung 24: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom rezidivfreien Intervall.

4.3 Multivariate Analyse

4.3.1 Analyse der zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bekannten Risikofaktoren

Um zu überprüfen, ob die Ergebnisse der univariaten Analyse tatsächlich den Einfluss unabhängiger Risikofaktoren widerspiegeln, führten wir für die in dieser Untersuchung als signifikant erachteten Faktoren eine multivariate Analyse durch. Von den Werten, die bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose zur Verfügung standen, verwendeten wir die Tumorgöße, den axillären Lymphknotenstatus, das histopathologische Grading und die Anwesenheit einer Lymphangiosis carcinomatosa für diesen weiteren Test. Zur Berechnung der multivariaten Überlebenswahrscheinlichkeiten wandten wir die Regressionsanalyse nach Cox an. Dabei stellten wir fest, dass alle untersuchten Faktoren – mit Ausnahme des histopathologischen Gradings ($p = 0,14$) - auch in der multivariaten Analyse als signifikante unabhängige Risikofaktoren für einen tumorbedingten Tod der Patientin nach dem Rezidiv galten. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Untersuchung gibt die nachfolgende Tabelle:

Tabelle 24: Zusammenhang des Überlebens nach Rezidiv mit den Primärcharakteristika in der multivariaten Analyse.

	Signifikanz (p)	Wald Statistik	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
Tumorgöße				
≤ 2 cm (311/813) vs. > 2 cm (502/813)	0,029	4,8	1,27	1,03 - 1,57
Lymphknotenbefall				
Nein (273/813) vs. Ja (540/813)	< 0,0001	12,7	1,57	1,22 - 2,00
Lymphangiosis carcinomatosa				
Nein (418/718) vs. Ja (300/718)	0,008	7,1	1,33	1,08 - 1,63
Histopathologisches Grading				
G1-2 (435/758) vs. G3 (306/758)	0,14	/	/	/

Da sich das histopathologische Grading in der Cox-Regressionsanalyse als nicht signifikant herausstellte, konnte für diese Variable folglich auch keine Aussage bezüglich des relativen Risikos gemacht werden.

In der multivariaten Analyse zeigt sich, dass von allen Risikofaktoren, die zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bekannt waren, der axilläre Lymphknotenstatus mit dem größten relativen Risiko verbunden war, an den Folgen der malignen Erkrankung zu sterben (RR = 1,57), gefolgt vom Auftreten einer Lymphangiosis carcinomatosa sowie der Größe des Primärtumors.

4.3.2 Analyse der Charakteristika des Rezidivs

War es im Krankheitsverlauf unserer Patientinnen zum Rezidiv gekommen, konnte der Einfluss der Rezidivlokalisierung und der Länge des rezidivfreien Intervalls (DFI) auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Rezidiv bestimmt werden. Auch für diese beiden Risikofaktoren führten wir eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox durch.

Tabelle 25: Zusammenhang des Überlebens nach Rezidiv mit dem rezidivfreien Überleben und der Rezidivlokalisierung in der multivariaten Analyse.

	Signifikanz (p)	Wald Statistik	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
DFI (Monate)				
> 24 (404/813) vs. ≤ 24 (409/813)	< 0,0001	18,7	1,50	1,25 - 1,80
Rezidivlokalisierung				
Lokoregional (276/813) vs. Fernmetastasen (537/813)	< 0,0001	94,6	3,09	2,46 - 3,87

Die multivariate Untersuchung dieser Variablen ergab, dass die Rezidivlokalisierung von allen untersuchten Faktoren den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Rezidiv ausübte. So war das relative Risiko, an den Folgen der Tumorerkrankung zu sterben, für Patientinnen mit Fernmetastasen 3,09 mal höher als für diejenigen mit lokoregionärem Rezidiv (CI 2,46 – 3,87). Bezüglich der Aussagekraft der Länge des rezidivfreien Intervalls zeigte die Untersuchung, dass das relative Risiko an der Tumorerkrankung zu versterben für Patientinnen mit kurzem krankheitsfreiem Intervall (≤ 24 Monate) größer war als für solche mit längerem rezidivfreiem Intervall (> 24 Monate) (RR = 1,50).

4.4 Subgruppenanalyse

4.4.1 Subgruppe: Rezidivlokalisierung

In der univariaten Analyse stellten wir bereits fest, dass ein Unterschied zwischen der Rezidivlokalisierung der Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus und denjenigen ohne Befall der Lymphknoten bei Primärdiagnose bestand. Um den Zusammenhang dieser Faktoren genauer zu untersuchen, führten wir eine Subgruppenanalyse durch. Eine Gruppe bestand aus den Patientinnen, die ein lokoregionäres Rezidiv erlitten hatten und die andere Gruppe setzte sich aus denjenigen zusammen, bei denen ossäre oder viszerale Metastasen diagnostiziert worden waren. Diese Untersuchung erscheint vor allem interessant, weil in der multivariaten Analyse bereits gezeigt worden ist, dass für die beiden Subgruppen unterschiedliche

4 Ergebnisse

Überlebenswahrscheinlichkeiten gelten und dies ein Hinweis auf die unterschiedliche Tumorbiologie dieser beiden Gruppen sein könnte.

Untersucht wurde hier, inwiefern der primäre axilläre Lymphknotenstatus in den Subgruppen mit unterschiedlicher Rezidivlokalisierung von Bedeutung ist. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass in beiden Subgruppen der primäre axilläre Lymphknotenstatus in signifikantem Zusammenhang mit der Überlebenszeit stand. In der Subgruppe „lokoregionäres Rezidiv“ ergab sich für den primären axillären Lymphknotenstatus ein p-Wert von 0,002, während er in der Subgruppe „Fernmetastasen“ 0,003 betrug.

Außerdem erlaubte der primäre axilläre Lymphknotenstatus eine unabhängige Voraussage bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit. Demnach betrug das relative Risiko an den Folgen der malignen Erkrankung zu versterben bezogen auf das Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen 2,25 (1,31 – 3,86, 95 % Konfidenzintervall) für Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv (n = 276). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 26: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „lokoregionäre Metastasen“.

Subgruppe lokoregionäres Rezidiv	Signifikanz (p)	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
Axillärer Lymphknotenstatus			
LK neg (131/276) vs. LK pos (145/276)	0,002	2,25	1,31 – 3,86

In der Subgruppe mit Fernmetastasen (n = 537) wurde ebenfalls das relative Risiko der Patientinnen mit bzw. ohne axilläre Lymphknotenmetastasierung berechnet. Hier betrug das relative Risiko an den Folgen der malignen Erkrankung zu versterben bezogen auf das Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen 1,53 (1,17 – 2,00, 95 % Konfidenzintervall). Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 27: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „Fernmetastasen“.

Subgruppe Fernmetastasen	Signifikanz (p)	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
Axillärer Lymphknotenstatus			
LK neg (142/537) vs. LK pos (395/537)	0,003	1,53	1,17 – 2,00

Diese Subgruppenanalyse macht deutlich, dass eine statistische Signifikanz, die ein schlechteres Überleben der Patientinnen mit gegenüber ohne Befall der axillären Lymphknoten belegt, für beide Subgruppen festgestellt werden kann. Außerdem zeigt sie, dass sich bei Patientinnen mit lokalem oder regionärem Rezidiv das Risiko krankheitsassoziiert zu versterben in Abhängigkeit des primären Lymphknotenbefalls stärker erhöht, als bei Patientinnen mit Fernmetastasen (relatives Risiko 2,25 gegenüber 1,53).

4.4.2 Subgruppe: Rezidivfreies Intervall

Um zu untersuchen, ob der axilläre Lymphknotenstatus unabhängig von der Länge des rezidivfreien Intervalls Einfluss auf die Überlebenschancen nimmt oder in Bezug auf das rezidivfreie Intervall eigentlich eine abhängige Variable ist, wurde auch für diesen Faktor eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Aufgeteilt wurden die Patientinnen anhand des Medians, der beim rezidivfreien Intervall bei 24 Monaten lag. Daraus ergaben sich die Subgruppen DFI (≤ 2 Jahre) und DFI > 2 Jahre. Auch diesmal führten wir eine Regressionsanalyse nach Cox in den beiden Subgruppen durch. Die zugrunde liegende Hypothese war, dass ein kurzes rezidivfreies Intervall (≤ 2 Jahre) mit einem aggressiveren Tumorwachstum in Zusammenhang steht.

Die Verteilung der Patientinnen mit positivem oder negativem Lymphknotenstatus auf die beiden Subgruppen zeigt das folgende Diagramm:

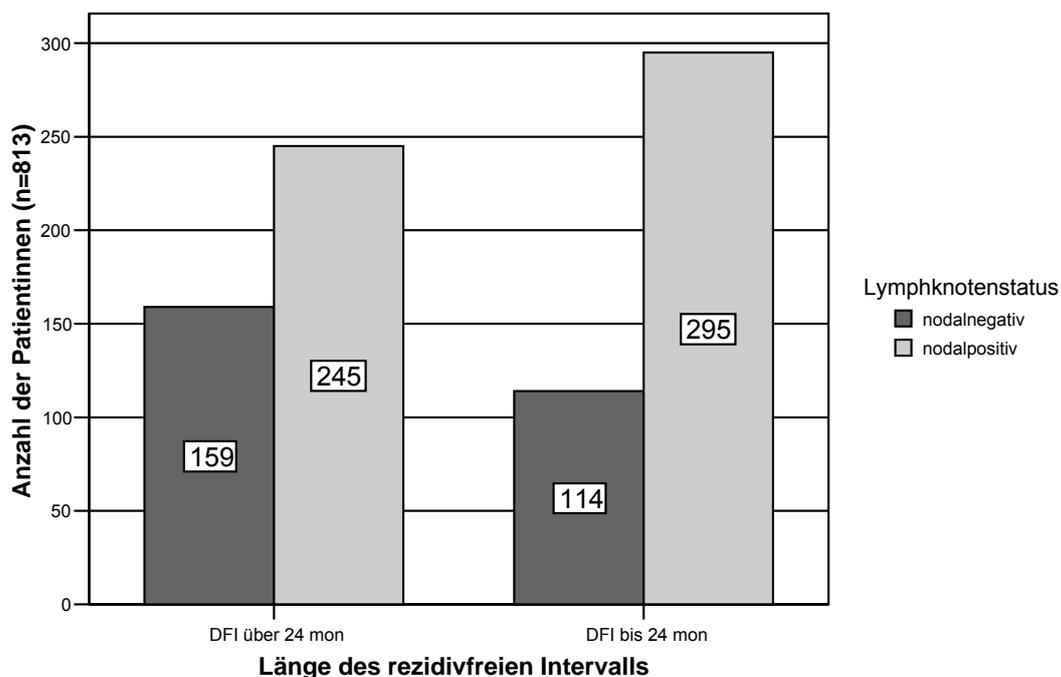


Abbildung 25: Verteilung des Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit kurzem oder langem rezidivfreiem Intervall

4 Ergebnisse

Die Cox-Regressionsanalyse der beiden Subgruppen ergab auch in dieser Subgruppenanalyse, dass der primäre axilläre Lymphknotenstatus sowohl bei Patientinnen mit kurzem DFI als auch bei solchen mit langem DFI in signifikantem Zusammenhang mit dem Überleben nach Rezidiv stand ($p = 0,004$ bzw. $0,009$). Auch das relative Risiko für den krankheitsbedingten Tod war bei Patientinnen mit gegenüber denjenigen ohne Lymphknotenbefall in beiden Subgruppen ähnlich erhöht. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse zeigen die folgenden Tabellen:

1. DFI \leq 2 Jahre (n = 409)

Tabelle 28: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „kurzes rezidivfreies Intervall“.

