

Aus dem Mammazentrum Hamburg

Am Jerusalem Krankenhaus

Ärztl. Leitung:

PD Dr. Kay Friedrichs

**Therapie des primären Mammakarzinoms im
Mammazentrum Hamburg von 1996 bis 2001 -
Ergebnisse und Analysen**

Promotion

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Ann-Katrin Sannwald

Geboren in Hamburg

Hamburg, Februar 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 15.06.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Kay Friedrichs

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. V. Müller

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. B. Hüneke

I INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG

1.1 Das Mammakarzinom

- 1.1.1 Disposition
- 1.1.2 Histologie
- 1.1.3 Lokalisation
- 1.1.4 Wachstum
- 1.1.5 Metastasierung
- 1.1.6 TNM-Klassifikation
- 1.1.7 Tumor-Grading
- 1.1.8 Amerikanische Stadieneinteilung
- 1.1.9 Klinik
- 1.1.10 Diagnostik
- 1.1.11 Prognosefaktoren
- 1.1.12 Therapie des Mammakarzinoms
 - 1.1.12.1 Lokale Therapie
 - 1.1.12.2 Systemische Therapie

1.2 Nottingham Prognostic Index

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Kollektive

- 2.1.1 Kollektiv Mammazentrum Hamburg
- 2.1.2 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)

2.2 Statistisches Verfahren

3 RESULTATE

3.1 Vergleich der Kollektive Mammazentrum Hamburg - SEER

- 3.1.1 Altersverteilung
- 3.1.2 Tumorlokalisation
- 3.1.3 Anzahl der Fälle pro Jahr der Operation
- 3.1.4 Tumorgrößen
- 3.1.5 Verteilung der histologischen Typen
- 3.1.6 Stadieneinteilung und Tumor-Grading
- 3.1.7 Operationsverfahren im Mammazentrum Hamburg
- 3.1.8 Anzahl der Nachresektionen bei brusterhaltender
Therapie
- 3.1.9 Therapieformen
- 3.1.10 Hormonrezeptorstatus
- 3.1.11 Axilläre Lymphknoten
- 3.1.12 HER-2/neu-Expression
- 3.1.13 Nottingham Prognostic Index
- 3.1.14 Analyse des rezidivfreien Intervalls
- 3.1.15 Überlebensanalyse

4 DISKUSSION

4.1 Vergleich der Kollektive Mammazentrum Hamburg – SEER

- 4.1.1 Altersverteilung
- 4.1.2 Tumorlokalisation
- 4.1.3 Anzahl der Fälle pro Jahr der Operation
- 4.1.4 Tumorgrößen
- 4.1.5 Verteilung der histologischen Typen

- 4.1.6 Stadieneinteilung und Tumor-Grading
- 4.1.7 Operationsverfahren im Mammazentrum Hamburg
- 4.1.8 Anzahl der Nachresektionen bei brusterhaltender Therapie
- 4.1.9 Therapieformen
- 4.1.10 Hormonrezeptorstatus
- 4.1.11 Axillärer Lymphknotenstatus
- 4.1.12 HER-2/neu-Expression
- 4.1.13 Nottingham Prognostic Index
- 4.1.14 Analyse des rezidivfreien Intervalls
- 4.1.15 Überlebensanalyse

5 ZUSAMMENFASSUNG

6 LITERATURVERZEICHNIS

7 ANHANG

7.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

7.2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

8 LEBENSLAUF

9 DANKSAGUNG

10 ABSCHLIESSENDE ERKLÄRUNG

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Prognose des Mammakarzinoms und stellt ein Beispiel für Versorgungsforschung dar. Eine allgemein anerkannte Definition beschreibt dieses Gebiet als *multidisziplinäres, problemorientiertes Forschungsfeld, welches untersucht, wie*

- *soziale Faktoren,*
- *Finanzierungssysteme,*
- *Organisationsstrukturen und –prozesse,*
- *gesundheitsbezogene Technologien und*
- *persönliches Verhalten*

*den Zugang zur Gesundheitsversorgung, die Qualität und die Kosten der Gesundheitsversorgung sowie Gesundheit und Wohlbefinden beeinflussen.*¹

Ein wesentlicher Bestandteil der Versorgungsforschung ist die Qualitätsforschung.

Anhand der Behandlungsergebnisse des Mammazentrum Hamburg zeigt die vorliegende Arbeit die Qualität einer zur Zeit der Datenerhebung neuen Versorgungsform in einer deutschen Metropolregion. Während das Thema Versorgungsforschung in Deutschland erst seit wenigen Jahren an Bedeutung gewonnen hat, gab es hierzu in anderen Ländern längst eigene Forschungszweige. Die zum Vergleich herangezogenen amerikanischen Daten repräsentieren ein solches Kollektiv, in dem das Thema Versorgungsforschung bereits während des Untersuchungszeitraumes präsent war, und das weltweit als Qualitätsstandard gilt.

Der Vergleich der Behandlungsergebnisse dieser beider Kollektive anhand der Zielgrößen Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben ist Gegenstand dieser Arbeit.

Das Mammazentrum Hamburg ist laut interner Statistiken der Gesundheitsbehörde Hamburg seit dem Jahre 2001 die größte Behandlungseinheit für an Brustkrebs erkrankte Frauen in dieser Region. Die durchschnittliche Wachstumsrate der Patientenzahlen liegt seither kontinuierlich bei etwa 15% per anno.

Primäres Zielkriterium in der Behandlung des Mammakarzinoms ist die Optimierung der krankheitsfreien Überlebenszeit sowie der Gesamtüberlebenszeit der Betroffenen. Zudem sind die möglichst geringe Quote an intramammären Rezidiven bei brusterhaltender Therapie und axillären Rezidiven ein Qualitätsmerkmal der chirurgischen Therapie.

¹ Pfaff: Vortrag auf dem 4. Symposium evidenzbasierte Medizin, 14./15.03.2003

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung der Behandlungsergebnisse im Zeitraum 1996 bis 2001 im Vergleich zu denen des amerikanischen Krebsregisters (SEER).

Die epidemiologische Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Statistik aus den USA stellt die größte verfügbare Datenbank für das Follow-up von Tumorpatienten dar. Sie gilt aufgrund der Datenmenge als internationaler Maßstab für eine nationale Krebsstatistik.

Basierend auf insgesamt mehr als 1.000 zum oben beschriebenen Zeitpunkt primär behandelten Fällen mit Mammakarzinom - wovon sich 30 Fälle als für die Auswertung ungeeignet erwiesen - beruht die Materialsammlung des Mammazentrums Hamburg im Wesentlichen auf der zentrumsinternen Datenbank. Es erfolgte die detaillierte Erfassung der tumor- und therapielevanten Daten. Der Krankheitsverlauf der Patientinnen wurde durch direkte Kontaktaufnahme mit den niedergelassenen / zuweisenden Kolleginnen und Kollegen nachverfolgt. Die Zielkriterien wurden erfasst und mit den publizierten Daten der SEER-Analyse aus dem gleichen Zeitraum korreliert. Des Weiteren wurde anhand der vorliegenden Daten die Aussagekraft des Nottingham Prognostic Index für die beiden Kollektive überprüft.

1.1 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in der westlichen Welt.

Bei jährlich 45-50.000 Neuerkrankungen in Deutschland hat Brustkrebs einen Anteil von 24% bei den Krebsneuerkrankungen von Frauen und ist im Alter zwischen 40 und 50 Jahren die häufigste Krebsneuerkrankung. Das Lebenszeitrisko einer Frau in Deutschland, an Brustkrebs zu erkranken, beträgt aktuell 9,2 %², d.h. etwa jede 11. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens.

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, aber auch jüngere Frauen sind zunehmend betroffen. In der Altersgruppe der 35- bis 55-jährigen Frauen ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 75%.

1.1.1 Disposition

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms gehören:

Alter (die altersspezifische Inzidenz zwischen dem 50 und 70 Lebensjahr ist um den Faktor 5 höher als im Alter zwischen 35 und 40 Jahren),

Genetische Disposition (BRCA1-Gen auf Chromosom 17q, BRCA2-Gen auf Chromosom 13q),

Familiäre Belastung (Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades erhöht das persönliche Risiko um den Faktor 3-4) (33),

Brustanamnese: ein Mammakarzinom auf der kontralateralen Seite bewirkt eine Risikoerhöhung > Faktor 10 (59),

Regelanamnese: eine frühe Menarche und eine späte Menopause bewirken möglicherweise durch den daraus resultierenden langen Östrogenstimulus eine Risikoerhöhung um den Faktor 1-2,

Parität: Nulliparität sowie ein höheres Alter (>30 Jahre) bei ausgetragener Erstschwangerschaft erhöhen das Risiko der Mammakarzinomentstehung.

1.1.2 Histologie

85-90% der Mammakarzinome gehen vom duktalem Epithel aus (duktales Genese). Zu diesem häufigsten Typ des Mammakarzinoms zählen auch seltene, spezielle Formen, wie z.B. das muzinöse, medulläre, papilläre, tubuläre, adenoid-zystische und das apokrine duktales

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25. www.rki.de

Karzinom, die sich durch besondere morphologische Kriterien und einen speziellen klinischen Verlauf auszeichnen.

Durchbrechen die Tumorzellen die Basalmembran nicht, so bezeichnet man diesen Tumor als *duktales Carcinoma in situ* = *DCIS*, bei Infiltration des umgebenden Gewebes als invasiv wachsendes duktales Karzinom. Die Latenzzeit zwischen einem DCIS und einem invasiv wachsenden Karzinom wird auf etwa zehn Jahre geschätzt (59).

10-15% der Mammakarzinome entwickeln sich aus dem Epithel der Drüsenlappen (Lobuli) und werden als lobuläre Karzinome bezeichnet. Von einem *Carcinoma lobulare in situ* (*CLIS*) spricht man bei begrenztem Tumorwachstum im Lobus, von einem invasiven lobulären Karzinom bei infiltrativem Wachstum. Im Gegensatz zum DCIS ist beim CLIS die Latenzzeit bis zum Übergang in ein invasives lobuläres Karzinom mit ca. 25 Jahren relativ lang (59).

1.1.3 Lokalisation

Das Mammakarzinom findet sich am häufigsten im oberen äußeren Quadranten der Brust (ca. 55%), unter Bevorzugung der linken Brustdrüse (ca. 53% linksseitig, 47% rechtsseitig) (59).

Mit einer etwa gleichen Häufigkeit von 15% folgen der obere innere Quadrant und die Retroareolärregion. Der untere äußere Quadrant ist in etwa 10% der Fälle betroffen, in seltenen Fällen (5%) ist das Karzinom im unteren inneren Quadranten lokalisiert.

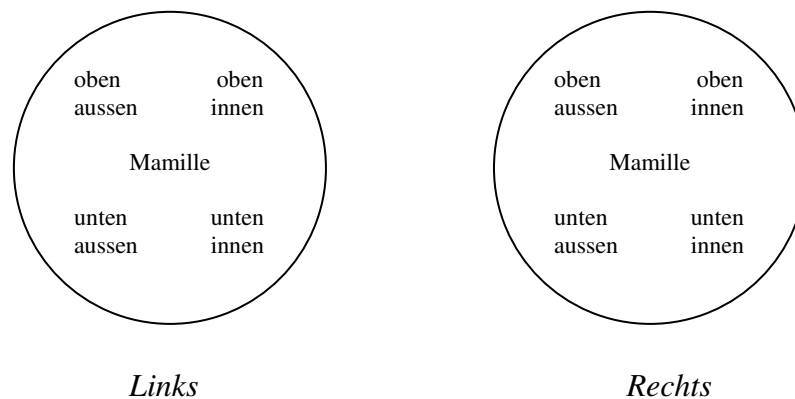


Abbildung 1: Tumorklassifizierung

1.1.4 Wachstum

Der Begriff der *Multifokalität* steht für das Auftreten getrennter Karzinomherde in einem Quadranten, *Multizentrität* bedeutet das Auftreten separater Karzinomherde in mehreren Quadranten.

1.1.5 Metastasierung

Mammakarzinome können früh metastasieren, wobei eine direkte Beziehung zwischen der Tumorgöße und der Wahrscheinlichkeit seiner metastatischen Ausbreitung besteht.

Bei der *lymphogenen Metastasierung* hängt das Ausbreitungsmuster von der Quadrantenlokalisation des Tumors ab. Karzinome des oberen äußeren Quadranten siedeln sich häufiger in den axillären Lymphknoten ab, die chirurgisch gut erreichbar sind. Medial gelegene Karzinome hingegen breiten sich bevorzugt entlang der Lymphgefäße in die Tiefe durch die Thoraxwand aus und metastasieren in die retrosternalen und supraklavikulären Lymphknoten. Hierbei kann es zu einer Besiedelung der Pleura, des Mediastinums sowie der gegenseitigen Mamma kommen.

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen lässt das Risiko einer hämatogenen Streuung steigen. Bevorzugte Organe der *hämatogenen Metastasierung* sind Skelettsystem, Pleura, Lungen, Leber und Gehirn, seltener das Ovar (45).

1.1.6 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung erfolgt beim Mammakarzinom nach dem *TNM-System*.³

In Übereinkunft mit der Union International Control Cancer (UICC) wird das Stadium einer Tumorerkrankung (= Stage) mit diesem System nach folgenden drei Kriterien beurteilt und eingeteilt:

- Größe und Ausdehnung des Primärtumors (=T),
- Tumorbefall der regionären Lymphknoten (=N, Noduli),
- Nachweis von Tumormetastasen (=M).

Diese Einteilung ermöglicht eine internationale Standardisierung des Tumorstadiums und Bewertung des Behandlungserfolges.

Durch das Hinzufügen der arabischen Ziffern 0 bis 4 werden unterschiedliche Subgruppen geschaffen.

Bei der Tumorstadieneinteilung unterscheidet man des Weiteren eine prätherapeutische, anhand von klinischen Befunden erhobene Einteilung (TNM), sowie eine postoperative, aufgrund histopathologischer Kriterien am Operationspräparat vorgenommene Tumorstadieneinteilung (*pTNM*).

³ UICC, Union International Control Cancer

Tabelle 1: Postoperative histopathologische Tumorstadieneinteilung (=Staging)

pT	Primärtumor
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Keine histologische Evidenz für einen Primärtumor bei der Untersuchung des Resektates
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Primärtumor ≤ 20 mm in größter Ausdehnung
pT1a	1 mm bis 5 mm
pT1b	5 mm bis 10 mm
pT1c	11 mm bis 20 mm
pT2	20 mm bis 50 mm
pT3	> 50 mm
pT4	Primärtumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT4a	Brustwandbefall
pT4b	Hautbefall
pT4c	Kombination 4a+b
pT4d	Inflammatorisches Karzinom
pN	Regionäre Lymphknoten
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknoten-Metastasen
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN1a	Nur Mikrometastasen (keine > 2 mm)
pN1b	Metastasen in Lymphknoten, mind. eine > 2 mm
pTN1bi	Metastasen in 1 bis 3 Lymphknoten, eine > 2 mm, aber alle < 20 mm
pTN1bii	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, eine > 2 mm, aber alle < 20 mm
pTN1biii	Ausdehnung der Metastasen über Lymphknotenkapsel hinaus (alle > 20 mm)
pTN1biv	Metastasen in Lymphknoten 20 mm oder mehr in größter Ausdehnung
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert <i>oder</i> in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria Mammaria interna <i>in Abwesenheit</i> klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

pN2a	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna <i>in Abwesenheit</i> klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
pN3a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna <i>in Anwesenheit</i> axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3c	Metastasen in ipsilaterlateralen supraklavikulären Lymphknoten
pM	Fernmetastasen
pMx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

1.1.7 Tumor-Grading

Unter dem Begriff *Grading* versteht man die Klassifizierung eines Tumors nach seinem Differenzierungsgrad, wobei der Malignitätsgrad des Tumors mittels histologischer und zytologischer Kriterien nach *Elston* und *Ellis*⁴ beurteilt wird (Mitose-Zahl, Kern-Plasma-Relation, Morphologie).

Der Grad der Entdifferenzierung wächst mit der Kinetik und Metastasierungshäufigkeit der Tumorzellen. Die Tumordifferenzierung korreliert mit der Chemosensitivität des Mamakarzinoms und dessen Wachstumskinetik.

Tabelle 2: Tumordifferenzierungsgrade (=Grading) (50)

G1	-	gut differenzierter Tumor	-	geringer Malignitätsgrad
G2	-	mäßig differenzierter Tumor	-	mäßiger Malignitätsgrad
G3	-	schlecht differenzierter Tumor	-	hoher Malignitätsgrad

⁴ Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with long-term followup. *Histopathology* 19: 403-410

1.1.8 Amerikanische Stadieneinteilung

Analog zur TNM-Klassifikation beschreiben die amerikanischen Stadien Größe und Ausdehnung des Primärtumors sowie den Lymphknotenstatus, so dass eine Klassifikation von Stage 0 bis Stage IV unterschieden wird.

Tabelle 3: Brustkrebs Stadieneinteilung (67)

Stage	Tumorgröße	Lymphknotenstatus	Metastasierung
I	< 2 cm	Kein Lymphknotenbefall	Keine
II	2-5 cm	Kein oder ipsilateraler Lymphknotenbefall	Keine
III	>5 cm	Ipsilateraler Lymphknotenfall	Keine
IV	Jede	Jeder	Ja

Stage 0 oder "in situ": Ein Stage 0 Tumor durchbricht die Basalmembran nicht und bleibt innerhalb der Grenzen des Milchgangesystems.

Stage I: Der Primärtumor hat eine maximale Ausdehnung von 2 cm, kein Lymphknotenbefall.

Stage IIA: Der Primärtumor hat eine Größe von 2 cm - 5 cm, kein Lymphknotenbefall.

Stage IIB: Der Primärtumor hat eine Größe von 2 cm – 5 cm, Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten; *oder* der Primärtumor ist größer als 5 cm, kein Lymphknotenbefall.

Stage IIIA: Primärtumor jeglicher Größe, Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten.

Stage IIIB: Primärtumor jeglicher Größe, mit Brustwandinfiltration und Lymphknotenbefall.

Stage IV: Vorhandensein von Fernmetastasen.

Die Umsetzung der TNM-Klassifikation (Hamburger Kollektiv) in die amerikanischen Stages (SEER-Daten) erfolgte anhand des nachstehenden Schemas⁵:

⁵ American Joint Commission on Cancer and International Union Against Cancer

Tabelle 4: TNM-Klassifikation und Stages

Stage	Tumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stage IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.9 Klinik

Leitsymptom des Mammakarzinoms ist der derbe, palpable Knoten. Ein Großteil der malignen Tumoren in der Brust wird auch heute noch von den Frauen selbst entdeckt (59).

Weitere klassische Symptome sind Hauteinziehung oder Plateauphänomen und Vorwölbung. In fortgeschritteneren Stadien beobachtet man außerdem das sog. Apfelsinenhautphänomen (Peau d'orange), welches durch ein intradermales Lymphödem verursacht wird.

1.1.10 Diagnostik

Die Mammadiagnostik dient in erster Linie der Früherkennung des Mammakarzinoms und Differenzierung von gutartigen Veränderungen.

Die *Mammographie* ist ein Verfahren in Weichstrahltechnik (Spannung: 23-35 kV). Die Standardaufnahmen werden an der sitzenden Patientin in aufrechter Position durchgeführt, wobei die Brust zur Homogenisierung und Vermeidung von Objektunschärfen komprimiert werden muss. Es werden immer Aufnahmen von beiden Brüsten in zwei Ebenen durchgeführt (mediolateral/ml und craniocaudal/cc).

Die Mammographie gilt als das wichtigste bildgebende Verfahren in der Mammakarzinomdiagnostik, und zwar sowohl im Rahmen der Früherkennung, als auch bei der Tumornachsorge. Neben der guten und schnellen Verfügbarkeit dieser Methode sowie den relativ geringen Kosten hat sie mit 90-95% die höchste Sensitivität unter den bildgebenden Verfahren. Die Mammographie ist als einziges Verfahren in der Lage, Mikrokalzifikationen zuverlässig nachzuweisen und weist die höchste Sensitivität in der Detektion von In-situ-Karzinomen auf. Die Mammographie soll eine bösartige Läsion in einem möglichst frühen Stadium erfassen und so die Prognose der Patientinnen verbessern.

Zur Auswertung der Bilder hat es sich bewährt, die Aufnahmen beider Mammae nebeneinander zu betrachten, um so im Seitenvergleich strukturelle Asymmetrien feststellen zu können. Invasive Karzinome haben ein vielfältiges Erscheinungsbild. Wichtigstes diagnostisches Kriterium, das eine weitere diagnostische Abklärung erfordert, ist die asymmetrische Verdichtung im Vergleich zur Gegenseite. Im klassischen Fall stellt sich das Mammakarzinom als unscharf konturierte, homogene Gewebeverdichtung mit sternförmigen, in die Peripherie reichenden „Krebsfüßchen“ (Szirrhus) dar.

Als Kriterium für ein Carcinoma in situ in der Mammographie gelten gruppierte, polymorphe Mikroverkalkungen einer Größe von ca. 0,5-2 mm.

Die *Sonographie* ist die wichtigste Zusatzuntersuchung zur Mammographie. Mit diesem Verfahren lassen sich Herdbefunde mit ziemlich hoher Wahrscheinlichkeit in unverdächtige und suspekta Befunde einteilen. Eine vorherige klinische Untersuchung ist unerlässlich, um eine gezielte Korrelation zwischen klinischen und sonomorphologischen Befunden zu gewährleisten.

Des Weiteren sollten die Mammographien vorliegen, um unklare mammographische Befunde gezielt sonographisch abgleichen zu können. Bei palpablen Tumoren beträgt die Sensitivität der Sonographie 95-98% und liegt somit höher als bei der Mammographie, bei nicht palpablen Tumoren ist die Sensitivität der Mammographie höher.

Als sehr treffsicheres Verfahren zur Detektion von Tumorherden gewinnt die *Magnetresonanztomographie (MRT)* immer mehr an Bedeutung. Auch in der Nachsorge von Brustkrebspatientinnen etabliert sich diese Untersuchungsmethode zur Unterscheidung zwischen Narben- und neuem Tumorgewebe.

Tabelle 5: Sonographisches Erscheinungsbild maligner Tumoren

Echoarm bis fast echoleer
Inhomogene Binnenstruktur
Unschärfe Randkontur
Hyperdenser Randsaum
Dorsale Schallabschwächung
Unilateraler Schallschatten
Senkrechte Tumorachse
Fehlende Komprimierbarkeit
Gestörte / unterbrochene Architektur

Bei einer pathologischen Sekretion aus der Mamille (z.B. einseitige blutige Sekretion) sollte die *Galaktographie* zur Darstellung der Milchgänge eingesetzt werden. Nach Sondierung des sezernierenden Milchganges wird ein jodhaltiges Kontrastmittel injiziert. Die Füllung des Milchganges erlaubt eine Beurteilung des Ganglumens und den Nachweis bzw. Ausschluss intraduktaler Wucherungen. Aussagen über die Dignität des Befundes sind mit dieser Untersuchungstechnik nicht zu treffen, eine histologische Untersuchung im Anschluss ist obligat.

Die bisher genannten diagnostischen Verfahren weisen zwar eine recht gute Sensitivität auf, ihre Spezifität ist aber auch bei gemeinsamem Einsatz begrenzt. Da sich ein maligner Prozess nicht immer zuverlässig ausschließen lässt, ist eine histologische Abklärung der fraglichen Befunde in vielen Fällen indiziert. Zur Gewinnung von Gewebe können die Herdbefunde unter sonographischer oder mammographischer Kontrolle gezielt punktiert werden (=Stanzbiopsie).

1.1.11 Prognosefaktoren

Die Bestimmung von Prognosefaktoren erfolgt zur Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufes der Patientinnen.

Hierzu zählen die *Ausbreitung des Tumors* (pTNM-Status), der *histopathologische Typ* sowie die *Tumordifferenzierung* (=Grading).

Da ein gesicherter Zusammenhang zwischen der Anzahl befallener Lymphknoten und dem Auftreten eines Rezidivs bzw. der Überlebenszeit besteht, ist der bedeutendste Prognosefaktor in diesem Zusammenhang der *axilläre Lymphknotenstatus* (20).

Zudem ist hier die *Lymphangiomatosis carcinomatosa*, die diffuse Ausbreitung des Tumors in den Lymphspalten, als Kennzeichen der fortgeschrittenen inflammatorischen Karzinome zu nennen.

Weitere prognostisch und therapeutisch bedeutsame Faktoren für das Mammakarzinom sind:

- Der *Hormonrezeptorstatus*: Das exstirpierte Gewebe wird immunhistochemisch auf die Expression von Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptoren (PR) untersucht. Diese Hormonrezeptoren sind Kernproteine, an die Östrogen bzw. Progesteron binden und das Wachstum von Mammakarzinomzellen stimulieren können. Das Fehlen beider Rezeptoren im Tumorgewebe schließt eine adjuvante endokrine Therapie aus.
- Das *HER-2/neu-Onkoprotein*, welches zu der Gruppe der erbB-Rezeptorfamilie gehört und durch intrinsische Tyrosinkinase-Aktivität die physiologische Zellproliferation stimuliert. Seine Überexpression wurde für diverse Tumorentitäten bestätigt und beeinflusst die Zellproliferation, Metastasierung und Angiogenese. Invasive Mamakarzinome zeigen in ca. 25% der Fälle eine Überexpression dieses Wachstumsfaktors (50).

1.1.12 Therapie des Mammakarzinoms

Die Langzeitprognose und das Überleben der Patientin mit Mammakarzinom hängt nicht allein von der Radikalität des lokalen operativen Vorgehens, sondern auch von der systemischen Nachbehandlung und Strahlentherapie ab.

Neben der operativen Therapie unterscheidet man die lokale Bestrahlungstherapie von der systemischen Therapie mittels Hormonen und / oder Zytostatika.

Um die Therapie zu optimieren, können die einzelnen Therapieformen miteinander kombiniert werden. So kann z.B. eine Hormontherapie im Anschluss an eine Chemotherapie oder in Kombination mit einer Radiatio sinnvoll sein.

1.1.12.1 Lokale Therapie: Die brusterhaltende Therapie ist der chirurgische Standard für das Mammakarzinom. Sie beinhaltet die Kombination von chirurgischer Tumorentfernung (Tumorektomie, Segmentresektion oder Quadrantenresektion) mit Sentinel-Lymphknoten-Entfernung (*SLNB= Sentinel Lymph Node-Biopsy*) und/oder Axilladisektion (*ALND=Axillary Lymph Node Dissection*). Anschließend erfolgt die Bestrahlung des Restparenchyms der Brust.

Ziel der operativen Therapie ist die komplette Entfernung des Karzinoms mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) und einem mikroskopisch gemessenen Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand von mehr als 1 mm für die invasive Tumorkomponente (50). Sofern das Verhältnis von Tumorgröße und Brustvolumen es zulässt und der Tumor weder Haut noch Muskulatur infiltriert, ist eine *brusterhaltende Therapie (BET)* indiziert.

Dabei wird ein bogenförmiger Schnitt über dem Tumor entlang der Hautspaltlinien gesetzt und der Tumor mit einem adäquaten Sicherheitssaum reseziert.

Obwohl die BET inzwischen bei kleinen Karzinomen weltweit als Standardverfahren gilt und die Indikationen immer weiter gestellt werden, bleibt bei einem Teil der Patientinnen (ca. 30%) die chirurgische Entfernung des gesamten Brustdrüsenkörpers (Mastektomie) die Methode der Wahl (50). Hierbei unterscheidet man die *modifiziert radikale Mastektomie* mit Entfernung von Brustdrüse, Pektoralisfaszie, axillären Lymphknoten und Fettgewebe bis an die Vena axillaris und die heute kaum noch praktizierte *klassische Mastektomie nach Rotter und Halsted* mit Resektion von Brustdrüsenkörper, Pektoralmuskel, ipsilateralen axillären Lymphknoten und Fettgewebe.

Kontraindikationen der brusterhaltenden Behandlung sind:

- ungünstiges Verhältnis von Tumorgröße zu Brustvolumen,
- inkomplette Tumorentfernung auch nach Nachresektion,

multizentrische Karzinome,
inflammatorische Karzinome,
Kontraindikationen für eine Radiatio.

Die *Entfernung axillärer Lymphknoten* dient der postoperativen Tumorklassifikation, Prognoseabschätzung und lokoregionären Tumorkontrolle. Die postoperative Morbidität nach Axilladisektion in Form von Wundheilungsstörungen, Lymphödemen, chronischen Schmerzsyndromen und Bewegungseinschränkungen des betroffenen Armes liegt zwischen 10% und 50%. Da nur ca. 40% der Patientinnen mit Mammakarzinom bei Erstdiagnose nodal-positiv sind, erhalten die übrigen ca. 60% nodal-negativen Patientinnen mit der Axilladisektion eine operative Übertherapie, die mit einer erheblichen akuten und chronischen Morbidität einhergehen kann (50).

Als geeignetes operatives Alternativverfahren für das axilläre Staging gilt heute die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung (*SLNB*); ein minimal-invasives Operationsverfahren, bei dem der Nodalstatus schon durch Entnahme des oder der Wächterlymphknoten bestimmt werden kann. Ist der Wächterlymphknoten tumorfrei, so kann die Sentinel-Lymphknoten-Entfernung die konventionelle Axilladisektion ersetzen.

Die *postoperative Bestrahlung* des verbliebenen Brustdrüsengewebes nach BET gilt derzeit als obligat, da sie die Lokalrezidivrate deutlich senkt. Hierbei erfolgt eine computergestützte und dadurch möglichst nebenwirkungsarme, homogene Durchstrahlung des restlichen Gewebes mittels Hochenergie-Strahlentherapie (Teilchenbeschleuniger im Elektronenmodus). Die angestrebte Gesamtdosis liegt bei 50 Gy, aufgeteilt in Einzeldosen zu 2 Gy, wobei das Tumorbett zusätzlich mit 10 Gy bestrahlt wird (Boost).

Nach Mastektomie ist eine Bestrahlung der Brustwand oder des Lymphabflussgebietes indiziert, sofern der Tumor größer als 4 cm und mindestens vier Lymphknoten befallen sind.

1.1.12.2 Systemische Therapie: Hierbei lassen sich die folgenden zwei Formen unterscheiden:

- Die *neoadjuvante Therapie*, die alle medikamentösen Therapieformen bezeichnet, die nach der histologischen Diagnosesicherung eines Mammakarzinoms und vor einer operativen Therapie verabreicht werden. Diese Art der Therapie wird bei inflammatorischen und lokal weit fortgeschrittenen Mammakarzinomen angewandt, um im Anschluss möglichst eine operative Sanierung zu erreichen. Auch Tumoren, die primär nicht brusterhaltend therapiert werden können, sind für diesen Ansatz geeignet.

- Die *adjuvante Therapie*, die sich der Resektion des Tumors anschließt und die Bekämpfung von vermuteten, diagnostisch aber noch nicht zu erfassenden Metastasen zum Ziel hat.

In folgenden Fällen gilt eine *Chemotherapie* generell als indiziert:

Hormonrezeptor-negative Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren,
Befall von > 3 Lymphknoten,
Nodal-positive und -negative Patientinnen mit ungünstiger Tumorbiologie (z.B. Her-2/neu-Überexpression, Lymphangiosis carcinomatosa),
Nodal-negative prä- oder postmenopausale Patientinnen, die nicht in die „Niedrigrisikogruppe“ fallen,
Alter unter 35 Jahren.

Bei nodal-positiven Patientinnen mit günstiger Tumorbiologie sowie nodal-negativen Patientinnen mit ungünstiger Tumorbiologie ist eine Chemotherapie zu diskutieren.

Bezüglich der einzelnen Zytostatika gibt es zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten.

Die bewährtesten Polychemotherapie-Schemata sind die folgenden:

Tabelle 6: Polychemotherapie-Schemata

Schema	Medikamente
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
AC	Adriamycin, Cyclophosphamid
EC → CMF	Epirubicin, Cyclophosphamid → Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
A → CMF	Adriamycin → Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FAC	5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid

Die *endokrine Therapie* beinhaltet die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga, Antiöstrogenen, Aromatasehemmern und Gestagenen.

Sie ist, unabhängig vom Menopausenstatus und einer eventuell geplanten Chemotherapie, grundsätzlich bei allen rezeptorpositiven und fraglich rezeptorpositiven Patientinnen indiziert.

Der Menopausenstatus ist wesentliches Entscheidungskriterium bezüglich der Therapieführung, wobei die Standardtherapie in der Postmenopause aus einem Antiöstrogen oder einem Aromataseinhibitor besteht.

In der Prämenopause kann bei Frauen, die keine Chemotherapie erhalten haben, eine Kombination aus GnRH-Analoga und Antiöstrogen eingesetzt werden; im Anschluss an eine Chemotherapie ist ein Antiöstrogen das Mittel der Wahl (50).

Für HER-2/neu-positive Patientinnen oder in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bietet der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®), der sich gezielt an den HER-2-Rezeptor anheftet, eine weitere ergänzende Therapiemöglichkeit.

1.2 Nottingham Prognostic Index

Der Nottingham Prognostic Index nach Elston und Ellis ist ein validiertes prognostisches Werkzeug, um eine Voraussage über das Überleben von Patientinnen mit Brustkrebs zu treffen und erlaubt eine Einteilung der Patientinnen in drei verschiedene prognostische Gruppen.

Mit Hilfe einer Formel⁶, die die Faktoren Größe des Primärtumors, histologisches Grading und Lymphknotenstatus berücksichtigt, lässt sich für jede Patientin ein individueller Indexwert berechnen, anhand dessen sie einer der drei prognostischen Gruppen zugeordnet werden kann.

Tabelle 7: Nottingham Prognose Index (66)

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading (nach Elston und Ellis)	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1-3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3

Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
bis 3,4	gut	80%
3,41-5,40	intermediär	42%
>5,40	schlecht	13%

⁶ Indexwert= Größe (in cm) x 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK-Status

2 Material und Methoden

2.1 Kollektive

2.1.1 Kollektiv Mammazentrum Hamburg

Die Materialsammlung basiert auf 970 Patientinnen, die im Zeitraum von 1996 bis 2001 im Mammazentrum Hamburg primär an einem invasiven Mammakarzinom operiert wurden. Vor Therapiebeginn im Mammazentrum Hamburg gibt jede Patientin ihr Einverständnis ab, dass ihre Daten zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden dürfen.

Anhand der zentrumsinternen vorliegenden Operationsberichte und Arztbriefe wurde jede Patientin nach den Kriterien

- Alter bei Operation
- Tumorgröße
- Tumorlokalisation
- OP-Verfahren
- Histologischer Typ
- pTNM-Klassifikation
- Grading
- Stage
- Hormonrezeptorstatus
- Therapie

erfasst.

Fälle von Patientinnen, die bezüglich dieser Erfassungskriterien nicht einzubeziehen waren, sowie männliche Patienten mit Mammakarzinom, wurden ausgeschlossen.

Am Ende der Untersuchung standen die Zielkriterien

- Gesamtüberleben

und

- Rezidivfreies Überleben.

Für dieses Follow-up wurden die niedergelassenen zuweisenden bzw. behandelnden Ärztinnen / Ärzte der Patientinnen befragt, um das Datum ihres letzten Kontaktes mit der Patientin (Zeitpunkt 1) zu ermitteln. Die Kolleginnen und Kollegen gaben an, ob die Patientin

zu diesem Zeitpunkt lebte oder bereits verstorben war, ob sie bis dahin rezidivfrei geblieben war, und wenn nicht, wann (Zeitpunkt 2) und wo die Erkrankung sich erneut manifestiert hatte (Fernmetastasen, intramammäres oder axilläres Rezidiv, Thoraxwandrezidiv).

Da der klinische Verlauf einzelner Patientinnen auf diesem Wege nicht zu aktualisieren war, wurde zudem die mit dem Mammazentrum Hamburg kooperierende Röntgenpraxis (Röntgenzentrum Hamburg) konsultiert, um Auskunft über den aktuellen Gesundheitszustand der Patientinnen zu erhalten.

Für einen weiteren Teil der Patientinnen, deren Krankheitsverlauf auch so nicht nachzuverfolgen war, konnte durch eine Melderegisterauskunft ermittelt werden, ob sie noch lebten und wenn nicht, wann sie verstorben waren

2.1.2 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)

Die SEER-Datenbank ist ein Programm des nationalen Krebs-Institutes (NCI, National Cancer Institute) und als solches eine maßgebliche Informationsquelle für die Tumorformen, Tumorstadien und das Überleben bei Krebs in den Vereinigten Staaten.

SEER sammelt und veröffentlicht Daten über Krebsausdehnung und -überleben aus den amerikanischen Krebsregistern, die ungefähr 26% der US-Bevölkerung abdecken (70). Die SEER-Programmregister sammeln routinemäßig Daten bezüglich der Demographie, der Lokalisation des Primärtumors, der Tumormorphologie und dem Tumorstadium bei Diagnosestellung, über Behandlungsmethoden und den weiteren Krankheitsverlauf. Die Datenbank umfasst 18 geographische Bereiche in den Vereinigten Staaten und stellt Daten für ein Viertel der Bevölkerung bereit.

Das SEER Programm ist die einzige umfassende Quelle von populationsbasierten Informationen in den Vereinigten Staaten, die sowohl das Krebsstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch Daten über das Patientenüberleben einschließt.

Es gilt als der Standard für Qualität unter den Krebsregistern der Welt. Jedes Jahr werden Studien in SEER-Bereichen durchgeführt, um die Qualität und die Vollständigkeit der veröffentlichten Daten auszuwerten.

Die SEER-Daten sind über das Internet für jeden Interessierten zugänglich. Durch Registrierung erhält man einen Code, so dass die Daten weiter verarbeitet werden können.

Für diese Arbeit wurden die SEER-Daten ebenfalls für das zeitliche Intervall von 1996 bis 2001 in Bezug auf die oben genannten Zielkriterien ausgewertet, um dann mit denen des Hamburger Kollektivs korreliert werden zu können.

Die Auswahl der SEER-Daten erfolgte hierfür nach folgenden Einschlusskriterien:

- Kaukasische Abstammung

- Mammakarzinom

- Diagnosezeitraum 1996 bis 2001

- Operative Behandlung

- Primärer Fall (zur Vermeidung von Doppelungen, da bei SEER jeder Tumor einzeln aufgeführt ist)⁷

Um bei Operation verstorbene Fälle auszuschliessen, stammen die genutzten Daten nicht ausschließlich aus dem Totenschein/Autopsiebericht.

Die maximale Follow-up-Dauer der SEER-Daten beträgt 95 Monate

Zur besseren Vergleichbarkeit der Regionen erfolgte zusätzlich eine Einschränkung auf folgende urbane Regionen:

- San Francisco – Oakland SMSA,

- Detroit (Metropolitan),

- Seattle (Puget Sound),

- Atlanta (Metropolitan),

- San Jose – Monterey.

Anhand dieser Auswahl konnten die Zielgrößen beider Kollektive korreliert werden, so dass ein Vergleich der Behandlungsergebnisse möglich ist.

⁷ <http://scrab.cancer.gov/prevalence/methods.html>

2.2 Statistische Verfahren

Zu dem wie oben beschrieben ausgewählten Hamburger Kollektiv wurde ein vergleichbares Kollektiv aus den SEER-Daten erhoben.

Kontrolliert wurden hierbei der ethnische Hintergrund, die Behandlungsart und der Behandlungszeitraum, außerdem wurden nur Daten aus mit Hamburg vergleichbaren Metropolregionen einbezogen.

Die Kollektive wurden anhand verschiedener Kovariaten wie Alter, histologischer Typ und Rezeptorstatus verglichen.

Zur Beurteilung des Schweregrades der Krebserkrankung kann der Nottingham Prognostic Index (NPI) herangezogen werden.

Die Überlebenszeitkurven wurden mittels Kaplan-Meier geschätzt. Die unadjustierten Hazard-Ratios wurden in Cox-PH-Modellen ermittelt, falls die „Proportional-Hazards“-Annahme erfüllt ist. Die Gültigkeit dieser Annahme wird durch die Analyse der Schoenfeld-Residuen überprüft.

Da bei den Hamburger Daten keine spezifische Todesursache erfasst wurde, wurden auch bei den SEER-Daten alle Todesfälle eingeschlossen. Demnach erfolgte bei der Auswertung der Sterblichkeit keine Einschränkung auf brustkrebsbezogene Todesfälle.

3 Resultate

3.1 Deskription der Kollektive Hamburg – SEER

Im Folgenden werden die erhobenen Daten der beiden untersuchten Kollektive in Bezug auf die Zielgrößen verglichen.

3.1.1 Altersverteilung

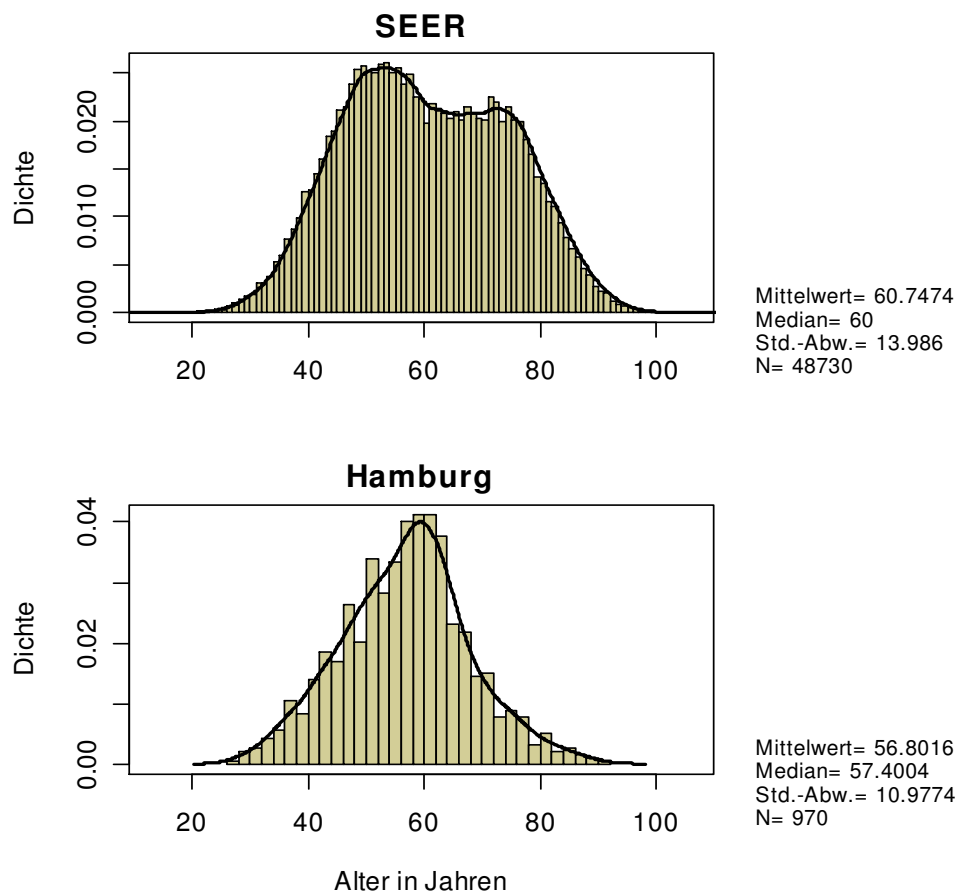


Abbildung 2: Vergleich der Altersverteilung nach Region

Beide Kollektive wurden bezüglich des Alters der Patientinnen bei Erstdiagnose verglichen. Die oben stehenden Histogramme lassen eine unterschiedliche Verteilungsform innerhalb der beiden Gruppen erkennen. Die Altersverteilung im SEER-Kollektiv zeigt eine zweigipfelige Verteilung mit einem ersten Anstieg um das 50. Lebensjahr und einem zweiten zwischen dem 70. und dem 80. Lebensjahr, während das Hamburger Kollektiv einen Gipfel beim 60. Lebensjahr aufweist.

Das mittlere Alter liegt im SEER-Kollektiv fast vier Jahre höher als im Hamburger Kollektiv. Die klinische Relevanz dieser Altersdifferenz wird in der Diskussion aufgenommen.

3.1.2 Tumorlokalisation

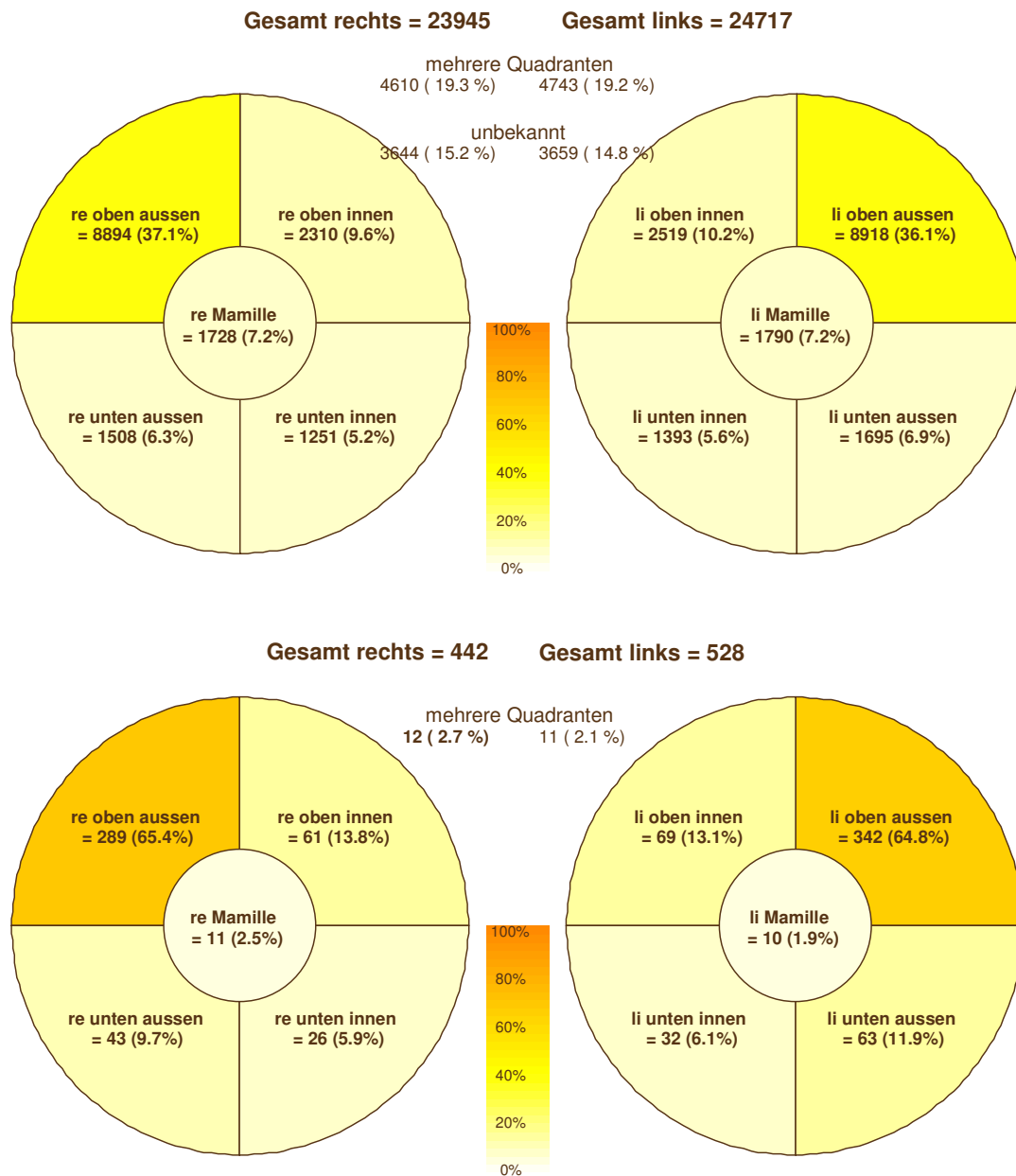


Abbildung 3: Vergleich der Tumorlokalisation bei SEER (oben) und in Hamburg (unten)

In beiden Kollektiven ist der obere äußere Quadrant, gleichermaßen rechts wie links, am häufigsten betroffen (SEER: 36% rechts oben außen, 36,1% links oben außen; Hamburg:

65,4% rechts oben außen, 64,8% links oben außen). Der obere innere Quadrant ist in beiden Regionen am zweithäufigsten Sitz des Tumors.

Bei der weiteren Gegenüberstellung weisen die beiden Gruppen eine gering unterschiedliche Häufigkeitsverteilung auf. In den SEER-Daten ist nach den beiden oberen Quadranten die retroareoläre Region (7% rechts, 7,2% links) die häufigste Tumorlokalisation. Des Weiteren ist hier der untere äußere Quadrant (6,1% rechts, 6,9% links) häufiger befallen als der untere innere (5,1% rechts, 5,6% links).

Im Hamburger Kollektiv ist sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite der untere äußere Quadrant (9,7% rechts, 11,9% links) im Vergleich zum dem unteren inneren (5,9% rechts, 6,1% links) bevorzugt befallen. Die retroareoläre Region ist beiderseits am seltensten betroffen (2,5% rechts, 1,9% links).

Die Fälle mit multizentrischen Karzinomen, bei denen sich die Tumorausdehnung auf mehrere Quadranten verteilt, fanden sich vermehrt in den SEER-Daten. In beiden Kollektiven traten diese Fälle unter Bevorzugung der rechten Brust auf (SEER: 19,3% rechts, 19,2% links; Hamburg: 2,7% rechts, 2,1% links).

Tabelle 8: Anteil rechtsseitiger Tumore in beiden Regionen

	Anzahl „rechts“	N	Anteil „rechts“	p-Wert	95% Konfidenzbereich	
					Unterer Wert	Oberer Wert
SEER	23945	48662	0,4921	0,0005	0,4876	0,4965
Hamburg	442	970	0,4557	0,0063	0,4240	0,4876

Des Weiteren ist aus den obigen Darstellungen zu erkennen, dass in *beiden* Regionen insgesamt signifikant weniger Fälle mit rechtsseitigen Tumoren erfasst wurden.

Der Unterschied in der Seiten-Verteilung ist aber mit unter 2% bei SEER prozentual nur gering, mit fast 9% im Hamburger Kollektiv jedoch recht deutlich.

3.1.3 Anzahl der Fälle pro Jahr der Operation

Tabelle 9: Regionale Aufteilung der Fälle pro Jahr der Operation

		Jahr der Operation						Gesamt
		1996	1997	1998	1999	2000	2001	
SEER	Anzahl	7531	8010	8273	8295	8284	8337	48730
		15,5%	16,4%	17,0%	17,0%	17,0%	17,1%	100,0%
Hamburg	Anzahl	104	131	130	140	219	246	970
		10,7%	13,5%	13,4%	14,4%	22,6%	25,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	7635	8141	8403	8435	8503	8583	49700
		15,4%	16,4%	16,9%	17,0%	17,1%	17,3%	100,0%

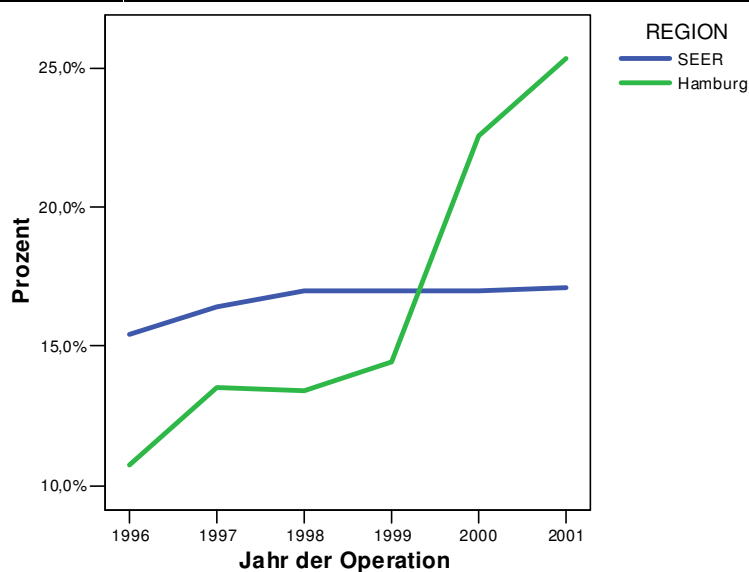


Abbildung 4: Gegenüberstellung der prozentualen Aufteilung der OP-Zahlen beider Regionen pro Jahr der Operation

Im Hamburger Kollektiv hat sich die Anzahl der Fälle mit einem Anstieg von 104 Fällen im Jahre 1996 auf 246 Fälle für das Jahr 2001 mehr als verdoppelt, so dass hier 48% der insgesamt erfassten Fälle aus den letzten beiden Jahren der Auswertung stammen.

Auch in den SEER-Daten ist, besonders innerhalb der ersten drei Jahre des Beobachtungszeitraumes, ein Anstieg der Fallzahlen von 7531 für das Jahr 1996 auf 8337 für das Jahr 2001 zu erkennen, wobei sich die Anzahl der Fälle hier aber annähernd gleichmäßig auf den Beobachtungszeitraum verteilt.

3.1.4 Tumorgröße

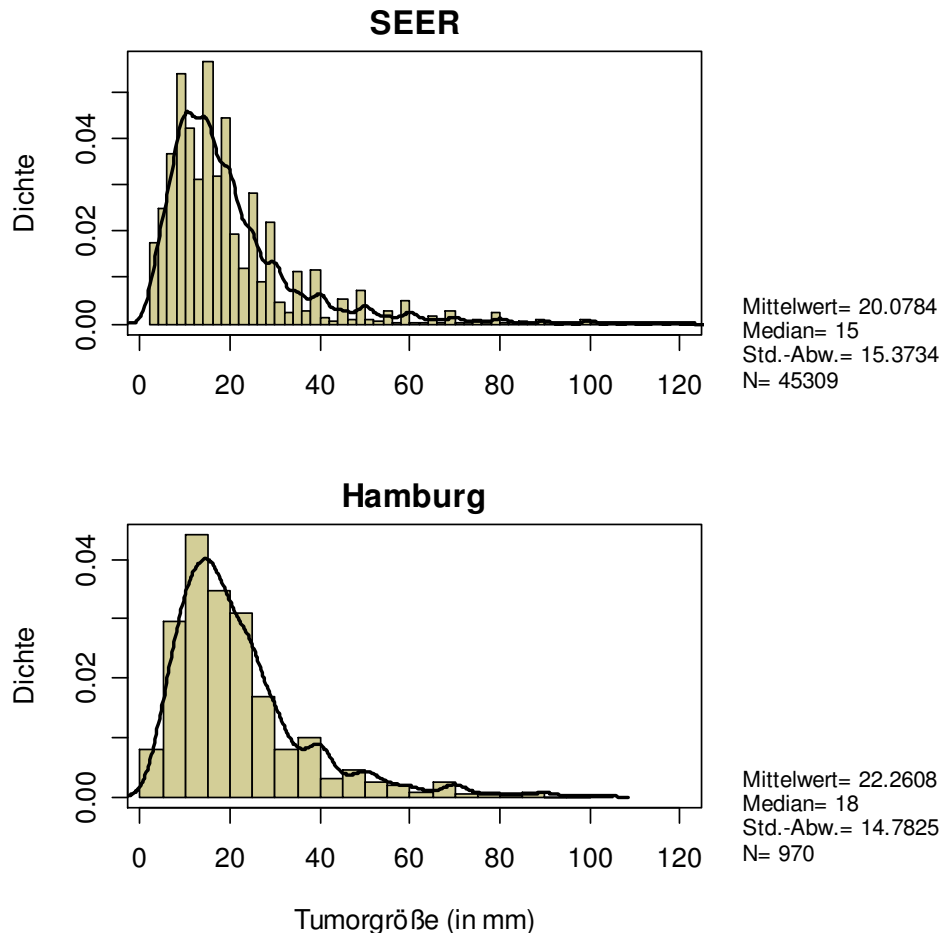


Abbildung 5: Vergleich der Verteilung der Tumorgröße in beiden Regionen

Der Vergleich der Tumorgrößen in beiden Kollektiven zeigt eine minimale Differenz der Mittelwerte, wobei die Tumoren im Hamburger Kollektiv durchschnittlich etwa 2 mm größer sind als in den SEER-Daten. Die Streuung ist annähernd gleich verteilt.

Während die mittlere Tumorgröße in den SEER-Daten während des untersuchten Zeitraumes relativ konstant bleibt, zeigt Abbildung 6 für das Hamburger Kollektiv eine deutliche Veränderung dieser Zielgröße über die Jahre.

1996 liegt die mittlere Tumorgröße im Hamburger Kollektiv noch bei 24,2 mm, so dass dieser Wert für dieses Jahr sowie für die Jahre 1998 und 1999 noch signifikant größer ist als der der SEER-Daten. Mit einer Größe von 19,8 mm im Jahre 2001 besteht kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Kollektiven.

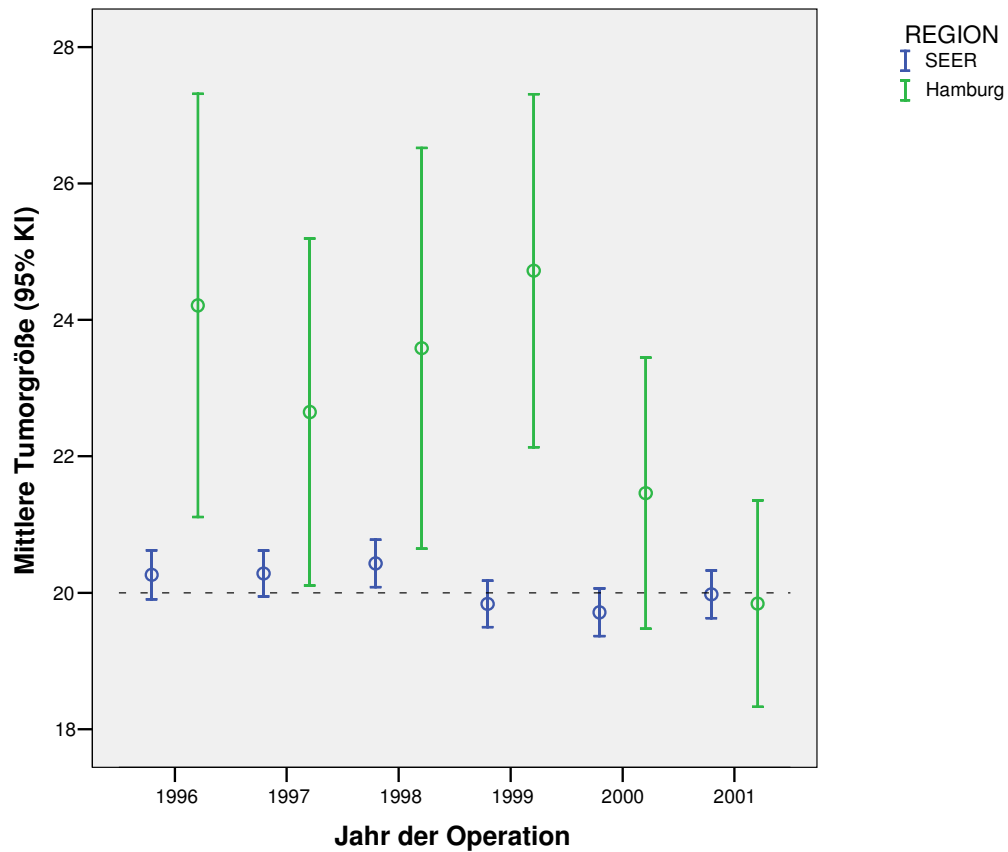


Abbildung 6: Vergleich der mittleren Tumorgroße mit 95% Konfidenzintervall nach Operations-Jahr und Region

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Kennzahlen der Tumorgroße nach Jahr der Operation

Tumorgroße		Jahr der Operation						
		1996	1997	1998	1999	2000	2001	Gesamt
SEER	Mittel	20,26	20,28	20,43	19,84	19,71	19,98	20,08
	(SE)	(,18)	(,17)	(,18)	(,17)	(,18)	(,18)	(,07)
	Std.-Abw.	15,11	14,72	15,58	15,28	15,74	15,72	15,37
Hamburg	Mittel	24,21	22,65	23,58	24,72	21,46	19,84	22,26
	(SE)	(1,56)	(1,29)	(1,48)	(1,31)	(1,01)	(,77)	(,47)
	Std.-Abw.	15,95	14,71	16,92	15,49	14,92	12,04	14,78

3.1.5 Verteilung der Histologischen Typen

Tabelle 11: Verteilung der histologischen Typen

	REGION		Gesamt
	SEER	Hamburg	
Duktal	35850 73,6%	626 64,5%	36476 73,4%
95% KI		(61.4, 67.6)	
Lobulär	8358 17,2%	267 27,5%	8625 17,4%
95% KI		(24.8, 30.7)	
Medullär	254 ,5%	16 1,6%	270 ,5%
Tubulär	925 1,9%	37 3,8%	962 1,9%
Muzinös	1196 2,5%	17 1,8%	1213 2,4%
Platten- epithel- karzinom	0 ,0%	2 ,2%	2 ,0%
Papillär	85 ,2%	5 ,5%	90 ,2%
Anderer	2062 4,2%	0 ,0%	2062 4,1%
Gesamt	48730 100,0%	970 100,0%	49700 100,0%

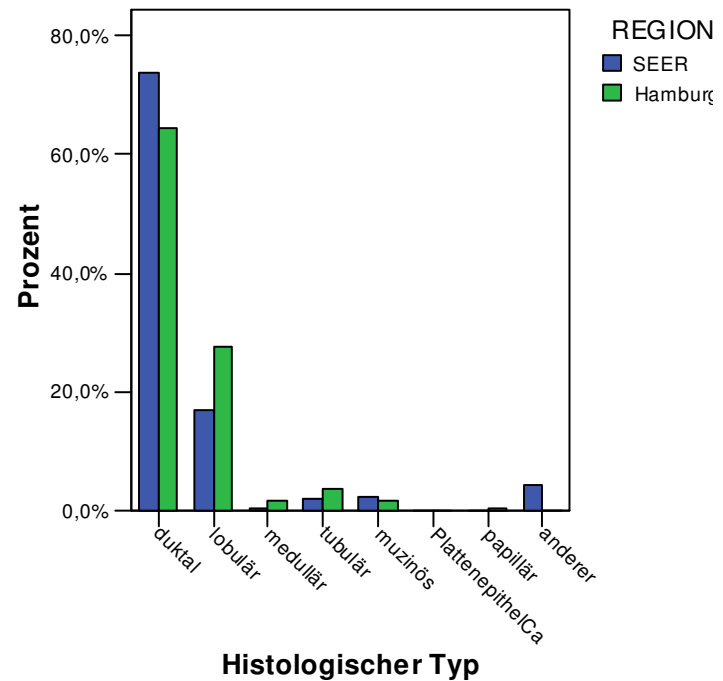


Abbildung 7: Gegenüberstellung des histologische Typs in beiden Regionen

In beiden Kollektiven überwiegen die invasiv-duktales Karzinome mit 73,6% bei SEER und 64,5% in Hamburg, gefolgt von den lobulären Karzinomen mit 17,2% bei SEER und 27,5% in Hamburg. Hierbei sind die Unterschiede zwischen beiden Kollektiven bei duktales und lobulären Fällen signifikant (p-Werte kleiner 0,00001).

In der Zusammenschau entfallen bei der Verteilung der histologischen Typen 73,4% auf die duktales und 17,4% auf die lobulären Karzinome. Von den übrigen 9,2% sind das medulläre, das tubuläre, das muzinöse und das papilläre Karzinom, die zusammen 5,0% ausmachen, als spezielle Subtypen den duktales Karzinomen zuzuordnen.

3.1.6 Amerikanische Stadieneinteilung und Tumor-Grading

Tabelle 12: Verteilung der Stages in beiden Regionen

Stage	REGION					
	SEER		Hamburg		Gesamt	
	Anzahl	Gültige %	Anzahl	Gültige %	Anzahl	Gültige %
00	29	,1%	0	,0%	29	,1%
I	25337	53,4%	450	46,4%	25787	53,3%
IIA	12095	25,5%	276	28,5%	12371	25,6%
IIB	5880	12,4%	160	16,5%	6040	12,5%
II, NOS	345	,7%	0	,0%	345	,7%
IIIA	1642	3,5%	42	4,3%	1684	3,5%
IIIB	1177	2,5%	28	2,9%	1205	2,5%
IV	933	2,0%	14	1,4%	947	2,0%
ohne Staging Fehler	1272		0		1272	
Fehler	20		0		20	
Gesamt	48730	100,0%	970	100,0%	49700	100,0%

Prozentangaben beziehen sich auf gültige Fälle pro Region

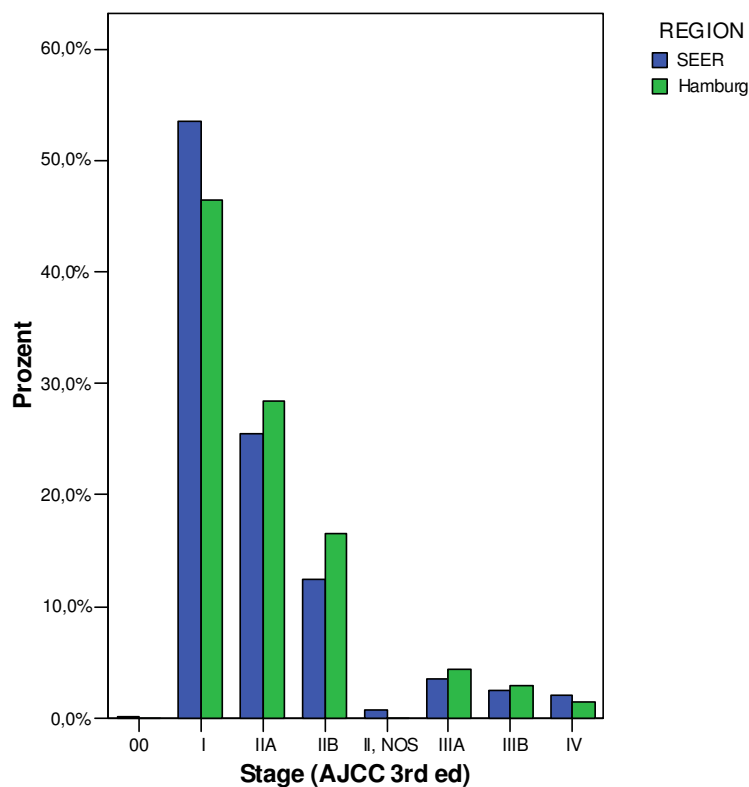


Abbildung 8: Vergleich der Verteilung der Stages in beiden Regionen

In Bezug auf die Stadieneinteilung zeigen beide Kollektive insgesamt eine ähnliche Verteilung unter Bevorzugung der frühen Stadien (Stage I 53,5%, Stage II 38,1%, Stage III 6,0%, Stage IV 2,0%).

Im Vergleich zeigt sich für das Hamburger Kollektiv eine Verlagerung in die späteren Stadien (SEER: Stage I 53,4%, IIA 25,5%, IIB 12,4%, IIIA 3,5%, IIIB 2,5%;

Hamburg: Stage I 46,4%, IIA 28,5%, IIB 16,5%, IIIA 4,3%, IIIB 2,9%).

Eine Gruppe von Tumoren „Not otherwise specified“ (=NOS), die im SEER-Kollektiv einen Anteil von 0,7% ausmacht, erscheint in den Hamburger Fällen nicht.

Des Weiteren gibt es unter den SEER-Daten eine Anzahl von Fällen (0,1%) mit Stage 00 (AJCC-Code für ‚in situ‘), wobei dieses auf eine fehlerhafte Erfassung zurückzuführen zu sein könnte, da in die Auswahl der SEER-Daten nur maligne Tumoren einbezogen wurden.

Auch ohne die SEER-Fälle, die in dem Hamburger Datensatz keine Entsprechung finden (Stages 00 und NOS), ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Stadien-Verteilung innerhalb der beiden Kollektive.