Subgruppe DFI \leq 24 Monate	Signifikanz (p)	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
axillärer Lymphknotenstatus			
LK neg (114/409) vs. LK pos (295/409)	0,004	1,67	1,17 - 2,37

2. DFI > 2 Jahre (n = 404)

Tabelle 29: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „langes rezidivfreies Intervall“.

Subgruppe DFI > 24 Monate	Signifikanz (p)	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
Axillärer Lymphknotenstatus			
LK neg (159/404) vs. LK pos (245/404)	0,009	1,58	1,21 - 2,22

5 Diskussion

Obwohl Brustkrebs verglichen mit allen anderen Karzinomen mit der höchsten Inzidenz und größten Mortalität bei Frauen einhergeht, ist die Letalität des Mammakarzinoms deutlich geringer als die anderer Malignome (2;114). Bei ca. 40 % der Patientinnen bleibt die Erkrankung lokal begrenzt und es kommt nicht zur Fernmetastasierung (118). Zur optimalen individuellen Therapieplanung versucht man das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko abzuschätzen, indem Prognosefaktoren bestimmt werden, die das Tumorstadium oder die Tumorbiologie charakterisieren und mit dem Krankheitsverlauf korrelieren (26). Das Vorkommen und die Zahl axillärer Lymphknotenmetastasen ist von allen Prognoseparametern beim Mammakarzinom der aussagekräftigste Einzelfaktor (19;107;134).

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Prognosefaktoren für das Überleben nach Brustkrebsrezidiv untersucht und basierend darauf ermittelt werden, ob der primäre axilläre Lymphknotenstatus Rückschlüsse auf die Tumorbiologie zulässt oder nur die Zeitspanne seit Beginn des Tumorwachstums widerspiegelt. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde bei 813 Patientinnen mit rezidiviertem Mammakarzinom der Zusammenhang zwischen dem primären axillären Lymphknotenstatus und dem krankheitsfreien Überleben sowie dem Gesamtüberleben nach Auftreten des ersten Rezidives ermittelt. Wir wählten diese Herangehensweise, da die prognostische Relevanz des primären axillären Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt des Rezidivs nicht mehr durch die Tumorchronologie zu erklären ist. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem primären Befall der axillären Lymphknoten und dem krankheitsfreien Überleben sowie dem Gesamtüberleben nach Rezidiv unabhängig von weiteren Prognosefaktoren.

5.1 Patientenkollektiv, Nachteile und Vorteile dieser Untersuchung

Die Untersuchung der Prognosefaktoren erfolgte an einem Kollektiv von 813 Patientinnen mit rezidiviertem Mammakarzinom, die an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg oder der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München behandelt worden waren. In die Studie aufgenommen wurden nur Patientinnen, deren Tumoren resektabel waren und bei denen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose keine Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden alle Frauen, deren Tumorgröße oder primärer Lymphknotenstatus nicht bekannt waren.

Limitierend auf die Aussagekraft dieser Studie wirkten die retrospektive Datenerhebung und die unterschiedliche Qualität der erhobenen Daten. So waren das histopathologische Grading und der Hormonrezeptorstatus bei einer beträchtlichen Anzahl von Patientinnen nicht verfügbar. Trotzdem erscheint es unwahrscheinlich, dass ein Ungleichgewicht bei der Verteilung dieser Charakteristika die Ergebnisse dieser Arbeit relevant beeinflusst hat.

Zudem wurde aus heutiger Sicht ein Grossteil der Patientinnen unangemessen therapiert. Bis zum Beginn der neunziger Jahre überwog die Mastektomie gegenüber der brusterhaltenden Therapie als am häufigsten angewandte Operationsmethode, obwohl inzwischen belegt ist, dass weniger invasive chirurgische Maßnahmen keinen Nachteil bezüglich des Überlebens, jedoch einen Vorteil bezüglich der Nebenwirkungen und des kosmetischen Ergebnis zeigen (49;150). Auch die systemische Therapie unterlag in den letzten Jahrzehnten großen Veränderungen. Die endokrine Therapie begann sich erst ab 1985 allgemein durchzusetzen und stellt heute die wichtigste adjuvante systemische Therapie postmenopausaler Frauen dar. Auch die Empfehlungen bezüglich der Chemotherapeutika unterliefen in dieser Zeit einen Wandel (61).

An Stelle der axillären Dissektion zur Abschätzung der Lymphknotenmetastasierung ist in den letzten Jahren zunehmend die Sentinel- Lymphnodektomie getreten, welche bei unserem Patientenkollektiv noch keine Bedeutung hatte. Die „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) empfiehlt seit 2005 die Markierung, operative Entfernung und pathologische Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens bei Patientinnen mit Brustkrebs in einem frühen Stadium ohne den klinischen Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen als erste Wahl und Alternative zur axillären Lymphknotendissektion (99). Allerdings erlaubt die axilläre Dissektion eine vollständige Untersuchung des Lymphknotenstatus, so dass die Genauigkeit unserer Daten dadurch nicht beeinträchtigt wird.

Trotz der genannten Mängel erlaubte die Arbeit eine zufriedenstellende Untersuchung der tumorbiologischen Eigenschaften von Brustkrebs und deren Auswirkungen auf den axillären Lymphknotenstatus sowie das Überleben, da diese Eigenschaften unabhängig von therapeutischen Entscheidungen bestehen.

Positiv herauszuheben ist die mit 813 erfassten Patientinnen große Fallzahl und die Erhebung der zugrunde liegenden Daten gleichzeitig an nur zwei Kliniken. Die Krankengeschichte der Patientinnen wurde über einen langen Zeitraum - im Mittel 59,6 Monate - hinweg

nachbeobachtet. Zur Qualitätskontrolle wurde die Richtigkeit der Daten in den Originalunterlagen überprüft, außerdem wurden alle Todesfälle mit den regionalen Krebsregistern verglichen und verifiziert. Dies stellte die hohe Datenqualität sicher.

5.2 Einfluss klinischer Faktoren auf das Überleben nach Rezidiv

5.2.1 Klinische Faktoren zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

Obwohl fast 90 % aller Mammakarzinome zum Zeitpunkt der Primärdiagnose lokal operabel sind, werden im Verlauf der Erkrankungen ca. 60 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom Fernmetastasen erleiden, womit eine Heilung nicht mehr möglich ist und Therapieentscheidungen nur noch unter palliativen Gesichtspunkten getroffen werden können (26;118). Trotzdem ist es auch im Stadium der Rezidivierung von großer Bedeutung den weiteren Krankheitsverlauf mit Hilfe von Prognosefaktoren abzuschätzen und die Intensität der Behandlung auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen abzustimmen. Dazu können neben anderen Markern auch die klinischen Prognosefaktoren herangezogen werden, die bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bekannt sind. Einige dieser Faktoren behalten ihre Aussagekraft über den Krankheitsverlauf hinweg bei, andere verlieren über einen längeren Zeitraum hinweg an Relevanz. Auch andere Studien untersuchten Prognosefaktoren des Primärtumors zum Zeitpunkt des Rezidivs. Jedoch untersuchten wir, im Gegensatz zu vorangegangenen Arbeiten, eine Vielzahl von Prognosefaktoren des Primärtumors, der Therapie und des Rezidivs mittels univariater und multivariater Analyse an einem sehr großen Patientenkollektiv mit allen Rezidivlokalisationen.

5.2.1.1 Alter und Menopausenstatus

Bezüglich des Alters der Patientinnen als Prognosefaktor liegen divergente Daten vor. Für das Gesamtüberleben ist das Alter der Patientin als Prognosefaktor etabliert, besonders Patientinnen unter 35 Jahren müssen entsprechend der Empfehlungen der 9. Konsensuskonferenz von St. Gallen und analog zu anderen Behandlungsrichtlinien der Patientengruppe mit intermediärem oder hohem Risiko zugeordnet werden (61). Nach Rezidiv hatte das Alter mit $p = 0,38$ in unserem Patientenkollektiv bezüglich des Überlebens jedoch keine prognostische Relevanz. Im Gegensatz dazu zeigten Chang et al. in ihrer Untersuchung von 346 Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus ein signifikant schlechteres Überleben nach Rezidiv ($p = 0,004$) von Patientinnen älter als 50 Jahre. Sie selbst erklären dies dadurch, dass bei älteren Patientinnen eine

höhere Komorbidität für andere Erkrankungen und somit ein schlechteres Überleben vorliegen (21).

Auch der Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose zeigte in unserer Arbeit keine Signifikanz bezüglich des Überlebens nach Erstrezidiv ($p = 0,31$). Dies verwundert nicht, da der Menopausenstatus mit dem Alter der Patientin korreliert. In der Arbeit von Jatoi et al., die ebenfalls Prognosefaktoren zum Zeitpunkt des Erstrezidivs untersuchte, wurde nur die Signifikanz des Menopausenstatus auf das Überleben nach Rezidiv beurteilt und ergab ebenfalls, dass dies kein unabhängiger Prognosefaktor war. Insa und Mitarbeiter fanden in einer ähnlichen Untersuchung heraus, dass –wie in unserer Untersuchung– weder das Alter noch der Menopausenstatus Einfluss auf das Überleben nach Rezidiv nehmen (79;84).

5.2.1.2 Tumorgröße/Tumorstadium

Tumorgröße und Tumorstadium stehen in engem Zusammenhang miteinander, da die Tumorstadien anhand der Tumorgröße eingeteilt werden. In unserer Untersuchung waren von den klinischen Faktoren, die zum Zeitpunkt der Primärdiagnose erhoben werden konnten, das Tumorstadium und die Tumorgröße in der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben nach Rezidiv assoziiert ($p < 0,0001$). Es zeigte sich, dass Patientinnen mit Tumoren ≤ 2 cm (= T1) im Median 31 Monate nach Rezidiv überlebten, während diejenigen mit Tumoren > 2 cm (= T2 – T4) nach Rezidiv lediglich 15 Monate überlebten. Auch in der multivariaten Analyse stellte die Tumorgröße einen unabhängigen Prognosefaktor dar ($p = 0,029$). Es konnte zudem gezeigt werden, dass bei Primärtumoren über 2 cm das relative Risiko nach dem Erstrezidiv zu versterben 1,27-fach höher war als bei Tumoren unter 2 cm.

In der Untersuchung von 346 Patientinnen mit metastasiertem Mammacarcinom von Chang und Mitarbeitern war die Tumorgröße des Primärtumors in der univariaten Analyse nicht mit dem Überleben nach Rezidiv assoziiert (21). Dies wird von dem Autoren nicht erklärt und steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen und denjenigen ähnlicher Daten der Literatur, die zeigen, dass die Tumorgröße des Primärtumors auch zum Zeitpunkt des Rezidivs noch prognostische Relevanz bezüglich des weiteren Überlebens hat (62;79;84;163).

5.2.1.3 Hormonrezeptorstatus

Die Bestimmung der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren hat einen festen Platz in der Diagnostik und Therapieplanung des Mammacarcinoms eingenommen. Nach den Richtlinien der Consensus Konferenz von St. Gallen aus dem Jahr 2005 werden die Therapieentscheidungen zur adjuvanten Behandlung in erster Linie in Abhängigkeit des

Hormonrezeptorstatus getroffen (61). In unserem Patientengut zeigten 60,2 % der Tumoren einen positiven Hormonrezeptorstatus, davon verfügten 32,9 % gleichzeitig über einen positiven Östrogen- und Progesteronrezeptor. Diese Zahlen liegen unterhalb der in der Literatur beschriebenen Größen, so zeigten die vom Tumorzentrum München 2005 erhobenen Daten der Feldstudienkohorte bei lediglich 13,4 % der insgesamt 3210 Patientinnen einen negativen Hormonrezeptorstatus (40). Dieser Unterschied lässt sich am ehesten darauf zurückführen, dass die Hormonrezeptorbestimmung heutzutage nicht mehr mittels des „Ligand-binding assays“ sondern immunhistochemisch durchgeführt wird, was eine genauere Messmethode darstellt (69), die Untersuchungen unseres Kollektivs jedoch noch mit der ungenaueren Methode durchgeführt wurden.

In unserer Untersuchung war von den klinischen Faktoren, die zum Zeitpunkt der Primärdiagnose erhoben werden konnten, auch der Hormonrezeptorstatus in der univariaten Analyse signifikant mit dem Überleben nach Rezidiv assoziiert. Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus überlebten im Median 31 Monate, während diejenigen ohne Expression von Östrogen- oder Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe im Median lediglich 13 Monate überlebten.

Clark und Mitarbeiter untersuchten 1015 Patientinnen mit rezidiviertem Brustkrebs bezüglich der Prognosefaktoren und zeigten, dass ein fehlender Östrogenrezeptor mit einem kürzeren Überleben nach Rezidiv einherging. Sie begründeten dies damit, dass dies Zeichen eines maligneren Tumors oder einer schwächeren Immunantwort sein könnte. Sie zeigten außerdem, dass Östrogenrezeptornegative Tumoren häufiger viszeral und in Weichteilgewebe metastasierten, während Tumoren mit Expression von Östrogenrezeptoren eher zu Knochenmetastasen führten (23). Dies bestätigte sich ebenfalls in der Untersuchung von Blanco und Mitarbeitern von 313 Patientinnen mit rezidiviertem Brustkrebs (11).

Die „German Breast Cancer Study Group“ untersuchte 337 Patientinnen mit isoliertem lokoregionärem Rezidiv. Zum Zeitpunkt des Rezidivs hatte der Östrogenrezeptorstatus einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Überleben (128). Viele andere Arbeiten bestätigten ebenfalls die prognostische Relevanz des Hormonrezeptorstatus - insbesondere des Östrogenrezeptorstatus - für das Überleben nach Rezidiv (62;79;84).

5.2.1.4 Axillärer Lymphknotenstatus

Diese Studie, die 813 Patientinnen mit rezidiviertem Brustkrebs beinhaltet, bekräftigt die prognostische Relevanz der primären axillären Lymphknotenbeteiligung für das Überleben nach

dem Erstrezidiv. Die mittlere Überlebenszeit nach Rezidiv betrug 42 Monate für Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen vorlag und 15 Monate für Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus ($p < 0,001$). Von allen Tumorcharakteristika, die zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bekannt waren, verfügte der axilläre Lymphknotenstatus in der multivariaten Analyse über die größte prognostische Relevanz bezüglich der tumorbedingten Mortalität nach Rezidiv. Dieses Ergebnis wurde auch in der Subgruppenanalyse, unterteilt nach Rezidivlokalisierung und rezidivfreiem Intervall, bestätigt. Auch andere Studien kamen bezüglich der Aussagekraft des primären axillären Lymphknotenstatus für das Überleben nach Rezidiv zu diesem Ergebnis.

Nur einige frühe Studien, die - analog zu unserer Studie - die Überlebenszeit nach Rezidiv analysierten, konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und dem Überleben nach Rezidiv feststellen (64;75;76;115;143;162). Die meisten dieser Untersuchungen wurden allerdings nur an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt und berücksichtigten die Anzahl der involvierten Lymphknoten nicht.

Die meisten neueren Untersuchungen bestätigten andererseits die Aussagekraft des Lymphknotenstatus bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs nach Rezidiv (23;35;79;86;91;97;131). In unserer Arbeit korrelierte der primäre Lymphknotenstatus nicht nur im Allgemeinen mit dem Überleben nach Rezidiv. Mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten kam es zu einem signifikanten Abfall der Überlebensraten. Folglich ist die Anzahl der involvierten Lymphknoten prognostisch relevant für das Überleben nach Rezidiv. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit zwei ähnlichen Studien (79;84). Insa et al. versuchten an einer Kohorte von 439 Frauen potenzielle Prognosefaktoren zu identifizieren, die mit dem Überleben nach Rezidiv assoziiert sind. Dieser Zusammenhang bestand für den axillären Lymphknotenstatus des Primärtumors, das rezidivfreie Intervall, die Rezidivlokalisierung und den Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors (79). Auch Jatoi und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss klinischer Parameter, die zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bekannt sind, auf das Überleben nach Rezidiv. In dieser Studie barg der axilläre Lymphknotenstatus in der univariaten Analyse die stärkste Vorhersagekraft für das Überleben nach Rezidiv. Allerdings ergab Jatois Untersuchung, dass die Länge des rezidivfreien Intervalls in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Prognosefaktor war, sondern vielmehr in starker Interaktion mit dem Lymphknotenstatus stand. So zeigte sich bei Patientinnen mit Befall von mehr als vier axillären Lymphknoten, der gewöhnlich mit einer hochgradig schlechten Prognose einhergeht, eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn das Rezidiv erst nach einem langen krankheitsfreien

Intervall aufgetreten war (84). Dies wird von den Autoren allerdings nicht erklärt und steht im Widerspruch zu unserer Studie und anderen Studien (79;128), die diesen Zusammenhang näher untersuchten.

5.2.1.5 Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa

Die Relevanz der peritumoralen Lymph- und Blutgefäßinvasion bezüglich der weiteren Prognose ist beim primären Brustkrebs vielfach belegt. Weidner und Mitarbeiter zeigten, dass die Dichte der Mikrogefäße im Bereich der ausgedehntesten Neovaskularisation eines Mammakarzinoms ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die Metastasierung in axilläre Lymphknoten und andere Organe darstellt, so dass anhand dessen die Aggressivität des weiteren therapeutischen Vorgehens festgelegt werden kann (159). Diverse andere Studien belegten ebenfalls die Relevanz der Gefäßinvasion des Primärtumors für das rezidivfreie und Gesamtüberleben (70;88;152).

Unsere Untersuchung allerdings beschäftigte sich mit Relevanz der peritumoralen Gefäßinvasion des Primärtumors zum Zeitpunkt des Erstrezidivs. Die Hämangiosis carcinomatosa war in der univariaten Analyse dieser Arbeit signifikant mit dem Überleben nach Rezidiv assoziiert. War es beim Primärtumor zu einem Einbruch in die den Tumor umgebenden Blutgefäße gekommen, betrug das Überleben nach Erstrezidiv 11 Monate, während es ohne Vorkommen einer Hämangiosis carcinomatosa bei 20 Monaten lag. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Rezidiv betrug dann lediglich 3%, gegenüber 33% bei Patientinnen ohne Blutgefäßinvasion.

Auch bei Invasion in die peritumoralen Lymphgefäße des Primärtumors zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben nach Rezidiv (15 gegenüber 31 Monate). Auch in der multivariaten Analyse stellte sich die Lymphangiosis carcinomatosa als unabhängiger signifikanter Prognosefaktor nach Erstrezidiv heraus ($p = 0,008$) und das relative Risiko an der Tumorerkrankung zu versterben war bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa 1,33 mal höher als ohne Lymphgefäßinvasion.

In der Untersuchung von Voogd et al. zeigte sich, dass bei 266 Patientinnen mit Lokalrezidiv die peritumorale Gefäßinvasion des Primarius in der univariaten Analyse signifikant mit der Entstehung von Fernmetastasen, nicht jedoch mit dem Gesamtüberleben, assoziiert war. Allerdings wurde hier nicht zwischen Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa unterschieden und die Arbeit beschäftigt sich im Gegensatz zu unserer lediglich mit Patientinnen mit Lokalrezidiv (153).

Die Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa des Primärtumors und ihre Auswirkungen auf das Überleben nach Rezidiv sind weniger gut untersucht als beispielsweise die Tumorgroße

oder der axilläre Lymphknotenstatus des Primärtumors. Einige weitere Arbeiten untersuchten jedoch ebenfalls die Signifikanz der peritumoralen Gefäßinvasion für das Überleben nach Rezidiv und auch hier konnte die prognostische Relevanz erwiesen werden, allerdings umfasste keine der Arbeiten ein so großes Patientenkollektiv wie die unserige und zudem wurden jeweils nur Patientinnen mit bestimmten Rezidivlokalisationen berücksichtigt (132;163).

5.2.1.6 Grading

Das Tumorgrading wird histologisch bestimmt durch die Beurteilung der Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate der Tumorzellen, ist also Zeichen der Tumorbiologie und zeigt den Differenzierungsgrad der Zellen an. Auch nach Rezidiv stand das Grading des Primärtumors in der univariaten Analyse noch in signifikantem Zusammenhang mit dem weiteren Überleben. Die Patientinnen mit gut und mäßig differenzierten Tumoren (G1/2) überlebten in unserer Untersuchung im Median 22 Monate während diejenigen mit undifferenzierten Tumoren im Median lediglich 14 Monate überlebten. Dies zeigt sich auch an den unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten nach Rezidiv der beiden Gruppen, die bei 26% für gut bis mittelgradig differenzierte Karzinome und bei 11% für schlecht differenzierte Karzinome lagen. Aufgrund dieser Ergebnisse führten wir eine multivariate Untersuchung dieses Merkmals durch, hier zeigte sich jedoch, dass das histopathologische Grading kein unabhängiger Prognosefaktor nach Erstrezidiv war ($p = 0,14$).