Tabelle 13: Verteilung der Gradings in beiden Regionen

Grading	REGION					
	SEER		Hamburg		Gesamt	
	Anzahl	Gültige %	Anzahl	Gültige %	Anzahl	Gültige %
I	9988	22,7%	186	19,2%	10174	22,7%
II	18569	42,3%	638	65,8%	19207	42,8%
III	14493	33,0%	145	15,0%	14638	32,6%
IV	884	2,0%	0	,0%	884	2,0%
Unbekannt	4796		1		4797	
Gesamt	48730	100,0%	970	100,0%	49700	100,0%

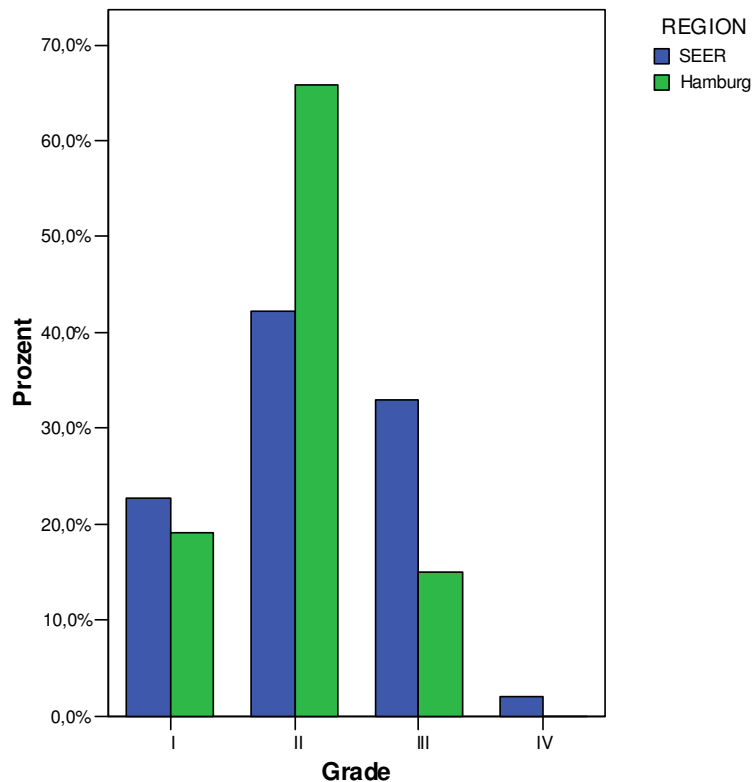


Abbildung 9: Vergleich der Verteilung der Gratings in beiden Regionen

Bezüglich der Differenzierung der Tumoren zeigen beide Kollektive die höchste Prävalenz für das Grade II, wobei diese Konzentration in Hamburg noch wesentlich deutlicher ist als bei SEER (SEER 42,3%; Hamburg 65,8%).

Die weitere Verteilung der Differenzierungsgrade G I und G III unterscheidet sich in den beiden Vergleichsgruppen: in den SEER-Fällen kommt Grade III mit 33,0% häufiger als Grade I mit 22,7% vor, während im Hamburger Kollektiv Grade I mit 19,2% bevorzugt vor Grade III mit 15,0% auftritt.

Während das Grading IV in den SEER-Daten in 2,0% der Fälle auftritt, gibt es in den Hamburger Daten keinen entsprechenden Fall, so dass hier die Fälle mit G III und G IV eine gemeinsame Auswertungsgruppe bilden.

Auch bezüglich dieser unterschiedlichen Verteilung der Differenzierungsgrade zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

Die Signifikanzanalyse erfolgte in den beiden Fällen Stage und Grading anhand eines Chi²-Unabhängigkeitstestes⁸.

⁸ Der Chi²-Test wird zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen zwei beliebigen Merkmalen verwendet.

3.1.7 Operationsverfahren im Mamazentrum Hamburg

Die Auswertung der Operationsverfahren und der dafür relevanten Einflussgrößen erfolgt nur für das Hamburger Kollektiv, da die Vergleichsdaten aus dem SEER-Kollektiv fehlen.

Tabelle 14: Operationsverfahren im Mamazentrum Hamburg 1996-2001

	Jahr der Operation						Gesamt
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
brusterhaltende Therapie	52 50,0%	70 53,4%	61 46,9%	66 47,1%	119 54,3%	163 66,3%	531 54,7%
Ablatio	52 50,0%	61 46,6%	69 53,1%	74 52,9%	100 45,7%	83 33,7%	439 45,3%
Gesamt	104 100%	131 100%	130 100%	140 100%	219 100%	246 100%	970 100%

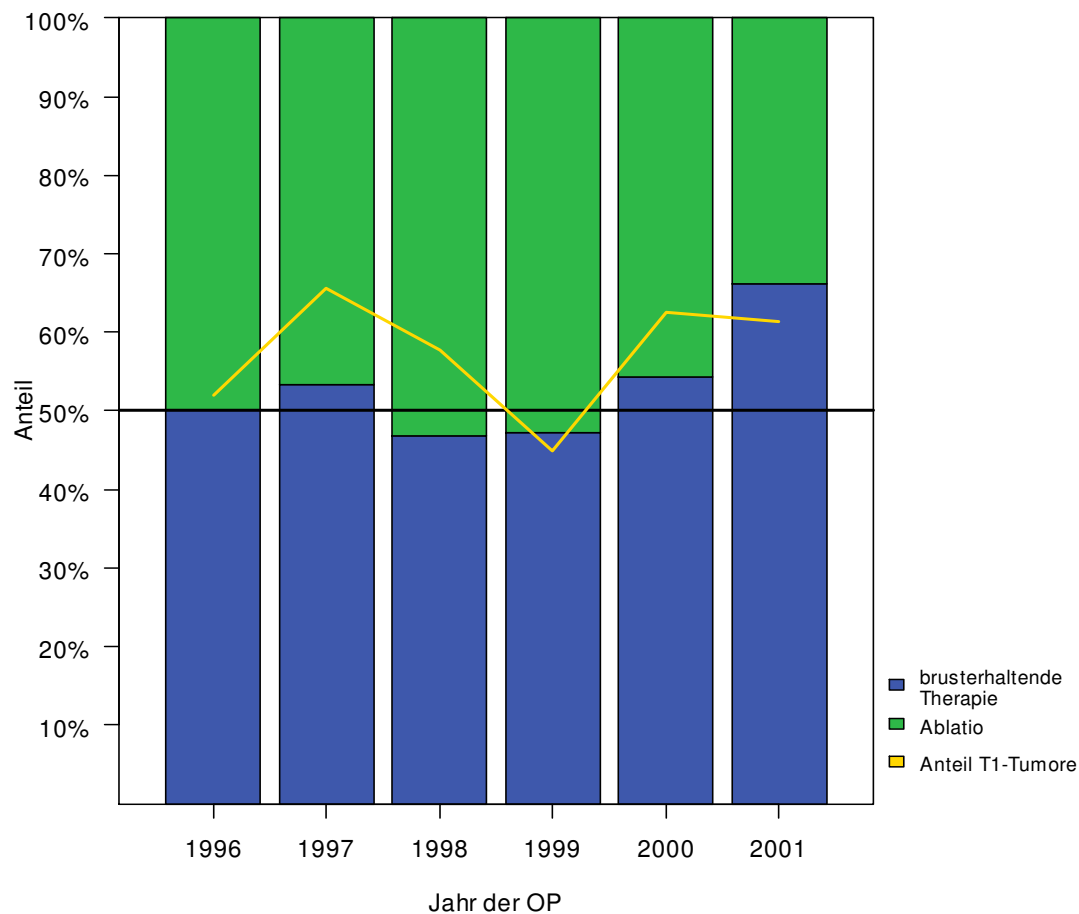


Abbildung 10: Verteilung der OP-Verfahren nach Jahr der Operation mit Anteil der T1-Tumoren im Mamazentrum Hamburg

Abbildung 10 zeigt die Entwicklung der Operationsverfahren während des untersuchten Zeitraumes. Während im Jahr 1996 jeweils 50% der operierten Fälle brusterhaltend operiert bzw. abladiert wurden, verschiebt sich dieses Gleichgewicht im Jahr 1997 bereits zu Gunsten der brusterhaltenden Therapie (53,4%). In den Jahren 1998 und 1999 steigt der Anteil der Ablationes auf 53,1% und 52,9% an, reduziert sich jedoch in den darauf folgenden zwei Jahren auf nur noch 33,7%.

Insgesamt ist der Anteil der brusterhaltend operierten Tumoren deutlich gestiegen (von 50% im Jahre 1996 auf 66,3% im Jahre 2001).

Zusätzlich ist der Anteil an T1-Tumoren (Tumorgröße bis 20 mm) in

Tabelle 15 und Abbildung 10 dargestellt. Während der Anteil an T1-Tumoren im Jahr 1996 noch bei 51,9% liegt, findet sich bereits im darauf folgenden Jahr mit 65,6% der höchste Anteil an T1-Tumoren während des Beobachtungszeitraumes. Im weiteren Verlauf reduziert sich der Anteil an T1-Tumoren bis auf 45% im Jahr 1999.

Die Entwicklung der Operationsverfahren zu Gunsten der BET ist demnach nicht ausschließlich analog zu der Entwicklung der Tumorgröße zu sehen, so dass der Einfluss weiterer Variablen auf das operative Vorgehen anzunehmen ist.

Tabelle 15: Anteil von T1-Tumoren und brusterhaltender Therapie pro Operations-Jahr im Mammazentrum Hamburg

	T1 Tumor	brusterhaltende Therapie
	Anteil	Anteil
Jahr der Operation		
1996	51,9%	50,0%
1997	65,6%	53,4%
1998	57,7%	46,9%
1999	45,0%	47,1%
2000	62,6%	54,3%
2001	61,4%	66,3%

Auf dem Boden der Annahme, dass der Anteil der BET während des beobachteten Zeitraumes nicht allein aufgrund der im Verlauf kleineren Tumorgrößen angestiegen ist, sondern auch andere Einflussfaktoren existieren, wird ein logistisches Regressionsmodell⁹ zur Bestimmung der Einflüsse verschiedener Kovariaten auf das OP-Verfahren gerechnet, die Tumorgröße wurde dabei diskret ($\leq 20\text{mm}$, 21 bis 40 mm und $>40\text{mm}$) einbezogen.

⁹ Logistische Regressionsmodelle dienen zur Herstellung einer Beziehung zwischen einer Zielgröße (dichotome abhängige Variable) und mehreren unabhängigen Variablen (Kovariaten).

Hierbei sind die folgenden Thesen zu prüfen:

- Eine geringere Tumorgöße kann eher brusterhaltend operiert werden, eine Tumorgöße > 40 mm kann als ein Entscheidungskriterium für eine Ablatio gesehen werden (daher hier von der TNM-Klassifikation abweichende Einteilung).
- Durch zunehmende Erfahrung der Operateure (im Verlauf des Beobachtungszeitraumes) wird häufiger brusterhaltend operiert.
- Multizentrische und multifokale Fälle dienen als Indikation für eine Ablatio.

Tabelle 16: Logistisches Regressionsmodell zur Bestimmung des Einflusses verschiedener Kovariaten auf die Wahl des Operationsverfahrens im Mammazentrum Hamburg

			Stan- dard- Fehler				Odds Ratio ¹⁰	95% KI für EXP(B)	
		B		Wald	df	Sig.		Untere	Obere
Schritt	OP-Jahr			22,939	5	,000			
5(a)	1997	-,052	,323	,026	1	,872	,949	,504	1,788
	1998	,062	,323	,037	1	,848	1,064	,565	2,003
	1999	-,712	,344	4,281	1	,039	,491	,250	,963
	2000	-,595	,305	3,810	1	,051	,551	,303	1,002
	2001	-1,015	,304	11,107	1	,001	,363	,200	,658
	pT			67,291	2	,000			
	21-40 mm	1,041	,183	32,265	1	,000	2,833	1,978	4,058
	>40 mm	2,518	,358	49,466	1	,000	12,400	6,148	25,011
	Multifokal (ja)	2,431	,202	144,838	1	,000	11,371	7,654	16,895
	Multizentr. (ja)	3,052	,481	40,311	1	,000	21,148	8,244	54,247
	Konstante	-1,285	,258	24,710	1	,000	,277		

Hosmer-Lemeshow-Test¹¹ insignifikant (p=0,844) Nagelkeres¹² R²=0,525

Die Berechnung zeigt, dass 1999 und 2001, bei sonst gleichen Kovariaten, signifikant weniger Ablationen als 1996 vorgenommen wurden.

Tabelle 16 zeigt, dass von insgesamt 320 Fällen mit einer Tumorgöße zwischen 21 und 40mm bei 182 Patientinnen Ablationen und bei 138 Patientinnen brusterhaltende Operationen durchgeführt wurden. Bei einer Tumorgöße über 40 mm (insgesamt 82 Fälle) wurden 71 Patientinnen abladiert und 13 Patientinnen brusterhaltend therapiert.

Nach diesem logistischen Regressionsmodell wird ab einer Tumorgöße von 21 mm signifikant häufiger abladiert.

¹⁰ Odds Ratio= Ein Maß für den Zusammenhang zwischen einer Faktorvariablen und dem Eintreten eines Ereignisses. Es beinhaltet die relativen Chancen für das Ereignis bei Vorhandensein des Faktors im Vergleich zum Nichtvorhandensein des Faktors.

¹¹ Model-Fit-Test zur Untersuchung der Modellgüte. Der Test verwirft das logistische Modell nicht (da p>0,05).

¹² Erklärungsgehalt des Modells

Ein ähnlicher Zusammenhang ist auch für die Variable Multifokalität als Indikation zur Ablatio gegeben.

Anhand der durchgeführten Berechnungen ist die Variable „Multizentrität“ der bedeutsamste Faktor für die Wahl des OP-Verfahrens. Die fünf Fälle, die bei multizentrischem Tumor eine BET erhalten haben, können auf die Ablehnung einer Ablatio durch die Patientin zurückzuführen sein.

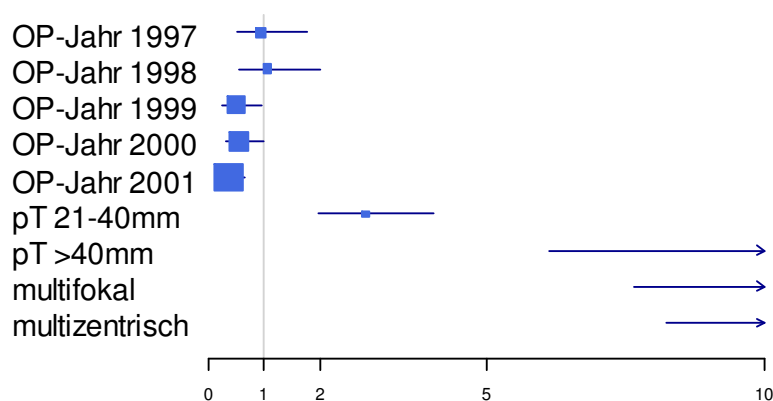


Abbildung 11: Darstellung der Odds-Ratios und 95%-Konfidenzbereiche für die Wahl des Operationsverfahrens im Mammazentrum Hamburg

In Abbildung 11 bedeutet eine Odds-Ratio größer 1 ein höheres Risiko, zu abladiere, wenn der entsprechende Faktor vorliegt. Die Odds-Ratio für Tumorgrößen > 40mm sowie multifokale und multizentrische Tumoren sind aufgrund der Skalierung nicht vollständig dargestellt.

Abschließend lässt sich sagen, dass während des untersuchten Zeitraumes Tumoren bei gleicher Größe gleich therapiert wurden. Die Zunahme des Anteils an BET erklärt sich durch die Zunahme des Anteils an T1-Tumoren.

3.1.8 Anzahl der Nachresektionen bei brusterhaltender Therapie

Die Entwicklung der Häufigkeit von Nachresektionen nach brusterhaltender Therapie während des Beobachtungszeitraumes wird bei Fehlen entsprechender Daten des SEER-Kollektivs ausschließlich für die Hamburger Daten gezeigt.

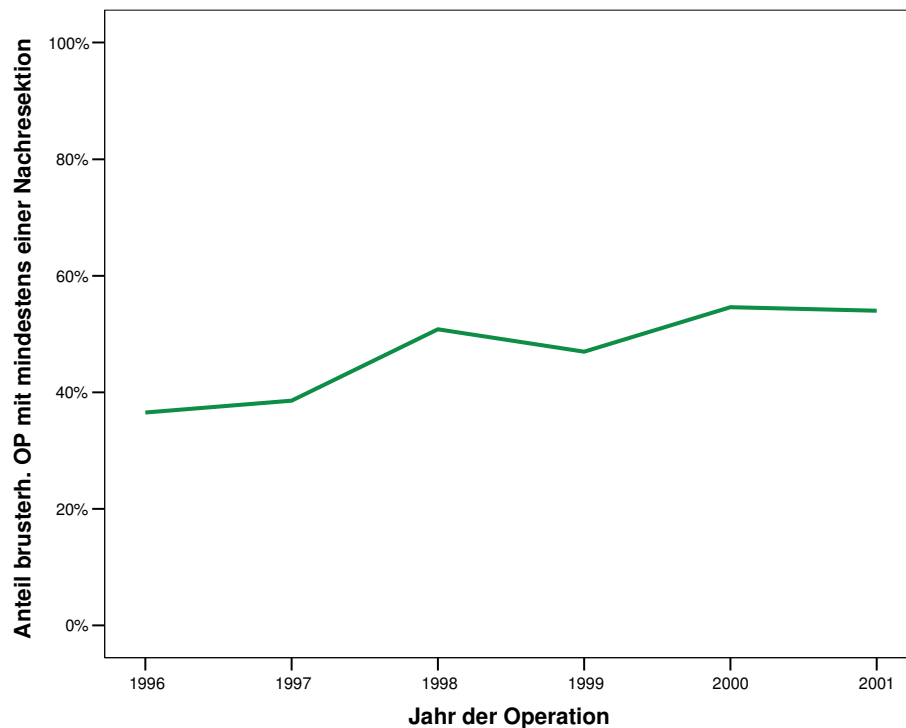


Abbildung 12: Anteil der Nachresektionen pro Operationsjahr im Mammazentrum Hamburg

Tabelle 17: Anzahl der Nachresektionen pro Operationsjahr im Mammazentrum Hamburg

			Jahr der Operation						Gesamt
			1996	1997	1998	1999	2000	2001	
Anzahl Nachresektionen	0	Anzahl	33	43	30	35	54	75	270
		% pro Jahr	63,5%	61,4%	49,2%	53,0%	45,4%	46,0%	50,8%
	1	Anzahl	19	27	31	31	65	87	260
		% pro Jahr	36,5%	38,6%	50,8%	47,0%	54,6%	53,4%	49,0%
	2	Anzahl	0	0	0	0	0	1	1
		% pro Jahr	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,6%	,2%
Gesamt		Anzahl	52	70	61	66	119	163	531

Betrachtet man die Entwicklung der Anzahl von Nachresektionen nach brusterhaltender Therapie, so ist für den untersuchten Zeitraum eine steigende Tendenz zu erkennen, wobei der

Anstieg der Fälle mit Nachresektionen in den Jahren 1998 und 2000 besonders deutlich ist (Abbildung 12).

Während im Jahr 1996 der Anteil an Nachresektionen nach BET bei 36,5% liegt, wird im Jahr 2001 bei 53,4% der brusterhaltend operierten Fälle eine Nachresektion durchgeführt. In den Jahren 1998, 2000 und 2001 liegt der Anteil an Nachresektionen bei über 50%.

Vergleicht man die Jahre 1996 und 2001, ergibt sich eine signifikante Zunahme (einseitiger Test, p-Wert=0.0142) der Nachresektionen (Tabelle 17).

Bei Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraumes erhalten die Patientinnen nach einer BET in etwa 50% der Fälle eine Nachresektion.

3.1.9 Therapieverfahren

Aufgrund fehlender entsprechender US-amerikanischer Daten (SEER) zu diesem Thema erfolgt die Auswertung der Therapieverfahren nur für das Hamburger Kollektiv.

Da die benötigten Informationen in Einzelfällen auch für dieses Kollektiv unvollständig sind, kann nicht das gesamte Patientinnenkollektiv (n=970) in die Evaluation mit einbezogen werden. Als Gründe hierfür sind ein fehlendes Follow-up oder eine Ablehnung der empfohlenen Therapieform durch die Patientin zu nennen.

In diesem Kapitel wird die Entscheidung für die einzelnen Therapieformen

Hormontherapie

Bestrahlung

Chemotherapie

aufgrund verschiedener einflussnehmender Variablen untersucht.

Tabelle 18: Entscheidung für oder gegen Hormontherapie in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (ER/PR+/) im Hamburger Kollektiv

Hormontherapie erhalten?		ER(+) / PR(+)		Gesamt
		Nein	Ja	
keine	Anzahl	100	200	300
	% von ER(+) / PR(+)	87,0%	23,6%	31,2%
ja	Anzahl	15	648	663
	% von ER(+) / PR(+)	13,0%	76,4%	68,8%
Gesamt	Anzahl	115	848	963
	% von ER(+) / PR(+)	100,0%	100,0%	100,0%

Die Entscheidung für eine Hormontherapie erfolgt in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus.

In diese Untersuchung wurden 963 der insgesamt 970 erfassten Patientinnen mit einbezogen.

In Tabelle 18 bedeutet ER(+)/PR(+) ‚ja‘, dass mindestens einer der beiden Rezeptoren den Status ‚positiv‘ oder ‚schwach positiv‘ hat.

Hiernach erhielten insgesamt 663 Patientinnen eine Hormontherapie, wobei der Anteil mit positivem Hormonrezeptorstatus bei 76,4% liegt. Von 300 Patientinnen, bei denen keine Hormontherapie angewandt wurde, liegt der Anteil an negativem Rezeptorstatus bei 87%.

Die Abhängigkeit der Entscheidung für eine Hormontherapie vom ER- / PR-Status wird bestätigt.

Eine Bestrahlung erfolgt im Regelfall im Anschluss an eine brusterhaltende Therapie sowie bei Lymphknoten- oder Thoraxwand-Befall nach Ablatio.

Aus dem Hamburger Kollektiv erhielten etwa 94% der Frauen nach BET eine Bestrahlungstherapie. Hierbei tauchen zwei Patientinnen auf, bei denen nach brusterhaltender Therapie eine Bestrahlung der Thoraxwand erfolgte, was am ehesten auf einen Erfassungsfehler zurückzuführen ist. Von den Patientinnen, die eine Ablatio erhielten, wurden ca. 17% postoperativ bestrahlt (Abbildung 13).

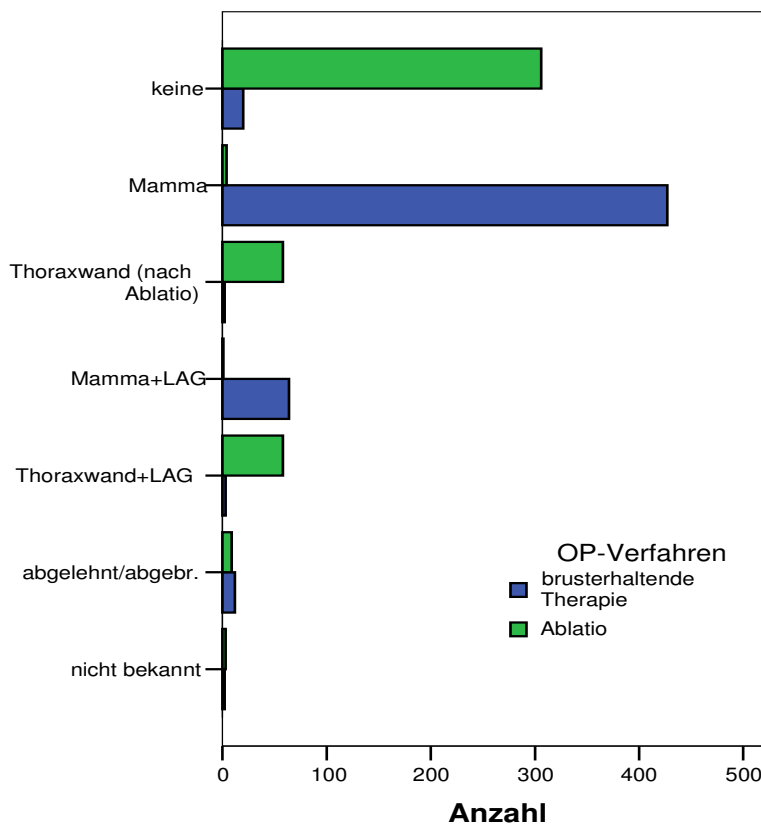


Abbildung 13: Durchführung verschiedener Bestrahlungstherapien in Abhängigkeit vom Operationsverfahren bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Tabelle 19: Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in Korrelation mit dem Nodalstatus bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Adjuvante Chemo- therapie	Nodalstatus					
	pN0		N1 und mehr		Gesamt	
	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%
Keine	411	64,3%	105	31,8%	516	53,3%
6xCMF	160	25,0%	78	23,6%	238	24,6%
4xEC	31	4,9%	30	9,1%	61	6,3%
6xEC	1	,2%	20	6,1%	21	2,2%
6xFEC	0	,0%	4	1,2%	4	,4%
4xEC+4xTaxol	0	,0%	4	1,2%	4	,4%
neoadj. Ther.	0	,0%	1	,3%	1	,1%
3xCMF	11	1,7%	7	2,1%	18	1,9%
4xEC+3xCMF	4	,6%	58	17,6%	62	6,4%
4xAC+3xCMF	0	,0%	5	1,5%	5	,5%
FEC+CMF	0	,0%	2	,6%	2	,2%
6xAC	1	,2%	2	,6%	3	,3%
4xAC	2	,3%	0	,0%	2	,2%
abgelehnt/abgebr.	16	2,5%	12	3,6%	28	2,9%
nicht bekannt	2	,3%	2	,6%	4	,4%
Gesamt	639	100,0%	330	100,0%	969	100,0%

Tabelle 19 beschreibt die Korrelation des Nodalstatus mit der Art der adjuvanten Chemotherapie.

64,3% der Patientinnen ohne Lymphknotenbefund erhielten keine Chemotherapie, während 69,2% der nodal-positiven Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Diejenigen, die trotz Lymphknotenbefalls keine Chemotherapie erhielten (31,8%), lassen sich durch das Fehlen weiterer Risikofaktoren (HER-2/neu-Onkogen, Lymphangiosis carcinomatosa) oder eine Ablehnung dieser Therapieform durch die Patientin selbst erklären.

In diesem Kontext bestätigt sich auch für das Hamburger Kollektiv der Nodalstatus als Indikator zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.

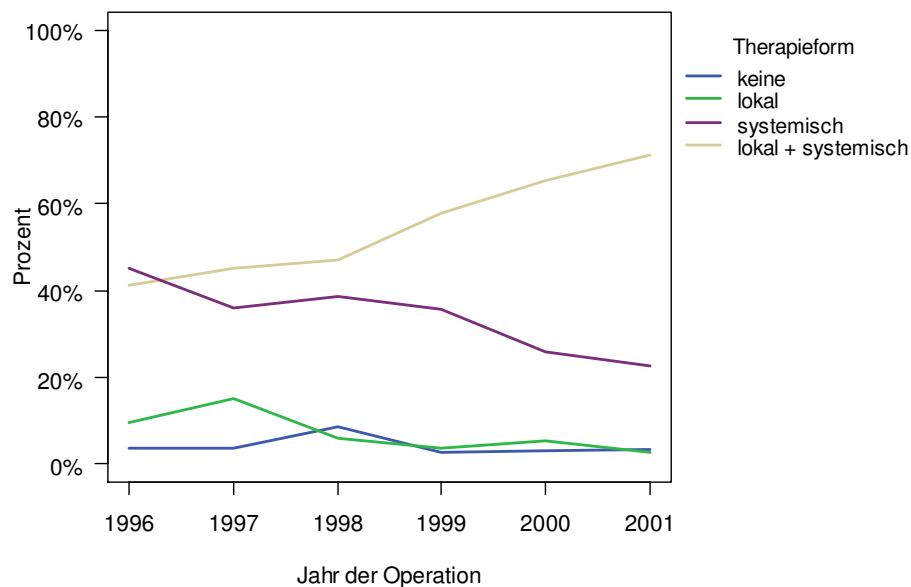


Abbildung 14: Entwicklung der Anwendung systemischer Therapieformen im Mammazentrum Hamburg von 1996-2001

Abbildung 14 zeigt die Entwicklung der Anwendung der einzelnen Therapieverfahren während des gesamten Beobachtungszeitraumes.

Der Anteil an Patientinnen, die neben der Operation keine weitere Therapie erhalten haben, bleibt mit etwa 5% für die Jahre 1996, 1997, 1999, 2000 und 2001 relativ konstant. Auffällig ist hier ein Anstieg auf ca. 10% im Jahr 1998.

Die alleinige lokale Therapie verliert während des beobachteten Zeitraumes an Bedeutung, so dass der Anteil dieser Therapieform mit etwa 5% für das Jahr 2001 ebenso gering ist wie der Anteil der Patientinnen, die keine weitere Therapie erhielten.

Für das Jahr 1997 ist ein Anstieg dieser Therapieform bei gleichzeitigem Abfall der systemischen Therapie offensichtlich.

Die Durchführung alleiniger systemischer Therapieverfahren nimmt bereits während des ersten Jahres der Beobachtung deutlich ab und bleibt dann für die Jahre 1997 bis 1999 auf einem Niveau von etwa 38%. Im Verlauf der letzten beiden Jahre des Beobachtungszeitraumes sinkt der Anteil dieser Therapieform bis auf ca. 22% im Jahr 2001.

Die zunehmende Bedeutung der Kombination aus lokalen und systemischen Therapieformen wird durch den Anstieg dieses Anteils von 40% auf etwa 70% im Verlauf der beobachteten Jahre deutlich.

3.1.10 Hormonrezeptorstatus

Tabelle 20: Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in beiden Regionen

		Östrogenrezeptorstatus					
		Negativ	schwach positiv	deutl. positiv	Keine Angabe	nicht ermittelt	Gesamt
SEER	Anzahl	8169	73	34227	4594	1667	48730
	Gültige %	19,2%	,2%	80,6%			100,0%
Hamburg	Anzahl	131	64	772	3		970
	Gültige %	13,5%	6,6%	79,8%			100,0%
Gesamt	Anzahl	8300	137	34999	4597	1667	49700
	Gültige %	19,1%	,3%	80,6%			100,0%

Der Östrogenrezeptorstatus im SEER-Kollektiv ist in 80,8% der Fälle positiv, davon bei 0,2% schwach positiv. Nur 19,2% der Patientinnen dieses Kollektivs weisen einen negativen Östrogenrezeptorstatus auf. Die Vergleichsdaten aus dem Hamburger Kollektiv zeigen eine ähnliche Verteilung, wobei der Anteil der schwach positiven Fälle deutlich höher ausfällt (insgesamt 86,4% der Fälle ER-positiv, davon 6,6% schwach positiv, 13,5% negativer Östrogenrezeptorstatus).

Im Ganzen liegt der Anteil an Östrogenrezeptor-positiven Tumoren in beiden Kollektiven bei 80,9%.

Tabelle 21: Progesteronrezeptorstatus (PR-Status) in beiden Regionen

		Progesteronrezeptorstatus					
		Negativ	Schwach	deutl. positiv	Keine Angabe	nicht ermittelt	Gesamt
SEER	Anzahl	12589	175	28970	4960	2036	48730
	Gültige %	30,2%	,4%	69,4%			100,0%
Hamburg	Anzahl	370	163	434	3	0	970
	Gültige %	38,3%	16,9%	44,9%			100,0%
Gesamt	Anzahl	12959	338	29404	4963	2036	49700
	Gültige %	30,3%	,8%	68,9%			100,0%

Bezüglich des Progesteronrezeptorstatus weisen die beiden Kollektive mit insgesamt 69,8% positiven Fällen bei SEER und 60,9% in Hamburg wieder eine ähnliche Verteilung auf, wobei der Anteil der Progesteronrezeptor-negativen Tumoren mit 30,2% bei SEER und 38,3% im Hamburger Kollektiv deutlich höher liegt als bei den Östrogenrezeptoren.

Der Anteil Progesteronrezeptor-positiver Tumoren liegt in beiden Gruppen insgesamt bei 68,9%.

Für beide Rezeptoren liegt der Anteil an sog. Borderline-Tumoren, d.h. solchen mit einer schwach-positiven Ausprägung der Rezeptoren, im Hamburger Kollektiv deutlich höher (Hamburg: ER 6,6%, PR 16,9%; SEER: ER 0,2%, PR 0,4%).

3.1.11 Axillärer Lymphknotenstatus

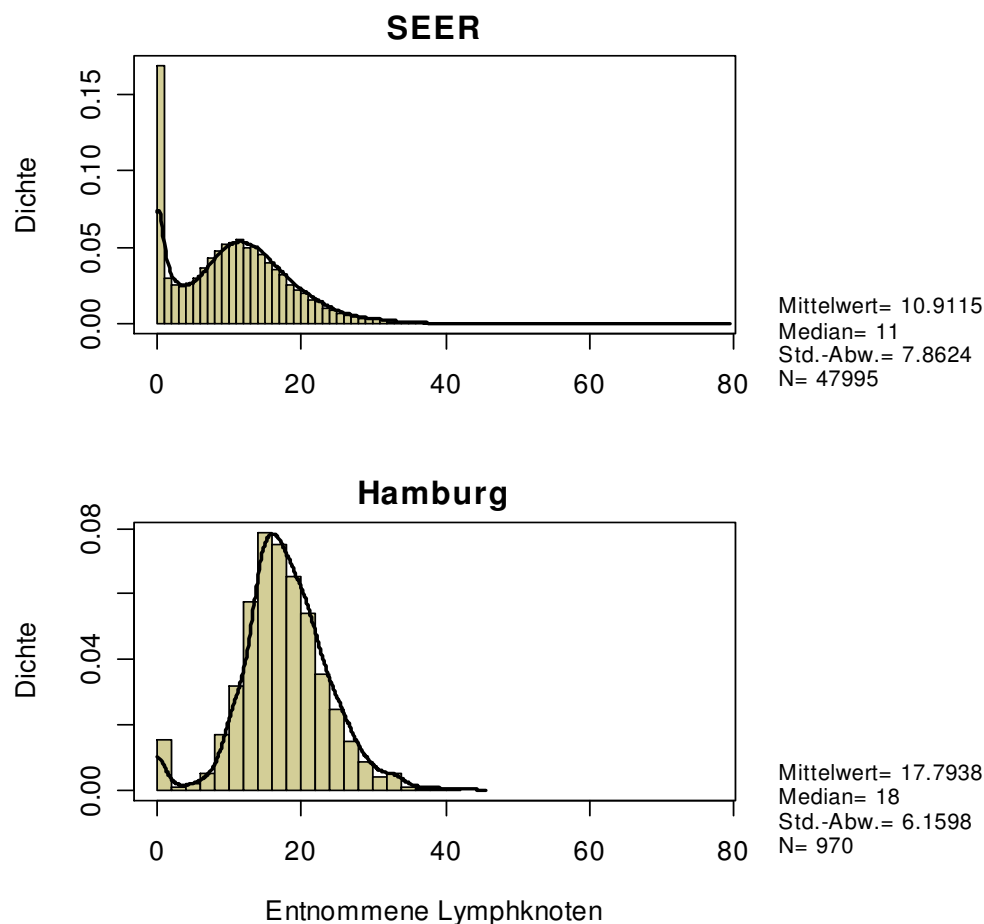


Abbildung 15: Anzahl entnommener axillärer Lymphknoten in beiden Regionen im Vergleich

In Abbildung 15 ist die Verteilung der Anzahl entnommener Lymphknoten in beiden Kollektiven dargestellt.