Schmoor et al. untersuchten 337 Patientinnen mit Lokalrezidiv eines Mammacarcinoms bezüglich ihrer weiteren Prognose, es zeigte sich, dass das Grading des Primärtumors auch nach Rezidiv noch einen Effekt auf die weitere Tumorprogression behielt (128). In der multivariaten Analyse zeigte sich hier, dass das Grading zwar Signifikanz bezüglich des „progressionsfreien Überlebens“, nicht aber bezüglich des Gesamtüberlebens hatte, so dass auch hier eine Abhängigkeit des Gradings von anderen Prognosefaktoren bestand. Guillermo et al. zeigten, dass bei Lokalrezidiven das histologische Grading des Primärtumors im Gegensatz zum histologischen Grading des Rezidivs Signifikanz bezüglich des weiteren Überlebens aufweist. Dies steht in Einklang mit unseren Ergebnissen und denjenigen weiterer Untersuchungen der aktuellen Literatur (11;62;162;163).

5.2.1.7 Therapie bei Erstdiagnose

Die Auswirkung der primären Therapie des Mammacarcinoms auf den weiteren Krankheitsverlauf nach Rezidiv ist ebenfalls in unsere Untersuchung eingegangen. Es zeigte sich in der univariaten Analyse, dass Patientinnen nach BET im Median 31 Monate und nach

Mastektomie lediglich 17 Monate nach Rezidiv überlebten ($p = 0,0003$). Ähnliches gilt für eine adjuvante systemische Therapie, auch diese stand in signifikantem Zusammenhang mit dem Überleben nach Rezidiv ($p < 0,0001$). Es ergab sich jedoch kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen systemischen Therapiemethoden, so lebten Patientinnen nach Hormontherapie im Median noch 18 Monate und nach Chemotherapie 15 Monate. Allerdings wird die Therapieauswahl primär in Abhängigkeit der Tumorgroße und weiterer prognostischer Faktoren des Primärtumors (multifokale Ausbreitung, Grading, Lymphgefäßinvasion, ect.) getroffen, da die Therapie möglichst genau an die individuelle Krankheitsausbreitung der Patientin angepasst wird. Somit ist die Therapie nie ein unabhängiger Prognosefaktor, sondern wird vielmehr in Abhängigkeit anderer Prognosefaktoren des Primärtumors ausgewählt.

Bezüglich der Durchführung einer postoperativen Strahlentherapie ergab sich mittels univariater Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen denjenigen Patientinnen, welche sich dieser Therapie unterzogen hatten und denjenigen welche nicht damit behandelt wurden ($p = 0,067$).

Insa und Kollegen zeigten in ihrer Untersuchung von 439 Patientinnen mit rezidiviertem Brustkrebs, dass die Administration einer adjuvanten Chemotherapie mit einer schlechten Prognose nach Rezidiv einhergeht. Sie erklären dies damit, dass die Entscheidung zur Durchführung einer solchen Therapie anhand von Faktor wie dem Lymphknotenstatus und anderen Zeichen einer schlechten Prognose getroffen wird (79). Die gleichen Ergebnisse zeigten andere Arbeiten, in denen ebenfalls die Durchführung einer adjuvanten Chemo- oder Hormontherapie signifikant mit dem Überleben nach Rezidiv assoziiert war (62;84).

Van Tienhoven und Kollegen verglichen die Prognose nach Behandlung eines Lokalrezidivs nach Mastektomie oder BET als Primärtherapie anhand der Daten von zwei randomisierten Studien. Sie zeigten, dass bei den 133 Patientinnen mit Lokalrezidiv unabhängig von der primären operativen Therapieform das Gesamtüberleben und die Zeit bis zu einem erneuten Rezidiv gleich war. Dies wird dadurch erklärt, dass Lokalrezidive nach Mastektomie und BET im Grunde die gleichen biologischen Charakteristika aufweisen (149). Janni und Kollegen untersuchten ebenfalls Patientinnen mit Lokalrezidiv nach Mastektomie oder BET. Sie hingegen zeigten an 134 Patientinnen einen signifikanten Unterschied zwischen denjenigen, die sich primär einer Mastektomie unterzogen hatten und denen, die brusterhaltend operiert worden waren, welche im Median 116 gegenüber lediglich 69 Monate nach Rezidiv überlebten (83). Im Gegensatz zu unseren Daten wurden in beiden Studien jedoch nicht alle Rezidivformen sondern lediglich Lokalrezidive untersucht und wir führten keine multivariate Untersuchung durch, da die primäre

Therapieform in Abhängigkeit anderer biologischer Merkmale des Primärtumors gewählt wurde und somit die prognostische Relevanz durch diese Abhängigkeit beeinflusst wurde.

5.2.2 Klinische Faktoren zum Zeitpunkt des Rezidivs

Zum Zeitpunkt des Rezidivs können zusätzliche Faktoren und ihre Relevanz bezüglich des weiteren Überlebens untersucht werden. Hier führten wir eine Analyse des rezidivfreien Intervalls (disease-free interval – DFI) und der Rezidivlokalisierung und ihre Auswirkung auf des Überleben nach Erstrezidiv durch.

5.2.2.1 Rezidivlokalisierung

Die Lokalisation der Rezidive lässt sich, wie bereits beschrieben in lokale, regionäre, ossäre und viszerale Metastasen einteilen. Die univariate Untersuchung zeigte, dass sich das Überleben der einzelnen Gruppen deutlich unterschied und die Rezidivlokalisierung ein signifikanter Prognosefaktor war. 5 Jahre nach Rezidiv lebten aus dem Kollektiv der Patientinnen mit Lokalrezidiv noch 52%, aus der Gruppe mit regionärem Rezidiv 22%, und derjenigen mit ossären Metastasen 14%, während die 5-Jahresüberlebensrate mit viszeralen Metastasen lediglich 4% betrug.

Für unsere multivariate Analyse fassten wir diese Gruppen zusammen in lokoregionäre und distante Metastasen. Hier zeigte sich, dass die Lokalisation des Erstrezidivs von allen untersuchten Faktoren den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach Rezidiv ausübte. Patientinnen mit distanten Metastasen hatten ein 3,09 mal höheres Risiko krankheitsassoziiert zu versterben, als solche mit lokoregionärem Rezidiv.

Die Auswirkung der unterschiedlichen Rezidivlokalisierungen auf das Überleben ist in der Literatur vielfach untersucht worden. Insa und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Untersuchung von 439 Patientinnen mit Erstrezidiv eines Mammacarcinoms zwischen viszeralen, ossären und Weichteilmetastasen, welche mit signifikant unterschiedlichem Überleben einhergingen und in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen und denjenigen einiger anderer Studien stehen (11;23;37;79;84;91;130). Sie zeigten ausserdem, dass neben der Rezidivlokalisierung auch die Anzahl der Rezidivlokalisierungen ein unabhängiger Prognosefaktor für das weitere Überleben war. Andere Autoren hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass eher das Ausmaß der Erkrankung als vielmehr die dominierende Lokalisation der Metastasen als Prognosefaktor für das weitere Überleben herangezogen werden kann. So zeigten Goldhirsch et al., dass Patientinnen mit Metastasen in viszeralen oder multiplen Lokalisationen eine schlechtere Prognose hatten als

diejenigen mit ausschließlich regionärem oder skelettalem Befall. Die beste Prognose galt für Patientinnen mit solitärem lokalem Tumorknoten oder isoliertem Befall der kontralateralen Brust (60).

5.2.2.2 Krankheitsfreies Intervall

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse stellte die Dauer von der Primärdiagnose des Mammacarcinoms bis zur Diagnose des Erstrezidivs einen signifikanten, unabhängigen Prognosefaktor dar. Im Median betrug das rezidivfreie Intervall unseres Kollektivs 24 Monate, so dass wir unsere Patientinnen an hand dessen in zwei Gruppen unterteilten. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall kürzer als 24 Monate im Median 15 Monate nach Rezidiv überlebten, während diejenigen mit Erstrezidiv später als 24 Monate nach der Metastasierung noch 24 Monate überlebten. Mit $p < 0,0001$ war das rezidivfreie Intervall auch in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben nach Rezidiv und das relative Risiko krankheitsassoziiert zu versterben war bei kurzer Zeitspanne zwischen Primärdiagnose und Rezidiv 1,50 mal größer als bei längerem krankheitsfreiem Intervall.

In ihrer Untersuchung von 98 Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv stellten Guillermo und Mitarbeiter fest, dass das Intervall bis zum erstmaligen Auftreten eines Lokalrezidivs der wichtigste der klassischen Prognosefaktoren war und das Auftreten von Lokalrezidiven innerhalb der ersten 12 Monate nach Primärdiagnose Zeichen einer größeren biologischen Aggressivität des Tumors war (62). Dies steht in Einklang mit unseren Erkenntnissen und der aktuellen Literatur (11;21;91;151;163).

Haffty und Kollegen untersuchten 50 Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv. Ihre Daten zeigen, dass bei lokoregionärem Rezidiv das rezidivfreie Intervall ebenfalls ein signifikanter Prognosefaktor ist und ein frühes Rezidiv mit einem schlechteren Überleben einhergeht. Allerdings galt dies nur für Rezidive während der ersten 5 Jahre nach Primärdiagnose, spätere lokoregionäre Rezidive standen in keinem signifikantem Zusammenhang mit dem weiteren Überleben mehr. Sie erklären das dadurch, dass spätere Lokalrezidive wahrscheinlich vielmehr neue Primärtumore als Rezidive der lange zurückliegenden Tumorerkrankung darstellen und begründen dies mit der Lokalisation innerhalb der Brust, die häufig deutlich von der Lokalisation des ursprünglichen Tumors abweicht (63).

5.3 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus, Rezidivlokalisierung und Überleben

Bei Fernmetastasen ist eine viszerale Lokalisation verglichen mit dem Auftreten dieser Metastasen im Skelettsystem oder Weichteilgewebe mit der schlechtesten Prognose assoziiert (58;97;113). In unserer Studie konnte anhand des primären Lymphknotenstatus die Rezidivlokalisierung signifikant vorhergesagt werden. Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten entwickelten vor allem Lokalrezidive, während solche mit positivem Lymphknotenstatus besonders häufig an viszeralen Fernmetastasen erkrankten. Dies bestätigen andere Untersuchungen, in welchen ebenfalls distante Metastasen, besonders viszeral lokalisierte, bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus vermehrt auftraten (85;95;117). In der multivariaten Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch, dass der primäre axilläre Lymphknotenstatus sowohl bei Patientinnen mit lokoregionärem als auch distantem Rezidiv unabhängig von diesem Charakteristikum das Überleben nach Rezidiv voraussagte. So war in der Gruppe mit Fernmetastasen das relative Risiko krankheitsbedingt zu versterben für Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus 1,5 mal höher als für solche ohne eine Lymphknotenbeteiligung, und in der Gruppe mit lokoregionärem Rezidiv stieg es um das 2,3-fache an. In mehreren Analysen wurde der Zusammenhang zwischen Rezidiv, axillärem Lymphknotenstatus und Überleben untersucht. Truong et al. zeigen in ihrer Untersuchung von 542 Patientinnen mit Mammakarzinom, dass der axilläre Lymphknotenstatus in signifikantem Zusammenhang mit der Entstehung eines Lokalrezidivs und dem Überleben stand (144). Dies bestätigte sich ebenfalls in einigen weiteren Studien, die den Zusammenhang zwischen dem axillären Lymphknotenstatus des Primärtumors und der Rezidivlokalisierung untersuchten (148;154).