Hiernach wurden in Hamburg im Mittel sieben Lymphknoten mehr entnommen, während bei SEER der Anteil von Fällen ohne Lymphknotenentnahme deutlich größer ist.

Für die untere Grafik (Abbildung 16) wurde der Anteil positiver Befunde in Abhängigkeit von der Anzahl entnommener Lymphknoten mittels *loess*-Regression¹³ bestimmt.

Fälle mit mindestens einem positiven Befund sind horizontal bei 1 abgetragen, Fälle, bei denen alle entnommenen Lymphknoten negativ waren, bei 0.

Es ist zu erkennen, dass bei gleicher Anzahl entnommener Lymphknoten der Anteil positiver Befunde in den SEER-Daten höher liegt als im Hamburger Kollektiv. Ab einer Anzahl von ca. 22 entnommenen Lymphknoten kehrt sich dieses Verhältnis um, wobei die Hamburger Daten aufgrund einer geringen Fallzahl hier nicht mehr belastbar sind.

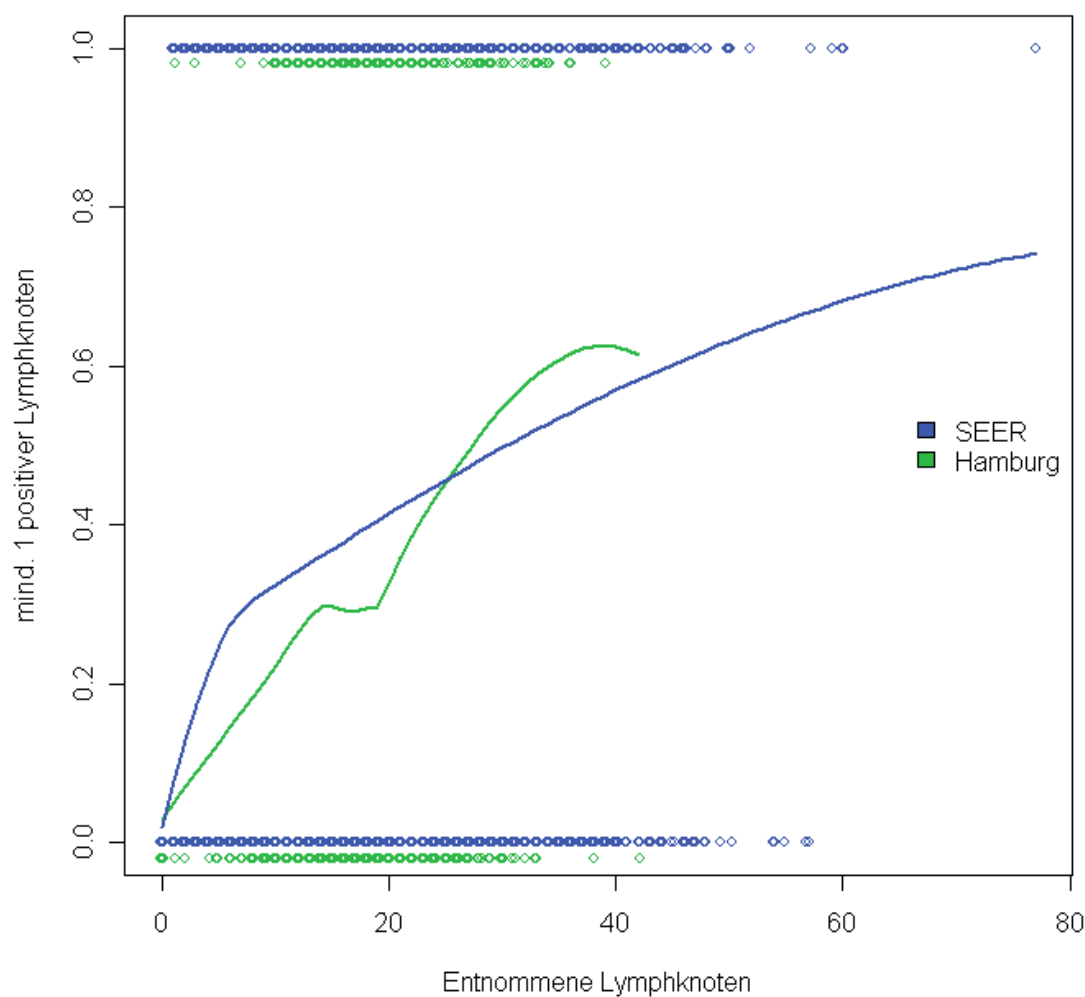


Abbildung 16: Gegenüberstellung der Verteilung entnommener Lymphknoten und des Anteils positiver Befunde in Abhängigkeit von der Anzahl entnommener Lymphknoten in beiden Regionen

¹³ *Loess*-Regression: Nichtparametrische Regression, die eine Kurve lokal an die Datenpunkte anpasst

Tabelle 22 überprüft für das Hamburger Kollektiv den Zusammenhang zwischen dem Lymphknoten-Befall beider Level, wobei die Wahrscheinlichkeit, dass bei Befall von Level 1 auch die Lymphknoten von Level 2 befallen sind, 60,2% beträgt.

In diesem Kontext lässt sich auch der Anteil von Skip-Metastasen bestimmen. Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um Fälle mit negativem Lymphknoten-Befund in Level 1, aber positivem Befund in Level 2. Dieser Anteil liegt bei 1,3% von allen Fällen mit Entnahmen in Level 1 *und* 2.

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall von Level 1 und Level 2

				Positive LK in Level 2 gefunden?		Gesamt
				Nein	Ja	
Positive LK in Level 1 gefunden?	nein	Anzahl		575	11	586
		% von positive LK in Level 1		65,6%	1,3%	66,9%
	ja	Anzahl		181	109	290
		% von positive LK in Level 1		20,7%	12,4%	33,1%
Gesamt		Anzahl		756	120	876
		% von positive LK in Level 1		86,3%	13,7%	100,0%

3.1.12 HER-2/neu-Expression

Da entsprechende SEER-Daten nicht vorliegen, erfolgt die Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Expression des HER-2/neu-Onkoproteins ausschließlich für das Hamburger Kollektiv.

Besonders während der ersten Jahre des untersuchten Zeitraumes wurde dieser relativ neue Prognosefaktor nur bei wenigen Patientinnen dokumentiert (n = 195), so dass aufgrund der geringen Datenlage die Scores 0 und 1+, sowie 2+ und 3+ zusammengefasst werden.

Die Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Analyse.

Hierbei bilden die Patientinnen, bei denen ein Her-2/neu-Score bestimmt werden konnte, das unter Risiko stehende Kollektiv.

Die Beobachtungszeit der Patientinnen beginnt mit deren Eintritt in die Studie (Zeitpunkt 0) und endet in den einzelnen Fällen, wenn eine Patientin verstirbt (Ereignis) oder lebend aus der Studie ausscheidet (Ende des Follow-up).

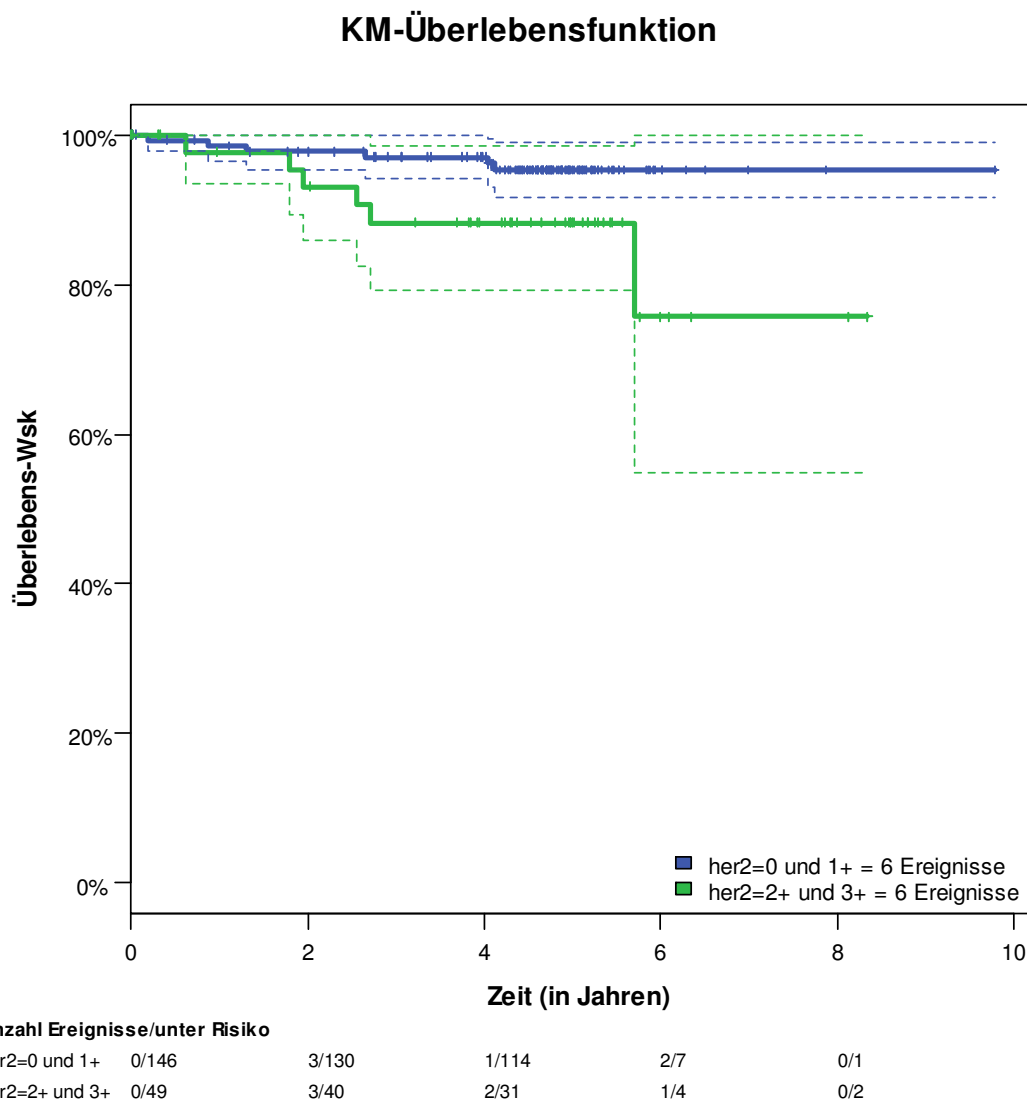


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit des HER2/neu-Score bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Abbildung 17 zeigt die Anzahl der Sterbefälle von Patientinnen mit bekanntem Her-2/neu-Score. Während des beobachteten Zeitraumes sind insgesamt 12 Patientinnen aus dieser Risikogruppe verstorben.

Das Risikokollektiv umfasst zu jedem Zeitpunkt alle Patientinnen, die bis zu diesem Zeitpunkt überlebt haben.

Es zeigt sich, dass die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die Scores 0/1+ (Anzahl unter Risiko=39) 95,3% beträgt, für Patientinnen mit einem Her-2/neu-Score 2+/3+ (Anzahl unter Risiko=17) hingegen nur 88,3%.

Diese Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigt einen signifikanten Unterschied (Log-Rank-Test $\chi^2 = 4.2$, 1df, $p = 0.0404$) zwischen den beiden Kurven, wobei die Klassen 2+/3+ für dieses Kollektiv prognostisch schlechter sind als die Klassen 0/1+.

3.1.13 Nottingham Prognostic Index

Anhand der notwendigen, therapielevanten Angaben wurde der Nottingham Prognostic Index (NPI) sowohl für das Hamburger als auch für das SEER Kollektiv berechnet. Ausgeschlossen wurden hierbei die SEER-Fälle, deren Grading keine Entsprechung bei den Hamburger Daten fand sowie solche mit unplausibler Tumorgroße (größer 15 cm).

Bei den SEER-Daten konnte für 26,4% aller Fälle keine Prognose bestimmt werden, in Hamburg gilt dieses für 2,8% (Tabelle 19).

Tabelle 23: Vergleich der nach NPI berechneten Prognosen in beiden Regionen

		Prognose					
		gut (NPI ≤ 3.4)	intermediär (3.4 < NPI ≤ 5.4)	schlecht (5.4 < NPI)	Gültig	nicht berechn et	Gesamt
SEER	Anzahl	15845	14907	5090	35842	12888	48730
	Gültige %	44,2%	41,6%	14,2%		,0%	
	Gesamt %				73,6%		100,0%
Hamburg	Anzahl	443	360	140	943	27	970
	Gültige %	47,0%	38,2%	14,8%		,0%	
	Gesamt %				97,2%		100,0%

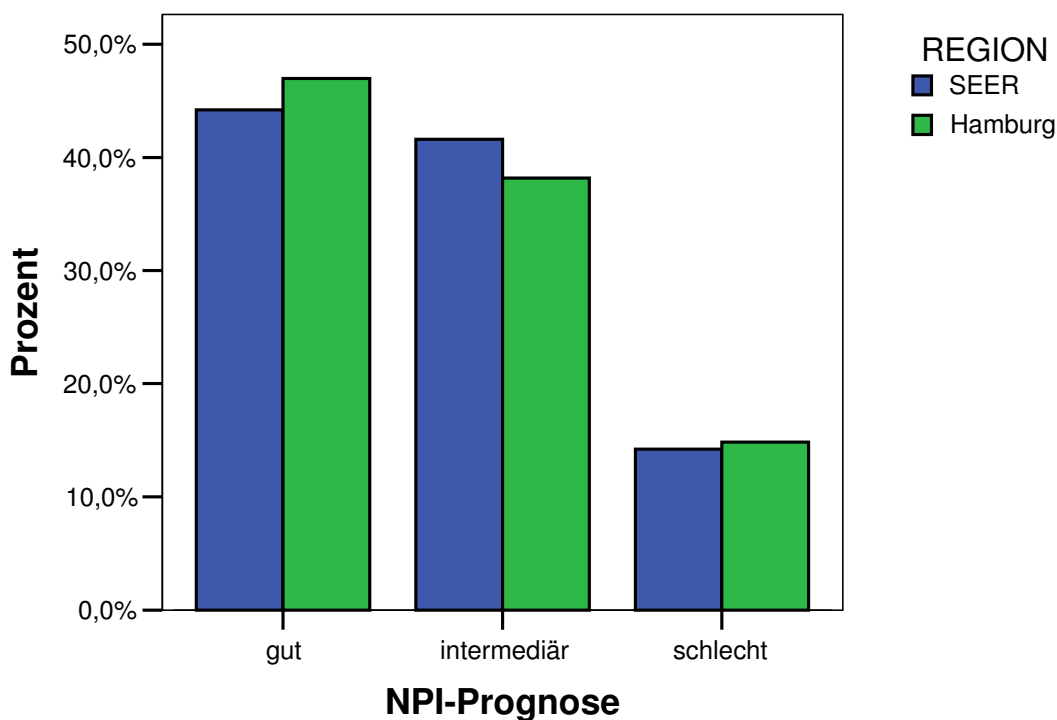


Abbildung 18: Vergleich der nach NPI berechneten Prognose in beiden Regionen

Der Vergleich der beiden Kollektive bezüglich der unterschiedlichen Prognosen nach NPI (Abbildung 18) zeigt insgesamt eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen, wobei der Anteil der Fälle mit guter Prognose in Hamburg mit 47,0% höher liegt als der bei SEER mit 44,2%.

Mit 41,6% ergab sich aus der Berechnung eine intermediäre Prognose für einen größeren Teil der SEER-Fälle im Vergleich zu 38,2% für Hamburg.

Der Anteil an Patientinnen mit schlechter Prognose liegt bei 14,2% für SEER und 14,8% für das Hamburger Kollektiv.

Die Unterschiede zwischen beiden Regionen sind nicht signifikant (p-Wert = 0.1085, Pearson- $\chi^2 = 4.4425$).

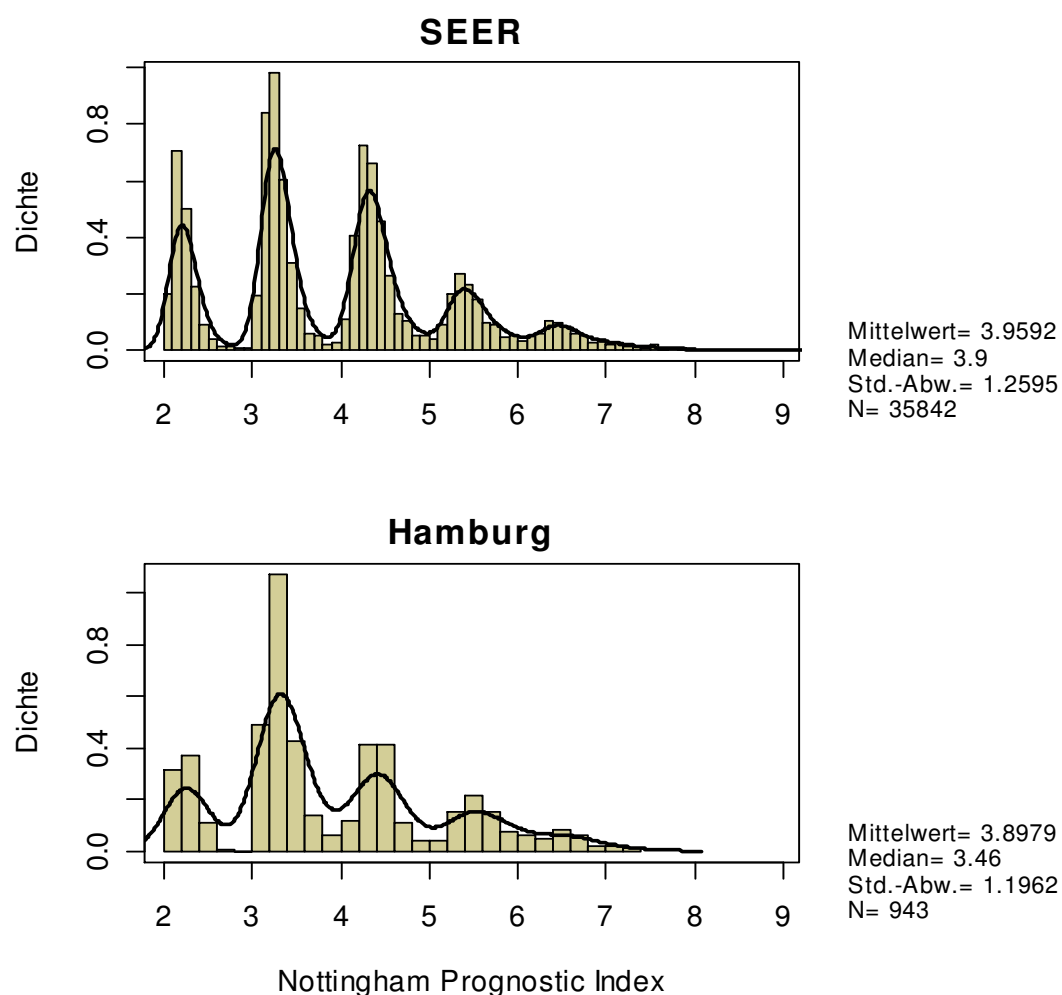


Abbildung 19: Gegenüberstellung der Verteilung (Dichte) des NPI in beiden Regionen

3.1.14 Analyse des rezidivfreien Intervalls

Die Analyse des rezidivfreien Intervalls mittels Kaplan-Meier-Schätzung erfolgt ausschließlich für das Kollektiv des Mammazentrum Hamburg.

Hierbei geben die Zahlen unter der Kaplan-Meier-Kurve die Anzahl der Personen unter Risiko während des jeweiligen Zeitintervalls an

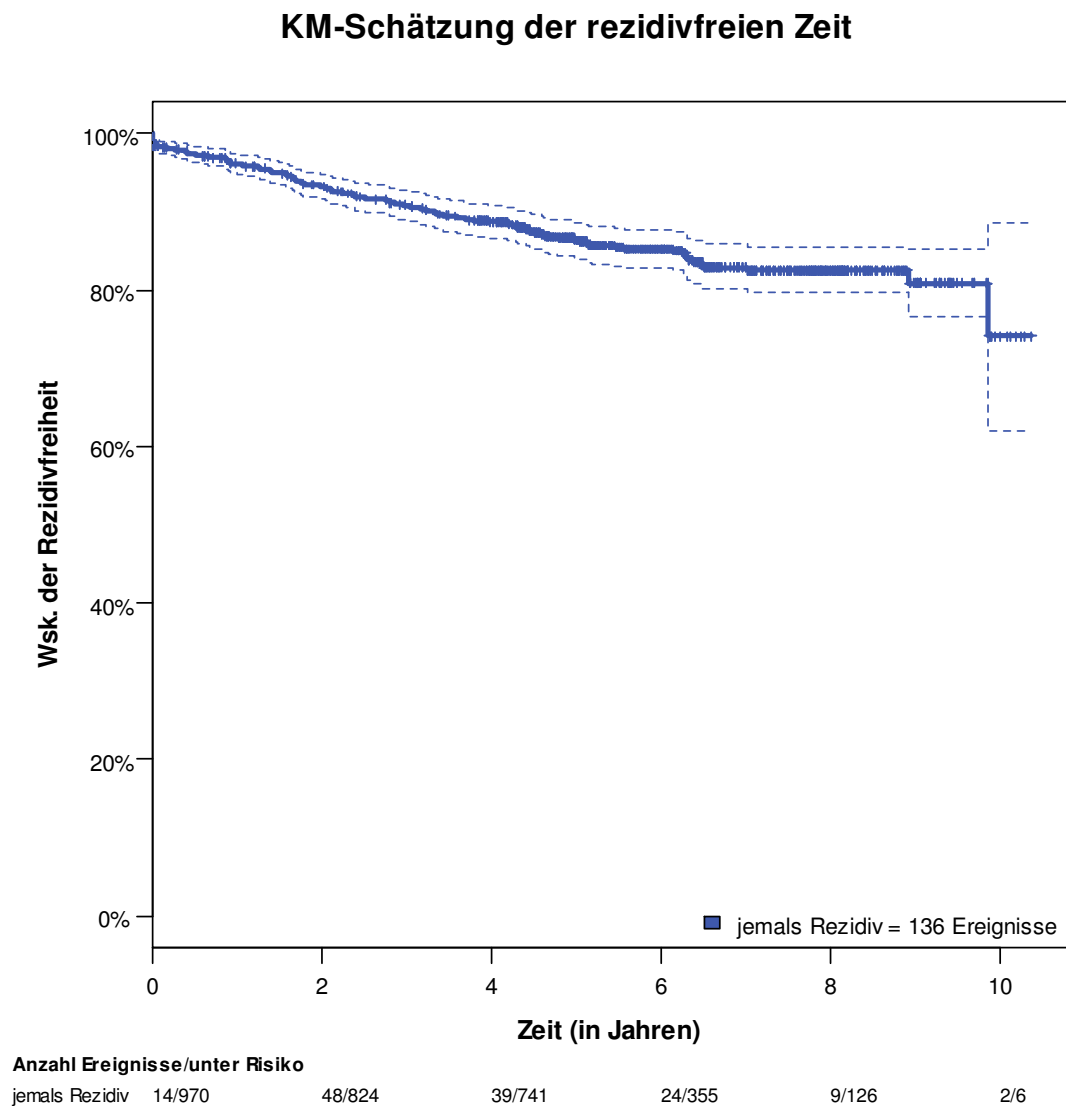


Abbildung 20: Analyse des rezidivfreien Intervalls für Patientinnen des Mammazentrum Hamburg mittels Kaplan-Meier-Schätzung

Abbildung 20 zeigt die geschätzte Wahrscheinlichkeit für alle Patientinnen des Hamburger Kollektivs, unabhängig von Tumorgröße, Nodalstatus oder dem Vorhandensein verschiedener anderer Prognosefaktoren, ein Tumorrezidiv zu erleben. In dieser Darstellung wird nicht nach der Art des Rezidivs unterschieden.

Es zeigt sich hier, dass während des untersuchten Zeitraumes in insgesamt 136 der Fälle (n=970) ein Rezidiv aufgetreten ist.

Die Anzahl der Patientinnen unter Risiko (initial 970) sinkt mit jeder Patientin, für die das Follow-up endet oder die ein Rezidiv erleidet (zuletzt 6 Patientinnen nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren).

Die Patientinnen, die in der Grafik schon zum Zeitpunkt 0, d.h. bereits bei OP, ein Rezidiv hatten, sind diejenigen mit primär metastasiertem Karzinom.

Die weiteren Rezidivhäufigkeiten sind jeweils für 2-Jahres-Intervalle berechnet: innerhalb der ersten zwei Jahre nach Operation hatten 48 Frauen ein Rezidiv, 39 Rezidive traten in der Zeit innerhalb von zwei bis vier Jahren postoperativ auf. In den folgenden Intervallen lagen die Rezidivhäufigkeiten bei 24 (4-6 Jahre), 9 (6-8 Jahre) und 2 (8-10 Jahre) Rezidiven für die jeweils verbliebenen Patientinnen unter Risiko (s. auch Tabelle 24).

Tabelle 24: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben für Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Zeit (in Jahren)	Anzahl unter Risiko	Anzahl Ereignisse	Wahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit	Standard.- Fehler	95% Konfidenzintervall	
					Untere	obere
0	970	14	0.986	0.00383	0.978	0.993
2	824	48	0.932	0.00832	0.916	0.949
4	741	39	0.887	0.01060	0.867	0.908
6	355	24	0.853	0.01237	0.829	0.877
8	126	9	0.825	0.01501	0.796	0.855
10	6	2	0.741	0.06763	0.620	0.886

Im Folgenden werden die Analysen des rezidivfreien Intervalls nach Rezidivart getrennt dargestellt.

Da es in den Gruppen intramammäre Rezidive und Thoraxwandrezidive einen Fall von intramammärem Rezidiv bei Ablatio und 2 Fälle von Thoraxwandrezidiven bei brusterhaltender Operation gibt, ergibt sich für diese Subgruppen-Analyse eine geringere Fallzahl (n=133).

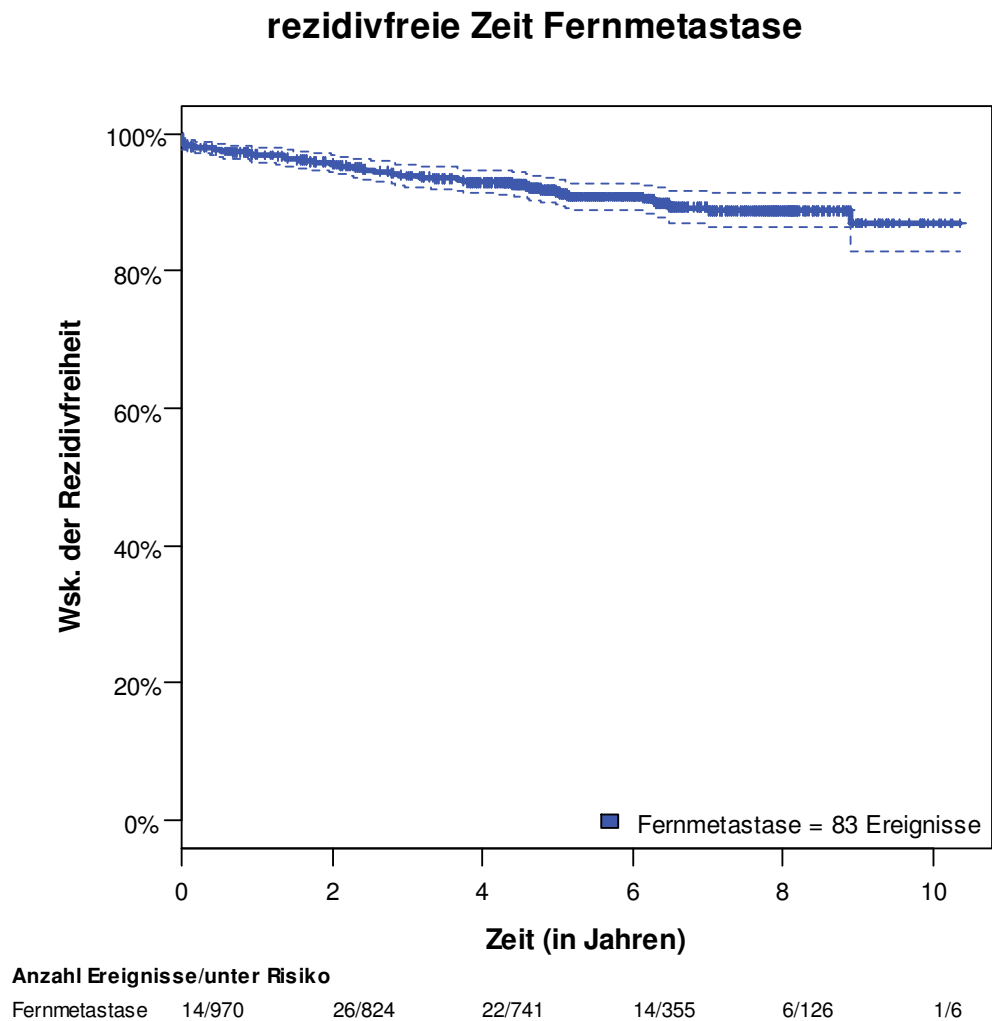


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für Fernmetastasen bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Analog zu Abbildung 21 manifestierte sich die Erkrankung bei 83 der Patientinnen, die ein Rezidiv bekamen, in Form einer Fernmetastase.

rezidivfreie Zeit axillär

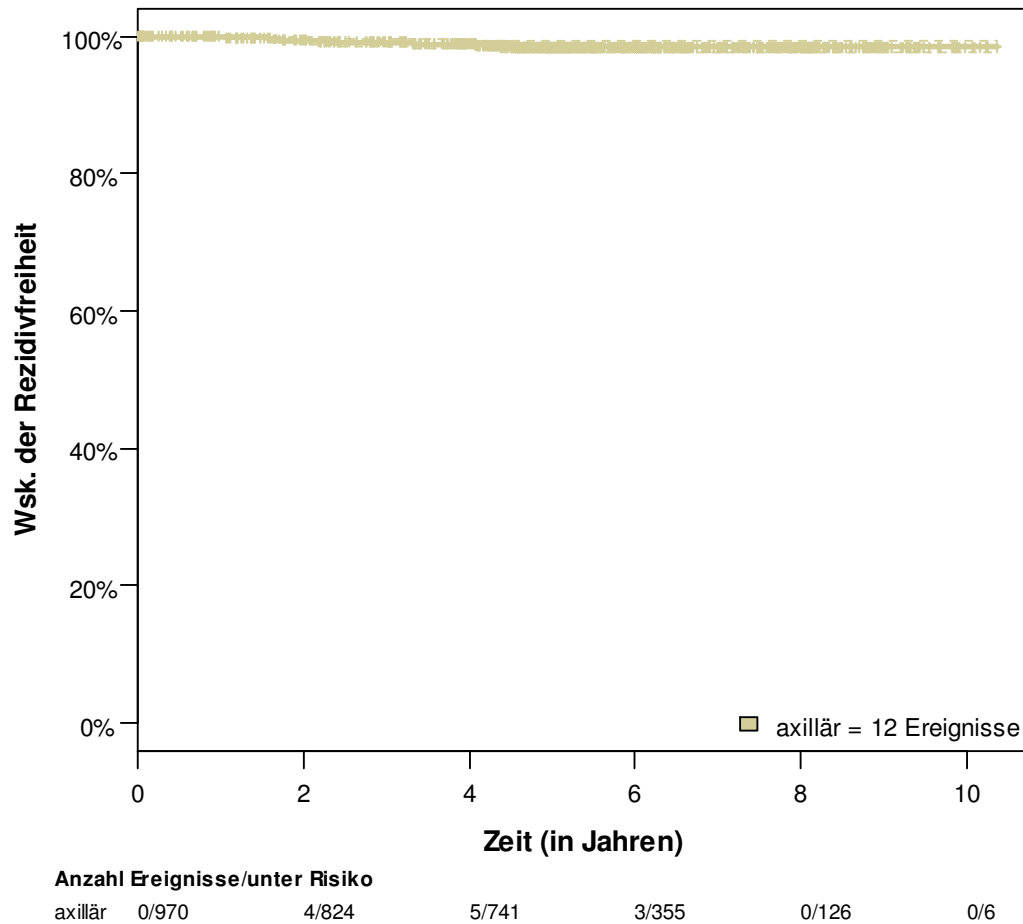


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für axilläre Rezidive bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

12 der 970 Patientinnen entwickelten ein axilläres Lymphknoten-Rezidiv. Dies entspricht einem Prozentsatz von 1,2%

rezidivfreie Zeit intramammär

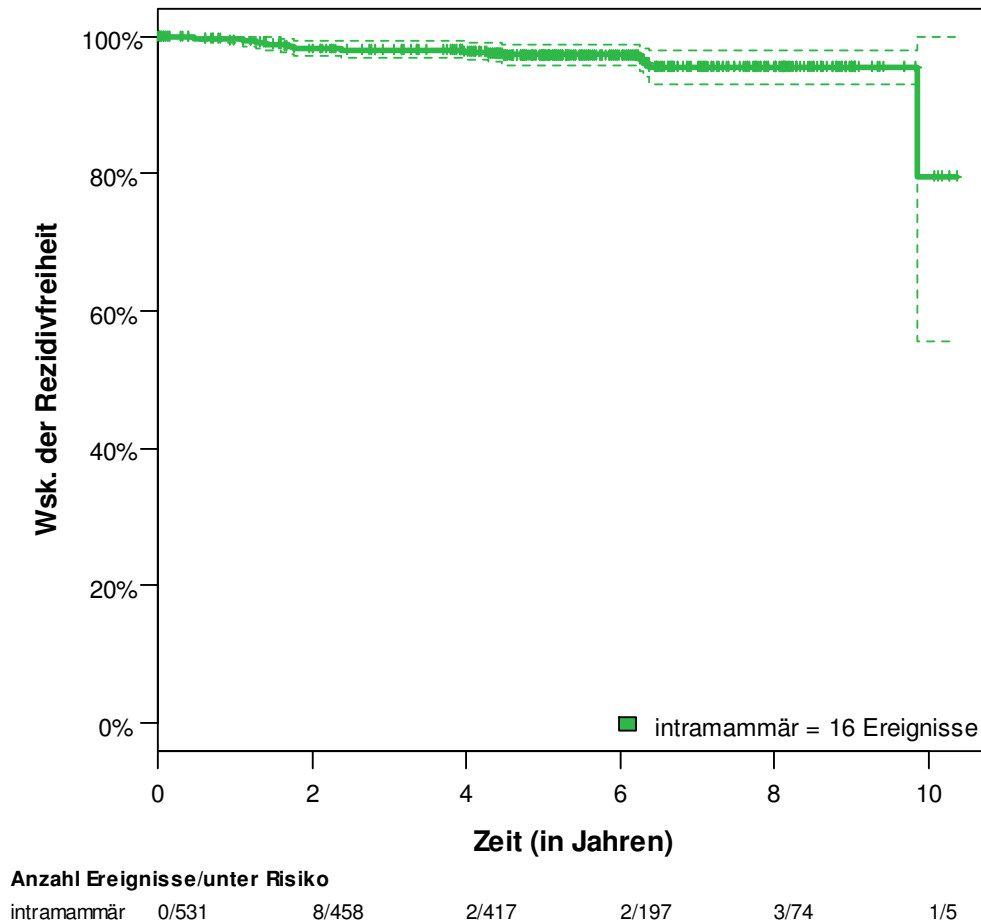


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für intramammäre Rezidive bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Bei den intramammären Rezidiven werden alle brusterhaltend operierten Fälle als Zielgruppe gewählt. Aus dieser Gruppe erlebten 16 der Patientinnen im Verlauf ein intramammäres Rezidiv. Somit kam es im Beobachtungszeitraum nur bei 3% der brusterhaltend behandelten Patientinnen zu einem intramammären Rezidiv.

rezidivfreie Zeit Thoraxwand

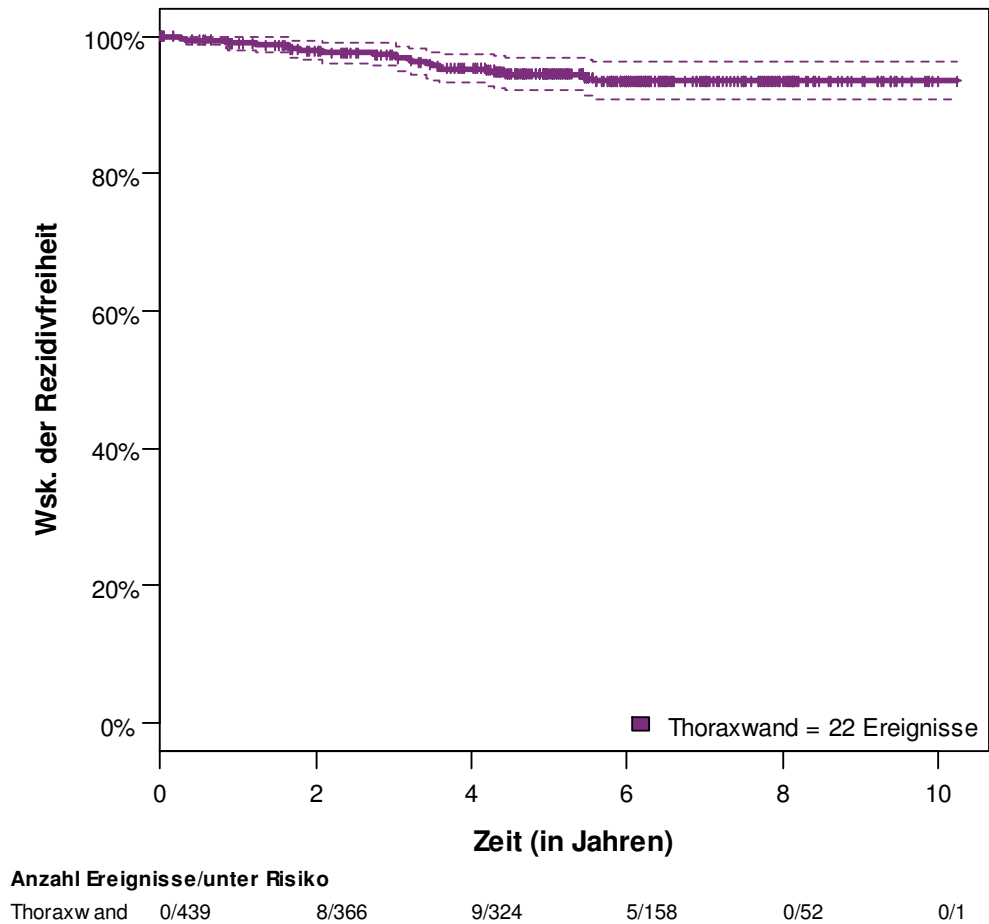
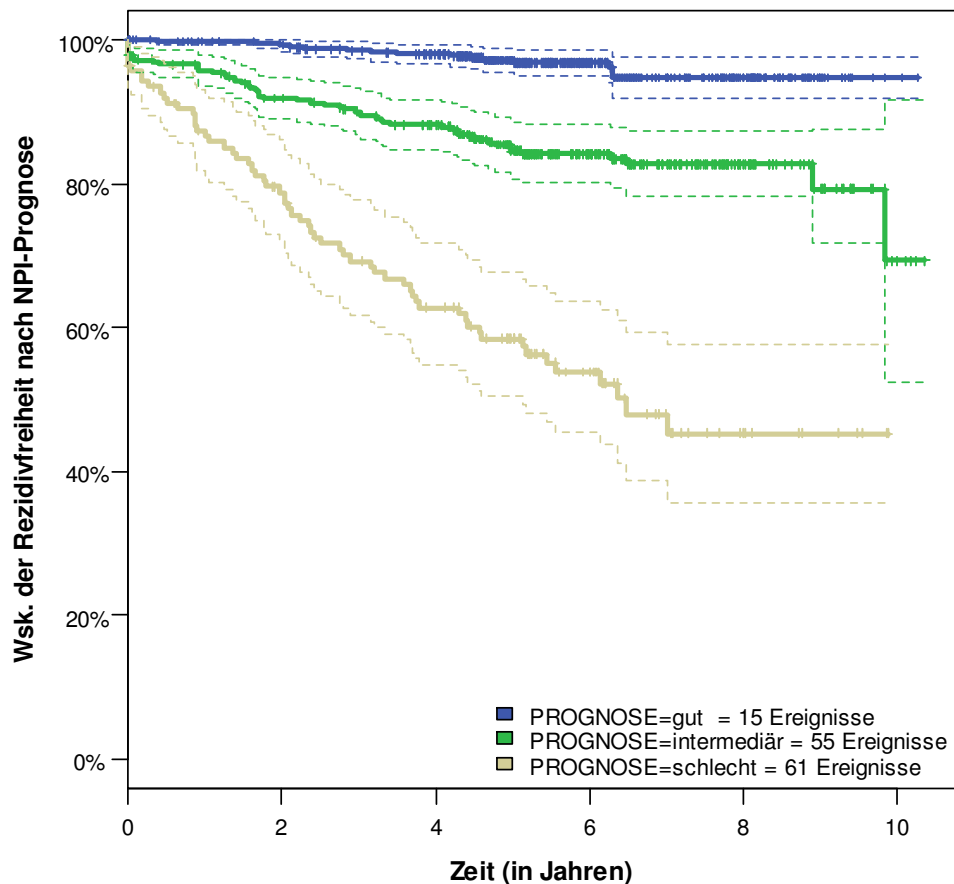


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für Thoraxwandrezidive bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Für das Auftreten eines Thoraxwandrezidivs gelten all die Patientinnen als Risikogruppe, die eine Ablatio erhielten. Bei diesen trat in 22 Fällen ein Thoraxwandrezidiv auf. Dies entspricht einer Quote von 5,0%.

KM-Schätzung der rezidivfreien Zeit



Anzahl Ereignisse/unter Risiko

PROGNOSE=gut	0/443	3/402	5/373	4/169	3/67	0/2
PROGNOSE=intermediär	8/360	20/304	12/277	11/141	2/47	2/4
PROGNOSE=schlecht	5/140	23/100	20/76	9/38	4/10	

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls in Abhängigkeit von der NPI-Prognose für Patientinnen des Mammazentrum Hamburg

Abbildung 25 zeigt die Analyse des rezidivfreien Intervalls der Patientinnen, für die mittels NPI eine Prognose berechnet werden konnte (n=943).

In der Gruppe der Patientinnen mit einer guten Prognose nach NPI (80% 15-Jahres-Überlebensrate) traten 15 Rezidive auf.

Von den Patientinnen mit einer intermediären Prognose nach NPI (42% 15-Jahres-Überlebensrate) entwickelten 55 ein Tumorrezidiv, von denen mit schlechter Prognose (13% 15-Jahres-Überlebensrate) 61.

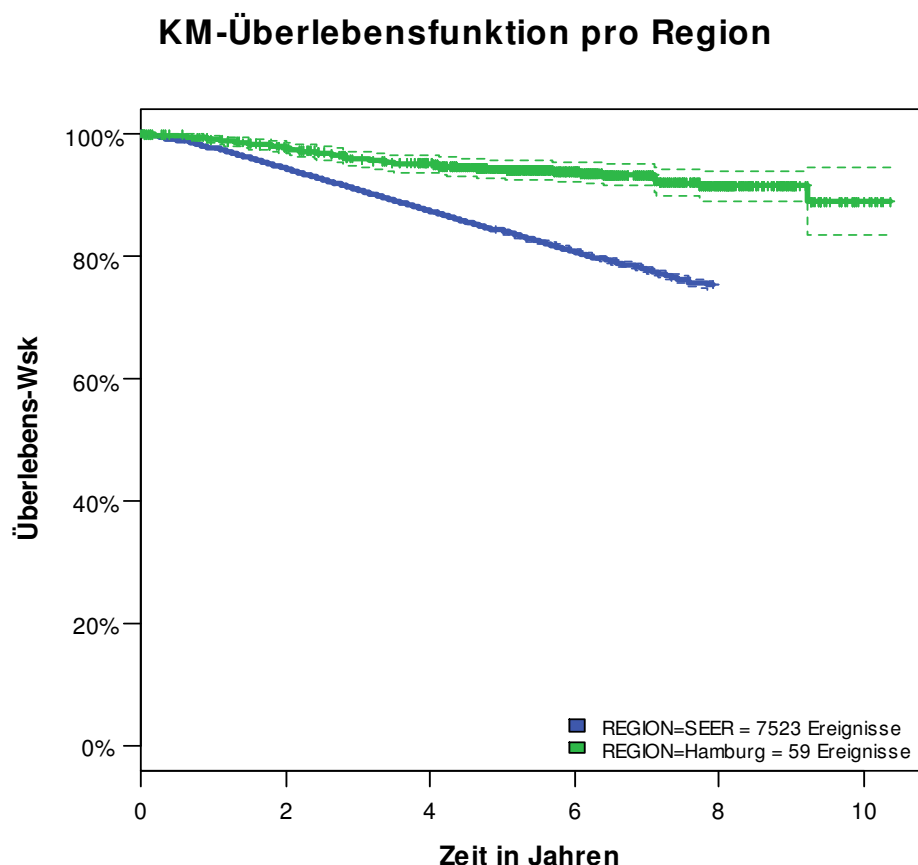
Die Kurven unterscheiden sich nach dem Log-Rank-Test signifikant, $p=0$.

Das Hazard-Ratio für den NPI ist $HR_{NPI} = 2.23$, was bedeutet, dass ein um 1 höherer NPI-Score das Risiko für ein Rezidiv mehr als verdoppelt.

3.1.15 Überlebensanalyse

Im Folgenden wird mittels Kaplan-Meier-Analyse ein unadjustierter Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in den beiden Regionen durchgeführt.

Hierfür wurden von den SEER-Daten 25 Todesfälle mit einer angegebenen Überlebenszeit von 0 (= bei OP verstorben) ausgeschlossen.



Anzahl Ereignisse/unter Risiko

REGION=SEER	0/48705	2829/45770	2737/27791	1542+415*/12225		
REGION=Hamburg	0/970	20/866	23/790	9/382	6/135	1/7

Abbildung 26: Vergleich der Überlebenszeiten in beiden Regionen mittels Kaplan-Meier-Schätzung

Die Überlebens-Wahrscheinlichkeiten für die beiden Kollektive Hamburg und SEER sind in Abbildung 26 und Tabelle 25 dargestellt. Hierbei zeigt sich mit 94,2% eine günstigere 5-Jahres-Überlebensraten für das Hamburger Kollektiv im Vergleich zu 84% in der SEER-Analyse in den USA.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Regionen ist hoch signifikant (Log-Rank-Teststatistik¹⁴ ist $\chi^2 = 80.9$, p-Wert ≈ 0).

Das aus dem Cox-PH-Modell¹⁵ geschätzte, unadjustierte Hazard-Ratio ist $HR = 0.324$ für die Region Hamburg. Die Proportional Hazards-Annahme ist erfüllt ($p = 0.108$).

Auch bei Einschränkung auf Fälle gleichen Gradings (d.h. unter Ausschluss der Fälle mit fehlendem Grading oder Grade IV bei SEER) und gleicher Stages (d.h. ohne Fälle mit fehlenden Stages, Stage 00 oder Stage II NOS bei SEER) bleibt der Unterschied zwischen beiden Regionen hoch signifikant ($HR = 0.332$, PH-Annahme erfüllt, $p = 0.107$).

Tabelle 25: Schätzung der Differenzen der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen beiden Regionen

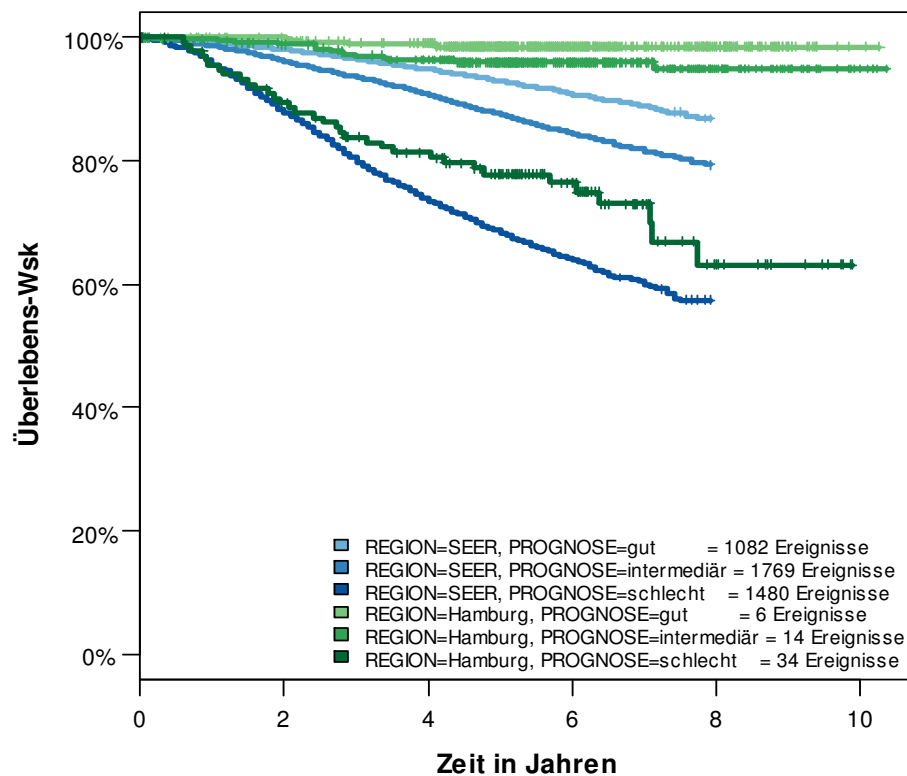
Zeit (in Jahren)	Überlebens-Wahrscheinlichkeit		Differenz der Überlebens- Wahrscheinlichk.	approx. 95% KI für Differenz ¹⁶
	Hamburg	SEER		
1	0.991	0.976	0.0156	(0.00939, 0.0218)
2	0.978	0.942	0.0361	(0.02628, 0.0459)
3	0.958	0.906	0.0523	(0.03892, 0.0657)
4	0.951	0.873	0.0781	(0.06360, 0.0927)
5	0.942	0.840	0.1028	(0.08679, 0.1188)
6	0.939	0.806	0.1322	(0.11528, 0.1492)
7	0.933	0.777	0.1556	(0.13678, 0.1745)

¹⁴ Um bei dem Vergleich von Überlebenskurven mehrerer Patientengruppen festzustellen, ob sich die Kurvenverläufe auch statistisch signifikant unterscheiden, wendet man den Log-Rank-Test an.

¹⁵ Das Cox-PH-Modell ist ein semi-parametrisches Modell zur Analyse von Überlebenszeiten anhand der Hazardfunktion, über deren Verlauf nur eine Proportionalitätsannahme getroffen wird. Das Modell liefert Hazard-Ratios für einzelne Risikofaktoren.

¹⁶ Approximation durch Normalverteilung

KM-Überlebensfunktion pro Region und Prognose



Anzahl Ereignisse/unter Risiko

REGION=SEER, PROGNOSIS=gut	0/15844	326/15477	397/9308	281+78*/4003		
REGION=SEER, PROGNOSIS=intermediär	0/14905	577/14275	664/8631	426+102*/3599		
REGION=SEER, PROGNOSIS=schlecht	0/5088	622/4464	584/2328	222+52*/922		
REGION=Hamburg, PROGNOSIS=gut	0/443	0/407	4/379	2/172	0/68	0/2
REGION=Hamburg, PROGNOSIS=intermediär	0/360	4/325	8/298	1/149	1/49	0/5
REGION=Hamburg, PROGNOSIS=schlecht	0/140	14/114	10/96	5/53	5/15	

(12895 Beobachtungen wegen fehlender Werte ausgeschlossen)

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse zur Gegenüberstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach berechneter NPI-Prognose für beide Regionen

Abbildung 27 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den beiden Regionen in Zusammenhang mit der nach NPI berechneten Prognose.

Der Test auf Gültigkeit der Proportional Hazards-Annahme wird hier für die Variable „Prognose“ und auch global abgelehnt. Auch das nach Prognose stratifizierte Modell erfüllt die Proportional Hazards-Annahme nicht (p-Wert= 0.0449).

Es folgt nun eine Subgruppen-Analyse, in der die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den beiden Regionen in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren verglichen werden. In diesen Forest-Plots¹⁷ werden die unadjustierten Hazard-Ratios zwischen dem Hamburg- und dem SEER-Kollektiv dargestellt. Sie geben an, um wie viel sich das Risiko in der jeweiligen Untergruppe im Vergleich Hamburg zu SEER ändert. Ein Wert <1 bedeutet hierbei einen Überlebensvorteil für Hamburg gegenüber SEER. Enthält der Konfidenzbereich (95% KI) nicht den Wert 1, ist der Unterschied signifikant ($\alpha=0.05$). Der dargestellte Gesamteffekt ist unadjustiert.

Zunächst werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten innerhalb der beiden Kollektive in Abhängigkeit von Stadieneinteilung und Grading untersucht.

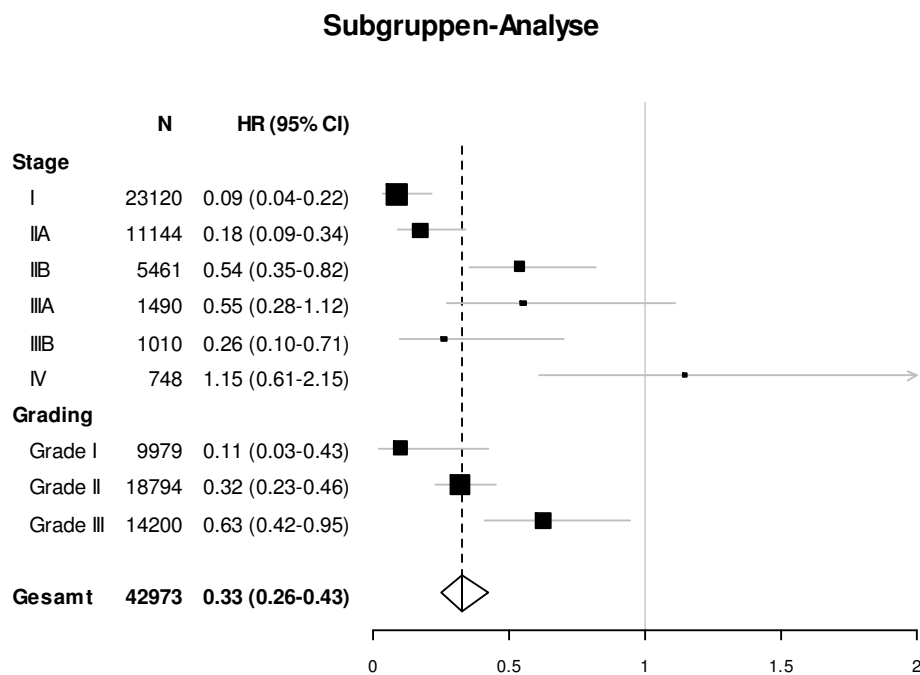


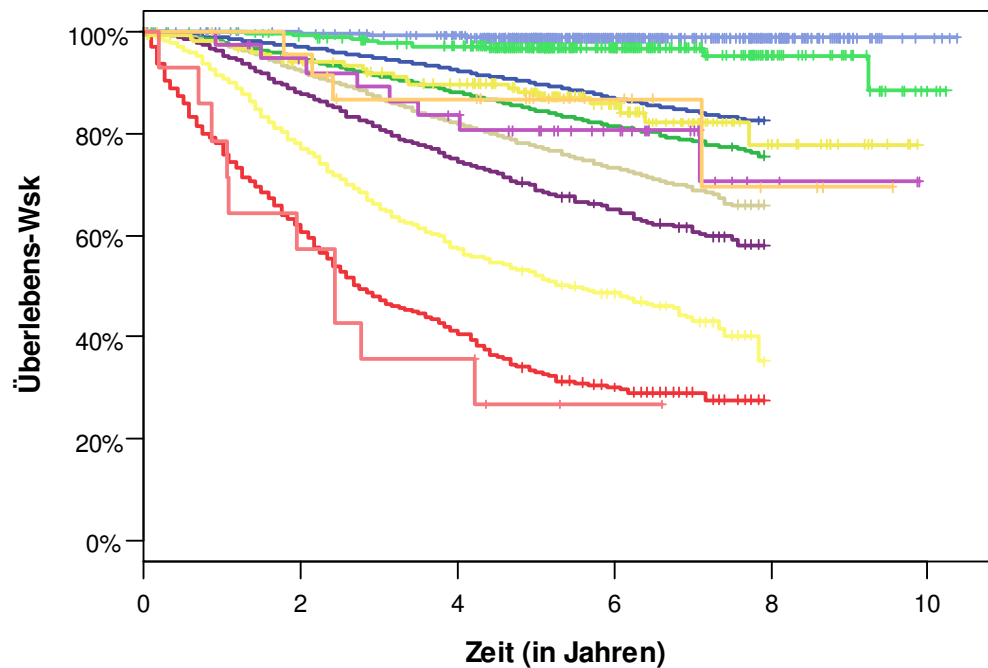
Abbildung 28: Darstellung der Hazard Ratios für den Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Regionen in Abhängigkeit von Stage und Grading

Für die Stages I-III ergibt sich ein Überlebensvorteil für das Hamburger Kollektiv gegenüber SEER, welcher mit Ausnahme von Stage IIIA signifikant ist. Für das Stadium der metastasierten Erkrankung (Stage IV) besteht dieser Überlebensvorteil nicht (Abbildung 28).

¹⁷ Forest-Plot: Darstellung der Hazard-Ratios der Subgruppen samt 95%-Konfidenzintervall. Es können Subgruppen identifiziert werden, die von der globalen Hazard-Ratio abweichen.

Abbildung 29 und Abbildung 30 zeigen die regional unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten getrennt in Abhängigkeit von Stadium (Stage, Abbildung 29) und Grading (Abbildung 30).

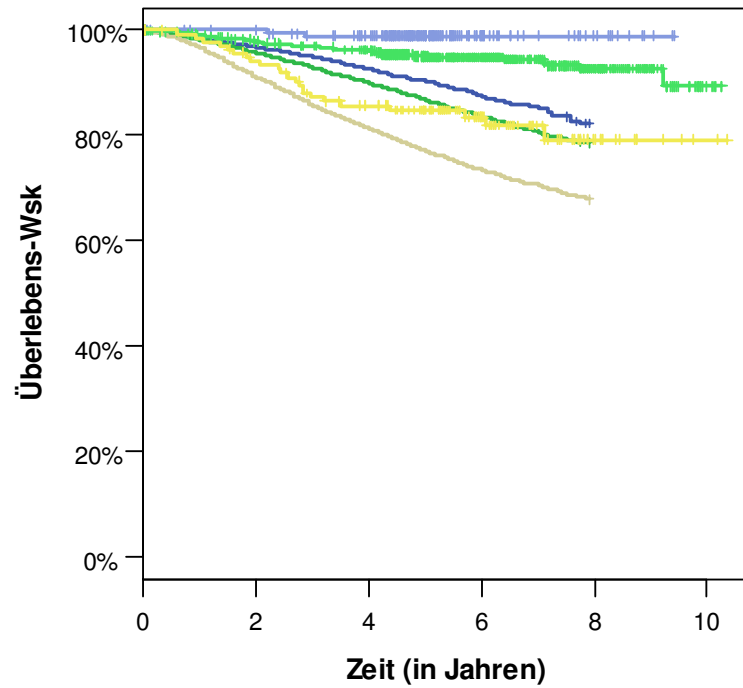
KM-Überleben nach Stage und Region



Anzahl Ereignisse/unter Risiko							
REGION=SEER, STAGE=I	0/22671	689/21933	838/13503	591+145*/5906			
REGION=SEER, STAGE=IIA	0/10868	584/10258	586/6057	320+79*/2490			
REGION=SEER, STAGE=IIB	0/5301	414/4867	436/2707	201+52*/1020			
REGION=SEER, STAGE=IIIA	0/1448	177/1270	158/720	72+22*/357			
REGION=SEER, STAGE=IIIB	0/982	226/757	160/364	42+15*/158			
REGION=SEER, STAGE=IV	0/734	288/454	126/191	40+3*/62			
REGION=Hamburg, STAGE=I	0/449	0/411	3/382	2/184	0/74	0/4	
REGION=Hamburg, STAGE=IIA	0/276	2/254	5/235	1/113	1/37	1/3	
REGION=Hamburg, STAGE=IIB	0/160	9/136	6/120	4/57	3/17		
REGION=Hamburg, STAGE=IIIA	0/42	2/34	4/29	1/18	1/3		
REGION=Hamburg, STAGE=IIIB	0/28	1/22	2/18	0/8	1/3		
REGION=Hamburg, STAGE=IV	0/14	6/8	3/5	1/1			

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven nach Region und Stage

KM-Überleben nach Grading und Region



Anzahl Ereignisse/unter Risiko						
REGION=SEER, Grading=Grade I	0/9793	319/9457	323/5635	214+60*/2333		
REGION=SEER, Grading=Grade II	0/18156	788/17321	855/10491	532+141*/4588		
REGION=SEER, Grading=Grade III	0/14055	1271/12761	1126/7416	520+115*/3072		
REGION=Hamburg, Grading=Grade I	0/186	0/172	2/154	0/33	0/11	
REGION=Hamburg, Grading=Grade II	0/638	12/568	10/530	7/293	4/109	1/5
REGION=Hamburg, Grading=Grade III	0/145	8/125	11/105	2/55	2/14	0/2

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven nach Region und Grading

Es folgt der regionale Vergleich der Überlebenszeiten anhand des Rezeptorstatus.

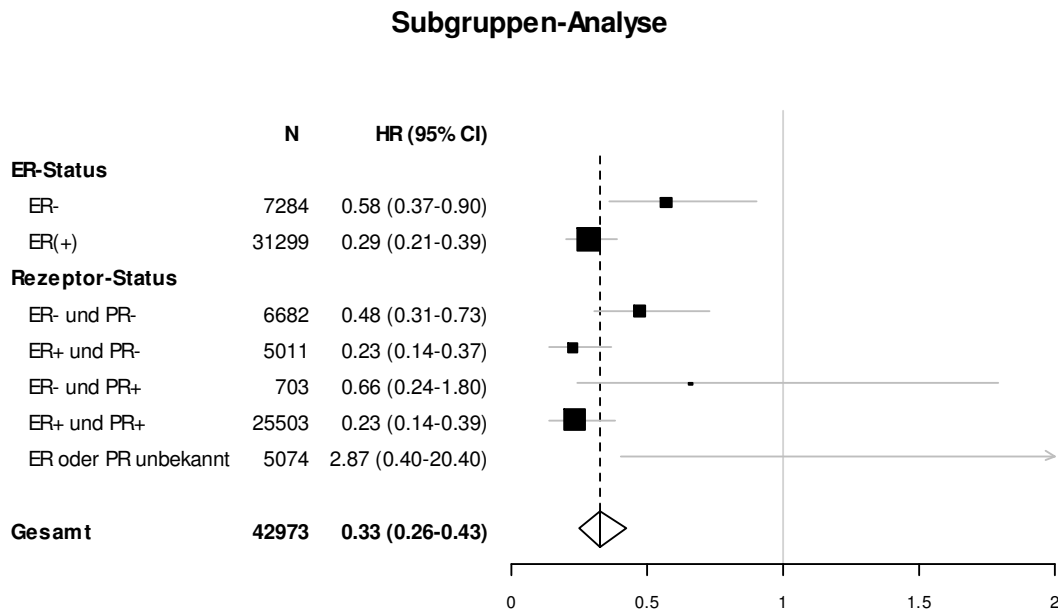


Abbildung 31: Darstellung der Hazard Ratios für den Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Regionen in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Für diese Berechnung wurden „positive“ und „schwach positive“ Fälle als positiv zusammengefasst (+).

In Hamburg gab es nur 3 Fälle mit unbekanntem Rezeptorstatus und 30 Fälle mit „ER- und PR+“, woraus die großen Konfidenzbereiche resultieren.

Ein Überlebensvorteil für das Hamburger Kollektiv ergab sich sowohl für Patientinnen mit negativem als auch mit positivem Östrogenrezeptorstatus.

Betrachtet man die gemeinsame Ausprägung von Östrogen- und Progesteronrezeptoren, haben die Gruppen von Hamburger Patientinnen, bei denen nur der Östrogenrezeptor *oder* beide Rezeptoren positiv waren, mit jeweils 77% den größten Überlebensvorteil.

Als Nächstes werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von den Variablen Tumorgroße, Nodalstatus und Histologie gezeigt.

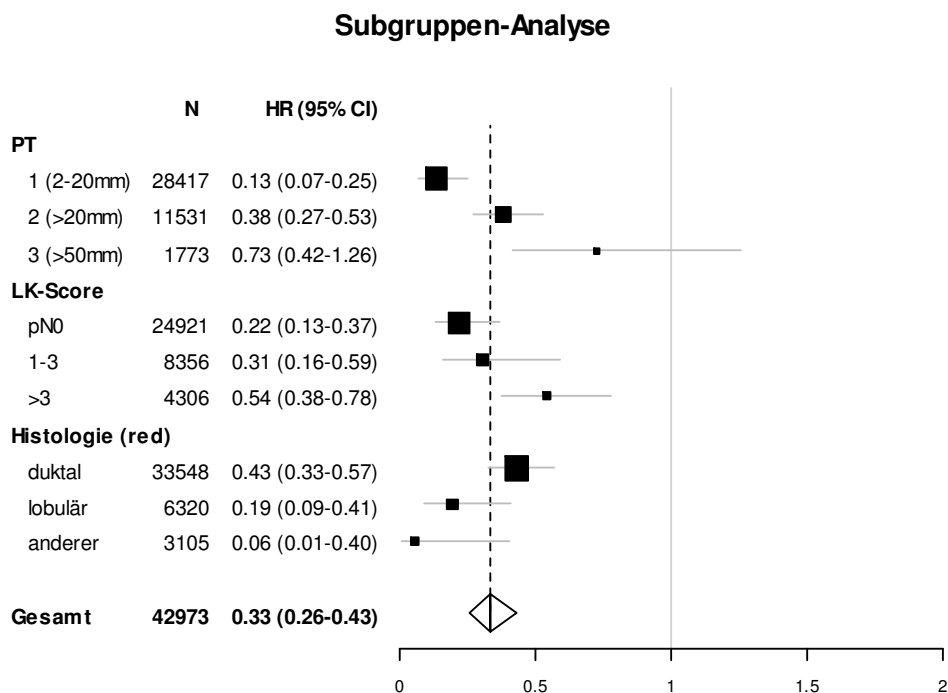


Abbildung 32: Darstellung der Hazard Ratios für die Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Regionen in Abhängigkeit von Tumorgroße, Nodalstatus und Histologie

Abbildung 33 zeigt die Überlebenszeitkurven für beide Regionen in Bezug auf den histologischen Tumortyp. Auch hier zeigt sich der Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der beiden Regionen.