Durch die Durchführung der Subgruppenanalyse konnten wir in unserer Arbeit zudem zeigen, dass der primäre axilläre Lymphknotenstatus nicht nur Signifikanz „auf dem Weg“ zur viszeralen Metastasierung hat, ein chronologisch fortgeschrittener Tumor also lymphatisch metastasiert hat und sich dadurch weiter ausbreitet, sondern dass selbst nach lokoregionären Rezidiven, die unabhängig von einer vorausgegangenen axillären Disseminierung entstehen, der primäre axilläre Lymphknotenstatus an Signifikanz behält. Dies spricht für eine Abhängigkeit des primären axillären Lymphknotenstatus von der Tumorbiologie des Primärtumors.

5.4 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus, rezidivfreiem Intervall und Überleben

In unserer Überlebensuntersuchung nach Kaplan-Meier zeigt sich bereits, dass die Dauer des rezidivfreien Intervalls zwischen Primärdiagnose und Auftreten des ersten Rezidivs ein wertvoller Prognosefaktor ist, an Hand dessen das Ergebnis nach Erstrezidiv abgeschätzt werden kann, was in Einklang mit der aktuellen Literatur steht (31;82;164). Späte Rezidive, die mit einer viel besseren Prognose einhergehen, zeigen günstigere flow-zytometrische Charakteristika (63) und histogenetische Marker (101). Diese Erkenntnisse unterstützen die Hypothese, nach welcher bei Patientinnen mit kurzem rezidivfreiem Intervall eine aggressivere Tumorbilogie vorliegt und sich das Erstrezidiv häufiger viszeral manifestiert. Um den Zusammenhang dieser Merkmale näher zu beleuchten, untersuchten wir ihn mittels einer multivariaten Subgruppenanalyse. Hierbei nahm die Länge des rezidivfreien Intervalls keinen Einfluss auf die Relevanz des axillären Lymphknotenstatus für das Überleben nach Rezidiv. Das relative Risiko, am Karzinom zu versterben war in den Subgruppen mit kurzem und langem rezidivfreiem Intervall für Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus ähnlich erhöht. Dies widerspricht den Ergebnissen von Jatoi und Mitarbeitern, die das rezidivfreie Intervall in der multivariaten Analyse nicht als unabhängigen Prognosefaktor bestätigen konnten und außerdem feststellten, dass der Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit langem rezidivfreiem Intervall seine Relevanz verlor (84).

Unsere Daten hingegen bestätigen die Hypothese, dass der axilläre Lymphknotenstatus Ausdruck biologischer Eigenschaften des Primärtumors ist, da er auch nach einem langen rezidivfreien Intervall noch Bedeutung für das weitere Überleben hat.

5.5 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und Tumorbilogie

Wichtigstes Ziel dieser Untersuchung war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem axillären Lymphknotenstatus und der Tumorbilogie zu erkunden. Dazu können unterschiedliche Herangehensweisen gewählt werden. Dieser Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass die Tumorchronologie der Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt des Erstrezidivs ausgeglichen ist. Falls das Vorhandensein axillärer Lymphknotenmetastasen ausschließlich Zeichen einer verzögerten Primärdiagnose ist und der Überlebensvorteil lymphknotennegativer Patientinnen nur durch die rechtzeitige Tumorresektion vor einer weiteren

Ausbreitung der Erkrankung bedingt ist, sollte der Lymphknotenstatus nur zum Zeitpunkt der Primärdiagnose prognostische Relevanz besitzen und diese nach einem Rezidiv verlieren. Deshalb korrelierten wir den Lymphknotenstatus mit der Zeitspanne zwischen dem Erstrezidiv und dem krankheitsbedingten Tod, welche zeitliche Fixpunkte in der klinischen Chronologie der Brustkrebskrankung darstellen. Da der prognostische Einfluss des primären Lymphknotenstatus in unserer Untersuchung über das Rezidiv hinaus bestehen bleibt, spricht dies für einen aggressiveren Tumorphänotyp. Denn wenn der Lymphknotenstatus ausschließlich ein zeitlich bedingter Faktor wäre, sollte er in keinem Zusammenhang mit dem Ergebnis nach Rezidiv stehen.

Unsere Ergebnisse widersprechen den Daten früherer Untersuchungen, die zu dem Schluss kamen, der axilläre Lymphknotenstatus sei einzig eine Reflektion des chronologischen Tumoralters (14;85;102;146). In einer großen Metaanalyse, die insgesamt 139 Studien berücksichtigte, wählten Mitra et al. eine andere Herangehensweise um die Rolle des Lymphknotenstatus in Bezug auf die Tumorbilogie zu untersuchen (102). Dafür wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen diverser biologischer Prognosefaktoren, wie dem histopathologischen Tumorgrading, dem Hormonrezeptorstatus, dem Thymidinlabelling-Index, der DNA-Ploidie, der S-Phase-Fraktion, der Expression des EGFR (epidermal growth factor receptor) und der c-erbB2-Genamplifikation einerseits und dem axillären Lymphknotenstatus andererseits untersucht. Die meisten dieser Studien konnten keine Korrelation zwischen den biologischen Markern und dem Lymphknotenstatus herstellen. Dies führte zu der Schlussfolgerung der Autoren, der Befall axillärer Lymphknoten sei ausschließlich die Reflektion des chronologischen Brustkrebsalters. Allerdings benannten die Autoren auch einige Schwachstellen dieser Metaanalyse. Unter anderem wurden publication bias, die unterschiedlichen labortechnischen Kriterien und Methoden der einzelnen Studien und variierende Qualität des Studiendesigns in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Außerdem wandten Mitra und Mitarbeiter eine sehr einfache Form der Metaanalyse an, bei der nur die Anzahl der Studien, in denen ein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt oder widerlegt werden konnte, berechnet wurde. Einfluss, Qualität und Studiendesign der einzelnen Untersuchungen wurden nicht berücksichtigt.

Auch Nakamura und Mitarbeiter versuchten einen Zusammenhang zwischen biologischen Merkmalen des Tumors und dem Lymphknotenstatus herzustellen. Dem zugrunde lag die Hypothese, dass die Bildung von Lymphknotenmetastasen von der Fähigkeit des Tumors abhängt, Angiogenese und Lymphangiogenese zu betreiben. Sie zeigten, dass sowohl die Lymphgefäßdichte als auch die Expression von VEGF-C (vascular endothelial growth factor) des

Tumors in signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen stand (106), was für eine Verknüpfung von Lymphknotenstatus und Tumorbiologie spricht. Auch in anderen Studien wurde der Zusammenhang zwischen biologischen Merkmalen des Tumors und dem axillären Lymphknotenstatus untersucht. Die Autoren zeigten, dass besonders die Tumorgroße, die Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa und das histopathologische Grading, mit einer axillären Metastasierung assoziiert waren. Ein positiver Hormonrezeptorstatus ging in den meisten Untersuchungen im Gegensatz dazu nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine axilläre Metastasierung einher (42;44;52;54;109;123). Auch eine Überexpression von HER-2 auf der Oberfläche von Tumorzellen des Mammacarcinoms (ein weiteres biologisches Tumormerkmal) steht mit einer Lymphknotenbeteiligung des Karzinoms in signifikantem Zusammenhang. Dies zeigt ebenfalls die Abhängigkeit der lymphatischen Metastasierung von der Tumorbiologie, da die Überexpression von HER-2 zu einer Störung des Wachstums- und Differenzierungsverhalten der Tumorzellen führt und Teil der besonderen biologischen Veränderungen von Tumorzellen ist. Dies zeigten große, bevölkerungsbezogene Studien, wie die der „South Australian Breast Cancer Study Group“, die den HER-2/neu-Status von 1056 Patientinnen mit Brustkrebs untersuchten (18;129).

Eine klinisch orientierte Argumentationsweise für die erhöhte biologische Aggressivität lymphknotenpositiver Tumoren wählte Mueller, der die jährlichen, karzinomassoziierten Todesraten von Patientinnen im Stadium I (negativer Lymphknotenstatus) mit denen im Stadium II (positiver Lymphknotenstatus) des NSABP B04 und des „Connecticut Tumor Registry“ verglich (103). Die Todesraten der Patientinnen mit Tumoren im Stadium II waren durchweg höher als jener im Stadium I. Eine verspätete Diagnosestellung (lead time bias) konnte er nicht feststellen. Die Tumoren des Stadiums II waren in der histopathologischen Untersuchung größer und infiltrierte häufiger die peritumoralen Lymph- und Blutgefäße. Dies führte zu der Schlussfolgerung, es müsse sich um zwei verschiedenen Varianten des Brustkrebses handeln, Stadium II sei also kein spät diagnostiziertes Stadium I. Die Studie untersuchte jedoch nicht den Einfluss der verschiedenen biologischen und klinischen Faktoren auf das Überleben und lässt somit keine Rückschlüsse auf die Rolle des primären axillären Lymphknotenstatus zu.

Jatoi und Mitarbeiter fanden in ähnlicher Herangehensweise wie wir, ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang des primären axillären Lymphknotenstatus und des Überlebens nach Rezidiv. Daraus folgerten sie, dass der Lymphknotenstatus auch ein Marker des Tumorphänotyps ist: Ein 1-cm großer, lymphknotenpositiver Tumor ist demzufolge verglichen mit einem 2-cm großen lymphknotennegativen Tumor chronologisch früher, aber biologisch aggressiver (84).

Eine andere Möglichkeit herauszufinden, inwiefern die Tumorbiologie mit der Entstehung axillärer Lymphknotenmetastasen im Zusammenhang steht, wählten Huang et al. (77). Sie identifizierten mittels DNA-Microarray das Gesamtmuster einer Genexpression (Metagene), das mit dem axillären Lymphknotenstatus korrelierte und mit 90%iger Sicherheit den weiteren Krankheitsverlauf, besonders die Entstehung von Rezidiven vorhersagen konnte. Durch Metagene können also Gruppen von Genen definiert werden, die mit bestimmten biologischen Prozessen des Tumors assoziiert sind und die Beteiligung dieser biologischen Prozesse an Metastasierung und Rezidivierung belegen.

Zusammenfassend muss man demnach davon ausgehen, dass ein tumoröser Befall axillärer Lymphknoten, einerseits durch die Aggressivität des Tumors und andererseits durch das lange Wachstum eines weniger aggressiven Tumors bedingt sein kann. Lymphknotenmetastasen sollten in Zukunft also als Zeichen der Tumorbiologie **und** der Tumorchronologie betrachtet werden. Bisher ging man davon aus, dass lediglich die Länge des Zeitintervalls, in dem eine Tumorerkrankung bereits besteht, die Metastasierung bedingt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch anhand klinischer Daten gezeigt werden, dass die Lymphknotenmetastasierung auch unabhängig von der Tumorchronologie noch ein signifikanter Faktor bezüglich des Überlebens war.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ausmaß der axillären Lymphknotenbeteiligung ist der wichtigste Prognoseparameter für den weiteren Krankheitsverlauf des primären Mammakarzinoms. Folglich basieren Entscheidungen über die Durchführung einer anschließenden systemischen Therapie maßgeblich auf diesem Faktor. Inwiefern sich der primäre axilläre Lymphknotenstatus auf die Überlebenszeit nach Rezidiv auswirkt, wird jedoch kontrovers diskutiert. Ein persistierender prognostischer Einfluss nach Rezidiv stünde dafür, dass der Lymphknotenstatus von der Tumorbiologie abhängt und nicht nur ein zeitliches Phänomen ist, welches die Tumorchronologie widerspiegelt.

Es wurde eine retrospektive Analyse von 813 Patientinnen mit lokoregionärem oder distantem Rezidiv nach primärem Brustkrebs durchgeführt, deren Primärdiagnose zwischen 1963 und 2000 an der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München oder der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg gestellt worden war. Voraussetzung zur Aufnahme in das Patientenkollektiv war, dass der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose resektabel war, keinen Anhalt für Fernmetastasierung lieferte und dass die Patientinnen sich einer systematischen axillären Lymphknotendisektion unterzogen hatten. Grundvoraussetzung war selbstverständlich auch, dass die Patientinnen im Laufe der Nachsorge an einem Rezidiv erkrankten. Patientinnen mit unbekannter Tumorgröße oder unbekanntem Lymphknotenstatus wurden von der Studie ausgeschlossen. Um die hohe Qualität der Daten zu sichern, wurden sie alle zum gleichen Zeitpunkt erhoben und mit den originalen Patientenakten und lokalen Krebsregistern verglichen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 60 Monate (Standardabweichung 44 Monate).

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose war der axilläre Lymphknotenstatus von 273 Patientinnen (33,6%) negativ, während 540 Patientinnen (66,4%) axilläre Lymphknotenmetastasen aufwiesen. In der univariaten Analyse zeigten die Tumorgröße, der axilläre Lymphknotenstatus, das histopathologische Grading, der Hormonrezeptorstatus sowie die peritumorale Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben nach Rezidiv (für alle $p < 0,0001$). Die mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzte Überlebenszeit nach Rezidiv betrug für Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus 42 Monate (31–52 Monate, 95% CI), bei Patientinnen mit ein bis drei Lymphknotenmetastasen 20 Monate (16–24 Monate, 95%CI) und bei Befall von vier oder mehr Lymphknoten nur noch 13 Monate (12–15 Monate,

95%CI). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde für die Parameter Tumorgröße, axillärer Lymphknotenstatus, histopathologisches Grading, Lymphangiosis carcinomatosa, Rezidivlokalisierung und Länge des krankheitsfreien Intervalls durchgeführt, um zu überprüfen inwiefern diese Parameter tatsächlich unabhängige Vorhersagewerte bezüglich des Überlebens nach Rezidiv darstellten. Alle Faktoren außer des histopathologischen Gradings ($p=0,14$) konnten als signifikante, unabhängige Risikofaktoren für den krankheitsbedingten Tod nach Rezidiv bestätigt werden. In zwei Subgruppenanalysen – eingeteilt bezüglich der Länge des rezidivfreien Intervalls (≤ 24 Monate - > 24 Monate) und der Rezidivlokalisierung (lokoregionär-distant) - blieb der primäre axilläre Lymphknotenstatus unabhängiger, signifikanter Vorhersagewert für den krankheitsbedingten Tod nach Rezidiv.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die Lymphknotenbeteiligung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose des invasiven Mammakarzinoms mit einer schlechten Prognose nach dem Erstrezidiv der Erkrankung einhergeht und dabei unabhängig von der Rezidivlokalisierung und der Länge des rezidivfreien Intervalls ist. Dies bestätigt die Hypothese, dass die primäre Beteiligung der axillären Lymphknoten nicht nur ein zeitlich bedingter Indikator für das Fortschreiten der Tumorerkrankung ist, sondern Tumoren mit aggressiverem biologischem Verhalten kennzeichnet.

Zusammenhänge zwischen der Tumorbiologie und klinisch erfassbaren Eigenschaften des Mammakarzinoms werden auch in Zukunft Bestandteil zahlreicher Untersuchungen sein, nicht zuletzt, um mit einfach messbaren Daten individuell möglichst präzise Vorhersagen bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs treffen zu können und zwischen dem Nutzen der systemischen Therapie und den dadurch bedingten Nebenwirkungen möglichst genau abzuwägen. Mittels neuer Untersuchungstechniken wird die Tumorbiologie immer besser bestimmt werden können. Adjuvante Therapieentscheidungen werden auf Grund dieser Erkenntnisse in Verbindung mit den klinischen Eigenschaften des Tumors gefällt.

Der Zusammenhang zwischen primärem axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv sollte berücksichtigt werden, wenn Therapieentscheidungen zur Behandlung des rezidierten Mammakarzinoms getroffen werden. So muss nicht zuletzt aufgrund dieser Ergebnisse abgewogen werden, ob einer lokalen Rezidivexzision unter Umständen eine systemische Therapie folgen sollte.

Die Weiterentwicklung der Chemotherapeutika und spezifischer Antikörper gegen Tumorzellen werden es in Zukunft zunehmend ermöglichen, auch nach Rezidiv sowohl das Überleben als auch die Lebensqualität der Patientinnen weiter sicherzustellen.

7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

7.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Das integrative Modell der Brustkrebsmetastasierung (nach Weigelt et al. aus „Nature reviews Cancer“ Vol 5 (8) 2005, Seite 600).....	16
Abbildung 2: Nachbeobachtungszeitraum unseres Patientengutes in Jahren	35
Abbildung 3: Altersverteilung der Patientinnen (n=813).....	36
Abbildung 4: Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose	37
Abbildung 5: Tumorstadien bei Primärdiagnose (n=813)	39
Abbildung 6: Histologisches Grading (n=741)	39
Abbildung 7: Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.....	42
Abbildung 8: Verlauf des Erstrezidivs in dem Patientenkollektiv	45
Abbildung 9: Lokalisation des Erstrezidivs.....	46
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Rezidivlokalisierung.....	47
Abbildung 11: Dauer des Rezidivfreien Intervalls	48
Abbildung 12: Überlebensraten des Gesamtkollektivs nach Rezidiv (n=813).....	49
Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.....	50
Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading des Primärtumors.	53
Abbildung 17: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus des Primärtumors.....	55
Abbildung 19: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von peritumorale Hämangiosis carcinomatosa zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.....	57
Abbildung 20: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose.	58
Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von der primären Operationsmethode.....	59
Abbildung 22: Kaplan-Meier Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv in Abhängigkeit von der adjuvanten systemischen Therapie.	60
Abbildung 25: Verteilung des Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit kurzem oder langem rezidivfreiem Intervall67	

7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Histologische Klassifikation von epithelialen Mammakarzinomen nach der WHO (1981)	29
Tabelle 2: Histologische Kriterien für das Grading des Mammakarzinom	31
Tabelle 3: Hormonrezeptorstatus der an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen.....	37
Tabelle 4: Verteilung des Tumorstadiums.....	38
Tabelle 5: Histologisches Grading.....	40
Tabelle 6: Vorliegen von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa	40
Tabelle 7: Lymphknotenstatus.....	41
Tabelle 8: Operatives Vorgehen	42
Tabelle 9: Postoperative adjuvante Therapie	44
Tabelle 10: Radiatio nach Primäroperation.....	44
Tabelle 11: Chemo- und Hormontherapie nach Primäroperation.....	44
Tabelle 12: Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom primären Lymphknotenstatus	46
Tabelle 13: Aus der Nachbeobachtung ausgeschiedene Patientinnen.....	48
Tabelle 14: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter	50
Tabelle 15: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Tumorstadium	52
Tabelle 16: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.....	53
Tabelle 17: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading.....	54
Tabelle 18: Überlebensraten nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus	56
Tabelle 19: Überlebensraten in Abhängigkeit von Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa	58
Tabelle 20: Überlebensrate nach Rezidiv in Abhängigkeit vom Menopausenstatus	59
Tabelle 21: Überlebensraten in Abhängigkeit der Therapieformen.....	61
Tabelle 22: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung	61
Tabelle 23: Überlebensraten in Abhängigkeit vom rezidivfreien Intervall	63
Tabelle 24: Zusammenhang des Überlebens nach Rezidiv mit den Primärcharakteristika in der multivariaten Analyse.	64
Tabelle 25: Zusammenhang des Überlebens nach Rezidiv mit dem rezidivfreien Überleben und der Rezidivlokalisierung in der multivariaten Analyse.....	65
Tabelle 26: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „lokoregionäre Metastasen“.....	66
Tabelle 27: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „Fernmetastasen“.....	66
Tabelle 28: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „kurzes rezidivfreies Intervall“.....	68
Tabelle 29: Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen axillärem Lymphknotenstatus und Überleben nach Rezidiv in der Subgruppe „langes rezidivfreies Intervall“.....	68

8 Literaturverzeichnis

- (1) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347(9017):1713-1727.
- (2) Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. 2004. Saarbrücken, Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.
Ref Type: Pamphlet
- (3) Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005; 143(5):355-361.
- (4) Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int J Cancer* 1997; 72(1):1-22.
- (5) Atkinson EN, Brown BW, Montague ED. Tumor volume, nodal status, and metastasis in breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76(2):171-178.
- (6) Axelsson K, Ljung BM, Moore DH, Thor AD, Chew KL, Edgerton SM et al. Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(13):997-1008.
- (7) Bässler R. Mamma. In: Remmele W, editor. *Pathologie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1997.
- (8) Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7(1):3-15.
- (9) Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004; 432(7015):332-337.
- (10) Bissell MJ, Labarge MA. Context, tissue plasticity, and cancer: are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell* 2005; 7(1):17-23.
- (11) Blanco G, Holli K, Heikkinen M, Kallioniemi OP, Taskinen P. Prognostic factors in recurrent breast cancer: Relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *BR J CANCER* /19; 62(1):142-146.
- (12) Bloom H.J.G., Richardson W.W. Histologic grading and prognosis in breast cancer. *BR J CANCER* 1957; 15:359-377.