Für Hamburger Patientinnen mit einem T1-Tumor besteht der deutlichste Überlebensvorteil, wobei sich dieser mit zunehmender Tumorgroße reduziert.

Ein ähnlicher Zusammenhang besteht für den Nodalstatus.

Abbildung 33 zeigt eine Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Histologie.

Da das duktales Karzinom in beiden Kollektiven am häufigsten vorkommt, sind für diesen Typ die meisten Sterbefälle zu verzeichnen.

KM-Überleben nach Histologie und Region

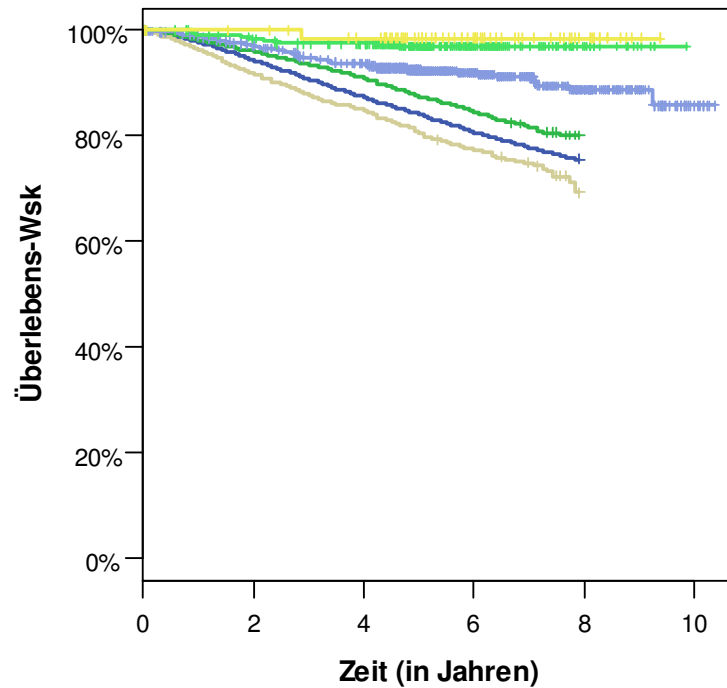


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven nach Region und Histologie

Es folgt die Berechnung der Überlebenszeiten in Bezug auf das Alter der Patientinnen bei OP und das Jahr der OP.

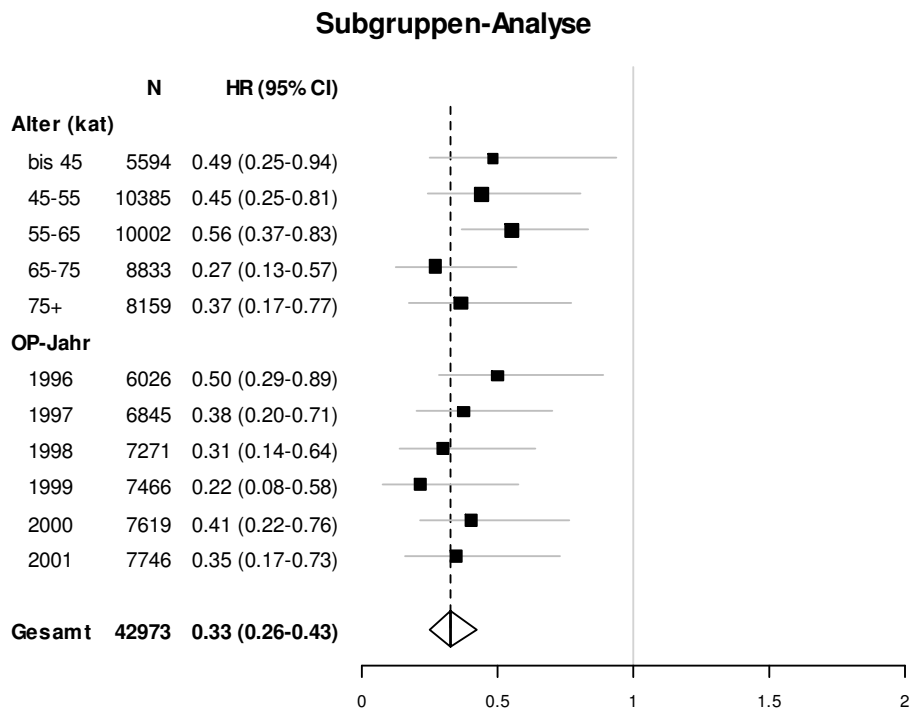


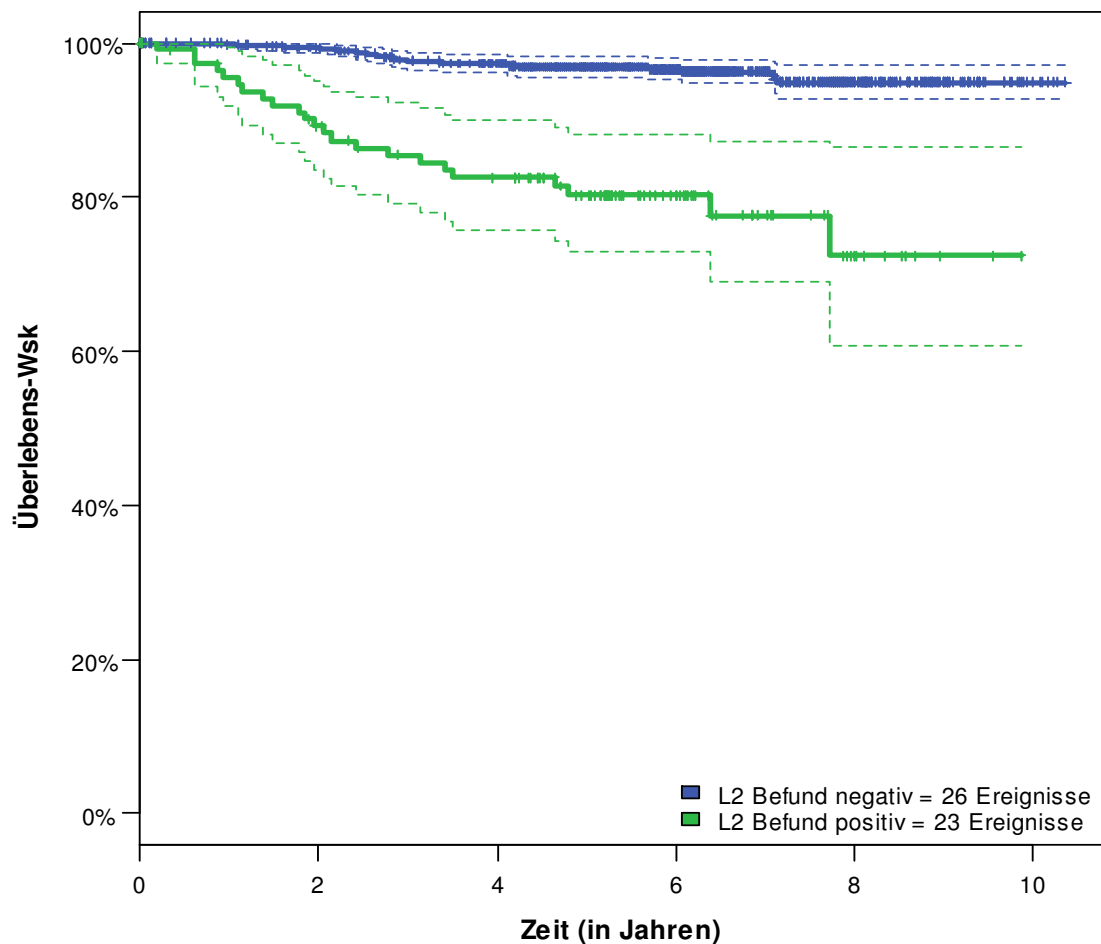
Abbildung 34: Darstellung der Hazard Ratios für die Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Regionen in Abhängigkeit von Erkrankungsalter und Jahr der Operation

Für jedes Jahr des Beobachtungszeitraumes besteht ein Überlebensvorteil für die Hamburger Patientinnen.

In Bezug auf das Alter zeigen die Altersgruppen 65-75 und 75+ des Hamburger Kollektivs die bedeutendste Risikoreduktion (73% für die Altersgruppe 65-75, 63% für die über 75-jährigen). Mit 44% ist der Überlebensvorteil für Patientinnen zwischen dem 55. und dem 65. Lebensjahr am geringsten.

Zuletzt erfolgt die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Nodalstatus ausschließlich für das Hamburger Kollektiv.

KM-Überlebensfunktion nach Level2-Befund



Anzahl Ereignisse/unter Risiko

L2 Befund negativ	0/757	4/690	14/635	4/323	4/119	0/7
L2 Befund positiv	0/120	12/97	7/85	2/40	2/10	

(93 Beobachtungen wegen fehlender Werte ausgeschlossen)

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven von Hamburger Patientinnen mit (grün) und ohne (blau) Lymphknotenbefall in Level 2

Abbildung 35 zeigt die Überlebenskurven in Abhängigkeit von einem Level 2-Befall.

Von den 757 Patientinnen mit negativem Lymphknotenbefund in Level 2 sind während des Beobachtungszeitraumes 26 verstorben (3,4%). Von 120 Patientinnen mit Lymphknotenbefall in Level 2 verstarben 23 (19,2%). Die Prognose verschlechtert sich folglich bei Befall von Level 2. Der Unterschied zwischen beiden Überlebenskurven ist signifikant (Log-Rank Test $\chi^2 = 57.3$, $p < 0.00001$). Die Schätzungen dieser Differenzen für verschiedene Zeitpunkte aus den Kaplan-Meier-Kurven sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Schätzung der Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen beiden Regionen im Zeitverlauf

Zeit (in Jahren)	Differenz der Überlebens-Wsk	approx. 95% Konfidenzbereich ¹⁸
2	0.102	(0.0443, 0.160)
4	0.148	(0.0757, 0.220)
6	0.164	(0.0863, 0.241)
8	0.224	(0.0936, 0.355)

Tabelle 26 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Zeitverlauf. Hier wird deutlich, dass die Differenz zu allen Zeitpunkten in der Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant positiv zu Gunsten des Hamburger Kollektivs ausfällt (Konfidenzintervall enthält nicht die 0).

Auch hierbei ist der Aspekt der bedingten Wahrscheinlichkeit zu beachten, d.h. man muss die vorherigen Perioden überlebt haben, um z.B. von Jahr 3 auf 4 zu überleben.

Die folgenden Überlebenskurven (Abbildung 36) wurden anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt. Dargestellt sind nur Hamburger Werte, da entsprechende SEER-Daten fehlen.

Geschätzt wird der Einfluss eines Lymphknoten-Befalls von Level 2 auf die Überlebenszeit. Die Annahme, die hinter diesem Modell steht, besagt, dass die Kurven konstruktionsbedingt proportional zueinander, d.h. bis auf den entsprechenden Risikofaktor, gleich sind.

Das unadjustierte Hazard-Ratio des Cox-PH-Modells für Level 2 positive Befunde gegen Level 2 negative Befunde beträgt $HR = 6.56$, mit 95% Konfidenzbereich (3.74, 11.5). Die notwendige Proportional-Hazards-Annahme ist für dieses Modell erfüllt ($p=0.12$).

Bei Adjustierung für Tumorgröße und Grading (d.h. die Effekte dieser Größen wurden herausgerechnet) zeigt sich, dass der Effekt eines positiven Befundes auf die Überlebenszeit für beide Lymphknoten-Etagen statistisch gleich ist.

Tabelle 27: Ergebnisse des adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modells zur Berechnung des Einflusses eines Level 2-Lymphknotenbefalls für das Hamburger Kollektiv

	B	Exp(B) = HR	95% KI für HR		p-Wert
			untere	obere	
Pos. Befund in Level 2	0.8924	2.441	1.266	4.71	0.0077
Pos. Befund in Level 1	0.9763	2.655	1.249	5.64	0.0110
Tumorgröße * Grading I	-0.0145	0.986	0.919	1.06	0.68
Tumorgröße * Grading II	0.0228	1.023	1.008	1.04	0.0029
Tumorgröße * Grading III	0.0451	1.046	1.028	1.06	<0.0001

Die PH-Annahme ist erfüllt ($\chi^2=2.72$, p -Wert=0.744)

¹⁸ Approximation durch Normalverteilung

Cox-PH-Modell für Überleben nach LK-Befund

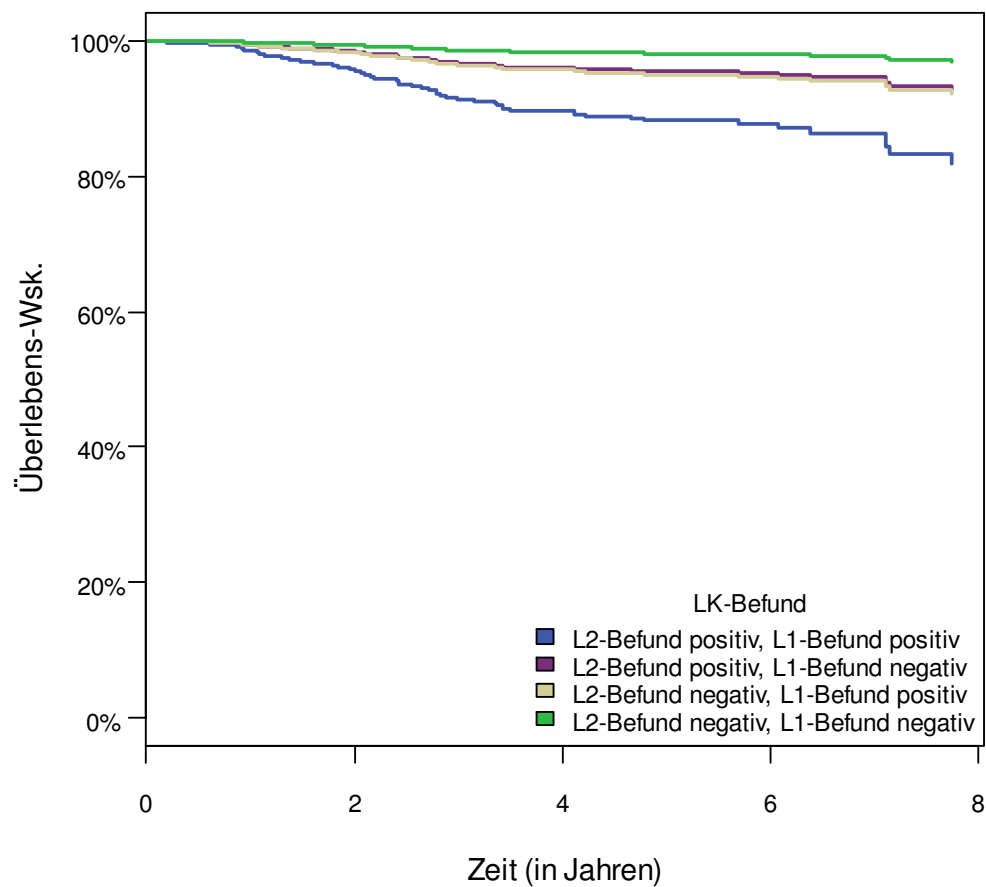


Abbildung 36: Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Darstellung der Überlebenszeitkurven in Abhängigkeit von positiven Lymphknotenbefunden in Level 1 und Level 2

Da der Effekt eines positiven Befundes auf die Überlebenszeit für beide Lymphknoten-Level gleich ist, wird im Folgenden untersucht, welchen Einfluss ein positiver Befund in beiden Leveln bzw. nur in einem Level im Vergleich zu einem in beiden Leveln negativen Befund hat.

Tabelle 28: Ergebnisse des adjustierten Modells für dreistufigen Lymphknotenstatus

	B	Exp(B) = HR	95% KI für HR		p-Wert
			untere	Obere	
Pos. Befund in einem Level	0.8053	2.237	1.018	4.92	0.045
Pos. Befund in beiden Leveln	1.8400	6.297	3.002	13.21	<0.00001
Tumorgröße * Grading I	-0.0146	0.985	0.918	1.06	0.68
Tumorgröße * Grading II	0.0230	1.023	1.008	1.04	0.0027
Tumorgröße * Grading III	0.0452	1.046	1.028	1.07	<0.000001

Die geschätzten Hazard-Ratios stimmen im Wesentlichen mit denen aus Tabelle 27 überein (dort beträgt die HR für einen pos. Befund in beiden Leveln 6.481)

Die Fragestellung nach der Relevanz der Skip-Metastasen (also nur in Level 2 positive Lymphknoten) für die Überlebenszeit wird im Folgenden untersucht.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

positiver LK-Befund	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	575	13	562	97,7%
nur in Level 1	181	13	168	92,8%
nur in Level 2	11	0	11	100,0%
In beiden Leveln	109	23	86	78,9%
Gesamt	876	49	827	94,4%

Da alle 11 Fälle mit ausschließlich in Level 2 positiven Lymphknoten zensiert wurden (haben überlebt), ist eine Schätzung des Hazard-Ratios getrennt für diese Gruppe nicht möglich.

KM - Überlebensfunktionen

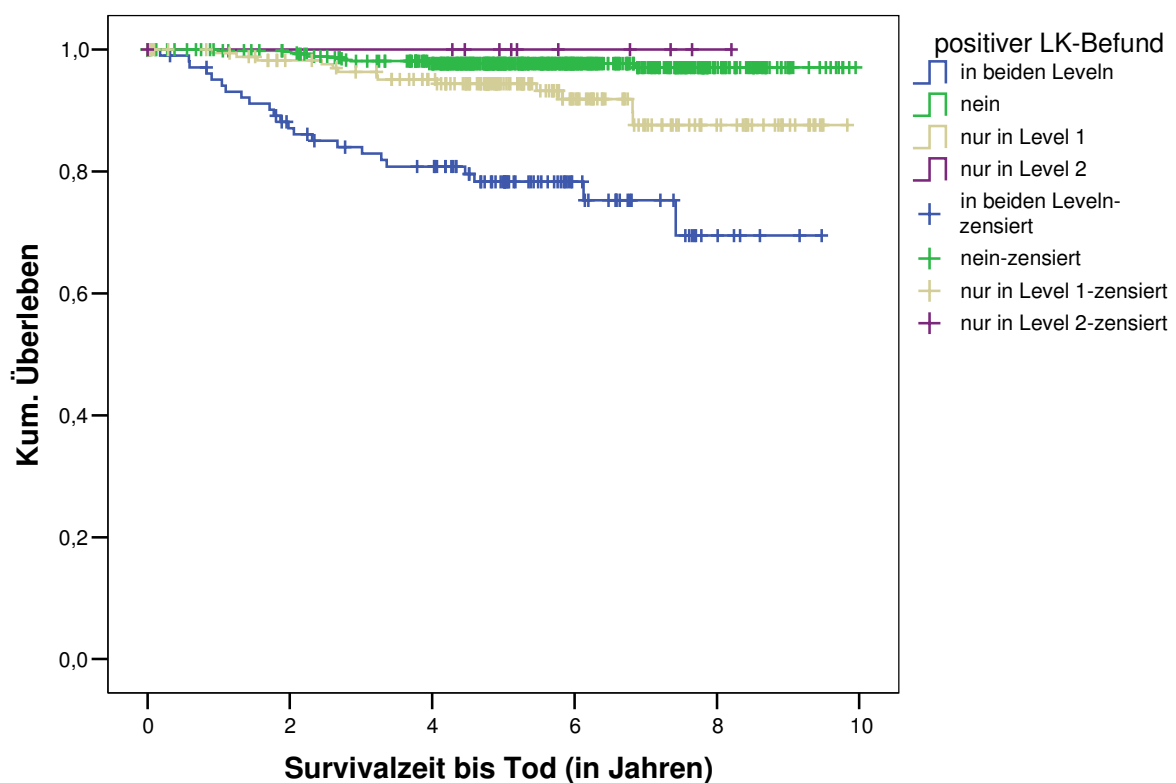


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten von Hamburger Patientinnen in Abhängigkeit von verschiedenen Lymphknotenbefunden

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei verschiedenen Lymphknotenbefunden sind in Abbildung 37 dargestellt.

Das größte Risiko zu versterben besteht hiernach für Patientinnen mit Lymphknotenbefall beider Level, Fälle ohne positiven Lymphknotenbefund sind prognostisch am günstigsten.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven sind signifikant (Log-Rank-Statistik ist 74.691).

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Kollektive Mammazentrum Hamburg – SEER

4.1.1 Altersverteilung

Das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose unterscheidet sich in den beiden untersuchten Kollektiven, wobei die klinische Relevanz dieses Unterschiedes als gering anzusehen ist.

Das durchschnittliche Alter in beiden Gruppen repräsentiert den in der Literatur beschriebenen Erkrankungsgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (24):

die Hamburger Patientinnen erkranken durchschnittlich im Alter von 57 Jahren an Brustkrebs, das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen aus dem amerikanischen Kollektiv liegt bei 60 Jahren.

Nach Angaben des Robert Koch Instituts aus dem Jahre 2005 liegt das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei etwas über 60 Jahren (24), einer Studie des Tumorregisters München zufolge liegt der Erkrankungsgipfel für den Zeitraum 1998 bis 2005 in der Gruppe der 60- bis 65-jährigen Frauen (71) und damit in diesen beiden Gruppen etwas höher als im Kollektiv des Mammazentrum Hamburg.

Die amerikanischen Daten zeigen einen ersten deutlichen Anstieg der Inzidenz um das 50. Lebensjahr und einen zweiten zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr, wodurch sich das höhere mittlere Alter bei Erstdiagnose erklären lässt.

Dieser zweigipfelige Verlauf ist am ehesten in Zusammenhang mit dem in den USA seit vielen Jahren durchgeführten Mammographie-Screening für Frauen ab dem 50. Lebensjahr zu sehen.

In Deutschland ist ein solches Brustkrebs-Früherkennungs-Programm für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im Abstand von zwei Jahren seit dem 01.01.2004 gesetzlich vorgesehen, die Umsetzung erfolgt seither schrittweise (8,68).

Da sich die Prognose bei zunehmender Tumorgröße sowie bei Lymphknoten-Befall deutlich verschlechtert (s.o.), ist das Ziel dieses Programms eine Senkung der Brustkrebs-Mortalität in der Gruppe der 50- bis 70-jährigen Frauen. Es ist zu erwarten, dass dieser Effekt aufgrund des mit zunehmendem Alter höheren Erkrankungsrisikos in der Gruppe der älteren Patientinnen ausgeprägter ist.

Einer Studie des *National Cancer Institute* zufolge kam es in dem Intervall von 1990 bis 2000 zu einer kumulativen Risikoreduktion von 24%, wobei der geschätzte Effekt des Screenings

im Vergleich zu dem Einfluss der adjuvanten Therapie in den einzelnen Studiengruppen erheblich schwankt (zwischen 28 und 65%)¹⁹.

Auch die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Behandlungsergebnisse des vergleichbaren untersuchten amerikanischen Kollektivs trotz Mammographie-Screenings nicht besser sind als in dem eigenen Kollektiv, das zur Zeit der Datenerhebung noch kein Früherkennungsprogramm durchlaufen hatte.

4.1.2 Tumorlokalisation

Die Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Tumoren gleicht sich in beiden Kollektiven weitestgehend.

Entsprechend der epidemiologischen Daten entfällt auch in diesen beiden Entitäten der Großteil der Mammakarzinome auf den oberen äußeren Quadranten, gefolgt vom oberen inneren Quadranten als zweithäufigste Tumorlokalisation (59).

Insgesamt sind in den beiden untersuchten Kollektiven laterale Tumoren deutlich häufiger als mediale oder zentrale Tumoren.

Zucali et al untersuchten die prognostische Wertigkeit des Faktors Tumorlokalisation an einem Patientenkollektiv von 2,396 Frauen. Hierbei zeigten sich höhere Fernmetastasierungs- und Mortalitätsraten für Patientinnen mit zentralen Tumoren, während axilläre Lymphknotenmetastasen in dieser Gruppe seltener waren als bei Patientinnen mit lateralen Tumoren (65).

Auch Colleoni et al fanden in ihrer Untersuchung von 8422 Patientinnen heraus, dass die Daten für das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben von der Tumorlokalisation beeinflusst werden. Patientinnen mit medial gelegenen Tumoren zeigen bei seltenerem Lymphknotenbefall eine höhere Anzahl an Fernmetastasen sowie höhere Mortalitätsraten. Die Ergebnisse wurden von den Autoren dahingehend interpretiert, dass der Lymphknotenstatus als Therapieindikator bei medialen Tumoren nicht greife. Ein höheres Metastasierungsrisiko durch die para- und retrosternalen Lymphknotengruppen ist ebenfalls denkbar (13).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Tumorlokalisation als Einflussgröße für die Wahl des Therapieverfahrens (z.B. eine Bestrahlung der intramammären Lymphnoten bei medialen und zentralen Tumoren) zu diskutieren ist.

¹⁹ <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/HealthProfessional/page2-6>

Die Kollektive Hamburg und SEER zeigen eine deutliche Bevorzugung der linken Brust, die den veröffentlichten Daten entspricht.

Hierbei ist zu überlegen, ob der größere Anteil an linksseitigen Tumoren auf die höhere Anzahl von Rechtshändern - sowohl unter den Untersuchern als auch unter den Patientinnen - und damit auf eine bessere Untersuchungsmöglichkeit der linken Brust, zurückzuführen ist.

4.1.3 Anzahl der Fälle pro Jahr der Operation

Während des untersuchten Zeitraumes zeigt sich in beiden Gruppen ein Anstieg der Fallzahlen, welcher der weltweit steigenden Brustkrebsinzidenz in diesen Jahren entspricht.

Während sich diese Steigerung im Hamburger Kollektiv deutlich zeigt, ist aufgrund der größeren Fallzahlen für die USA kein so signifikanter Anstieg zu erwarten.

Auch in diesem Zusammenhang ist die zunehmende Nutzung von Früherkennungsprogrammen zu nennen, die Einfluss auf die Brustkrebsinzidenz nimmt.

Die Hamburger Daten zeigen einen dynamischen Prozess durch die Fallzahlerhöhung, welche jedoch nicht nur durch eine größere Anzahl von Erkrankten oder in Hamburg operierten Frauen während des Beobachtungszeitraumes zu erklären ist, sondern durch die zunehmend Akzeptanz des Mammazentrum Hamburg erklärt werden kann.

Daten des Hamburgischen Krebsregisters zufolge bewegt sich die Brustkrebsinzidenz während des untersuchten Zeitraumes in dieser Region zwischen 1224 Fällen im Jahr 1996 und 1239 Fällen im Jahr 2001. Hierbei ist die Brustkrebsinzidenz mit 1201 Fällen im Jahr 2000 am niedrigsten und mit 1274 Fällen im Jahr 1998 am höchsten (70).

Analog hierzu sind die steigenden Fallzahlen des Hamburger Kollektivs auch als Ausdruck einer zunehmenden Zentralisation der Therapie durch stetig zunehmenden Zulauf des Mammazentrum Hamburg als Behandlungseinheit für Brustkrebs in Norddeutschland zu sehen.

Seit dem 01. Januar 2004 gibt es in Deutschland ein Gesetz (§ 137 SGB V), das Ärzten und Krankenhäusern vorschreibt, bestimmte Leistungen nur dann noch erbringen zu dürfen, wenn vorgeschriebene Mindestmengen erreicht werden. Hierbei soll durch gesteigerte Leistungsfrequenzen von Krankenhäusern ein Qualitätsgewinn erreicht werden.

Bezug nehmend auf dieses Gesetz wird in Nordrhein-Westfalen die Behandlung von mindestens 150 neuen Brustkrebsfällen jährlich sowie mindestens 50 Eingriffen je Operateur als ein Qualitätskriterium von Brustzentren vorgegeben. Da aber hinsichtlich der Therapie des

Mammakarzinoms die Häufigkeits-Ergebnis-Beziehung fraglich ist, scheinen derartige Mindestmengen als alleiniger Qualitätsindikator umstritten (22).

Anders als während des untersuchten Zeitraumes findet sich seit dem Jahre 2003 ein deutlicher Rückgang der Brustkrebsinzidenz in der westlichen Welt. Ein Einflussfaktor in diesem Zusammenhang ist in der postmenopausalen Hormontherapie zu sehen, die schon lange als Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs diskutiert wird. Die Veröffentlichung der WHI-Studie²⁰ im Jahre 2002 führte zu einem Wandel in der postmenopausalen Hormontherapie.

In Deutschland sanken die Zahlen der verordneten Hormonpräparate ab 2001, der Rückgang der Brustkrebsinzidenz begann zeitversetzt im Jahre 2003. Eine ähnliche Entwicklung zeigt sich auch in den USA: hier fiel die altersbezogene Brustkrebsinzidenz im Jahr 2003 um 6,7% im Vergleich zum Vorjahr. Auch dieses ist in zeitlichen Zusammenhang mit dem Erscheinen der WHI-Studie zu bringen (44).

Am deutlichsten ist dieser Rückgang bei den über 50-jährigen Frauen und den östrogenrezeptor-positiven, hormonabhängig wachsenden Tumoren.

Studien zufolge gibt es Parallelen zwischen der fallenden Inzidenz und einer Abnahme der Verordnung von Hormontherapie-Präparaten (51,58).

Da jedoch andere Einflussfaktoren wie z.B. eine Änderung der Lebensgewohnheiten oder eine Veränderung des reproduktiven Verhaltens, nicht auszuschließen sind, ist ein Zusammenhang zwischen Abnahme der Brustkrebsinzidenz und Rückgang der Hormontherapie nicht sicher zu belegen.

²⁰ Die Women's Health Initiative (WHI) ist eine US-amerikanische Präventionsstudie an 16 608 generell gesunden postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren, von denen eine Gruppe ein Östrogen-Gestagen-Präparat erhielt, die andere Gruppe ein Placebo. Untersucht wurde der Einfluss der Hormontherapie auf die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit und auf die Rate der Mammakarzinome. Im Jahre 2002 wurde die Studie bei erhöhtem kardiovaskulärem und Krebsrisiko bei Frauen unter Hormontherapie vorzeitig abgebrochen. Es gab unter der Hormontherapie 38 Mammakarzinome pro 10 000 Frauen pro Jahr (unter Placebo 30 Tumoren) sowie eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos um 26%.

4.1.4 Tumorgroße

Bei annähernd gleichen mittleren Tumorgroßen zeigt die Entwicklung dieser Zielgröße in beiden Kollektiven einen unterschiedlichen Verlauf:

in den SEER-Daten bleibt diese Größe während des untersuchten Zeitraumes mit durchschnittlich 20,08 mm relativ konstant, in Hamburg hingegen zeigt sich eine deutliche Abnahme der Tumorgroße (von 24,21mm im Jahr 1996 auf 19,84 mm im Jahr 2001).

Dass sich diese Entwicklung in den amerikanischen Daten nicht in demselben Ausmaß zeigt, ist in erster Linie auf die deutlich größeren Fallzahlen zurückzuführen.

Als Grund für die Abnahme der durchschnittlichen Tumorgroße im Hamburger Kollektiv ist neben der zunehmend besseren Aufklärung der Bevölkerung besonders die steigende Bedeutung von Früherkennungsverfahren (Mammasonographie, Mammographie) und in diesem Zusammenhang auch die Einführung eines Brustkrebs-Screening-Programms zu nennen, denn das Mammographie-Screening hat zu einem Anstieg der Anzahl von diagnostizierten kleinen Mammakarzinomen ohne Lymphknotenbefall geführt (27).

Das Vorhandensein eines solchen Programms zum Zeitpunkt der Datenerhebung kann die niedrigere Tumorgroße des amerikanischen Kollektivs sowie den konstanteren Verlauf dieser Größe in dieser Gruppe erklären.

Unabhängig von der Art der adjuvanten Therapie führt eine Reduktion der Tumorgroße zu verbesserten Zahlen für die Zielgrößen rezidivfreies und Gesamtüberleben und ist daher neben dem Befall axillärer Lymphknoten als äußerst wichtiger Prognosefaktor anzusehen.

Rosen et al beschreiben einen direkten Zusammenhang zwischen Rezidivwahrscheinlichkeit und Tumorgroße: in Bezug auf das 20-jährige rezidivfreie Überleben haben T1N0M0-Patientinnen mit einer maximalen Tumorgroße von 1cm signifikant bessere Ergebnisse (86%) als T1N0M0-Patientinnen mit Tumorgroßen zwischen 1,1 und 2,0cm (69%) (46).

In einer weiteren Analyse, die 767 Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom der Stadien T1/T2 einbezieht, bestätigt sich die Tumorgroße als entscheidende Diskriminante für die Prognose (47).

In ihrer Studie über die Beziehung von Tumorgroße, Lymphknotenstatus und Überleben prüften Carter et al besonders den Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Lymphknotenstatus: die Überlebensrate sank sowohl bei zunehmender Tumorgroße als auch bei Beteiligung der axillären Lymphknoten – jedoch in beiden Fällen unabhängig von dem jeweils anderen Parameter. Somit sind Tumorgroße und Lymphknotenstatus als unabhängige, aber additiv wirkende Prognosefaktoren zu beurteilen (9).

In den Untersuchungen von Quiet et al bestätigen sich die Anzahl befallener Lymphknoten und die Größe des Primärtumors als signifikante Determinanten des krankheitsfreien Überlebens beim nodal-positiven Mammakarzinom sowie die Tumorgöße als stärkster Prädiktor für das Abschneiden bei nodal-negativem Mammakarzinom. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass ein möglicher Fehler vieler Studien, die den Zusammenhang von Tumorgöße und Überleben untersuchten, in dem zu kurzen follow-up liege, da Patientinnen mit großen Tumoren früher ein Rezidiv entwickeln als solche mit kleinen Tumoren. Sie fanden heraus, dass es mit längeren Beobachtungszeiträumen keine Unterschiede bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zwischen Patientinnen mit Tumoren $<$ bzw. $>$ 2cm gebe (41,42).