- (13) Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995; 62(2):138-144.
- (14) Brand TC, Sawyer MM, King TA, Bolton JS, Fuhrman GM. Understanding patterns of failure in breast cancer treatment argues for a more thorough investigation of axillary lymph nodes in node negative patients. *Am J Surg* 2000; 180(6):424-427.
- (15) Braun S, Hepp F, Kantenich CR, Janni W, Pantel K, Riethmuller G et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients: monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow. *Clin Cancer Res* 1999; 5(12):3999-4004.
- (16) Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kantenich CR et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(8):525-533.
- (17) Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(8):793-802.
- (18) Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1652-1654.
- (19) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *CANCER* 1989; 63(1):181-187.
- (20) Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB, Hastie T, Tibshirani R, Sorlie T et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(10):3738-3743.
- (21) Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *CANCER* 2003; 97(3):545-553.
- (22) Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320(10):627-633.
- (23) Clark GM, Sledge GW, Jr., Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J CLIN ONCOL* 1987; 5(1):55-61.
- (24) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347(9017):1713-1727.
- (25) Collan YU, Eskelinen MJ, Nordling SA, Lipponen P, Pesonen E, Kumpusalo LM et al. Prognostic studies in breast cancer. Multivariate combination of nodal status, proliferation index, tumor size, and DNA ploidy. *ACTA ONCOL* 1994; 33(8):873-878.

- (26) Costa SD, Kaufmann M, von Minckwitz G. Mammakarzinom. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. Die Gynäkologie. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 2003.
- (27) Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(20):1409-1415.
- (28) Couzin J. Breast cancer. Dissecting a hidden breast cancer risk. *Science* 2005; 309(5741):1664-1666.
- (29) Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34:187-220.
- (30) Desmedt C, Ouriaghli FE, Durbecq V, Soree A, Colozza MA, Azambuja E et al. Impact of cyclins E, neutrophil elastase and proteinase 3 expression levels on clinical outcome in primary breast cancer patients. *Int J Cancer* 2006; 119(11):2539-2545.
- (31) Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS, Mailliard JA, Wieand HS. Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: An analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *CANCER* /19; 77(4):683-690.
- (32) Diel IJ. Ibandronate: efficacy in the treatment of metastatic bone disease. *Future Oncol* 2005; 1(5):593-607.
- (33) Dontu G, El Ashry D, Wicha MS. Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(5):193-197.
- (34) Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; 9(1):208-221.
- (35) Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschlager C, Diestelhorst A et al. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(10):504-510.
- (36) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352(9132):930-942.
- (37) Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, Carmalt HL, Janu NC, Joseph MG et al. Patterns of breast cancer relapse. *European Journal of Surgical Oncology* 2006; 32(9):922-927.
- (38) 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. *Histopathology* 1991; 19(5):403-410.
- (39) Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5):1186-1195.
- (40) Engel J, Hölzel D, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München, editor. Manual Mammakarzinome. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2005: 1-11.

- (41) Eppenberger U, Kueng W, Schlaeppli JM, Roesel JL, Benz C, Mueller H et al. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node-negative breast cancer patients. *J CLIN ONCOL* 1998; 16(9):3129-3136.
- (42) Fehm T, Maul H, Gebauer S, Scharf A, Baier P, Sohn C et al. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumorbiological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(9):580-586.
- (43) Feigelson HS, Henderson BE. Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis* 1996; 17(11):2279-2284.
- (44) Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, Hooks MA, Hoffman JP, Sigurdson ER et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 65(1):34-39.
- (45) Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, Benedetti PP, Mancuso S, Messori A. Relationship between cathepsin-D content and disease-free survival in node-negative breast cancer patients: a meta-analysis. *BR J CANCER* 1997; 76(5):661-666.
- (46) Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science* 1977; 197(4306):893-895.
- (47) Fisher B. Sounding board. Breast-cancer management: alternatives to radical mastectomy. *N Engl J Med* 1979; 301(6):326-328.
- (48) Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *CANCER* 1983; 52(9):1551-1557.
- (49) Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margoese R, Wolmark N, Wickerham L et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320(13):822-828.
- (50) Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *CANCER RES* 2000; 60(3):636-643.
- (51) Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(1):4-6.
- (52) Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 1999; 230(5):692-696.
- (53) Gallager HS. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. *CANCER* 1984; 53(3 Suppl):623-629.
- (54) Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, Winchester DJ, Winchester DP. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *CANCER* 1999; 86(8):1511-1519.

- (55) Gasparini G, Toi M, Gion M, Verderio P, Dittadi R, Hanatani M et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(2):139-147.
- (56) Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla PP, Caffo O et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J CLIN ONCOL* 1994; 12(3):454-466.
- (57) Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(2):167-173.
- (58) Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *CANCER* 2005; 104(8):1742-1750.
- (59) Genz Th, Schaller G. Das Rezidiv beim Mammakarzinom. *Krebsmedizin* 1990; 11:15-18.
- (60) Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988; 6(1):89-97.
- (61) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
- (62) Guillermo Co, Jos+® MdC, Ma DC, Luis OG, Miguel B, Antonio MM et al. Local recurrence after mastectomy for breast cancer: analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Research and Treatment* 2007; V102(1):61-73.
- (63) Haffty BG, Toth M, Flynn S, Fischer D, Carter D. Prognostic value of DNA flow cytometry in the locally recurrent, conservatively treated breast cancer patient. *J CLIN ONCOL* 1992; 10(12):1839-1847.
- (64) Hahnel R, Woodings T, Vivian AB. Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. *CANCER* 1979; 44(2):671-675.
- (65) Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operation for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg* 1898; 28:557-576.
- (66) Hansen S, Grabau DA, Rose C, Bak M, Sorensen FB. Angiogenesis in breast cancer: a comparative study of the observer variability of methods for determining microvessel density. *Lab Invest* 1998; 78(12):1563-1573.
- (67) Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JG, Kruger A et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-

- risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *CANCER RES* 2002; 62(16):4617-4622.
- (68) Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer (1). *N Engl J Med* 1992; 327(5):319-328.
- (69) Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1474.
- (70) Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, Ochiai A. Histological characteristics of tumor in vessels and lymph nodes are significant predictors of progression of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Hum Pathol* 2004; 35(3):298-308.
- (71) Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast* 2005; 14(6):493-499.
- (72) Healy B. BRCA genes--bookmaking, fortunetelling, and medical care. *N Engl J Med* 1997; 336(20):1448-1449.
- (73) Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1734-1736.
- (74) Host H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. *CANCER* 1986; 57(11):2217-2221.
- (75) Howat JM, Harris M, Swindell R, Barnes DM. The effect of oestrogen and progesterone receptors on recurrence and survival in patients with carcinoma of the breast. *BR J CANCER* 1985; 51(2):263-270.
- (76) Howell A, Barnes DM, Harland RN, Redford J, Bramwell VH, Wilkinson MJ et al. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. *Lancet* 1984; 1(8377):588-591.
- (77) Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003; 361(9369):1590-1596.
- (78) Hulka BS, Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *Lancet* 1995; 346(8979):883-887.
- (79) Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56(1):67-78.
- (80) International Union Against Cancer (UICC). Breast Tumours. In: Sobin LH, Wittekind Ch, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997: 123-130.
- (81) Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 2001; 28(1):53-67.

- (82) Janni W, Hepp F, Rjosk D, Kentenich C, Strobl B, Schindlbeck C et al. The fate and prognostic value of occult metastatic cells in the bone marrow of patients with breast carcinoma between primary treatment and recurrence. *CANCER* 2001; 92(1):46-53.
- (83) Janni W, Shabani N, Dimpfl T, Starflinger I, Rjosk D, Peschers U et al. Matched pair analysis of survival after chest-wall recurrence compared to mammary recurrence: a long-term follow up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(7):455-462.
- (84) Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J CLIN ONCOL* 1999; 17(8):2334-2340.
- (85) Kamby C, Rose C, Ejlersen B, Andersen J, Birkler NE, Rytter L et al. Stage and pattern of metastases in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(12):1925-1934.
- (86) Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(2):181-192.
- (87) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481.
- (88) Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M. The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *BR J CANCER* 2003; 88(12):1900-1908.
- (89) Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15(1):36-47.
- (90) Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15(1):7-16.
- (91) Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW, Smals AG, Benraad TJ. Human breast cancer: survival from first metastasis. Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21(3):173-180.
- (92) Korkolis DP, Tsoli E, Fouskakis D, Yiotis J, Koullias GJ, Giannopoulos D et al. Tumor histology and stage but not p53, Her2-neu or cathepsin-D expression are independent prognostic factors in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2004; 24(3b):2061-2068.
- (93) Le D, V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *CANCER* 1989; 64(9):1914-1921.
- (94) Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W. Pathomorphologie des Mammakarzinoms. In: Tumorzentrum München, editor. *Manual Mammakarzinome*. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2003: 41-59.

- (95) Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, Doldan R, Zubizarreta E. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4):765-775.
- (96) Linjawi A, Kontogianna M, Halwani F, Edwardes M, Meterissian S. Prognostic significance of p53, bcl-2, and Bax expression in early breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198(1):83-90.
- (97) Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF, Ardizzoni A, Conte PF, Rosso R. Survival of patients with relapsing breast cancer: analysis of 302 patients. *Oncology* 1986; 43(5):278-282.
- (98) Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2):116-128.
- (99) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J CLIN ONCOL* 2005; 23(30):7703-7720.
- (100) Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(22):1681-1685.
- (101) Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, Peters HA, Klijn JG, Foekens JA. Breast-conserving therapy: proteases as risk factors in relation to survival after local relapse. *J CLIN ONCOL* 1999; 17(5):1449-1457.
- (102) Mitra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *Eur J Cancer* 1991; 27(12):1574-1583.
- (103) Mueller CB. Stage II breast cancer is not simply a late stage I. *Surgery* 1988; 104(4):631-638.
- (104) Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410(6824):50-56.
- (105) Nahta R, Esteva FJ. Bcl-2 antisense oligonucleotides: a potential novel strategy for the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30(5 Suppl 16):143-149.
- (106) Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, Imabun S, Nakahara M, Nakao K et al. Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91(2):125-132.
- (107) Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *CANCER* 1983; 51(8):1333-1338.
- (108) Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, Save-Soderbergh J, Davis BW, Reed R et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast

- cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J CLIN ONCOL* 1992; 10(5):696-705.
- (109) Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, Andersen S, Davidson W, Bryce CJ et al. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *CANCER* 1998; 83(5):948-955.
- (110) Paget S. The distribution of secondary growth in cancer of the breast. *Lancet* 1889; I:571-573.
- (111) Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(6):448-456.
- (112) Pantel K, Schlimok G, Braun S, Kutter D, Lindemann F, Schaller G et al. Differential expression of proliferation-associated molecules in individual micrometastatic carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(17):1419-1424.
- (113) Paradiso A, Ranieri G, Silvestris N, Naccarato G, Bevilacqua G, Mangia A et al. T1 - Failure of primary breast cancer neoangiogenesis to predict pattern of distant metastasis.
- (114) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
- (115) Paterson AH, Zuck VP, Szafran O, Lees AW, Hanson J. Influence and significance of certain prognostic factors on survival in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18(10):937-943.
- (116) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659-1672.
- (117) Pisansky TM, Ingle JN, Schaid DJ, Hass AC, Krook JE, Donohue JH et al. Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. Impact of clinical, histopathologic, and flow cytometric factors. *CANCER* 1993; 72(4):1247-1260.
- (118) Possinger K, Schmoll H-J, Höffken K, Große Y. Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1999: 1253-1342.
- (119) Rack BK, Janni W, Schoberth A, Schindlbeck C, Strobl B, Blankenstein T et al. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells (ITC) in the bone marrow (BM) of patients without recurrence of early breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22(14_suppl):9515.
- (120) Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schafer P, Sappino AP et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer* 2005; 41(10):1446-1452.

- (121) Ravdin PM, de Moor CA, Hilsenbeck SG, Samoszuk MK, Vendely PM, Clark GM. Lack of prognostic value of cathepsin D levels for predicting short term outcomes of breast cancer patients. *Cancer Lett* 1997; 116(2):177-183.
- (122) Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414(6859):105-111.
- (123) Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191(1):1-6.
- (124) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- (125) Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(4):328-332.
- (126) Rudolph P, Olsson H, Bonatz G, Ratjen V, Bolte H, Baldetorp B et al. Correlation between p53, c-erbB-2, and topoisomerase II alpha expression, DNA ploidy, hormonal receptor status and proliferation in 356 node-negative breast carcinomas: prognostic implications. *J Pathol* 1999; 187(2):207-216.
- (127) Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14(10):2738-2746.
- (128) Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J CLIN ONCOL* 2000; 18(8):1696-1708.
- (129) Seshadri R, Fergaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(10):1936-1942.
- (130) Sevelde P, Kuhrer I, Zielinski CC, Vavra N, Seifert M, Kubista E et al. TI - [Effect of various factors on survival after recurrent and/or metastatic breast cancer].
- (131) Shek LLM, Godolphin W. Model for breast cancer survival: Relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration, and tumor necrosis. *CANCER RES* 1988; 48(19):5565-5569.
- (132) Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, Buchholz TA, Babiera GV, Kuerer HM et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. *CANCER* 2005; 104(3):479-490.
- (133) Sieuwerts AM, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Timmermans M, Trapman AM, Garcia RR et al. Which cyclin E prevails as prognostic marker for breast cancer? Results from a retrospective study involving 635 lymph node-negative breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(11 Pt 1):3319-3328.

- (134) Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J CLIN ONCOL* 2000; 18(10):2059-2069.
- (135) Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(4 Suppl 1):S3-S8.
- (136) Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *CANCER* 1997; 80(9):1803-1804.
- (137) Spyrtos F, Maudelonde T, Brouillet JP, Brunet M, Defrenne A, Andrieu C et al. Cathepsin D: an independent prognostic factor for metastasis of breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8672):1115-1118.
- (138) Stathopoulou A, Vlachonikolis I, Mavroudis D, Perraki M, Kouroussis C, Apostolaki S et al. Molecular detection of cytokeratin-19-positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their prognostic significance. *J CLIN ONCOL* 2002; 20(16):3404-3412.
- (139) Statistisches Bundesamt Deutschland. Die 10 häufigsten Todesursachen 2003. http://www.destatis.de/themen/d/thm_gesundheit.php . 2005.
Ref Type: Electronic Citation
- (140) The World Health Organization. The World Health Organization Histological Typing of Breast Tumors--Second Edition. The World Organization. *Am J Clin Pathol* 1982; 78(6):806-816.
- (141) Thor AD, Liu S, Moore DH, Edgerton SM. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling, and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancer. *J CLIN ONCOL* 1999; 17(2):470-477.
- (142) Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(9):783-789.
- (143) Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(1):25-38.
- (144) Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *CANCER* 2005; 103(10):2006-2014.
- (145) Tsuchiya A, Abe R, Kanno M, Ohtake T, Fukushima T, Nomizu T et al. Role of age as a prognostic factor in breast cancer. *Surg Today* 1997; 27(3):213-216.
- (146) Tubiana-Hulin M, Hacene K, Martin PM, Spyrtos F. Prognostic factor clustering in breast cancer: biology or chronology? *Eur J Cancer* 1995; 31A(2):282-283.

- (147) UICC. Breast Tumours. TNM Classification of Malignant Tumours. New York: Wiley-Liss, 2002.
- (148) van der Wal BC, Butzelaar RM, van der MS, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(5):481-489.
- (149) van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *European Journal of Cancer* 1999; 35(1):32-38.
- (150) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A(10):1574-1579.
- (151) Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, East DR, Ayub J. Survival after first recurrence of breast cancer: The Miami experience. *CANCER* 1992; 70(1):129-135.
- (152) Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1688-1697.
- (153) Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, van de Velde CJ et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *CANCER* 1999; 85(2):437-446.
- (154) Voordeckers M, Vinh-Hung V, Van de SJ, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiother Oncol* 2004; 70(3):225-230.
- (155) Wada N, Ishii S, Ikeda T, Kitajima M. Inhibition of bone metastasis from breast cancer with pamidronate resulting in reduction of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in a rat model. *Breast Cancer* 2004; 11(3):282-287.
- (156) Wander H-E, Nagel GA. Mammakarzinome Vorsorge, Therapie, Nachsorge; bes. Fragestellungen. 4., überarb. u. erw. Aufl ed. München: Zuckschwerdt, 1986.
- (157) Wang L, Shao ZM. Cyclin e expression and prognosis in breast cancer patients: a meta-analysis of published studies. *Cancer Invest* 2006; 24(6):581-587.
- (158) Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460):671-679.
- (159) Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324(1):1-8.

8 Literaturverzeichnis

- (160) Weigelt B, Peterse JL, 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(8):591-602.
- (161) Westley BR, May FE. Cathepsin D and breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(1):15-24.
- (162) Williams MR, Todd JH, Nicholson RI, Elston CW, Blamey RW, Griffiths K. Survival patterns in hormone treated advanced breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73(9):752-755.
- (163) Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4):853-863.
- (164) Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J CLIN ONCOL* /19; 16(7):2401-2408.

9 Anhang

9.1 Fragebogen zum Krankheitsverlauf

Persönliche Angaben:
Hildegard
geb. am 21

Dr. med. E
I. Frauenklinik, LMU München
Abt. f. Tumorummunologie
Maistraße 11
80337 München

1 Name und Adresse Ihres behandelnden Arztes:

Name _____
Fachrichtung _____
Straße _____
PLZ/ Ort _____

2 Über den Verlauf Ihre Erkrankung (bitte Zutreffendes ankreuzen):

Über den Stand meiner Erkrankung kann / möchte ich KEINE ANGABEN machen.

Über den Verlauf meiner Erkrankung kann ich folgende Angaben machen:

Die Erkrankung ist bis heute nicht mehr aufgetreten.

Zeichen der Erkrankung sind erstmals aufgetreten am:

Datum

Zeichen der Erkrankung sind zuletzt aufgetreten am:

Datum

Es war keine / folgende Behandlung notwendig:

Mit freundlichen Grüßen

9.2 Mamma-Datenerhebungsbogen

The screenshot shows a software window titled "Mamma-Datenbank" with a menu bar containing "Bearbeitung", "Suchen", "Sortierung", "Datenauswahl", "Ausgabe", "Sonstiges", "Studie (Dr. Rjosk)", and "Ende". The main area is titled "NEUER SATZ" and is divided into two sections: "BASISDOKUMENTATION" and "VERLAUF".

BASISDOKUMENTATION

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

VERLAUF

letztes Datum
 Rezidiv
 Nachsorge ausgeschieden Beobachtungszeit in Monaten
 Ursache
 Bemerkung

On the right side, there are three buttons: "Neue Patientin", "Suche Patientin", and "Patientin löschen". The text "Seite 1/5" is displayed above these buttons.

At the bottom, there is a navigation bar with "Datensatz:" followed by navigation icons and the number "1", and "von 1". The status bar at the very bottom shows "Formularansicht" and a small "NF" indicator.

Mamma-Datenbank

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

NEUER SATZ Seite 2/5

ANAMNESE

Periodendauer Mammographie zusätzl. Mammadiagnostik

Familienanamnese Zytologie

Klinische Diagnose Sonographie

Lokalisation Operabilität

Klinik Primärtherapie

OPERATION

Schnellschnitt OP-Art

Kontralaterale PE

HISTOLOGIE

Tumorgroße (in mm) TYP:

Ca in situ als/um Primärtum.

BEGLEITREAKTION

Tumorfront Tumorverteilung

Lymphangiosis Infiltration

Blutgefäßeinbruch Absetzungsrand

Lymphozytäre Reaktion Grading

Tumornekrose Grading (Summe)

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht NF

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" value="0"/>
2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
3. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
4. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
5. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
6. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>

Datensatz: 1 von 1

Formularansicht NF

9.3 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wolfgang Janni. Durch die Aufnahme und Integration in seine Arbeitsgruppe in der Tumorimmunologie der 1. Universitätsfrauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ermöglichte er mir, in kooperativer und motivierender Atmosphäre wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen. Zudem danke ich ihm für die Überlassung dieses interessanten Themas und die fortwährende Unterstützung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gebührt zudem Frau Dr. med. Brigitte Rack. Mit ihrem umfassenden, fachübergreifenden Wissen und großem persönlichen Engagement stand sie mir als Betreuerin dieser Dissertation bei Fragen und Problemen stets mit viel Geduld und Verständnis zur Seite.

Zudem möchte ich mich ganz herzlich beim Team für Tumorimmunologie der 1. Universitätsfrauenklinik für die Einführung in die Patientenerfassung und die Unterstützung beim Umgang mit der Datenbank bedanken.

Des weiteren möchte ich mich ganz besonders für die Unterstützung durch meine Familie bedanken, sowie bei allen anderen, die mit vielen Anregungen und Ratschlägen ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit mit beigetragen haben.

9.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Sabine Cornelia Thielcr
Geburtsdatum 25.06.1979
Geburtsort München
Familienstand ledig

Schulbildung

1985-1989 Grundschule Neukeferloh
1989-1998 Ernst-Mach-Gymnasium, Haar
1995-1996 Sehome High School, Bellingham, USA

Studium der Humanmedizin

10/1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
08/2000 Ärztliche Vorprüfung
08/2001 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002 – 04/2003 Studium an der Universidade Federal de Roraima, Brasilien
04/2004 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
PJ Innere Medizin: - Städtisches Krankenhaus München-Schwabing
- Raigmore Hospital, Inverness, UK
PJ Gynäkologie: Maternidade Dr Alfredo da Costa, Lissabon, Portugal
PJ Chirurgie: Krankenhaus 3. Orden, München
06/ 2005 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

seit 04/2006 Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik I des
Universitätsklinikums Regensburg