4.1.5 Verteilung der histologischen Typen

Die Verteilung der histologischen Typen innerhalb der untersuchten Kollektive gleicht einander und entspricht den epidemiologischen Daten.

Dabei ist das duktales Karzinom mit Abstand am häufigsten (73,6% bei SEER und 64,5% in Hamburg), gefolgt vom lobulären Karzinom (17,2% bei SEER und 27,5% in Hamburg). Auffällig ist der in Hamburg verhältnismäßig hohe Anteil an lobulären Karzinomen, welcher möglicherweise durch die pathologische Befundung zu erklären ist.

Anderson et al untersuchten die altersspezifischen Inzidenzraten der verschiedenen histopathologischen Brustkrebstypen, um eine Aussage über die möglichen Auswirkungen bestimmter Risikofaktoren oder Belastungen machen zu können. Die Raten für invasive duktales, tubuläre und lobuläre Karzinome stiegen bis zum Alter von 50 Jahren deutlich und rasch, anschließend langsamer. Die Anzahl medullärer und inflammatorischer Mammakarzinome zeigte ebenfalls einen schnellen Anstieg bis zum 50. Lebensjahr, danach blieb ein weiterer Anstieg jedoch aus. Hieraus ergibt sich die Annahme, dass der Einfluss der Menopause auf diese histopathologischen Typen am größten ist.

Für das papilläre und das muzinöse Mammakarzinom, deren Inzidenz in allen Altersgruppen stetig ansteigt, zeigt sich keine Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen und somit scheint auch die Menopause auf diese Typen keinen Einfluss zu nehmen (2).

In einer weiteren Studie der Autoren zeigte sich bezüglich des Alters bei Diagnosestellung für nahezu alle histopathologischen Typen eine bimodale Altersverteilung (frühes Auftreten um das 50. Lebensjahr, spätes Auftreten um das 70. Lebensjahr) mit folgender Aufteilung: eine nahezu gleichmäßige Verteilung über alle Altersstufen für duktales und tubuläre Karzinome,

eine Bevorzugung höherer Altersgruppen für lobuläre, papilläre und muzinöse Karzinome sowie ein fast ausschließlich frühes Auftreten von medullären und inflammatorischen Karzinomen. Hiernach nimmt das medulläre Karzinom, das im Gegensatz zu allen anderen Karzinomtypen nur einen einzigen Gipfel im 51. Lebensjahr zeigt, eine Sonderstellung ein. Diese lässt sich möglicherweise durch die Assoziation mit einer Mutation im Tumorsuppressorgen BRCA1 begründen (3).

In einer Studie von Stalsberg et al wurde ebenfalls die Aufteilung der verschiedenen histologischen Brustkrebstypen nach Alter untersucht.

Hierbei zeigte sich für die Altersgruppe zwischen 50 und 85 Jahren: wenig Veränderung im Vorkommen medullärer, inflammatorischer und apokriner Tumoren, eine Verdopplung für duktale, lobuläre und metaplastische Karzinome sowie M. Paget und ein Anstieg um das vier- bis achtfache des menopausalen Levels für muzinöse, papilläre und Siegelringzell-Karzinome. Der peri-menopausale Abbruch auf der Alters-Inzidenz-Kurve ist hier am deutlichsten bei lobulären Karzinomen zu sehen und fehlt bei den dukталen Karzinomen nahezu völlig (57).

4.1.6 Amerikanische Stadieneinteilung und Tumor-Grading

In beiden Kollektiven finden sich bevorzugt Karzinome in frühen Stadien sowie mäßig differenzierte Tumoren.

Die Bevorzugung der früheren Stadien kann als Effekt der zunehmenden Bedeutung der Früherkennungsverfahren gewertet werden.

Aufgrund der prognostischen Wertigkeit der einzelnen in das Staging einbezogenen Faktoren ergibt sich die Bedeutung dieser Größe für die Wahl des geeigneten Operationsverfahrens sowie deren Einfluss auf die Parameter rezidivfreies und Gesamtüberleben.

Zur Schaffung adäquater diagnostischer und therapeutischer Standards erfuhr die bestehende Stadieneinteilung im Jahre 2003 eine Veränderung, die sich im Wesentlichen auf die folgenden Punkte bezieht: größenorientierte Unterscheidung zwischen Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen, Identifikatoren für die Anwendung innovativer technischer Ansätze, Klassifikation des Nodalstatus aufgrund der Anzahl befallener Lymphknoten und neue Klassifikationen für infraklavikuläre, intramammäre und supraklavikuläre Lymphknoten (54). Rosen et al verglichen das längerfristige (krankheitsfreie) Überleben von Patientinnen mit Stage I und Stage II Tumoren, wobei sich eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem Anteil an Rezidiven und dem Stadium des Primärtumors bei Diagnosestellung zeigte (46).

Auch Henson et al untersuchten die relativen Überlebensraten von Brustkrebs-Patientinnen in Verbindung mit deren histologischem Grading und Stadieneinteilung. Hierbei zeigten sich für Patientinnen mit Stage II / Grade 1 Tumoren die gleichen Überlebenschancen wie für solche mit Stage I / Grade 4 (29).

Das Tumor-Grading ermöglicht aufgrund histologischer und zytologischer Kriterien eine Aussage über die Malignität des Tumors und ist somit auch als Prognosefaktor zu sehen.

Anhand einer 1.010 Patientinnen umfassenden Studie belegten Contesso et al die Bedeutung des Grading als unabhängigen Faktor für die Langzeitprognose bei Brustkrebs-Patientinnen. Sie zeigten, dass sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das histologische Grading als verlässliche Einflusswerte erweisen und eine sehr gute und einfache Richtlinie für die adjuvante Therapie bieten (14).

Um die eigenständige prognostische Aussagekraft des Tumor-Gradings zu belegen, untersuchten Simpson et al die Bedeutung dieser Variable an einer Gruppe nodal-positiver Patientinnen.

Die Autoren kamen hierbei zu dem Schluss, das histopathologische Tumor-Grading nehme entscheidenden Einfluss auf die Größen rezidivfreies und Gesamtüberleben, da unter den Patientinnen mit Lymphknotenbefall eine Gruppe mit verbesserten Werten für diese Variablen auszumachen war. Demnach genügt der Lymphknotenstatus nicht als einzig bedeutsamer Prädiktor für Fernmetastasierung und Gesamtüberleben und ist auch nicht immer alleine ausreichend, um eine Therapieentscheidung zu treffen (53).

Singletary et al zeigen jedoch, dass die Rolle des Grading in der Wahl der Therapieverfahren aufgrund spärlicher und schwankender Aussagen noch unklar ist und daher in der Praxis noch keine Umsetzung erfahren hat (54).

Anhand einer Untersuchung an 1831 Patientinnen zeigen auch Elston und Ellis einen deutlichen Zusammenhang zwischen histologischem Grading und Prognose: Patientinnen mit Grade I Tumoren zeigen signifikant bessere Überlebensraten als solche mit Grade II und III ($p < 0.0001$) (19). Auch Hanrahan et al, die in einer retrospektiven Studie die Prognosefaktoren von T1a,bN0M Tumoren untersuchten, beschrieben das Tumor-Grading als beständig mit einer schlechten Prognose assoziierten Faktor (27). Analog hierzu fanden Colleoni et al heraus, dass eine signifikante Korrelation zwischen hohem histologischem Grading und einem erhöhten Fernmetastasierungsrisiko besteht (12).

4.1.7 Operationsverfahren

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zeigt die Entwicklung der Operationsverfahren im Mammazentrum Hamburg eine deutliche Tendenz zur brusterhaltenden Therapie.

Neben dieser Veränderung der chirurgischen Therapie stieg auch der Anteil der T1-Tumoren während dieses Zeitraumes. Ein Zusammenhang zwischen steigenden Tumorgrößen und der Ablatio-Häufigkeit ist offensichtlich.

Vergleicht man die beiden Operationsverfahren, so ist ein Nachteil der BET gegenüber einer Ablatio in dem höheren Rezidiv-Risiko zu sehen. In diesem Zusammenhang ist die Tumorfreiheit der Resektionsränder der wichtigste Parameter. Um diese zu erreichen, kann eine Nachresektion -und damit ein zweiter operativer Eingriff- erforderlich sein.

Des Weiteren ist auf das erhöhte Risiko einer malignen Zweiterkrankung durch die im Anschluss an die brusterhaltende Operation durchzuführende Bestrahlungstherapie hinzuweisen.

Noguchi et al beschreiben in einem Artikel über Vor- und Nachteile der brusterhaltenden Therapie, dass die Auswahl geeigneter Patientinnen für dieses Operationsverfahren einen hohen Stellenwert einnimmt. Bei der BET ist eine sichere Exzision des Tumors in sano einer Tumorektomie oder einer Quadrantektomie überlegen. Wichtigster Parameter ist die Tumorfreiheit der Resektionsränder; ist diese nicht gegeben, ist das Risiko eines Lokalrezidives durch eine Nachresektion deutlich zu senken.

Weitere wichtige Bestandteile der BET sind die Axilladisektion zur Beurteilung des Krankheitsstadiums sowie die Radiotherapie (38).

Mit der chirurgischen Therapie speziell von Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien (Stage I und II) befasst sich eine Meta-Analyse von Yang et al:

Am Beispiel verschiedener Studien wurde der Einfluss von BET und Mastektomie auf die Größen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben an insgesamt 9388 Patientinnen (hiervon 5359 BET, 4038 Ablatio) untersucht. Hierbei zeigte sich in Bezug auf die untersuchten Zielgrößen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieverfahren, so dass die BET in Kombination mit einer Radiotherapie für Patientinnen mit Brustkrebs in frühen Stadien als gleichwertig zu einer Ablatio angesehen werden kann (63).

Um das Lokalrezidivrisiko so gering wie möglich zu halten, beschreiben Veronesi et al die Dreier-Kombination aus Tumorsektion mit weit tumorfreiem Resektionsrand, in den

meisten Fällen zusammen mit einer Axilladisektion und anschließender Radiotherapie als Verfahren der Wahl (61).

Neben den Parametern Gesamt- und krankheitsfreies Überleben ist die Lebensqualität der Patientinnen ein weiterer wichtiger Faktor für die Wahl des Operationsverfahrens.

Psychisches Wohlbefinden, physische und sexuelle Funktionen sowie die soziale Eingliederung nehmen Einfluss auf die Lebensqualität und werden durch die verschiedenen Therapieformen in unterschiedlichem Maße beeinträchtigt.

Nach einer Meta-Analyse von Kiebert et al sind nach einer BET vor allem das Körpergefühl und das sexuelle Empfinden weniger beeinträchtigt. Dass im Vergleich zu einer Ablatio das psychische Befinden nach einer brusterhaltenden Therapie besser ist, oder sich die Patientinnen in ihren Lebensgewohnheiten weniger eingeschränkt fühlen, lässt sich hingegen nicht sicher sagen (31).

Arndt et al untersuchten anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLC30) die Lebensqualität von 387 Brustkrebs-Patientinnen aus dem Saarland ein Jahr nach Diagnosestellung. Ihre Angaben wurden mit denen einer Referenzpopulation verglichen, um Unterschiede in der Lebensqualität aufzudecken. Bei insgesamt vergleichbarer Lebensqualität in den beiden Gruppen zeigten sich besonders bei den jüngeren Brustkrebs-Patientinnen deutliche Defizite in Hinblick auf emotionale, soziale und kognitive Funktionen (5).

4.1.8 Anzahl der Nachresektionen bei brusterhaltender Therapie

Die Anzahl der durchgeführten Nachresektionen im Mammazentrum Hamburg ist während des untersuchten Zeitraumes gestiegen.

Diese Entwicklung entspricht dem allgemeinen Wandel in der chirurgischen Therapie, wobei die Ablatio zunehmend durch die brusterhaltende Therapie in Kombination mit eventuellen Nachresektionen abgelöst wird. Im Rahmen der BET kommt der Tumorfreiheit der Resektionsränder besondere Bedeutung zu, da diese entscheidenden Einfluss auf das Rezidiv-Risiko nimmt (s.o.).

Aziz et al beschreiben das Erreichen tumorfreier Resektionsränder, auch wenn hierzu mehrere Operationen erforderlich sind, als Standard der chirurgischen Verfahren. Das Erreichen einer Tumorfreiheit der Ränder nach mehrzeitigem Vorgehen sei ebenso effektiv wie die komplette Tumorentfernung in einer einzigen Operation. Zwar zeigte sich ein Trend zu erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeiten in der Gruppe der Patientinnen mit Nachresektionen, dieser war

jedoch ohne statistische Relevanz und zudem abhängig von weiteren Einflussfaktoren. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Nachresektionen zur Bereinigung befallener Tumorränder einen wichtigen chirurgischen Eingriff in der Brustkrebstherapie darstellen (6). O'Sullivan et al verglichen das Lokalrezidivrisiko von Patientinnen mit mehreren (Gruppe A), einer (Gruppe B) oder keiner Nachresektion (Gruppe C). In einer multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Anzahl der Nachresektionen keinen Einfluss auf das lokale Rezidivrisiko hat, sofern die endgültige Tumorfreiheit der Resektionsränder erreicht werden konnte (39).

4.1.9 Therapieverfahren

Im Laufe des Beobachtungszeitraumes wurde die alleinige Durchführung der einzelnen Therapieformen zunehmend durch die Kombination aus systemischer und lokaler Therapie abgelöst.

Die Konsensuskonferenz St. Gallen legte in ihrer Sitzung 2007 folgende Therapieleitlinien fest: die Entscheidung für eine bestimmte Therapieform ist in erster Linie nach der Hormonsensitivität der Erkrankung zu treffen, erst in zweiter Linie wird das Rückfallrisiko berücksichtigt. Eine endokrine Therapie beinhaltet entweder Tamoxifen für fünf Jahre und/oder die Gabe eines Aromatasehemmers. Eine Chemotherapie erhalten Her-2-positive Patientinnen in Kombination mit Trastuzumab²¹ ebenso wie Hormonrezeptor-positive Patientinnen, bei denen die Zulänglichkeit einer alleinigen endokrinen Therapie unklar ist. In Fällen, die sowohl Hormonrezeptor-negativ, als auch Her-2/neu-negativ sind, bietet die Chemotherapie die einzige therapeutische Option. Neoadjuvante Chemotherapie ist bei lokal fortgeschrittener Krankheit und bei Wunsch nach besserem kosmetischem Ergebnis angezeigt (25,60).

Die EBCTCG²² untersuchte den Einfluss der verschiedenen adjuvanten Therapieformen auf die Größen Rezidivwahrscheinlichkeit und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

Hierbei fanden sie heraus, dass durch eine Radiatio nach BET eine deutliche Reduktion sowohl des 5-Jahres-Lokalrezidivrisikos (19%) als auch des 15-Jahres-Mortalitätsrisikos (5,4%) erreicht werden kann. Der Nutzen einer Bestrahlungstherapie nach Ablatio und Lymphonodektomie ist ähnlich. Die Autoren kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass die

²¹ Trastuzumab ist ein therapeutischer humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER-2/neu (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor) auf der Zelloberfläche von Krebszellen

²² EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

Inzidenz kontralateraler Mammakarzinome und auch die nicht-brustkrebs-bezogene Mortalität bei Patientinnen, die eine Radiatio erhalten haben, deutlich erhöht ist, so dass eine Risiko-Nutzen-Abschätzung für die einzelne Patientin von erheblicher Bedeutung ist (18).

Eine sechs monatige anthracyclin-basierte Polychemotherapie führt zu einer Reduktion der jährlichen Brustkrebs-Sterberate um 38% bei Patientinnen, die bei Diagnosestellung 50 Jahre oder jünger sind, um 20% in der Gruppe der 50-bis 69-jährigen Patientinnen. Diese Ergebnisse sind unabhängig von einer zusätzlichen Hormontherapie, von Östrogenrezeptorstatus, Nodalstatus oder anderen Tumorcharakteristika. Patientinnen mit östrogenrezeptor-positiven Tumoren profitieren von einer 5-jährigen Tamoxifentherapie (Reduktion der jährlichen Brustkrebs-Sterberate um 31%), weithin unabhängig von der Durchführung einer Chemotherapie oder des Alters. Sind die Mortalitätsraten bei ER-positiven Tumoren während der Jahre 0-4 und 5-14 annähernd gleich, ebenso wie die proportionale Reduktion dieser durch eine 5-jährige Tamoxifentherapie, so ist die kumulative Mortalitätsrisikoreduktion nach 15 Jahren jedoch mehr als doppelt so hoch wie 5 Jahre nach Diagnosestellung. Die hieraus abgeleiteten Therapieempfehlungen der Autoren lauten wie folgt: für Patientinnen mittleren Alters mit ER-positiven Tumoren ist die höchste Reduktion des Mortalitätsrisikos von sechs Monaten Polychemotherapie plus fünf Jahren Tamoxifen zu erwarten. Da diese Therapieformen einen relativ geringen Effekt auf die Mortalität aufgrund aller anderen Ursachen nehmen, wäre das Gesamtüberleben hierdurch gleichermaßen verbessert (17).

Bardou et al prüften anhand zweier Brustkrebs-Datenbanken, welche Rolle dem PR-Status im Rahmen der endokrinen Therapie zukommt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass unter Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhalten, der PR-Status mit den Größen krankheitsfreies und Gesamtüberleben assoziiert ist: vergleicht man die relative Risikoreduktion für die Ereignisse Rezidiv und Tod, profitieren Patientinnen mit ER+/PR+ mehr von einer Hormontherapie als solche mit ER+/PR-. Folglich kann der PR-Status als unabhängiger Prädiktor für den zu erzielenden Erfolg einer endokrinen Therapie gesehen werden (7). Dass Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptorstatus, für die normalerweise keine Tamoxifentherapie in Betracht gezogen wird, bei positivem Progesteronrezeptorstatus dennoch von dieser Therapieform profitieren, fanden auch Dowsett et al heraus. Her-2/neu-exprimierende Tumoren sind resistent gegen eine Behandlung mit Tamoxifen (16).

Fisher et al untersuchten die Notwendigkeit einer Bestrahlungstherapie und/oder einer Hormontherapie mit Tamoxifen nach BET bei nodal-negativen Patientinnen mit Tumoren ≤ 1 cm in Bezug auf eine Reduktion der Rate ipsilateraler intramammärer Rezidive. Hiernach

rechtfertigt die Anzahl ipsilateraler Rezidiven die Durchführung einer Radiatio bei *allen* Tumoren $\leq 1\text{cm}$ nach BET, unabhängig vom Östrogenrezeptorstatus; bei positivem ER-Status empfiehlt sich zusätzlich eine Tamoxifen-Gabe (21).

Auch Weir et al fanden in einer Analyse der Bedeutung der Anzahl entnommener Lymphknoten heraus, dass nodal-negative Patientinnen in Bezug auf die Größen Lokalrezidivrisiko und Gesamtüberleben von einer systemischen Therapie profitieren (62).

Während die Indikation zur Durchführung einer systemischen und/oder lokalen adjuvanten Therapie bei Tumoren fortgeschrittener Stadien mit Lymphknotenbefall klar ist, sind es die kleinen, nodal-negativen Tumoren, bei denen die Entscheidung für oder gegen eine solche schwer fällt.

Hierzu untersuchten Chia et al das Abschneiden einer Gruppe von nodal-negativen Mammakarzinomen ohne Einbruch ins lymphatische oder vaskuläre System, die keine adjuvante Therapie erhielten. Hierbei kamen sie zu dem Ergebnis, dass die adjuvanten Therapieempfehlungen von Prognosefaktoren, die eine Voraussage über das Rezidivrisiko ermöglichen (Tumor-Grading, histologischer Tumortyp, Tumorgöße und Hormonrezeptorstatus), abhängen sollten (10).

Dass Therapieentscheidungen nach klinisch-pathologischen Faktoren mit erwiesener prognostischer Relevanz und unter individueller Risiko-Nutzen-Abschätzung zu treffen sind, beschreiben auch Hanrahan et al. Sie haben innerhalb einer Gruppe von Patientinnen mit T1a,bN0M0-Tumoren eine Subgruppe ausgemacht, die, bedingt durch größere Tumorgöße, höheres Grading, negativen Östrogenrezeptorstatus, Alter <50 Jahre und positiven Her-2/neu-Rezeptor, ein erhöhtes Rezidivrisiko hat. Für diese Gruppe von Patientinnen mit prognostisch günstigen Mammakarzinomen gebe es keine klaren Therapieleitlinien, sie sollten aber in jedem Fall für eine adjuvante systemische Therapie in Betracht gezogen werden (27). Aufgrund des begrenzten aber erheblichen Rezidivrisikos bei nodal-negativen Patientinnen mit pT1a oder pT1b Tumoren beschreiben auch Colleoni et al eine adjuvante Therapie als sinnvolle Therapieoption (11).

Der in dieser Arbeit beobachtete Trend, verschiedene, additiv wirkende Therapieformen zu kombinieren, um den Patientinnen den größtmöglichen Nutzen zukommen zu lassen, zeigt sich auch in den hier zitierten Arbeiten.

Generell lässt sich sagen, dass Therapieentscheidungen in jedem Fall unter sorgfältiger, individueller Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden sollten.

4.1.10 Hormonrezeptorstatus

In beiden Kollektiven gibt es mehr hormonrezeptor-positive als -negative Tumoren, wobei der Anteil östrogenpositiver Tumoren größer ist als der progesteronpositiver.

Borderline-Tumoren mit schwach ausgeprägtem Rezeptorstaus überwiegen im Hamburger Kollektiv.

Li et al untersuchten für den Zeitraum 1992-98 die Brustkrebsinzidenz nach Hormonrezeptorstatus. Hier fand sich bei insgesamt steigender Inzidenz auch ein Anstieg des Anteils hormonrezeptor-positiver Tumoren bei gleichsam fallender Zahl hormonrezeptor-negativer Tumoren.

In Bezug auf die Aussagekraft des Hormonrezeptorstatus als Prognosefaktor zeigte diese Studie ein besseres Gesamtüberleben in der Gruppe der Patientinnen mit östrogenrezeptor-positiven Tumoren im Vergleich zu denen mit östrogenrezeptor-negativen Tumoren.

So fanden sie heraus, dass Stadium I-Tumoren eher östrogenrezeptor-positiv sind als Tumoren höherer Stadien, was den Schluss zulässt, eine Veränderung der Hormonrezeptorexpression repräsentiere unterschiedliche Krankheitsstadien (35).

In einer Studie von Anderson et al, die die Bedeutung der Hormonrezeptorexpression an einem Kollektiv von 19,541 Frauen mit nodal-negativem Mammakarzinom untersuchten, zeigten sich ähnliche Ergebnisse: ein positiver Hormonrezeptorstatus, egal ob östrogen- oder progesteronrezeptor-positiv, geht mit geringeren Tumorgrößen, einem besseren Tumor-Grading, höherem Erkrankungsalter und besseren krebsspezifischen Überlebensraten einher. Bezüglich der gemeinsamen Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren ergibt sich demnach die beste Prognose für Tumoren mit ER+/PR+, die schlechteste hingegen für ER-/PR-. Außerdem hat die Kombination ER+/PR- bessere Überlebensraten als ER-/PR+.

Im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Hormonrezeptorstatus lassen sich folgende Aussagen tätigen: ER+, PR+ und PR- kommen hauptsächlich postmenopausal vor, während ER- in der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen überwiegt. In dem untersuchten Kollektiv zeigten demnach die ältesten Patientinnen die Kombination ER+/PR-, die jüngsten Frauen ER-/PR+.

Diese Beobachtungen entsprechen der Vorstellung einer höheren Östrogenrezeptor-Konzentration im Alter bei höherer prämenopausaler Progesteronrezeptor-Konzentration (1).

Eine Studie von Yasui und Potter, die die Beziehung zwischen Alter und Hormonrezeptorstatus untersuchten, kam zu vergleichbaren Ergebnissen: die Mehrzahl der Patientinnen des untersuchten dänischen Kollektivs (n=3359) hatte einen positiven

Hormonrezeptorstatus (62,9% aller Fälle mit ER+/PR+), wobei diese Kombination mit zunehmendem Alter kontinuierlich anstieg. Die Inzidenz des ER-/PR- Subtyps (17,6%) stieg bis zum 50. Lebensjahr und blieb danach unverändert. Die Anzahl von Tumoren mit ER+/PR- (13,9%) erhöhte sich menopausal schnell, anschließend jedoch nur noch leicht. Der Anteil von Tumoren mit ER-/PR+ (5,6%) stieg bis zum 43. Lebensjahr, um danach abzusinken (64). Rakha et al untersuchten an einer Gruppe von 1.944 Fällen die prognostische Relevanz des Parameters Hormonrezeptorexpression, speziell bei einfach positiver Ausprägung (ER+/PR- oder ER-/PR+). Hierbei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass sich Tumoren mit ER+/PR- oder ER-/PR+ sowohl biologisch als auch klinisch eindeutig unterscheiden, wobei Tumoren mit letzterer Kombination ein aggressiveres Verhalten zeigen (43).

Die Ergebnisse obiger Studien entsprechen den in dieser Arbeit erhobenen Daten von einer höheren Inzidenz hormonrezeptor-positiver Tumoren mit einer Bevorzugung östrogenpositiver Tumoren bei insgesamt steigender Brustkrebsinzidenz während des Beobachtungszeitraumes.

Setzt man diese Aufteilung in Beziehung zur Altersverteilung in den hier untersuchten Kollektiven, so bestätigt sich auch der Zusammenhang zwischen höherem Alter und höheren Östrogenrezeptor-Konzentrationen.

4.1.11 Axillärer Lymphknotenstatus

Während die Anzahl entnommener Lymphknoten in Hamburg durchschnittlich höher liegt als in dem amerikanischen Kollektiv, ist der Anteil positiver Befunde bei gleicher Anzahl entnommener Lymphknoten in diesem Kollektiv höher.

Bis zum Jahr 2003 galt die systematische axilläre Lymphonodektomie, wie sie auch in dem hier untersuchten Hamburger Kollektiv durchgeführt wurde, als Standardverfahren.

Weir et al unterteilten das von ihnen untersuchte Kollektiv nodal-negativer Patientinnen in zwei Gruppen: 1.468 Patientinnen ohne, und 810 mit systemischer Therapie. Hierbei zeigte sich, dass die Entnahme nur weniger Lymphknoten zu „understaging“ und „undertreatment“ der Patientinnen führte, woraus ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive und schlechtere Überlebensraten resultierten. Der Einsatz systemischer Therapieverfahren bei nodal-negativen Patientinnen hat diesen Effekt verringert, so dass die Anzahl entnommener Lymphknoten neben anderen Prognosefaktoren als Entscheidungshilfe dafür genutzt werden kann, nodal-negative Patientinnen für eine systemische Therapie auszuwählen (62).

Seither wurde die Sentinelbiopsie - die Entfernung eines Wächterlymphknoten, den die Krebszellen im Falle einer Streuung als ersten erreichen – als alternative Möglichkeit gesehen, gilt jedoch heute laut dem „Hamburger Brust Centrum (HBC)“ als Standardverfahren in der Therapie des Mammakarzinoms (34).

Der Befall von Lymphknoten beim Mammakarzinom wird als Indikator für das Überschreiten eines lokalisierten Krankheitsstadiums gesehen und gilt somit als wichtiger Prognosefaktor - wobei hier weniger die Tatsache, ob überhaupt ein Lymphknotenbefall vorliegt, entscheidend ist, als vielmehr die Anzahl der befallenen Lymphknoten.

Die hier erhobenen Ergebnisse zeigen, dass der Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben in dem Hamburger Kollektiv signifikant ist.

Jatoi et al untersuchten in einer Studie die Bedeutung axillärer Lymphknotenmetastasen beim Mammakarzinom und fanden heraus, dass das Mortalitätsrisiko von Patientinnen mit vier oder mehr befallenen Lymphknoten im Vergleich zu solchen ohne Lymphknotenmetastasen ähnlich hoch ist wie nach Auftreten einer Fernmetastasierung. Das krankheitsfreie Überleben allein wird von den Autoren als nicht signifikanter Faktor gesehen, ist jedoch eng mit dem Nodalstatus verknüpft: Patientinnen mit vier oder mehr befallenen Lymphknoten zeigen ein kürzeres Intervall krankheitsfreien Überlebens als Patientinnen mit ein bis drei oder gar keinem befallenen Lymphknoten. Aufgrund der Tatsache, dass der initiale Nodalstatus auch nach Auftreten eines ersten Rezidivs noch Einfluss auf die Prognose der Patientinnen hat, kommen die Autoren zu dem Schluss, der Lymphknotenstatus sei Ausdruck des Phenotyps des Tumors (30).

Ähnliche Ergebnisse erhoben Quiet et al anhand ihrer 501 nodal-positive Patientinnen umfassenden Studie: die Anzahl befallener Lymphknoten sowie die Größe des Primärtumors sind signifikante Determinanten des krankheitsfreien Überlebens, wobei die Tumorgöße besonders für Patientinnen mit weniger als vier befallenen Lymphknoten von prognostischer Bedeutung ist (42).

Colleoni et al fanden heraus, dass nicht nur die Anzahl befallener Lymphknoten, sondern auch die Größe der Lymphknotenmetastasen von prognostischer Bedeutung ist: die Unterschiede bezüglich krankheitsfreiem Überleben, Risiko einer Fernmetastasierung und Gesamtüberleben waren nicht nur für Patientinnen mit Makrometastasen gegenüber Nodal-negativen signifikant, sondern auch für Patientinnen mit Mikrometastasen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung signifikant mit anderen Prognoseparametern, wie z.B. höheres Tumor-Grading und größerer Primärtumor, verbunden ist (12).

In der Gruppe der nodal-negativen Patientinnen ist die Tumorgöße der entscheidende Einflussfaktor bezüglich der Ausbreitung und der Rezidivrate (41).

Bei diesen Patientinnen gleicht die Anzahl maligner, nicht die Brust betreffender Erkrankungen der von kontralateralen Mammakarzinomen, wie Rosen et al in einer 767 Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom einbeziehenden Studie herausfanden. Die Mortalität aufgrund von malignen Neoplasien außerhalb der Brust jedoch war sieben Mal höher als die aufgrund kontralateraler Mammakarzinome, so dass in der Nachsorge von Patientinnen mit nodal-negativen Mammakarzinomen besonderes Augenmerk auf Zweit-Neoplasien außerhalb der Brust gelegt werden sollte (47).

4.1.12 Her-2/neu-Onkoprotein

Patientinnen mit einem hohen Her-2/neu-Score (2+,3+) haben signifikant schlechtere Überlebenschancen als Patientinnen mit niedrigem Score. Die Relevanz dieses Prognosefaktors bestätigt sich für das untersuchte Kollektiv.

Seit 1987 ist die klinische Bedeutung der Her-2/neu Amplifikation bekannt und gilt aufgrund verschiedener Studien, die eine signifikante Korrelation zwischen Her-2/neu Expression auf der einen Seite und kürzeren Intervallen für rezidivfreies und Gesamtüberleben auf der anderen Seite beschreiben, seither als Prädiktor einer schlechten Prognose. Zudem besteht eine konsequente Assoziation mit einem höheren histologischen Tumorgrading und Hormonrezeptor-Negativität; zwei Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose verbunden sind (40,48,52,55).

Aus therapeutischer Sicht bedeutet die Kenntnis des Her-2/neu-Status eine Möglichkeit, das Ansprechen auf die verschiedenen Therapieformen vorauszusagen: Her-2/neu-positive Tumoren zeigen sich resistent gegen eine alleinige antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen und sie zeigen eine verändertes Ansprechen auf verschiedene Chemotherapie-Schemata. Die Antikörper-Behandlung mit Trastuzumab hingegen ist eine viel versprechende Therapiealternative. (4,32,40,48,52,55).

Das Her-2/neu-Onkoprotein ist sowohl als Prognosefaktor, als auch als Variable in der individuellen Therapieentscheidung von großer Bedeutung.

4.1.13 Nottingham Prognostic Index

Für beide Kollektive zeigt sich nach Berechnung des NPI eine Bevorzugung der prognostisch günstigen Stadien. Von Bedeutung sind hierbei erneut die zunehmende Anwendung von Früherkennungsverfahren und der damit verbundene höhere Anteil an kleinen Mammakarzinomen mit weniger Lymphknotenmetastasen und in weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Die Rezidivhäufigkeiten in der Gruppe von Patientinnen mit berechneter NPI-Prognose verteilen sich wie folgt: 3,4% der Patientinnen mit guter Prognose, 15,3% mit intermediärer Prognose und 43,6% mit schlechter Prognose bekamen während des untersuchten Zeitraumes ein Rezidiv. Demnach bestätigt sich die prognostische Aussagekraft des NPI für die beiden hier untersuchten Kollektive.

Die Validität dieses Scores ergibt sich aus der prognostischen Signifikanz der einzelnen zur Berechnung herangezogenen Größen histologisches Tumorgrading, Tumorgröße und Nodalstatus (s.o.). Aufgrund der einfachen Handhabung und Verfügbarkeit gilt der NPI im klinischen Alltag als eines der meist genutzten prognostischen Klassifikationssysteme beim Mammakarzinom. Neben der Möglichkeit, die Patientinnen nach deren erwarteter Prognose zu kategorisieren, erlaubt der NPI aufgrund einer Risiko-Nutzen-Abschätzung eine Einteilung bezüglich der verschiedenen adjuvanten Therapieformen.

Cserni untersuchte den Einfluss verschiedener Faktoren (Subjektivität der Beurteilung des histologischen Gradings, verschiedene chirurgische Ansätze, Sentinel-Lymphknoten-Biopsie) auf die Aussagekraft des NPI und kam zu dem Ergebnis, dass dieser, unabhängig von verschiedenen Variablen, als Prognosefaktor und Determinante der adjuvanten Therapie stabil bleibt (68).

Es bleibt zu beachten, dass dieser Score gerade in Hinblick auf den Nodalstatus eine eher undifferenzierte Klassifikation beinhaltet (0, 1-3, ≥ 4 positive Lymphknoten) und seine Bedeutung bei Patientinnen mit nodal-negativen Mammakarzinomen fraglich ist.

In einer Untersuchung von 204 Patientinnen mit Mammakarzinom, zeigte sich der NPI für die Gruppe der nodal-positiven Patientinnen (n=97) als stärkster Prognosefaktor, während er sich bei den nodal-negativen Patientinnen (n=108) als nicht signifikant herausstellte. Für diese Gruppe war der Urokinasetyp-Plasminogenaktivator von übergeordneter Signifikanz (36).

Auch Malmström et al verglichen in einem Kollektiv prämenopausaler Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom die prognostische Aussagekraft etablierter Faktoren wie histologisches Tumorgrading, NPI, Hormonrezeptorstatus und Tumorgröße mit den neueren

prognostischen Indikatoren cytometrisch bestimmte S-Phase-Fraktion (SPF) und Urokinasetyp-Plasminogenaktivator. Hierbei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass sowohl NPI als auch histologisches Grading, nicht zuletzt aufgrund ihrer engen Assoziation, hoch signifikante Prognosefaktoren für die Größe Gesamtüberleben sind. Bei Bestimmung der SPF liefern sie jedoch keine zusätzliche Information (37).

4.1.14 Analyse des rezidivfreien Intervalls

Während des gesamten untersuchten Zeitraumes ist bei 14% der Patientinnen des Hamburger Kollektivs ein Rezidiv aufgetreten.

Der Anteil an Fernmetastasen hierunter beträgt 8,2%, ein axilläres Lymphknotenrezidiv trat in 1,2% der Fälle auf. 3% der brusterhaltend operierten Patientinnen bekam ein intramammäres Rezidiv, nach Ablatio trat in 5% der Fälle ein Thoraxwandrezidiv auf.

Die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Intervall von zehn Jahren beträgt für die Patientinnen dieses Kollektivs 96,9%, wobei diese Wahrscheinlichkeit mit größer werdendem postoperativem Intervall sinkt.

Eine vergleichbare Analyse des Tumorregisters München, in der die lokalrezidivfreie Zeit nach verschiedenen Einflussfaktoren getrennt untersucht wurde (Diagnosezeitraum 1991-2005, max. follow-up 15 Jahre), zeigt folgende Zeiten für krankheitsfreies Überleben:

Nach 10 Jahren bekamen ca. 10% der Patientinnen mit T1-Tumoren, 16% der Patientinnen mit T2-Tumoren und 18% mit T3/4-Tumoren ein Lokalrezidiv. Bezüglich des Lymphknotenstatus zeigt sich in diesem Kollektiv, dass nodalnegative Patientinnennach 10 Jahren in etwa 12% der Fälle, Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten in 15% der Fälle und Patientinnen mit ≥ 10 befallenen Lymphknoten in 20% ein Lokalrezidiv bekommen.

Ebenso wie bei den Hamburger Daten ist auch hier die nur noch geringe Fallzahl der nach 10 Jahren noch unter Risiko stehenden Patientinnen zu beachten.

Ein Cox-Regressionsmodell zum Auftreten von Lokalrezidiven bei M0-Patientinnen (n=18317, davon mit Lokalrezidiv n=1297) zeigt, dass die Variablen pT, Lymphknotenstatus, Grading sowie Hormonrezeptorstatus ($p < 0,0001$) signifikante Einflussfaktoren für die lokalrezidivfreie Zeit sind (71).

In einer Untersuchung der Signifikanz einzelner Risikofaktoren fanden Jatoi et al heraus, dass das krankheitsfreie Überleben allein kein signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben ist, jedoch eng mit der Variable Lymphknotenstatus verknüpft ist (30).

Die Auswertung des rezidivfreien Intervalls für Patientinnen des Hamburger Kollektivs mit berechneter NPI-Prognose zeigt die Validität dieses Scores für diese Region. Die Überlebensraten der Patientinnen der verschiedenen prognostischen Gruppen unterscheiden sich signifikant.

4.1.15 Überlebensanalyse

Der Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Kollektiven ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 94,2% für das Hamburger Kollektiv gegenüber 84% in den Daten der SEER-Analyse hoch signifikant. Die Differenz der Überlebenszeiten wird mit zunehmender Zeit nach Diagnosestellung größer.

Im Gegensatz hierzu zeigt ein Vergleich der relativen Überlebensraten von 17679 Mammakarzinom-Patientinnen des Münchner Tumorregisters aus dem Diagnosezeitraum 1998-2006 mit Survival-Ergebnissen des SEER-Programms einen Überlebensvorteil für die amerikanischen Patientinnen (71).

Nach Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate, über alle Stadien betrachtet, 79% (23). Damit liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen des Hamburger Kollektivs deutlich über dem Bundesdurchschnitt.

Ein Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Diagnosezeitraum (1996-2002) und Tumorgröße anhand von Daten aus dem Tumorregister München zeigt eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patientinnen mit kleineren Tumoren (T1 und T2) für die letzten Jahre, während sich die Überlebensaussichten für Patientinnen mit größeren Tumoren (T3 und T4) in den letzten 20 Jahren nicht wesentlich verbessert haben (24).

Analog hierzu zeigt sich im Vergleich Hamburg-SEER der deutlichste Überlebensvorteil für Hamburger Patientinnen mit T1-Tumoren, wobei sich dieser mit steigender Tumorgröße minimiert.

Sant et al verglichen die Brustkrebs-Überlebensraten von Patientinnen in Europa (EUROCARE) und den Vereinigten Staaten (SEER) für den Diagnosezeitraum zwischen 1990 und 1992. Hierbei zeigten sich, besonders in der Gruppe der Älteren, höhere Überlebensraten für US-amerikanische Patientinnen sowie große regionale Unterschiede in den Brustkrebs-Mortalitätsraten innerhalb Europas.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate dieser Studie beträgt 89% in den Vereinigten Staaten und 79% in Europa. Die Überlebensraten der US-amerikanischen Patientinnen waren für jedes Krankheitsstadium höher (ausgenommen Patientinnen mit unbekanntem Stadium bei Diagnosestellung), wobei dieser Unterschied mit zunehmenden Tumorgrößen und höheren Stadien deutlicher wurde (Überleben Vereinigte Staaten vs. Europa: frühe Stadien 100% vs. 97%; T4M0 71% vs. 55%).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die in den Vereinigten Staaten diagnostizierten Tumoren im Schnitt früher diagnostiziert werden und kleiner sind und folglich die im Vergleich höheren Überlebensraten US-amerikanischer Patientinnen hauptsächlich auf unterschiedliche Stadien bei Diagnosestellung und somit eine bessere Früherkennung zurückzuführen sind (49).

Während der Unterschied zwischen den Überlebensraten in dieser Analyse durch einen Abgleich des relativen Risikos für Alter, Operation, Stadieneinteilung und Anzahl befallener Lymphknoten deutlich reduziert werden konnte (49), bleibt der Unterschied zwischen dem Hamburger Kollektiv und den SEER-Daten auch nach Adjustierung für gleiches histologisches Grading und gleiche Stadieneinteilung signifikant.

Ebenso zeigt der Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand verschiedener Einflussfaktoren in der Subgruppenanalyse (histologisches Grading, Stadieneinteilung, Rezeptorstatus, Tumorgröße, Nodalstatus und Histologie) einen jeweiligen Überlebensvorteil für das Hamburger Kollektiv.

Anhand der Hamburger Daten wurde die Bedeutung des Einflussfaktors Lymphknotenbefall auf das Überleben für dieses Kollektiv untersucht. Es zeigte sich hierbei eine deutlich erhöhte Sterblichkeit für Patientinnen mit Lymphknotenbefall, wobei das Mortalitätsrisiko bei Befall beider Lymphknotenetagen am höchsten ist, bei Befall nur eines Levels ist es prognostisch unbedeutend, welches Level befallen ist. Dieses Ergebnis entspricht anderen Untersuchungen zur Bedeutung der verschiedenen Prognosefaktoren, die den Lymphknotenstatus (Anzahl befallener Lymphknoten und Größe der Lymphknotenmetastasen) als bedeutende Determinante für das Gesamtüberleben beschreiben (12,30,42).

Daten des Tumorregisters München zufolge beträgt die relative Überlebensrate für nodalnegative Patientinnen nach 15 Jahren etwa 81%, für Patientinnen mit nur einem positiven Lymphknoten liegt sie bereits bei ca. 69% und für Patientinnen mit ≥ 5 positiven Lymphknoten liegt dieser Wert bei 31% (71).

Brenner et al verglichen die Langzeit-Überlebensraten von Patienten in Deutschland und den USA für 23 verschiedene Krebsarten. Bezüglich des Mammakarzinoms zeigte sich in dieser Studie eine signifikant bessere Prognose zugunsten amerikanischer Patientinnen. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich vor allem für Patientinnen mit höherem Erkrankungsalter.

Die Autoren deuten dieses Ergebnis aufgrund der regional unterschiedlichen Bedeutung von Früherkennungsverfahren, nicht jedoch aufgrund verschiedener Therapiemaßnahmen (26).

Obgleich es in Hamburg zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch kein Brustkrebs-Screening-Programm gab, zeigt die vorliegende Analyse einen Überlebensvorteil für die Patientinnen des Hamburger Kollektivs. Bezüglich der Altersverteilung ergibt sich hier die höchste relative Risikoreduktion für Patientinnen der Altersstufen 65-75 und 75+ und zeigt damit ein anderes Ergebnis als die Studien von Brenner und Sant.

Für die hier vorliegende Überlebensanalyse erfolgte für beide Kollektive keine Einschränkung auf brustkrebsbezogene Todesursachen, so dass sie alle möglichen Todesursachen umfasst. Die hieraus resultierende Unschärfe in Bezug auf die Überlebensraten besteht für beide Kollektive.

Schairer et al untersuchten anhand von SEER-Daten das Risiko der ausschließlich Brustkrebsbedingten Sterblichkeit für Patientinnen im Vergleich zu anderen Todesursachen während eines 28-jährigen Beobachtungszeitraumes (1973-2000).

Hiernach liegt das Mortalitätsrisiko für weiße Brustkrebspatientinnen mit invasivem Mammakarzinom zwischen 0,14-0,21 bei lokalisierter und 0,70-0,85 bei disseminierter Krankheit.

Die Studie zeigte, dass das Risiko, an Brustkrebs zu versterben, für Patientinnen, die

- bei Diagnosestellung einer lokalisierten Erkrankung jünger als 50 Jahre alt waren,

- bei Diagnosestellung eines fortgeschrittenen, aber noch regional begrenzten Krankheitsstadiums jünger als 60 Jahre alt waren, oder

- sich bereits bei Diagnosestellung in einem disseminierten Krankheitsstadium befanden,

das Risiko aller anderen möglichen Todesursachen übersteigt.

Das kumulative Risiko, an Brustkrebs zu versterben, sinkt mit zunehmendem Alter der Patientinnen, da in dieser Gruppe durch zunehmende Komorbiditäten die Therapiemöglichkeiten limitiert sind und andere Todesursachen überwiegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Brustkrebs-bezogene Mortalität generell mit zunehmendem Alter sinkt und - unabhängig vom Alter - mit höheren Stadien steigt. Trotz der größeren Bedeutung anderer Todesursachen bei steigendem Alter bleibt die Sterblichkeit aufgrund der Brustkrebserkrankung besonders in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung beträchtlich.

Zudem zeigte sich in der Analyse, dass sowohl das Risiko der Brustkrebs-bezogenen Sterblichkeit, als auch das aufgrund anderer Ursachen in der Gruppe der schwarzen Patientinnen generell höher lag (56).

5 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist nicht nur die häufigste Krebsart bei Frauen, sondern mit einem Anteil von 17% der durch Krebs verursachten Todesfälle im Jahr 2004 auch die am häufigsten zum Tode führende.²³

Der Eindruck, der Standard der in den USA angebotenen medizinischen Versorgung sei höher als in Deutschland, ist in der Öffentlichkeit immer noch weit verbreitet.

Diese in Deutschland vermeintlich bestehende Versorgungslücke wird anhand eines Vergleiches der Versorgungsqualität von Patientinnen mit Mammakarzinom in Hamburg und urbanen Zentren der USA untersucht.

Die verwendeten Daten stammen zum einen aus der größten Krebsstatistik der USA (SEER) und repräsentieren hier eine multizentrische, flächendeckende Versorgung, der die interne Datenbank des Mammazentrum Hamburg als Beispiel für die größte unizentrische Versorgungseinheit in Hamburg gegenüber gestellt wird.

Wie für jegliche onkologische Therapie gilt auch in dieser Arbeit das Gesamtüberleben der Patientinnen als entscheidendes Güte- und Zielkriterium der Therapie.

Neben diesem wurde eine Vielzahl weiterer tumorassoziierter Parameter bestimmt, die aufgrund fehlender Daten aus der SEER-Datenbank jedoch zum Teil nur für das Patientengut des Mammazentrum Hamburg bestimmt werden konnten.

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse dieser Arbeit zeigen mit einer relativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 94,2% gegenüber 84% einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen, die im Mammazentrum Hamburg behandelt wurden. Diese Aussage ist aufgrund der vergleichbaren Stadienverteilung in beiden Kollektiven statistisch reliabel.

Eine mögliche Erklärung ist darin zu sehen, dass die standardisierte Therapie in einem deutschen Organzentrum der heterogenen Therapie in unterschiedlichen Einheiten, die in den USA zudem auch in ihrer Versorgungsqualität stark variieren, überlegen ist.

²³Statistisches Bundesamt Deutschland, Pressemitteilung Nr. 090 vom 02.03.2006 (www.destatis.de)

Die Arbeit erlaubt den Schluss, dass die Behandlung von Brustkrebspatientinnen im Mammazentrum Hamburg erfolgreicher ist als die der durchschnittlichen medizinischen Versorgung in den USA und räumt das Vorurteil aus, dass in Deutschland ein Versorgungsdefizit vorliegt. Diese Aussage wird noch bedeutsamer durch die Tatsache, dass die Ausgaben für die Gesundheitsversorgung in den USA proportional wie absolut größer sind als in der Bundesrepublik.²⁴

²⁴OECD-Gesundheitsdaten 2006, Deutschland im Vergleich (<http://www.oecd.org/dataoecd/55/6/37006838.pdf>)

6 Literaturverzeichnis

1. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA (2001) Tumor Variants by Hormone Receptor Expression in White Patients With Node-Negative Breast Cancer From the Surveillance, Epidemiology, and End Results. *JCO*, Vol 19, No 1, pp 18-27
2. Anderson WF, Chu Kenneth C, Chang Shine, Sherman Mark E (2004) Comparison of Age-Specific Incidence Rate Patterns for Different Histopathologic Types of Breast Carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13(7), pp 1128-1135
3. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME (2006) Comparison of Age Distribution Patterns for Different Histopathologic Types of Breast Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(10), pp 1899-1905
4. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KPH, Hartwick RW, Hanna W, Lickley L, Wilkinson R, Qizilbash A, Ambus U, Lipa M, Weizel H, Katz A, Baida M, Matiz S, Stoik G, Dacamara P, Strongitharm D, Geddie W, McCready D (1998) neu/erbB-2 Amplification Identifies a Poor-Prognosis Group of Women With Node-Negative Breast Cancer. *JCO*, Vol 16, No 4, pp 1340-1349
5. Arndt V, Merx H, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H (2004) Age-specific detriments to quality of life among breast-cancer patients one year after diagnosis. *European Journal of Cancer*, Vol 40, Issue 5, pp 673-680
6. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, Holloway CM (2006) The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J*, 12(4), pp 331-337
7. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM (2003) Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases. *JCO*, Vol 21, No 10, pp 1973-1979
8. Becker N, Junkermann H (2008) Nutzen und Risiken des Mammographiescreenings. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg 105, Heft 8
9. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.270 breast cancer cases. *Cancer*, 63(1), pp 181-187

10. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA (2004) Ten-Year Outcomes in a Population-Based Cohort of Node-Negative, Lymphatic and Vascular Invasion-Negative Breast Cancers Without Adjuvant Systemic Therapies. *JCO*, Vol 22, No 9, pp 1630-1637
11. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Viale G, Renne G, Casadio C, Veronesi P, Intra M, Torrisi R, Goldhirsch A (2004) Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Annals of Oncology*, Vol 15, No 11, pp 1633-1639
12. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Prunerì G, Luini A, Intra M, Veronesi P, Galimberti V, Torrisi R, Cardillo A, Goldhirsch A, Viale G (2005) Size of Breast Cancer Metastases in Axillary Lymph Nodes: Clinical Relevance of Minimal Lymph Node Involvement. *JCO*, Vol 23, No 7, pp 1379-1389
13. Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, Holmberg SB, Mattsson JE, Rudenstam C, Lindtner J, Erzen D, Snyder R, Collins J, Fey MF, Thürlimann B, Crivellari D, Murray E, Mendiola C, Pagani O, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Price K, Goldhirsch A (2005) Site of Primary Tumor Has a Prognostic Role in Operable Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Experience. *JCO*, Vol 23, No 7, pp 1390-1400
14. Contesso G, Mouriessé H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D, Rouesse J (1987) The Importance of Histologic Grade in Long-Term Prognosis of Breast Cancer: A Study of 1,010 Patients, Uniformly treated at the Institute Gustave-Roussy. *JCO*, Vol 5, No 9, pp 1378-1386
15. Cserni G (2001) The effect of sentinel lymph node biopsy on the Nottingham Prognostic Index in breast cancer patients. *The Surgeon*, 46, pp 208–212
16. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, Sainsbury R, Maum M (2006) Benefit from adjuvant therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Annals of Oncology*, Vol 17, No 5, pp 818-826
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, Vol. 365, Issue 9472, pp 1687-1717

18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, Vol 366, pp 2087-2106
19. Elston CW, Ellis IO (1991) 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*, 19, pp 403-410
20. Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Fürstenberger G, Richter R, Sauer H, Senn HJ, Hölzel D (2003) The process of metastatisation. *European Journal of Cancer* 39, pp 1794-1806
21. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N (2002) Tamoxifen, Radiation Therapy, or Both for Prevention of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Lumpectomy in Women With Invasive Breast Cancers of One Centimeter or Less. *JCO*, Vol 20, No 20, pp 4141-4149
22. Geraedts M, Neumann M (2003) Mindestmenge als alleiniger Qualitätsindikator unzureichend. *Dtsch Ärztebl*, 100: A 381-384, Heft 7
23. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) (2006) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe
24. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25, RKI. Internet: <http://www.rki.de>
25. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber WC, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ (2007) Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology*, Vol 18, No 7, pp 1133-1144
26. Gondos A, Arndt V, Holleczer B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H (2007) Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: An up-to-date comparison by period-analysis. *International Journal of Cancer*, Vol 121 Issue 2, pp 395-400
27. Hanrahan E O, Valero V, Gonzales-Angulo A M, Hortobagyi G N (2006) Prognosis and Management of Patients with Node-Negative Invasive Breast Carcinoma that is 1 cm or smaller in Size (Stage 1; T1a,bN0M0): A Review of Literature. *JCO*, Vol 24, Number 13, pp 2113-2122

28. Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C (2004) Diseases of the breast.
Third edition. Lippincott, Williams & Wilkins
29. Henson DE; Ries L, Freedman LS et al (1991) Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. *Cancer* 68, pp 2142-1249
30. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, Osborne CK (1999) Significance of Axillary Lymph Node Metastasis in Primary Breast Cancer. *JCO*, Vol 17, No 8, pp 2334-2340
31. Kiebert GM, de Haes JCJM, van deVelde CJH (1991) The Impact of Breast-Conserving Treatment and Mastectomy on the Quality of Life of Early-Stage Breast Cancer Patients: A Review. *JCO*, Vol 9, No 6, pp 1059-1070
32. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C (2001) Value of Epidermal Growth Factor Receptor, HER2, p53, and Steroid Receptors in Predicting the Efficacy of Tamoxifen in High-Risk Postmenopausal Breast Cancer Patients. *JCO*, Vol 19, No 14, pp 3376-3384
33. Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (2002) Management des Mammakarzinoms.
2. Auflage. Springer
34. Kressin P, Ebers M, Schofer M, Herwig U, Glashoff U, Carstensen M, Scheidel P, Lindner C (2007) Ein neuer Standard in der Therapie des Mammakarzinoms. Die axilläre “Sentinel“- Lymphonodektomie. *Hamburger Ärzteblatt* 12/07
35. Li C I., Daling J, Malone K (2003) Incidence of Invasive Breast Cancer by Hormone Receptor Status From 1992 to 1998. *JCO*, Vol. 21, No 1, pp 28-34
36. Lisboa BW, Friedrichs K, Riethdorf L, Löning T, Thomssen C, Jänicke F Evaluation des Nottingham Prognostic Index beim Mammakarzinom im Vergleich zu anderen Prognosefaktoren
37. Malmström P, Bendahl P-O, Boiesen P, Brünner N, Idvall I, Fernö M (2001) S-Phase Fraction and Urokinase Plasminogen Activator Are Better Markers for Distant Recurrences Than Nottingham Prognostic Index and Histologic Grade in a Prospective Study of Premenopausal Lymph Node-Negative Breast Cancer. *JCO*, Vol 19, No 7, pp 2010-2019
38. Noguchi M, Kinne DW, Miyazaki I (1996) Review: Breast-conserving treatment: Controversies and consensus. *Journal of Surgical Oncology*, Vol 62, Issue 3 , pp 228–234

39. O'Sullivan MJ, Li T, Freedman G, Morrow M (2007) The Effect of Multiple Reexcisions on the Risk of Local Recurrence After Breast Conserving Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, Vol 14, pp 3133-3140
40. Press MF, Sauter G, Bernstein L, Villalobos IE; Mirlacher M, Zhou J, Wardeh R, Li Y, Guzman R, Ma Y, Sullivan-Halley J, Santiago A, Park JM, Riva A, Slamon DJ (2005) Diagnostic Evaluation of HER-2 as a Molecular Target: An Assessment of Accuracy and Reproducibility of Laboratory Testing in Large, Prospective, Randomized Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*, 11(18), pp 6598-6607
41. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S (1995) Natural History of Node-Negative Breast Cancer: A Study of 826 Patients With Long-Term Follow-Up. *JCO* Vol 13, No 5, pp 1144-1151
42. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S (1996) Natural History of Node-Positive Breast Cancer: The Curability of Small Cancers With a Limited Number of Positive Nodes. *JCO* Vol 14, No 12, pp 3105-3111
43. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish C, Powe DG, Gee J, Nicholson RI, Lee AHS, Robertson JFR, Ellis IO (2007) Biological and Clinical Characteristics of Breast Cancer With Single Hormone Receptor-Positive Phenotype. *JCO*, Vol 25, No 30, pp 4772-4778
44. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA (2007) The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. *NEJM* 356;16
45. Riede U, Schäfer H (1999/2000) *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Thieme
46. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellmann S (1989) A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *JCO*, Vol 7, No 3, pp 355-366
47. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L (1993) Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *JCO*, Vol 11, No 11, pp 2090-2100
48. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Fraser Symmans W, Pusztai L, Hortobagyi GN (2004) Targeted Therapy in Breast Cancer. The HER.-2/neu Gene and Protein. *Molecular & Cellular Proteomics*, 3, pp 379-398

49. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, Colonna M, Crosignani P, Danzon A, Federico M, Gafà L, Grosclaude P, Hédelin G, Macè-Lesech J, Martinez Garcia C, Møller H, Paci E, Raverdy N, Tretarre B, Williams EMI, European Concerted Action on Survival and Care of Cancer Patients (EUROCARE) Working Group (2003) Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*, Vol 100, Issue 4, pp 715-722
50. Sauer, H (2005) *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Zuckschwerdt. 10. überarbeitete Auflage
51. Siegmund-Schultze N, Zylka-Menhorn V, Leinmüller R, Meyer R (2008) *Hormontherapie und Brustkrebs. Ein Blick auf die aktuelle Datenlage*. Deutsches Ärzteblatt, Jg 105, Heft 6
52. Simon R, Nocito A, Hübshcer T, Bucher C, Torhorst J, Schraml P, Bubendorf L, Mihatsch MM; Moch H, Wilber K, Schötzau A, Kononen J, Sauter G (2001) Patterns of Her-2/neu Amplification and Overexpression in Primary and Metastatic Breast Cancer. *JNCI*, Vol 93, No15, pp 1141-1146
53. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, Pandya KJ, Page DL, Robert NJ (2000) 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. *JCO*, Vol 18, No 10, pp 2059-2069
54. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL (2002) Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *JCO*, Vol 20, No 17, pp 3228-3636
55. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235, p 177-182
56. Schairer C, Mink P, Carroll L, Devesa S (2004) Probabilities of Death from Breast Cancer and Other Causes Among Female Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 96, No. 17, pp 1311-1321
57. Stalsberg H, Thomas DB (1993) Age distribution of histologic types of breast carcinoma. *Int J Cancer*, Apr. 22; 54(1): pp 1-7

58. Stang A (2008) Rückgang der postmenopausalen Hormonverordnungen und der Brustkrebsinzidenz. Dtsch Ärztebl, 105, 303-309, Heft 16
59. Stauber M, Weyerstahl T (2001) Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme
60. Thürlimann B (2007) Adjuvante Systemtherapie: St. Galler Konsensus 2007. Schweizer Krebsbulletin, Jahrgang 27, Auflage 3050, Nr.2, pp 106-107
61. Veronesi U, Zurrida S(1996) Optimal Surgical Treatment of Breast Cancer. The Oncologist, 1 1, pp 340-346
62. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, Olivotto IA (2002) Prognostic Role of the Number of Axillary Lymph Nodes Removed in Patients with Node-Negative Breast Cancer. JCO, Vol 20, No 7, pp 1793-1799
63. Yang SH, Yang KH, LI YP, Zhang YC, He XD, Song AL, Tian JH, Jiang L, Bai ZG, He LF, Liu YL, Ma B (2008) Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Oncology, Vol 19, No 6, pp 1039-1044
64. Yasui Y, Potter JD (1999) The shape of age-incidence curves of female breast cancer by hormone-receptor status. Cancer Causes & Control, 10, pp 431-437
65. Zucali R, Mariani L, Marubini E, Kenda R, Lozza L, Rilko F, Veronesi U (1998) Early Breast Cancer: Evaluation of the Prognostic Role of the Site of the Primary Tumor. JCO, Vol 16, No 4, pp 1363-1366
66. <http://www.dggg.de/leitlinien/pdf/2-2-3.pdf>
67. <http://imaginis.com/breasthealth/staging.asp>
68. <http://www.kbv.de/>
69. <http://www.krebsregister-hamburg.de>
70. <http://www.seer.cancer.gov>
71. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorlokalisation	9
Abbildung 2: Vergleich der Altersverteilung nach Region.....	27
Abbildung 3: Vergleich der Tumorlokalisation bei SEER (oben) und in Hamburg (unten) ...	28
Abbildung 4: Gegenüberstellung der prozentualen Aufteilung der OP-Zahlen beider Regionen pro Jahr der Operation.....	30
Abbildung 5: Vergleich der Verteilung der Tumorgröße in beiden Regionen	31
Abbildung 6: Vergleich der mittleren Tumorgröße mit 95% Konfidenzintervall nach Operations-Jahr und Region.....	32
Abbildung 8: Vergleich der Verteilung der Stages in beiden Regionen	34
Abbildung 9: Vergleich der Verteilung der Gradings in beiden Regionen.....	36
Abbildung 10: Verteilung der OP-Verfahren nach Jahr der Operation mit Anteil der T1- Tumoren im Mammazentrum Hamburg	37
Abbildung 11: Darstellung der Odd-Ratios und 95%-Konfidenzbereiche für die Wahl des Operationsverfahrens im Mammazentrum Hamburg.....	40
Abbildung 12: Anteil der Nachresektionen pro Operationsjahr im Mammazentrum Hamburg	41
Abbildung 13: Durchführung verschiedener Bestrahlungstherapien in Abhängigkeit vom Operationsverfahren bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg	43
Abbildung 14: Entwicklung der Anwendung systemischer Therapieformen im Mammazentrum Hamburg von 1996-2001	45
Abbildung 15: Anzahl entnommener axillärer Lymphknoten in beiden Regionen im Vergleich	47
Abbildung 16: Gegenüberstellung der Verteilung entnommener Lymphknoten und des Anteils positiver Befunde in Abhängigkeit von der Anzahl entnommener Lymphknoten in beiden Regionen.....	48
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit des HER2/neu-Score bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg	51
Abbildung 18: Vergleich der nach NPI berechneten Prognose in beiden Regionen	52
Abbildung 19: Gegenüberstellung der Verteilung (Dichte) des NPI in beiden Regionen	53

Abbildung 20: Analyse des rezidivfreien Intervalls für Patientinnen des Mammazentrum Hamburg mittels Kaplan-Meier-Schätzung	54
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für Fernmetastasen bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg	56
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für axilläre Rezidive bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg	57
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für intramammäre Rezidive bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg	58
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls für Thoraxwandrezidive bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg	59
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Analyse des rezidivfreien Intervalls in Abhängigkeit von der NPI-Prognose für Patientinnen des Mammazentrum Hamburg.....	60
Abbildung 26: Vergleich der Überlebenszeiten in beiden Regionen mittels Kaplan-Meier-Schätzung	61
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse zur Gegenüberstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach berechneter NPI-Prognose für beide Regionen	63
Abbildung 28: Darstellung der Hazard Ratios für den Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Regionen in Abhängigkeit von Stage und Grading	64
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven nach Region und Stage	65
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven nach Region und Grading.....	66
Abbildung 31: Darstellung der Hazard Ratios für den Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Regionen in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus...	67
Abbildung 32: Darstellung der Hazard Ratios für die Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Regionen in Abhängigkeit von Tumorgroße, Nodalstatus und Histologie	68
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven nach Region und Histologie	69
Abbildung 34: Darstellung der Hazard Ratios für die Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Regionen in Abhängigkeit von Erkrankungsalter und Jahr der Operation	70
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenszeitkurven von Hamburger Patientinnen mit (grün) und ohne (blau) Lymphknotenbefall in Level 2	71

Abbildung 36: Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Darstellung der Überlebenszeitkurven in Abhängigkeit von positiven Lymphknotenbefunden in Level 1 und Level 2.....	73
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten von Hamburger Patientinnen in Abhängigkeit von verschiedenen Lymphknotenbefunden	74

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Postoperative histopathologische Tumorstadieneinteilung (=Staging).....	11
Tabelle 2: Tumordifferenzierungsgrade (=Grading).....	12
Tabelle 3: Brustkrebs Stadieneinteilung	13
Tabelle 4: TNM-Klassifikation und Stages.....	14
Tabelle 5: Sonographisches Erscheinungsbild maligner Tumoren	16
Tabelle 6: Polychemotherapie-Schemata	20
Tabelle 7: Nottingham Prognose Index.....	22
Tabelle 8: Anteil rechtsseitiger Tumore in beiden Regionen.....	29
Tabelle 9: Regionale Aufteilung der Fälle pro Jahr der Operation	30
Tabelle 10: Gegenüberstellung der Kennzahlen der Tumorgröße nach Jahr der Operation	32
Tabelle 11: Verteilung der histologischen Typen	33
Tabelle 12: Verteilung der Stages in beiden Regionen	34
Tabelle 13: Verteilung der Gradings in beiden Regionen.....	35
Tabelle 14: Operationsverfahren im Mamazentrum Hamburg 1996-2001	37
Tabelle 15: Anteil von T1-Tumoren und brusterhaltender Therapie pro Operations-Jahr im Mamazentrum Hamburg	38
Tabelle 16: Logistisches Regressionsmodell zur Bestimmung des Einflusses verschiedener Kovariaten auf die Wahl des Operationsverfahrens im Mammazentrum Hamburg	39
Tabelle 17: Anzahl der Nachresektionen pro Operationsjahr im Mammazentrum Hamburg .	41
Tabelle 18: Entscheidung für oder gegen Hormontherapie in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (ER/PR+/) im Hamburger Kollektiv.....	42
Tabelle 19: Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in Korrelation mit dem Nodalstatus bei Patientinnen des Mammazentrum Hamburg	44
Tabelle 20: Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in beiden Regionen.....	46
Tabelle 21: Progesteronrezeptorstatus (PR-Status) in beiden Regionen.....	46
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall von Level 1 und Level 2.....	49
Tabelle 23: Vergleich der nach NPI berechneten Prognosen in beiden Regionen.....	52
Tabelle 24: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben für Patientinnen des Mamazentrum Hamburg	55
Tabelle 25: Differenzen der Überlebenszeiten zwischen beiden Regionen	62
Tabelle 26: Schätzung der Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen beiden Regionen.....	72

Tabelle 27: Ergebnisse des adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modells zur Berechnung des Einflusses eines Level 2-Lymphknotenbefalls für das Hamburger Kollektiv	72
Tabelle 28: Ergebnisse des adjustierten Modells für dreistufigen Lymphknotenstatus	73
Tabelle 29: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	74

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ann-Katrin Sannwald
Geburtstag: 15.03.1981
Geburtsort: Hamburg
Nationalität: deutsch
Wohnhaft: Georg-Thielen-Gasse 3
In: 22303 Hamburg
Email: ASannwald@gmx.de

Schulbildung

1987-1991 Grundschule Poppenbütteler Stieg, Hamburg
1991-2000 Gymnasium Oberalster

Hochschulstudium

10/2000 Beginn des Medizinstudiums, Universität Hamburg
04/2003 Ärztliche Vorprüfung
2005 Beginn der Promotion am Mammazentrum Hamburg
08/2006-07/2007 Praktisches Jahr
11/2007 Ärztliches Staatsexamen

Beruf

05-09/2008 Assistenzärztin Kinderanästhesie
seit 10/2008 Assistenzärztin Pädiatrie

9 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Friedrichs für die sehr nette, engagierte und geduldige Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Goepel und Herrn Dr. Schlotfeld für Ihre Unterstützung.

Ich danke den Mitarbeiterinnen des Mammazentrum Hamburg für ihre großartige Hilfe.

Ich danke Eik Vetorrazi für die Anfertigung der aufwendigen Statistiken.

Ich danke allen einweisenden Ärzten und mitbehandelnden Kollegen für ihre Kooperation und Unterstützung.

Ich danke meinen Eltern, meiner Schwester, Philip, Dörte und meinen Freunden für den fachlichen und persönlichen Beistand und ihre Geduld.

10 Abschließende Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: