

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

**Frauenklinik des Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg
Leiter: Prof. Dr. med. Christoph Lindner**

**Die Bedeutung des Tumordurchmessers als kontinuierliche Größe
für die Einschätzung der Prognose bei invasiven Karzinomen
der weiblichen Brustdrüse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nigar Garagozova
aus
Baku, Aserbaidshan

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.03.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof.Dr.Volkmar Müller

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof.Dr.Axel Niendorf

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	6
1.2 Diagnose	7
1.3 Pathologie	7
1.4 Therapie	9
1.5. Prognose.....	10
1.6 TumorgroÙe.....	12
1.7 Fragestellung.....	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Patientinnenkollektiv	14
2.2 Statistische Analysen	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Übersicht über das Patientinnenkollektiv	16
3.2 Tumordurchmesser Arztbrief	17
3.3 Vergleich zwischen dem Tumordurchmesser aus dem Arztbrief und den SEER-Daten	18
3.4. Vergleich Tumordurchmesser AB und Tumordatenbank (TDB).....	21
3.4.1. Stetiger Vergleich	21
3.4.2 Vergleich stetiger Tumordurchmesser versus Einteilung in pT-Stadien	23
3.5 Überleben über die Zeit	24
3.5.1 Allgemeines Überleben.....	25
3.5.2 Univariate Modelle	26
3.5.3 Multivariate Modelle	27
3.5.4 Untersuchung nicht linearer Zusammenhänge zwischen der TumorgroÙe und dem Überleben über die Zeit	31
3.6 Aufteilung der Analyse getrennt nach Östrogenrezeptor-Status	33
3.6.1 Stetiger Vergleich aufgeteilt nach ER+ und ER.....	33
3.6.2 Überleben und ER-Status	34
3.6.3 Univariate Cox Regressionen	35
4. Diskussion	37
5. Zusammenfassung/Abstract	49
6. Abkürzungsverzeichnis	53
7. Literaturverzeichnis	54
8. Danksagung	59
9. Lebenslauf	60
10. Eidesstattliche Versicherung	61
11. Anhang: Nottingham Prognostic Index (NPI)	62

Abbildung 1: Boxplot als Vergleich der Tumorgrößen aus den Kollektiven Hamburg und SEER.....	19
Abbildung 2: Boxplot als Vergleich der Tumorgrößen aus den Kollektiven Hamburg und SEER in vergrößerter Darstellung	19
Abbildung 3: Häufigkeiten der einzelnen Tumorgrößenangaben in den beiden Kollektiven Hamburg und SEER	20
Abbildung 4: Häufigkeiten der einzelnen Tumorgrößenangaben in den beiden Kollektiven Hamburg und SEER vergrößert auf den Bereich zwischen 0 cm und 3 cm	21
Abbildung 5: Bland-Altman-Diagramm der Tumordurchmesser aus dem Arztbrief und der Tumordatenbank	22
Abbildung 6: Punktwolke zwischen den Tumorgrößendurchmessern aus dem Arztbrief und aus der Datenbank	22
Abbildung 7: Graphische Gegenüberstellung der Tumoreinteilungen nach pT und dem maximalen Tumordurchmesser aus dem Arztbrief.....	23
Abbildung 8: Darstellung des Überlebens über die Zeit mittels Kaplan Meier Kurve mit Angaben der unter Risiko stehenden Patientinnen (Numbers at risk) sowie der kumulativen Ereigniszahl (Cumulative number of Events).....	25
Abbildung 9: Anteile am Erklärwert der multivariaten Cox Regression im Modell mit dem Tumor-durchmesser aus dem Arztbrief.....	30
Abbildung 10: Anteile am Erklärwert der multivariaten Cox Regression im Modell mit dem Tumordurchmesser aus der Datenbank.....	31
Abbildung 11: Klassifikationsbaum des Überlebens über die Zeit mit dem maximalen Tumordurchmesser aus dem Arztbrief.....	32
Abbildung 12: Punktwolke zwischen den Tumorgrößendurchmessern aus dem Arztbrief und aus der Datenbank nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt	33
Abbildung 13: Darstellung des Überlebens über die Zeit mittels Kaplan Meier Kurve mit Angaben der unter Risiko stehenden Patientinnen (Numbers at risk) sowie der kumulativen Ereigniszahl (Cumulative number of Events) nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt. P-Wert des log rank Tests zwischen ER+ und ER	34

Tabelle 1: TNM Stadienbestimmung.....	12
Tabelle 2: Übersicht über das Patientenkollektiv hinsichtlich der Variablen Alter, Tumorgrad (G), Nodalstatus (N) und in Bezug auf die Expression des Östrogenrezeptor-Proteins (ER) bzw. Progesteronrezeptor-Proteins (PR).....	16
Tabelle 3: Maßzahlen der Tumorgröße aus dem Arztbrief.....	17
Tabelle 4: Gegenüberstellung der Tumorgröße aus den Kollektiven Hamburg und SEER mittels Median [IQR] und Mittelwerten (\pm SD)	18
Tabelle 5: Einteilung der Tumorgrößenvergleiche aus dem Arztbrief und der Datenbank in Unterschiede und Übereinstimmungen	23
Tabelle 6: Tabellarische Gegenüberstellung der Tumoreinteilung nach pT und dem Maximalen Tumordurchmesser aus dem Arztbrief	24
Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl der nicht im Definitionsbereich liegenden Tumorgrößenangaben aus dem Arztbrief	24
Tabelle 8: Konkordanzwerte mit Standardabweichungen der univariaten Cox Regressionen mit Vergleich der beiden stetigen Tumordurchmesser. (Ein Vergleich zwischen den Konkordanzwerten einer stetigen und einer ordinalen Variable ist statistisch nicht möglich)	26
Tabelle 9: Ergebnis der univariaten Cox Regression der maximalen Tumorgröße aus dem Arztbrief. Angegeben sind das Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95 % KI) sowie der p-Wert.....	26
Tabelle 10: Ergebnis der univariaten Cox Regression der Tumorgröße aus der Tumordatenbank. Angegeben sind das Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95 % KI) sowie der p-Wert.....	27
Tabelle 11: Ergebnis der univariaten Cox Regression der eingeteilten Tumorgröße mit Referenzwert pT1a. Angegeben sind das Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95 % KI) sowie der p-Wert	27
Tabelle 12: Ergebnis der multivariaten Cox Regression mit der Tumorgrößenangabe aus dem Arztbrief, dem Grad, dem Alter, der pN Einteilung sowie dem Östrogenrezeptor.....	28
Tabelle 13: Ergebnis der multivariaten Cox Regression mit der Tumorgrößenangabe aus der Tumordatenbank, dem Grad, dem Alter, der pN Einteilung sowie dem Östrogenrezeptor	29
Tabelle 14: Einteilung der Tumorgrößenvergleiche aus dem Arztbrief und der Datenbank in Unterschiede und Übereinstimmungen nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt	33
Tabelle 15: Konkordanzwerte mit Standardabweichungen der univariaten Cox Regressionen mit Vergleich der beiden stetigen Tumordurchmesser nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt.....	35
Tabelle 16: Ergebnis der univariaten Cox Regression der Tumorgröße aus der Tumordatenbank. Angegeben sind das Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95% KI) sowie der p-Wert nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt	36

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit über 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr (Breast Cancer Statistics And Resources) weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau und die zweithäufigste Krebsart insgesamt. Im Jahr 2020 wurden weltweit 2,3 Millionen Frauen mit Brustkrebs und 685.000 Todesfälle an Brustkrebs diagnostiziert. Ende 2020 lebten 7,8 Millionen Frauen, bei denen in den letzten 5 Jahren Brustkrebs diagnostiziert wurde (WHO 2021). In Deutschland wird ungefähr 70.000 Mal (2016 RKI) im Jahr die Diagnose eines Brustkrebses bei einer Frau gestellt. (112 pro 100.000 Frauen pro Jahr, 2016 RKI).

Das Risiko einer Frau, jemals in ihrem Leben an Brustkrebs zu erkranken, beträgt in Deutschland 12,8 % (1 von 8), das Risiko, daran zu versterben 3,5 % (1 von 29). Bei den 35- bis unter 55-jährigen ist Brustkrebs die häufigste Todesursache überhaupt (RKI 2016). Trotz der in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegenen Heilungsrate versterben in Deutschland noch ca. 19.000 Frauen jährlich an einem metastasierten Mammakarzinom und weltweit (RKI) über eine halbe Million Frauen (Ferlay J. et al. 2018). Männer können ebenfalls an Brustkrebs erkranken aufgrund der zwar rudimentären, aber vorhandenen Brustdrüse, allerdings viel seltener mit einem Lebenszeitrisko von nur 0,1 % (jeder 800.)

Das mittlere Erkrankungsalter für weiblichen Brustkrebs liegt bei etwa 64 Jahren, wobei jede vierte Betroffene jünger als 55 Jahre und jede Zehnte jünger als 45 Jahre alt ist. Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist bei Frauen und Männern das fortgeschrittene Alter. Ab dem ca. 70. Lebensjahr sinkt das Risiko wieder.

Die Brustkrebsinzidenz ist in Deutschland seit 1998 angestiegen und seit 2010 leicht rückläufig (RKI/ GEKID 2015). Eine Ursache hierfür liegt im seit 2005 in Deutschland schrittweise eingeführten Mammografie-Screening. Viele Karzinome werden in einem asymptomatischen Stadium entdeckt, sodass grundsätzlich nach Einführung eines Screenings die Inzidenz zunächst ansteigt, in den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dagegen wieder, denn die Tumoren, die zu diesem Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, wurden bereits frühzeitig entdeckt (Malek D. et al. 2015).

1.2 Diagnose

Ein Brustkrebs wird klinisch oder bildgebend entdeckt, ersteres durch die Patientin selbst oder im Rahmen einer ärztlichen (Vorsorge) Untersuchung. Hierbei sind die Standarduntersuchungen die Inspektion und Palpation beider Mammae und der axillären Lymphknotenregionen. Als bildgebende Untersuchungen werden die Mammografie und Mammasonografie eingesetzt. Die Methode der ersten Wahl bei Frauen <40 Jahre ist die Sonografie, bei Frauen >40 Jahren ist die Sonografie komplementär zur Röntgen-Mammografie.

In ausgewählten Fällen kann der Einsatz einer Kernspintomographie (MRT) erfolgen. Bei verdächtigen Befunden wird zumeist eine präoperative histologische Abklärung durch eine sonografische Stanzbiopsie oder eine mammografische Vakuumbiopsie vorgenommen. Ist ein invasives Mammakarzinom nachgewiesen, erfolgt bei einem erhöhtem Metastasierungsrisiko ein perioperatives onkologisches Staging. Zur Metastasensuche gehören ein CT-Thorax, die Oberbauchsonografie (ggf. Oberbauch-CT) und die Skelettszintigraphie (Gerber et al.2004).

1.3 Pathologie

Das histologische Bild von Mammakarzinomen hat eine große Variationsbreite und wird nach der aktuellen Nomenklatur der WHO in zwei Hauptgruppen eingeteilt: Invasive Karzinome ohne speziellen Typ (invasive carcinoma of no special type, NST), frühere Bezeichnung: invasiv-duktales Karzinom (etwa 75 % aller Mammakarzinome), und invasive Karzinome mit speziellem Typ (etwa 25 % aller Mammakarzinome) (WHO 2019, 5th edition). Dabei werden die speziellen Typen des Mammakarzinoms durch in der WHO-Klassifikation bestimmte Kriterien definiert. Die mit Abstand größte Gruppe, nämlich die NST-Karzinome, ergibt sich im Sinne einer Ausschlussdiagnose, d. h. dadurch, dass die Kriterien für spezielle Typen nicht erfüllt sind. In die letztere Gruppe gehörend zählt das lobuläre Mammakarzinom mit 12 % nach dem NST zum zweithäufigsten histologischen Karzinomtyp.

In der üblichen pathohistologischen Routineaufarbeitung eines malignen Brusttumors werden die folgende Parametern erhoben: histologischer Typ, Grading, TNM-Status

(Tumorausbreitung, Nodalstatus und Fernmetastasierung), Multifokalität/Multizentrität, Resektionsrand (R0/R1), peritumorale Gefäßinvasion, Östrogenrezeptor (ER)- und Progesteronrezeptor (PR)-Status, human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2- und Ki-67-Status. Die makroskopische Aufarbeitung bzw. die Bestimmung der Tumorgroße erfolgt nach festgelegten Standards. Das Operationspräparat wird dem Pathologen zusammen mit dezidierten klinischen Angaben übersandt. Im Labor erfolgt zunächst eine makroskopische Begutachtung, bei der die Art sowie Größe, Konsistenz und Gewicht des Operationspräparates beschrieben werden. Das Operationspräparat ist an seinen Rändern markiert, sodass es räumlich orientiert aufgearbeitet werden kann. Es wird in einer festgelegten und dokumentierten Vorgehensweise komplett lamelliert. Anzahl und Dicke der jeweiligen Scheiben werden dokumentiert. Der zu diesem Zeitpunkt makroskopisch erkennbare Tumor wird in drei Dimensionen in Bezug auf seine Größe beschrieben. Darüber hinaus wird der Abstand zu den Resektionslinien in sechs Richtungen dokumentiert. Die endgültige, in das pT-Stadium eingehende Tumorgroße ergibt sich aus dem makroskopisch primär bestimmten Maß, welches am histologischen Präparat (hier typischerweise am Großflächenschnitt) noch einmal überprüft wird. Bei brusterhaltenden Eingriffen ist ein tumorfreier Resektionsrand ("no ink on tumor", R0) das Behandlungsziel. Das Präparat wird entsprechend der Fadenmarkierung mit formalinresistenter Tusche markiert, um den Resektionsrand sicher beurteilen zu können

Basierend auf den Arbeiten von Perou (Perou et al. 2000) wurde eine sogenannte molekulare Klassifikation des Mammakarzinoms etabliert. Diese kann näherungsweise immunhistochemisch, also durch Einsatz von Antikörpern gegen das Östrogen- und Progesteron Rezeptor Protein, das HER2 neu Antigen, Ki-67 sowie unter Umständen zusätzlich noch durch Antikörper gegen basale Keratine, im Sinne von Surrogatmarkern ersetzt werden.

Das Mammakarzinom wird hierdurch aktuell in 4 verschiedene molekulare Subtypen unterteilt.

- 1) Luminal A – Typ: hoch ER-positiv (bzw. ER/PR+) low grade (G1,2), Ki-67 niedrig
- 2) Luminal B – Typ: schwach ER-positiv (bzw. ER+/PR-), high grade (G3,2), Ki-67 hoch
- 3) HER2-Typ: HER2 positiv, überwiegend ER/PR-negativ
- 4) Tripelnegativ: ER-negativ, PR-negativ, HER2 negativ

Ki-67 ist ein nukleäres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird. Die Anwendung von Ki-67 als tumorbiologischer Parameter ist weit verbreitet trotz einer hohen Ergebnisvariabilität zwischen Untersuchern und einer fehlenden internationalen Standardisierung zur Unterscheidung von hoher vs. niedriger Proliferation (Varga et al. 2012). Die Ki-67 Expression ist eine kontinuierliche Variable. Es gibt bisher keine international validierten Grenzwerte. Ein pragmatisches Vorgehen ist, Ki-67 als Parameter zur Therapieentscheidung nur bei sehr niedrigen Werten (<10 %) oder sehr hohen Werten (>30 %) zu verwenden.

Die Mammakarzinom-Subtypen bilden eine der wichtigsten Grundlagen sowohl für die Einschätzung der individuellen Prognose der Patientin als auch für die Auswahl der optimalen Systemtherapie, z. B. einer zielgerichteten Therapie wie der endokrinen oder Anti-HER2 Therapie.

1.4 Therapie

Die Standardtherapie des Mammakarzinoms besteht in der Operation (ca. 80 % brusterhaltend und ca. 20 % ablativ), der adjuvanten Systemtherapie (endokrine Therapie, Chemotherapie, ggf. Antikörpertherapie) und der postoperativen Strahlentherapie.

Der Lymphknotenstatus wird präoperativ durch eine klinische und bildgebende Untersuchung beurteilt. Bei unauffälligen Untersuchungsergebnissen (cN0) ist die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNB) das Standardverfahren. Bei suspekten Lymphknoten kann eine Stanzbiopsie zur Sicherung einer nodalen Tumorerkrankung erfolgen. Bei klinisch oder sonografisch suspekten oder stanzbiopsisch gesichert befallenen Lymphknoten und bei Nachweis von mehr als 2 befallenen Sentinel-Lymphknoten gilt derzeit noch die axilläre Lymphonodektomie der Level I und II als operativer Standard. Bei geplanter neoadjuvanter Chemotherapie sollten klinisch auffällige, biopsisch gesicherte Lymphknoten (Target-Lymphknoten) mit einem Clip markiert werden. Zu der Frage eines Verzichtes auf die Axillaintervention laufen international eine Reihe von Studien, in Deutschland die INSEMA-Studie (Reimer et al. 2017).

Nach brusterhaltender Operation ist eine Bestrahlung zur Reduktion des Rezidivrisikos indiziert. Hierbei erfolgt eine homogene Bestrahlung der ganzen Mamma, je nach Ri-

sikofaktoren mit oder ohne „Boost“-Verstärkung auf das Tumorbett und in Abhängigkeit von einem axillären Lymphknotenbefall mit oder ohne radiotherapeutischer Erfassung des Lymphabflussgebietes.

Während Operation und Nachbestrahlung der lokalen Tumorsanierung dienen, ist für eine Verhinderung der Fernmetastasierung eine systemische adjuvante Therapie notwendig. Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven invasiven Tumoren erhalten immer eine adjuvante endokrine Therapie. Zur antiöstrogenen Therapie stehen zwei Substanzgruppen zur Verfügung: der Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen (als Antiöstrogen) oder ein Aromataseinhibitor (AI), von welchem drei Wirksubstanzen zugelassen sind (Anastrozol, Letrozol, Exemestan). Bei der Wahl der endokrinen Therapie muss der Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden. Bei noch vorhandener ovarieller Aktivität kann keine Aromatasehemmer Therapie erfolgen, es sei denn, es erfolgt eine hypophysäre Suppression durch einen GnRH-Agonisten (bei prämenopausalen Hochrisikopatientinnen). Die adjuvante endokrine Standard Therapie ist die sequentielle Kombination von Tamoxifen und AI über eine Dauer von mindestens 5 Jahren, bei einer Risikokonstellation auch verlängert.

Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Die Entscheidung zur neoadjuvanten bzw. adjuvanten Systemtherapie wird heute überwiegend aufgrund der Tumorbilologie getroffen und weniger aufgrund der traditionellen Parameter Tumorgröße und Nodalstatus, die früher ausschlaggebend waren. Eine Indikation für eine Chemotherapie wird üblicherweise gestellt bei HER2 positiven Tumoren, tripelnegativen Tumoren, Luminal-Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko sowie nodalpositiven Tumoren. Das derzeitige Standardschema ist die Kombination von Epirubicin und Cyclophosphamid (E/C) über 4 Zyklen in zwei- bzw. dreiwöchigem Abstand, gefolgt von Paclitaxel über 12 Zyklen in wöchentlichem Abstand.

1.5. Prognose

Prognostische Faktoren geben Auskünfte über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf; prädiktive Faktoren weisen auf geeignete therapeutische Maßnahmen hin.

Die Prognose von Patientinnen mit einer primären Mammakarzinom-Erkrankung ist durch das voraussichtliche rezidivfreie Intervall bzw. durch das voraussichtliche Gesamtüberleben definiert, basierend auf bisher vorliegende Studienergebnisse. Prognostische Faktoren, die das rezidivfreie Intervall bzw. das Gesamtüberleben beeinflussen, sind Tumorgröße/Tumorstadium, der axilläre Lymphknotenstatus, Differenzierungsgrad, Hormon- und Her2-Rezeptorstatus, histologischer Tumortyp, Proliferationsrate und das Alter der Patientin.

Durch die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie ist die brustkrebsspezifische Mortalität in den letzten Jahren deutlich gesunken. Hormonrezeptorpositive Patientinnen zeigen die höchste 5-Jahres-Überlebensrate auf, hormonrezeptornegative Tumoren die geringste.

Grundsätzlich stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit einer prä- oder postoperativen Chemotherapie, um die Prognose der Erkrankung zu verbessern, d. h. mit dem Ziel der dauerhaften Heilung. Während eine Chemotherapie bei den tumorbiologischen Subtypen HER2 positiv und tripelnegativ praktisch immer indiziert ist, ist die Entscheidungsfindung bei hormonrezeptorpositiven Luminal-Tumoren deutlich schwieriger. Hier gilt es zwischen Über- und Untertherapie abzuwägen. Einen neuen Ansatz stellen Genexpressionsanalysen des Tumorgewebes dar. Einer von verschiedenen etablierten Testverfahren ist der Test Oncotype DX, bei dem in Studien die Wirkung einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven (aber HER2 negativen) Mammakarzinomen mit Befall von maximal 3 Lymphknoten untersucht wurde. Hierbei profitierte die High-Risk-Gruppe (RS(Risikoscore) >26) von einer Chemotherapie. Es wurde gezeigt (TAILORx positiv Studie), dass bei Frauen, bei denen die Lymphknoten nicht befallen waren, und welche ein RS Ergebnis unter 25 haben, die alleinige adjuvante Hormontherapie der kombinierten Chemo- und Hormontherapie nicht unterlegen ist und damit eine adjuvante Chemotherapie verzichtbar scheint. Das SEER-Register stützt die Ergebnisse der explorativen Analyse von TAILORx, wonach Patientinnen <50 Jahren mit einem RS von ≥ 16 möglicherweise von einer Chemotherapie profitieren (Sparano et al. 2018). Ein möglicher Nachteil von Oncotype DX bzw. der ausschließlichen Beachtung tumorbiologischer Faktoren könnte die Vernachlässigung tumorbiometrischer Faktoren wie die der Tumorgröße sein.

1.6 Tumorgröße

Jeder Brustkrebs wird wie alle solide Tumore nach dem TNM-System klassifiziert. Tabelle (Tab.) 1 zeigt die Klasseneinteilung des Mammakarzinoms entsprechend der Union internationale contra le cancer (UICC) (Paris, 1959) bzw. AJCC.

Tab. 1. TNM Stadienbestimmung

Stadium	Primärtumor		Fernmetastasen
0	Tis	N0 (keine)	M0
I	T1mic	N0	M0
	T1a (1 – 5 mm)	N0	M0
	T1b (6 – 10 mm)	N0	M0
	T1c (11 – 20 mm)	N0	M0
IIA	T0, T1mic, T1	N1 (1-3 LK in der Axilla und/oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region)	M0
	T2 (21- 50 mm)	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3 (≥51 mm)	N0	M0
IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2 (4-9 LK in der Axilla)	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4 (Infiltration der Brustwand und/oder der Haut, und/oder ipsilaterale Satellitenmetastasen und/oder inflammatorisches Mammakarzinom)	N0 – 2	M0

Stadium	Primärtumor		Fernmetastasen
IIIC	alle T	N3 (≥10 LK n der Axilla und/oder Befall infra- oder supraclavikulärer LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1 (Metastasen außerhalb der Brust und der benachbarten)

Seit langem ist bekannt, dass die Tumorgroße einen Prognoseparameter darstellt. T bezeichnet die Ausdehnung des Primärtumors und ist beim Mammakarzinom wie folgt unterteilt: T1 1-20 mm, T2 21-50 mm, T3 >51 mm und T4 jede Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut.

Ein Nachteil der T-Klassifikation ist, dass die kontinuierliche Größenzunahme des Tumors und damit die Zellzahl nicht ausreichend Berücksichtigung finden. Aufgrund der Zusammenfassung in Größengruppen besteht die Problematik der Unterteilungen stetiger Merkmale immer bei den Extremen der benachbarten Gruppen. So wird das Maximum der unteren Gruppe in statistischen Modellen, die sich an dieser T-Klasseneinteilung orientieren, einen anderen Einflussparameter bekommen, als das Minimum der oberen Gruppe. Beim Tumordurchmesser bekommt so ein Durchmesser von 18 mm ein geringeres Gewicht als ein Tumordurchmesser von 21 mm. Dieser Tumordurchmesser von 21 mm besitzt in einem statistischen Modell allerdings denselben Einfluss wie ein Durchmesser von 45 mm. In Untersuchungen mit wenigen Fällen kann hingegen eine Unterteilung sinnvoll sein, unterliegt dennoch diesen Einschränkungen.

1.7 Fragestellung

Diese Arbeit hatte zum Ziel, die Bedeutung des Tumordurchmessers eines Mammakarzinoms auf die Prognose der Erkrankung zu untersuchen und zu prüfen, ob die Erfassung der tatsächlichen Tumorgroße (kontinuierlicher Tumordurchmesser) eine höhere Aussagekraft hat als die Angabe in zusammengefassten Größengruppen (T1-4).

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Diese Arbeit sollte die kontinuierliche und diskontinuierliche Beschreibung der Größe eines Mammakarzinoms in Bezug auf ihren prognostischen Aussagewert, d. h. in Hinblick auf das Überleben der Patientin, untersuchen. Dafür wurden die Daten von Patientinnen untersucht, welche in dem Zeitraum von 1996 bis 2016 an der Frauenklinik des Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg (DKH, Chefarzt: Prof. Dr. Christoph Lindner) an einem Mammakarzinom behandelt wurden und deren Tumorpräparate in der Pathologie Hamburg-West (PHW, Leitung: Prof. Dr. Axel Niendorf) histologisch aufgearbeitet wurden. Es handelt sich hierbei um ein kontinuierlich erfasstes Patientinnenkollektiv im Sinne einer Kohorte.

Zunächst wurden 3.531 Fälle durch eine Volltextrecherche im Praxisinformationssystem der PHW (NEXUS) identifiziert, die im DKH operiert worden waren. Aus dieser Recherche ergab sich ein Kollektiv, welches anhand der Parameter, so wie sie dem schriftlichen histologischen Befundbericht zu entnehmen waren, definiert wurde. Ein solcher Bericht enthält den Leitlinien entsprechend eine Größenangabe des Tumors in drei Dimensionen gemäß der makroskopischen Aufbereitung des Präparates. Zusätzlich wird der Tumor nach der Größenangabe entsprechend der UICC-basierten Stadieneinteilung klassifiziert. Mit dem Ziel, diese Daten zu überprüfen, wurde jeder einzelne Fall im Krankenhaus-Informationssystem (KIS) des DKH analysiert, um die hier enthaltene Information mit der des histopathologischen Befundberichtes zu vergleichen.

Von den ursprünglichen mehr als 3.500 Fällen wurden ausschließlich weibliche Patientinnen mit einer Brustkrebserkrankung in Betracht gezogen. Während der Erfassung wurden weiterhin Patientinnen mit multifokalen Tumoren und reinen in-situ-Karzinomen ausgeschlossen. Auch Zweitkarzinome und Rezidive, sowie ein bekannter Zustand nach neoadjuvanter Behandlung führten zum Ausschluss, wodurch schlussendlich Daten zu den kontinuierlichen Tumorgrößen von insgesamt 2.112 Patientinnen erhoben wurden.

In der Pathologie existiert eine Tumordatenbank (TDB), die auf den Angaben der Einsender, dem Pathologiebefund und dem Ergebnis einer Fragebogenaktion beruht. Dafür werden Patienten im Fünfjahresrhythmus angeschrieben, um sie grundsätzlich

um ihr Einverständnis zu bitten, dass ihre klinisch-pathologischen Daten im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen analysiert werden. Die Patientinnen werden weiterhin gefragt, ob es in der Zwischenzeit zu einem Lokalrezidiv bzw. zu einer Metastasierung gekommen ist. Zusätzlich werden diese Daten mit dem Krebsregister der Freien und Hansestadt Hamburg abgeglichen, um gegebenenfalls Todesfälle und den entsprechenden Todeszeitpunkt in Erfahrung zu bringen. Diesem Vorgehen liegt ein umfangreicher Antrag sowie ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zugrunde.

Mit dem Ziel, die in diesem Kollektiv gemessenen Tumorgrößen mit den Daten aus einem weiteren Kollektiv zu vergleichen, wurden die SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program des National Cancer Institutes) Daten herangezogen.

2.2 Statistische Analysen

Für die Beschreibung der stetigen Variablen wurden entweder Median und Interquartilsbereich oder mittels Mittelwert und Standardabweichung die diskreten Merkmale durch absolute und relative Häufigkeiten gewählt. Gruppenvergleiche wurden je nach Verteilung der Variablen entweder durch Mann Whitney U oder durch t-Test, bzw. Chi²-Tests durchgeführt. Für den Vergleich der beiden Tumorgrößenquellen wurden Punktwolken mit einer Pearson Korrelation verglichen. Zusätzlich wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt, um einen zusätzlichen Vergleich zwischen den beiden Quellen zu ermitteln. Um den Vergleich zwischen dem Hamburger und dem SEER Kollektiv zu verdeutlichen, wurden zum einen Boxplots und zum anderen Liniendiagramme erstellt.

Um das Überleben über die Zeit zu analysieren, wurden Kaplan Meier Kurven mit Log Rank Tests oder Cox Regressionen erstellt. Die Log Rank Tests dienen zur univariaten Betrachtung. Die Cox Regressionen wurden für die multivariaten Betrachtungen verwendet und um die Parameter Alter, Nodalstatus, Grad und Östrogenrezeptor-Status zu ergänzen. In diesen Modellen wurden mittels proportionalen χ^2 Werten die Reihenfolge der Variablen und damit ihre Wichtigkeit auf das Überleben der Patientin über die Zeit aufgezeigt. Dabei wird der durch das Regressionsmodell erreichte χ^2 Wert, eine statistische Maßzahl für die Genauigkeit des Modells, auf die Faktoren des Modells aufgeteilt.

Um zu klären, ob es mögliche nicht-lineare Einflüsse der Tumorgröße auf das Überleben über die Zeit gibt, wurden Klassifikationsbäume mit Überlebensfunktion und

Cox Regressionen mit fraktionellen Polynomen berechnet. In der Analyse der fraktionellen Polynome wurde versucht, den Algorithmus der verschiedenen Glättungsparametern auf die Funktion anzuwenden und anhand des besten Modells entschieden, welche Variante des Einflusses die maximale Erklärbarkeit des Modells liefert. Dabei kommen neben der linearen Anpassung auch quadratische und kubische, sowie logarithmische und exponentielle Funktionen zum Einsatz. Als Signifikanzniveau wurde ein Alpha von 5 % gewählt.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht über das Patientinnenkollektiv

Nach Analyse des Betrachtungszeitraumes und unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden die Daten von 2.112 Patientinnen aus dem KIS des DKH ausgewertet. Die Patientinnen waren im Mittel 59,7 ($\pm 11,4$) Jahre alt, sie hatten zu über 50 % einen G2 Tumor. In den meisten Fällen 1257 (65,5 %) war das Mammakarzinom nodalnegativ (pN0). Überwiegend waren die Tumoren hormonrezeptor-positiv (ER+: 1672 Patientinnen 85,7 % und PR+: 1509 Patientinnen 77,7 %) (Tab. 2).

Tab. 2. Übersicht über das Patientenkollektiv hinsichtlich der Variablen Alter, Tumorgrad (G), Nodalstatus (N) und in Bezug auf die Expression des Östrogenrezeptor-Proteins (ER) bzw. Progesteronrezeptor-Proteins (PR)

n		2112
Alter (MW (Std. Abw.))		59,67 (11,40)
G (%)	1	392 (22,0)
	2	1066 (54,5)
	3	499 (25,5)
N (%)	pN0	1257 (65,5)
	pN1a	376 (19,6)
	pN1mi	68 (3,5)

	pN2a	139 (7,2)
	pN3a	70 (3,6)
	pNX	9 (0,5)
ER (%)	-	279 (14,3)
	+	1672 (85,7)
PR (%)	-	434 (22,3)
	+	1509 (77,7)

*pNX betrifft solche Fälle, bei denen kein Lymphknotengewebe zur Darstellung kam bzw. eine Situation, in der ein Lymphknoten-Konglomerat untersucht wurde. Dies bedeutet, dass die eigentliche Anzahl der untersuchten und auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten sich nicht feststellen lässt.

3.2 Tumordurchmesser Arztbrief (AB)

Der Mittelwert der maximalen Tumorgöße der Patientinnen betrug 1,97 cm (Standardabweichung 1,47). Der Median lag bei 1,6 cm mit einem Minimum von 0,1 cm und einem Maximalwert von 17 cm (vgl. Tab. 3).

Tab. 3. Maßzahlen der Tumorgöße aus dem AB.

Anzahl	2112
Mittelwert	1,97
Standardabweichung	1,47
Median	1,6
Minimum	0,1
Maximum	17

Diese Tabelle zeigt den Mittelwert und Median der Tumorgößen in Zentimeter für 2112 Patientinnen

3.3 Vergleich zwischen dem Tumordurchmesser aus dem Arztbrief und den SEER-Daten

Die Relevanz dieser Maße wurde in einem weiteren Schritt mit verfügbaren Daten aus dem SEER-Kollektiv (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program des National Cancer Institutes) verglichen. Dabei zeigten die Hamburger Fälle einen etwas größeren Median (1,6 cm vs. 1,5 cm), während die SEER-Daten einen größeren mittleren Wert (2,15 cm vs. 1,97 cm) aufwiesen (vgl. Tab. 4); dies erklärt sich v.a. über die zahlreichen Ausreißer innerhalb des SEER-Datensatzes.

Tab. 4. Gegenüberstellung der Tumorgroße aus den Kollektiven Hamburg und SEER
Mittlerer Median [IQR] und Mittelwert (\pm SD)

	Hamburg	SEER	p	Test
n	2112	769261		
Tumorgroße (Median [IQR])	1,60 [1,10, 2,50]	1,50 [0,90, 2,50]	0,037	MWU
Tumorgroße (MW (Std. Abw.))	1,97 (1,47)	2,14 (1,99)	<0,001	t-Test

Im Vergleich der Tumorgroße (Median und Mittelwert) zwischen den Hamburger und den SEER Daten ergab sich kein signifikanter Unterschied für den medianen Wert und ein signifikanter Unterschied für den Vergleich des Mittelwertes (Tab. 4).

Die Verteilung der maximalen Tumordurchmesser mit zahlreichen Abweichungen, insbesondere im Bereich höherer Werte, ist in den Abbildungen (Abb.) 1 und 2 als Boxplot-Diagramm dargestellt. Hier wurde einmal der gesamte Bereich des Tumordurchmessers dargestellt (Abb. 1). Um den Kernbereich des Tumordurchmessers (0 cm – 10cm) besser ersichtlicher zu machen, wurde diese Darstellung auf den Bereich unter 10 cm eingegrenzt (Abb. 2).

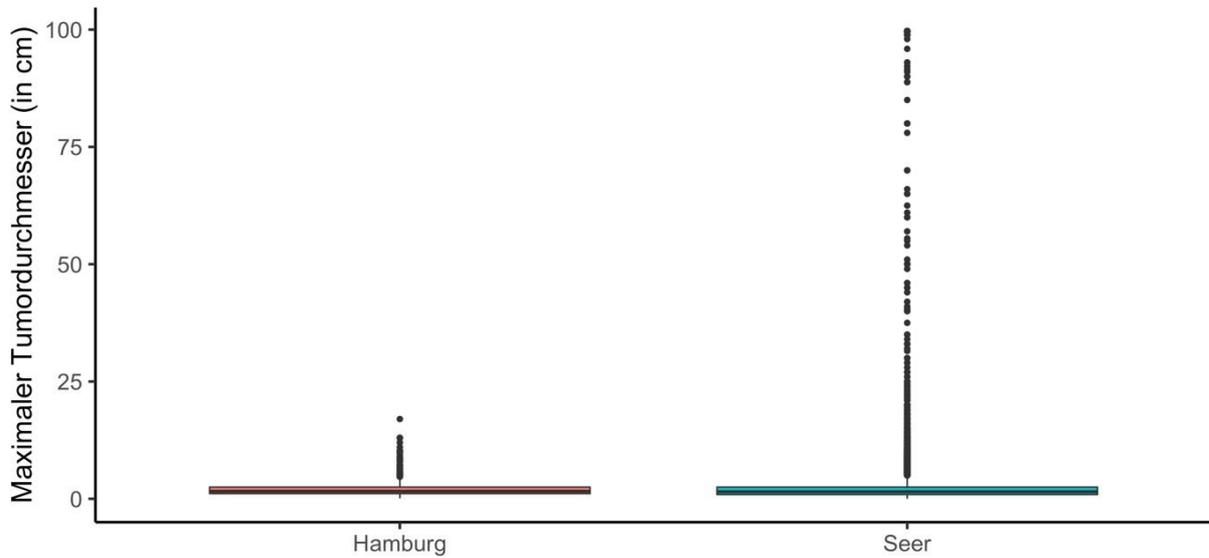


Abb. 1. Boxplot als Vergleich der Tumorgrößen aus den Kollektiven Hamburg und SEER

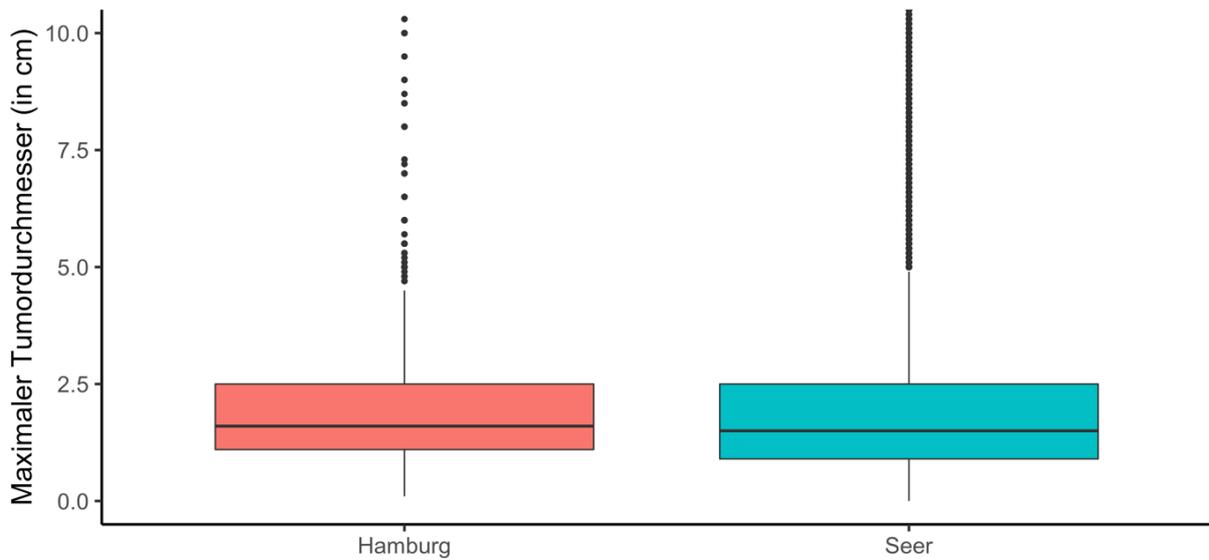


Abb. 2. Boxplot als Vergleich der Tumorgrößen aus den Kollektiven Hamburg und SEER in vergrößerter Darstellung

Bei der Betrachtung der Verteilung von Häufigkeiten über das Spektrum der hier gemessenen Tumordurchmesser fiel eine diskontinuierliche Verteilung auf. Um dieser

Verteilung weiter nachzugehen, wurden erneut die SEER Daten herangezogen, welche ein vergleichbares diskontinuierliches Verteilungsmuster zeigen (vgl. Abb.3 und Abb. 4).

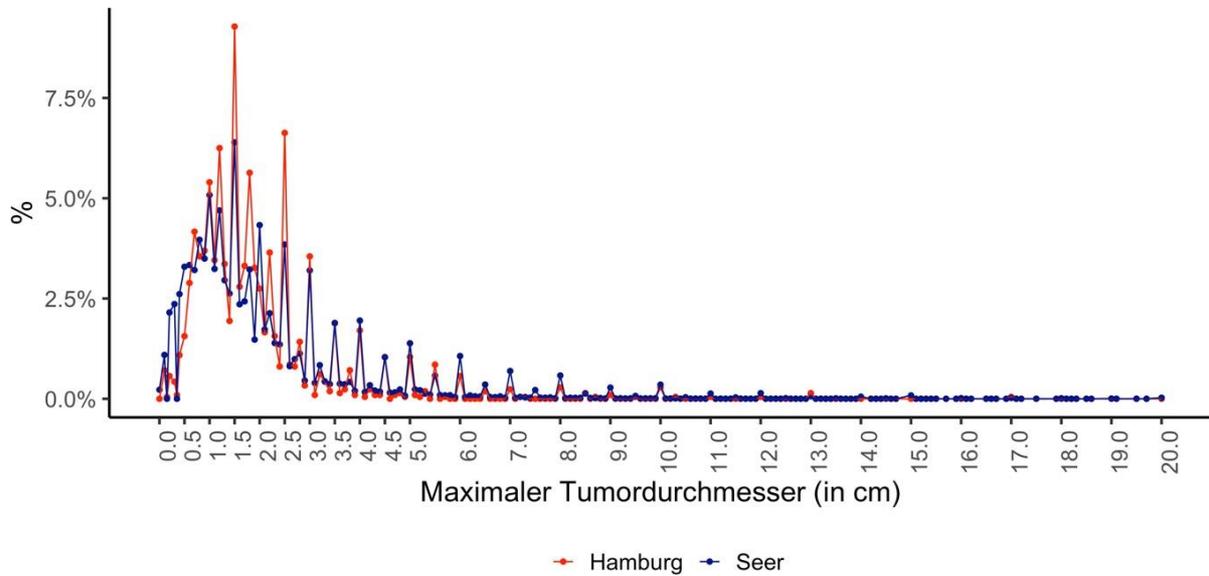


Abb. 3. Häufigkeiten der einzelnen Tumordurchmesserangaben in den beiden Kollektiven Hamburg und SEER

Abb. 3 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten der gemessenen Tumordurchmesser im Bereich zwischen null und 20 cm in dem Hamburger und dem SEER Kollektiv. Sowohl in dem Hamburger als auch in dem SEER-Kollektiv zeigt sich das gleiche Muster einer nicht kontinuierlichen Verteilung von Tumordurchmessern.

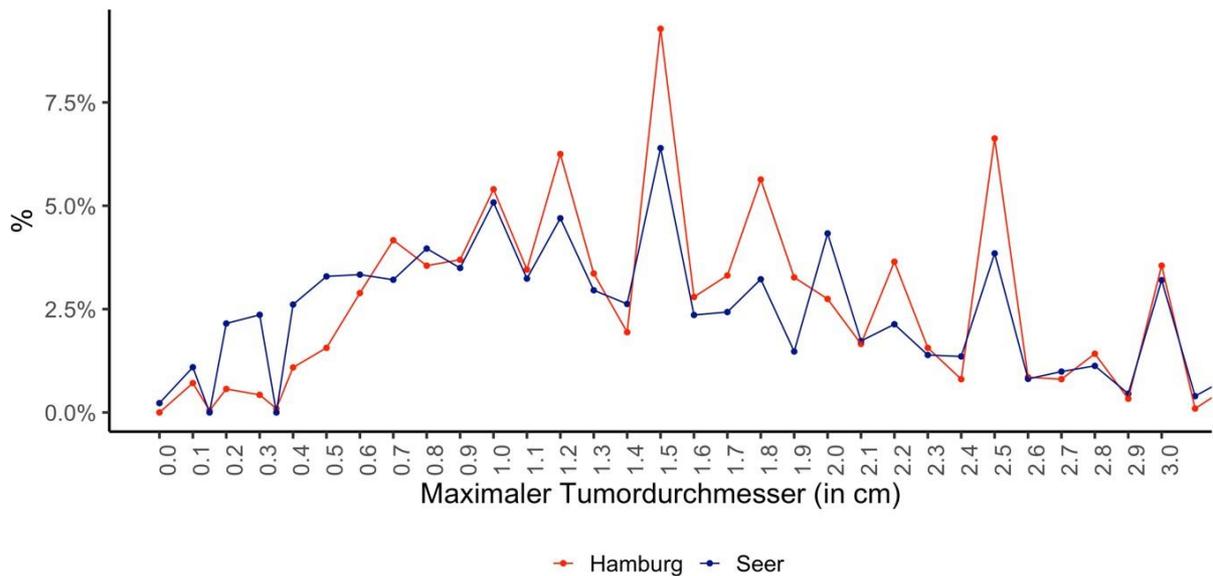


Abb. 4. Häufigkeiten der einzelnen Tumorgößenangaben in den beiden Kollektiven Hamburg und SEER vergrößert auf den Bereich zwischen 0 cm und 3 cm

3.4. Vergleich Tumordurchmesser AB und Tumordatenbank (TDB)

3.4.1. Stetiger Vergleich

Um zu überprüfen, inwieweit eine Übereinstimmung zwischen den Durchmessern in Stadien, wie sie im Pathologiebericht erfasst werden, und jenen aus dem KIS bzw. den Arztbriefen, Protokollen der Tumorkonferenzen besteht, wurde diese Werte gegenübergestellt. Das Ergebnis ist in Abb.5 dargestellt.

Sowohl das Bland-Altman-Diagramm (Abb. 5), als auch die Punktwolke (Abb. 6) zeigen eine generelle gute Übereinstimmung der beiden Tumorgößenangaben aus den unterschiedlichen Quellen. Der 95 % Konfidenzbereich der Schwankungsbreite liegt im Bland-Altman-Diagramm zwischen + und - 1,8 cm. Diese Schwankung liegt vor allem an den Streuungen im unteren Bereich der Tumorgößen. Tab. 5 zeigt den Übereinstimmungsquotienten der beiden Quellenangaben und verdeutlicht, dass überwiegend eine Übereinstimmung der Angaben in beiden Quellen in 92,5 % der Fälle vorliegt, in 6,1 % der Fälle die Tumorgößen im Arztbrief jedoch als größer und in 1,4 % der Fälle als kleiner angegeben werden. Bei den Unterschieden überschätzt der Arztbrief eher.

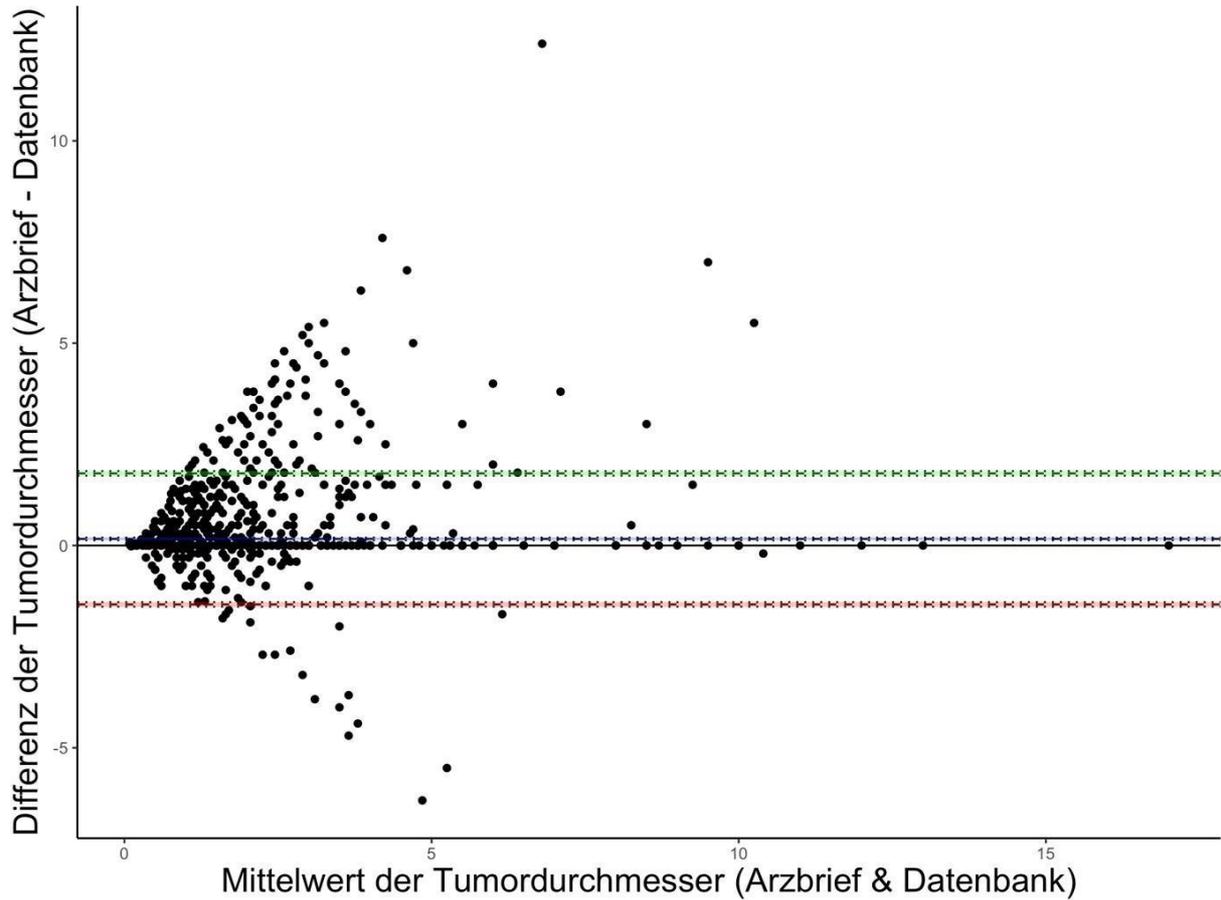


Abb. 5. Bland-Altman-Diagramm der Tumordurchmesser aus dem AB und der TDB

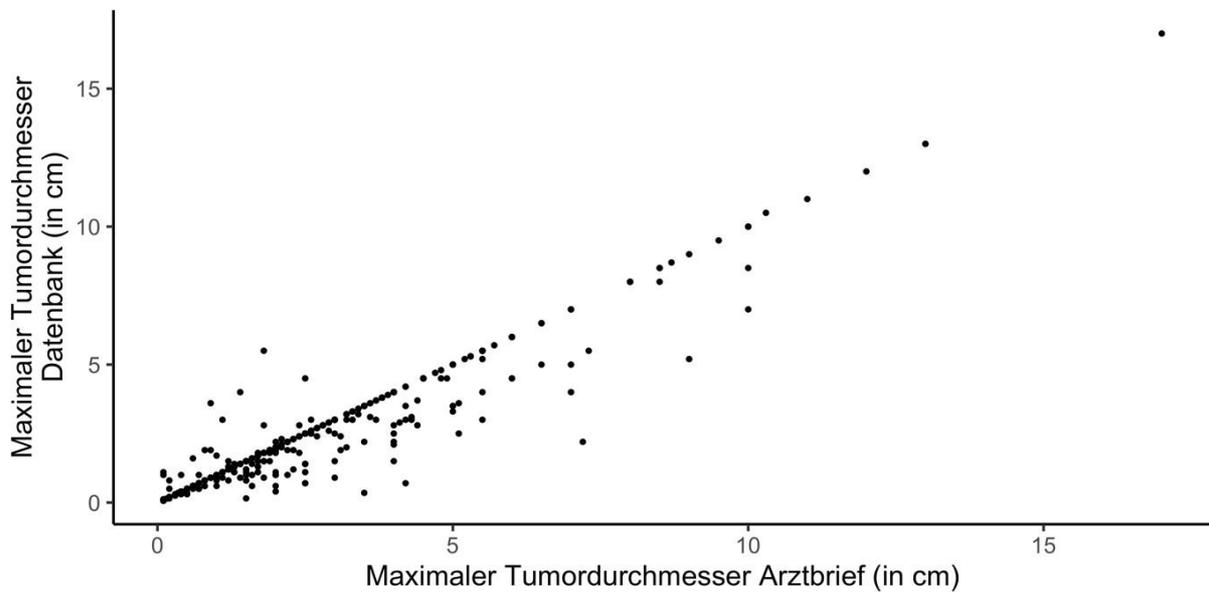


Abb. 6. Punktwolke zwischen den Tumorgrößendurchmessern aus dem AB und der TDB

Die Korrelation der beiden Tumorgößen liegt bei 0,972 ($p < 0,001$).

Tab. 5. Einteilung der Tumorgößenvergleiche aus dem AB und der TDB in Unterschiede und Übereinstimmungen.

	N(%)
AB<TDB	27 (1,4%)
gleich	1805 (92,5%)
AB>TDB	118 (6,1%)

3.4.2 Vergleich stetiger Tumordurchmesser versus Einteilung in pT-Stadien

Weiterhin wurde die Plausibilität bzw. Übereinstimmung zwischen Tumorgöße und der daraus resultierenden Stadieneinteilung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die dem AB entnommenen Tumorgößen zum Teil mit den Klassen, die daraus resultieren müssten, nicht kompatibel sind (vgl. Abb.7 und Tab. 6). Die größte Fehlerquote lieferten dabei die Tumorklassen pT1a und pT3, hier wurden in 9,2 % und 6,2 % der Fälle abweichende Tumorgößen festgestellt (Tab. 7).

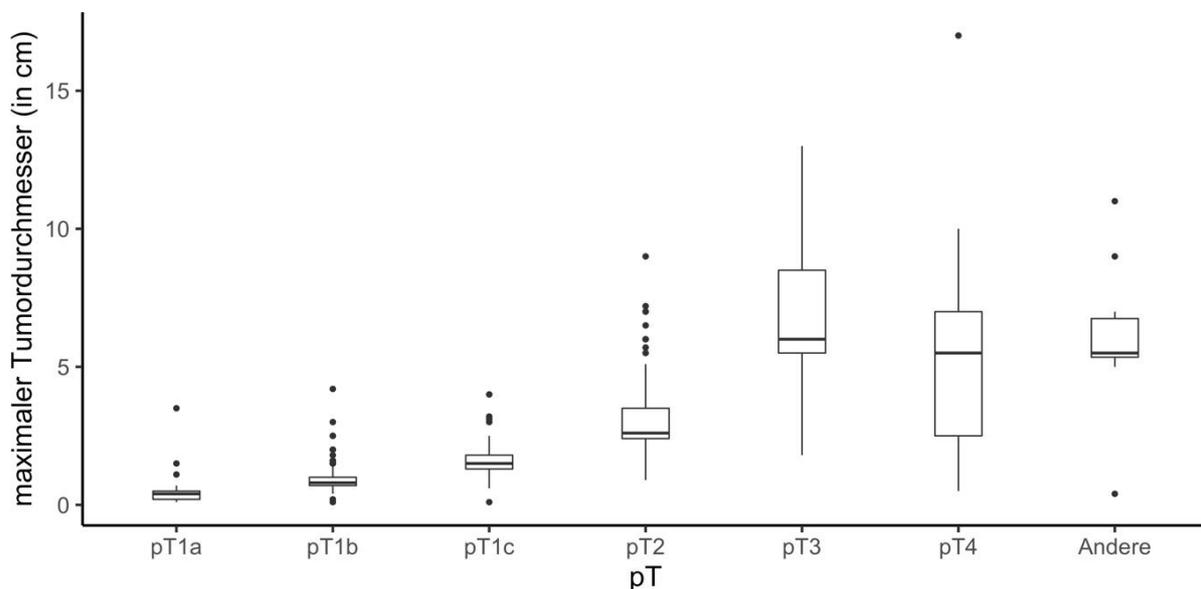


Abb. 7. Graphische Gegenüberstellung der Tumoreinteilungen nach pT und dem maximalen Tumordurchmesser aus dem AB.

Hier wird die Tumorgröße, so wie sie aus dem KIS (AB) entnommen worden ist, in Bezug auf die jeweiligen Tumorstadien entsprechend der TNM-Klassifikation gezeigt.

Tab. 6. Tabellarische Gegenüberstellung der Tumoreinteilung nach pT und dem Maximalen Tumordurchmesser aus dem AB.

	pT1a	pT1b	pT1c	pT2	pT3	pT4	Andere Stadien
n	87	404	819	567	48	13	10
Maximaler Tumordurchmesser (Median [range])	0,40 [0,10, 3,50]	0,80 [0,10, 4,20]	1,50 [0,10, 4,00]	2,60 [0,90, 9,00]	6,00 [1,80, 13,00]	5,50 [0,50, 17,00]	5,50 [0,40, 11,00]

Tab. 7. Übersicht über die Anzahl der nicht im Definitionsbereich liegenden Tumorgößenangaben aus dem AB

	pT1a (N=87)	pT1b (N=404)	pT1c (N=819)	pT2 (N=576)	pT3 (N=48)
Ausreisser					
Im Bereich	79 (90,8%)	384 (95,0%)	803 (98,0%)	572 (99,3%)	45 (93,8%)
Außerhalb des Bereichs	8 (9,2%)	20 (5,0%)	16 (2,0%)	4 (0,7%)	3 (6,2%)

3.5 Überleben über die Zeit

Um den klinischen Wert einer kontinuierlichen Tumorgößenbestimmung in Kontrast zu einer diskreten Klassifizierung zu überprüfen und auch einen Vergleich zwischen

den beiden Varianten der Größenbestimmung (PHW vs. DKH bzw. histologischer Befund vs. Arztbrief, Tumorkonferenzprotokoll) vorzunehmen, wurden verschiedene Cox-Regressions-Modelle erstellt. Um festzustellen, welches Modell die bessere Vorhersage erstellt, wurden Konkordanzwerte ermittelt. Es zeigte sich, dass die besten Ergebnisse durch die Daten aus den Pathologie-Befunden, gefolgt von den aus dem KIS erfassten Daten erreicht wurden. Das schlechteste Ergebnis ergab sich aus der UICC-Klassifizierung. Die genauen Konkordanzwerte sind Tab.8 zu entnehmen. Die Ergebnisse der Cox Regressionen lassen sich aus den Tab. 6-8 entnehmen.

3.5.1 Allgemeines Überleben

Das allgemeine Überleben des in dieser Arbeit untersuchten Patientinnenkollektivs ist in Abb. 8 dargestellt

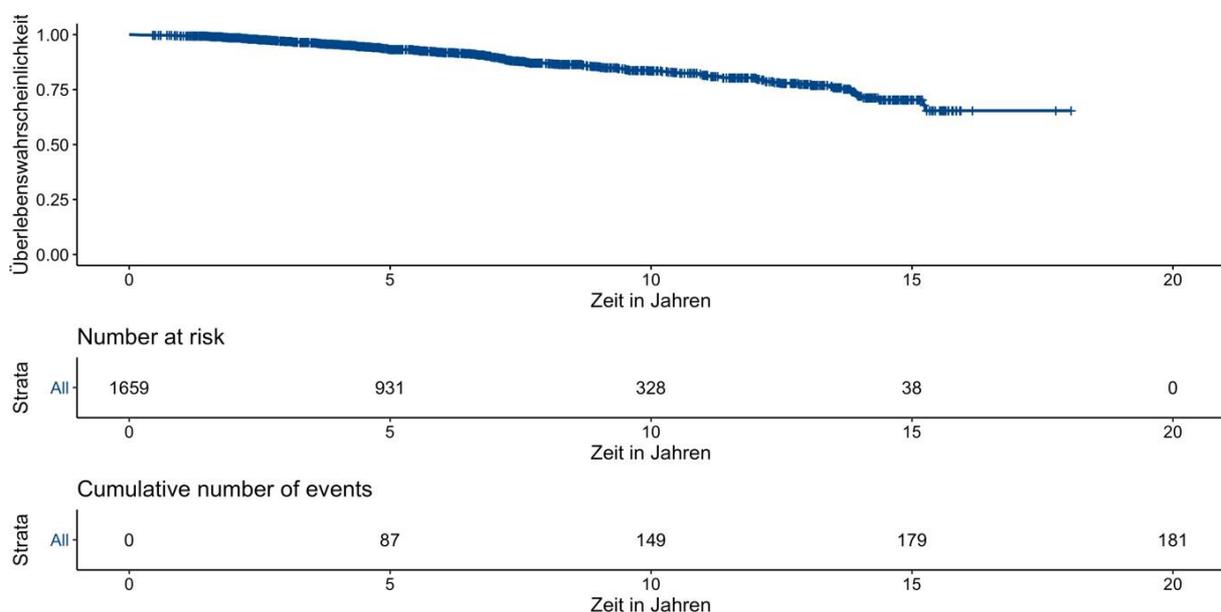


Abb. 8. Darstellung des Überlebens über die Zeit mittels Kaplan Meier Kurve mit Angaben der unter Risiko stehenden Patientinnen (Numbers at risk) sowie der kumulativen Ereigniszahl (Cumulative number of Events)

Die Abb. 8 zeigt die Überlebenskurve von 1659 Patientinnen, für die Follow-up Information vorlag. Insgesamt 453 weitere Patientinnen mussten wegen fehlenden Verlaufsangaben ausgeschlossen werden.

3.5.2 Univariate Modelle

Tab. 8. Konkordanzwerte mit standardabweichender univariaten Cox Regressionen mit Vergleich der beiden stetigen Tumordurchmesser. (Ein Vergleich zwischen den Konkordanzwerten einer stetigen und einer diskreten Variable ist statistisch nicht möglich)

	Konkordanz	Std. Abw	P-Wert
Arztbrief	0,652	0,032	0,098
Datenbank	0,662	0,032	
Faktor (pT)	0,647	0,030	

Tab. 8 zeigt die Konkordanzwerte der 3 verschiedenen Cox Regressionen mit dem Vergleich der beiden Modelle mit stetigen Einflussfaktoren. Ein Vergleich zwischen diskret und stetig ist statistisch nicht möglich. Es zeigt sich, dass die jeweils kontinuierlichen Werte aus der TDB die höchsten Konkordanzwerte aufzeigen. Die beiden stetigen Modelle (AB und TDB) unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Diese Arbeit zeigt, dass der Konkordanzwert für die beiden stetige Modelle jeweils besser ist als der für das diskrete Modell.

Tab. 9. Ergebnis der univariaten Cox Regression der maximalen Tumorgröße aus dem AB. Angegeben sind das Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95 % KI) sowie der p-Wert

	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Tumorgröße aus Arztbrief	1,36 [1,25-1,49]	<0,001

Tab. 10. Ergebnis der univariaten Cox Regression der TumorgroÙe aus der TDB. Angegeben sind das Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95 % KI) sowie der p-Wert

	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
TumorgroÙe aus Datenbank	1,38 [1,26-1,51]	<0,001

Tab. 11. Modell diskrete TumorgroÙe

	Hazard Ratio [95 % KI]	p-Wert
pT		<0,001
T: pT1b	2,19 [0,28-17,00]	0,453
T: pT1c	2,89 [0,40-21,20]	0,296
T: pT2	6,32 [0,87-41,60]	0,069
T: pT3	21,30 [2,70,168,00]	0,004
T: pT4	0,00 [0,00-Inf]	0,996

Die Tab. 11 zeigt das Ergebnis der univariaten Cox Regression der eingeteilten TumorgroÙe mit dem Referenzwert pT1a. Angegeben sind das Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95 % KI) sowie der p-Wert. Die Hazard Ratios der univariaten Coxregressionen der beiden stetigen TumorgroÙenangaben lieferten vergleichbare Ergebnisse (HR Arztbrief =1,36 [1,25-1,49]; HR Datenbank 1,38 [1,26-1,51] (Tab. 9 & Tab. 10). Die Coxregression der pT-Einteilung zeigte ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von <0,0001. Die nachfolgenden Gruppenunterschiede waren aufgrund der unterschiedlichen GruppengroÙen weniger aussagekräftig.

3.5.3 Multivariate Modelle

Um den Einfluss der TumorgroÙe auf das Überleben der Patientin über die Zeit unabhängig von anderen bekannten Faktoren zeigen zu können, wurden im nächsten

Schritt die Modelle der stetigen Tumorgrößenangaben aus dem vorherigen Abschnitt um die Parameter Malignitätsgrad, Alter, pN-Status sowie ER-Status ergänzt. Auf eine multivariate Betrachtung der pT-Gruppen wurde verzichtet aufgrund der Multikollinearität. Eine Multikollinearität liegt dann vor, wenn 2 Parameter eine hohe Korrelation haben. Diese hohe Korrelation macht die Modellschätzung auf der einen Seite sehr instabil, auf der anderen Seite erschwert sie auch die Interpretation des Modellergebnisses. Je höher die Multikollinearität ist, desto schwerer wird die Berechnung des Regressionsmodells. Die Folge sind entweder Fehler bei der Berechnung oder p-Werte, die identische Werte von 0,999 aufweisen.

Tab. 12. Ergebnis der multivariaten Cox Regression mit der Tumorgrößenangabe aus dem AB, dem Grad, dem Alter, der pN Einteilung sowie dem ER

	Hazard Ratio	KI (lower)	KI (upper)	p-Wert
Tumorgröße aus dem AB	1,22	1,06	1,41	0,007
G				0,863
G: 2	1,13	0,583	2,20	0,713
G: 3	0,981	0,416	2,31	0,966
Alter	1,07	1,04	1,09	<0,001
pN				<0,001
N: pN1a	2,31	1,35	3,97	0,002
N: pN1mi	1,63	0,385	6,89	0,507
N: pN2a	3,57	1,68	7,60	0,001
N: pN3a	9,74	4,20	22,6	<0,001
N: pNX	13,6	2,81	65,7	0,001
ER: +	0,687	0,348	1,35	0,278

Tab. 13. Ergebnis der multivariaten Cox Regression mit der Tumorgößenangabe aus der TDB, dem Grad, dem Alter, der pN Einteilung sowie dem ER

	Hazard Ratio	KI (lower)	KI (upper)	Pr(> z)
Tumorgöße aus Datenbank	1,22	1,05	1,41	0,010
G				0,855
G: 2	1,13	0,582	2,20	0,715
G: 3	0,974	0,414	2,29	0,952
Alter	1,06	1,04	1,09	<0,001
				<0,001
N: pN1a	2,33	1,36	4,00	0,002
N: pN1mi	1,65	0,389	6,98	0,498
N: pN2a	3,60	1,70	7,64	0,001
N: pN3a	10,4	4,46	24,1	<0,001
N: pNX	14,3	2,94	69,3	0,001
ER: +	0,661	0,336	1,30	0,232

In beiden Modellen bestätigte sich der Einfluss der Tumorgöße auf das Überleben der Patientinnen über die Zeit. Beide Modelle (Tab.12 und Tab.13) zeigen praktisch gleiche Hazard Ratios mit nur marginal variierenden p-Werten (0,007 und 0,010). Darüber hinaus zeigen beide Modelle keinen signifikanten Einfluss des Malignitätsgrades und des Östrogenrezeptor-Status auf das Überleben. Die Konkordanzwerte der beiden Modelle waren mit einem Wert von 0,76 ($\pm 0,03$) gleich ($p=1,000$).

Diese beiden Modelle liefern gleichzeitig eine Information über den Erklärwert der Tumorgöße auf das Patientenüberleben im zeitlichen Verlauf. Abb. 9 und Abb.10 zeigen die χ^2 -Werte der einzelnen Einflussfaktoren auf das Modell. In beiden Fällen ist der axilläre Nodalstatus der Faktor mit dem größten Einfluss, gefolgt von dem Patientenalter. Die Tumorgöße stellt sich als dritter Einflussfaktor dar, gefolgt von dem ER-Status und dem Malignitätsgrad.

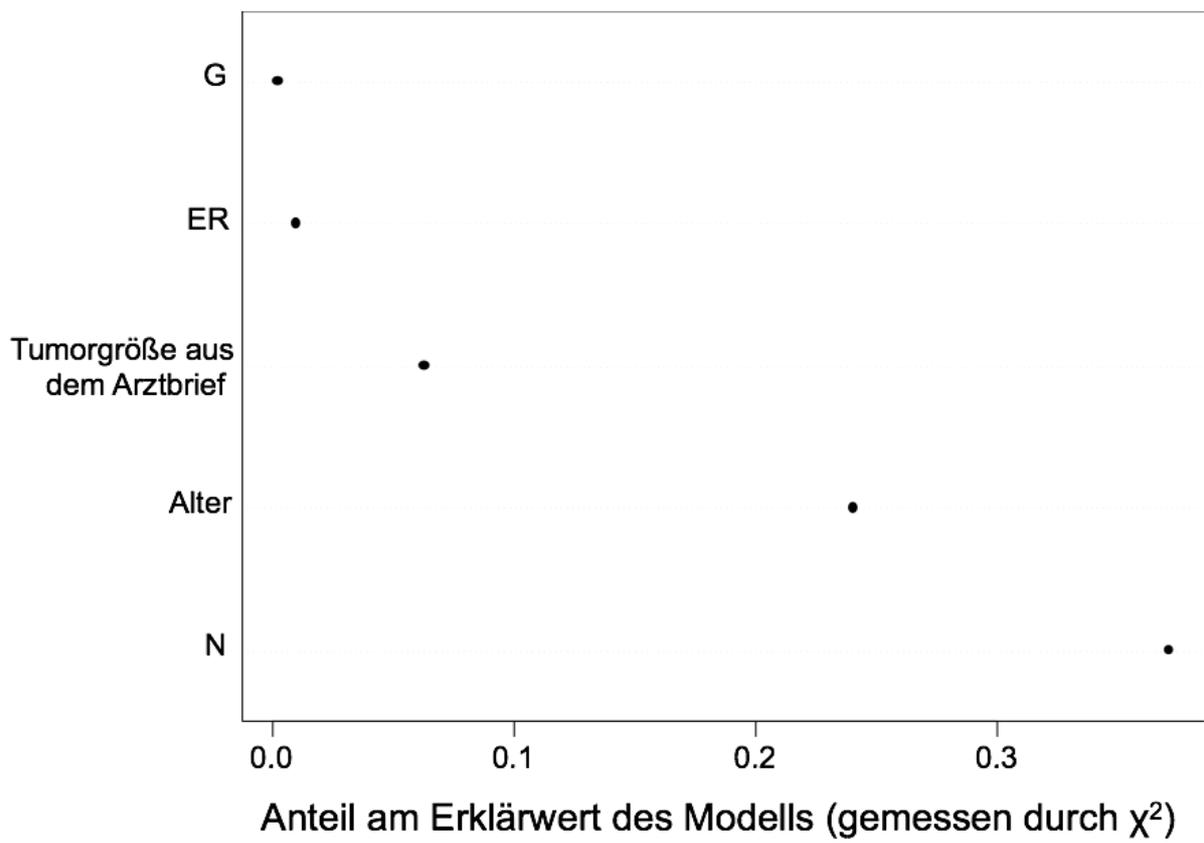


Abb. 9. Anteile der Parameter Nodalstatus, Patientenalter, Tumorgröße, Malignitätsgrad am Erklärwert der multivariaten Cox Regression im Modell mit dem Tumordurchmesser aus dem AB

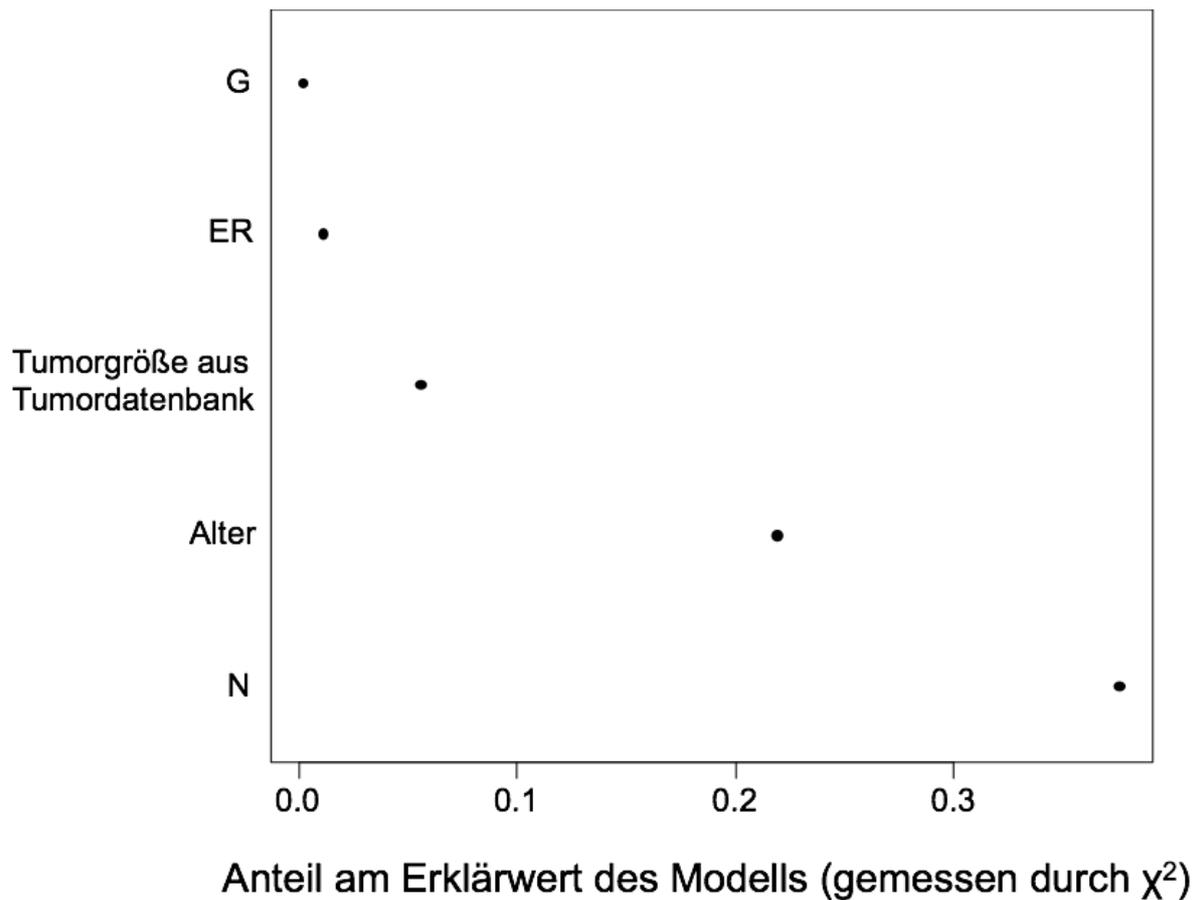


Abb. 10. Anteile am Erklärwert der multivariaten Cox Regression im Modell mit dem Tumordurchmesser aus der Tumordatenbank

3.5.3 Untersuchung nicht linearer Zusammenhänge zwischen der Tumorgroesse und dem Überleben über die Zeit.

In einem weiteren Schritt wurden mögliche nicht-lineare Einflüsse der Tumorgroesse auf den Mortalitätsverlauf untersucht. Diese Nicht-Linearität wurde durch eine Coxregression mit fraktionellen Polynomen der Tumorgroesse, sowohl aus der Datenbank als auch aus dem Arztbrief, geprüft.

Weder in den beiden univariaten noch in den beiden multivariaten Modellen konnte eine Funktion gefunden werden, die der linearen Betrachtungsweise überlegen war.

Für diese Analyse wurden erneut Klassifikationsbäume mit den beiden stetigen Tumordurchmesser bestimmt. Die Abb.11 zeigt den Klassifikationsbaum mit dem Tumordurchmesser aus dem Arztbrief. Dieser Entscheidungsbaum klassifiziert 4 Durchmesser-Gruppen: $\leq 1,8$ cm; $>1,8$ cm bis $\leq 2,4$ cm; $>2,4$ cm bis $\leq 5,0$ cm sowie $>5,0$ cm.

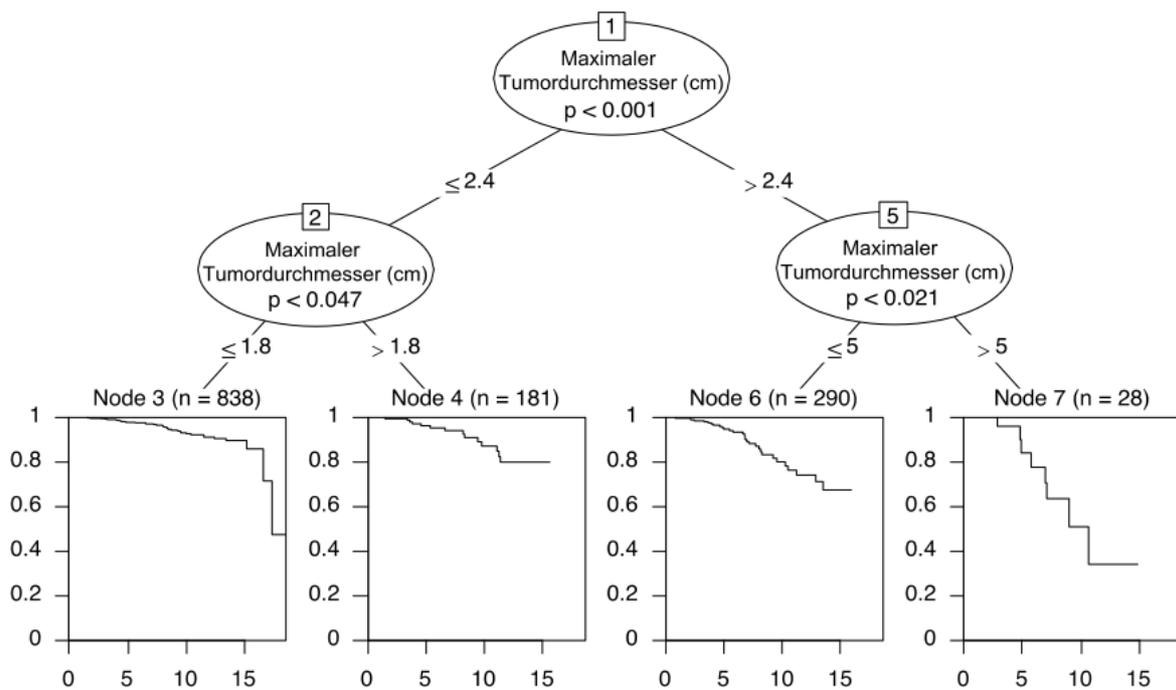


Abb. 11. Klassifikationsbaum des Überlebens über die Zeit mit dem maximalen Tumordurchmesser aus dem AB.

3.6 Aufteilung der Analyse getrennt nach Östrogenrezeptor-Status

3.6.1 Stetiger Vergleich aufgeteilt nach ER+ und ER-

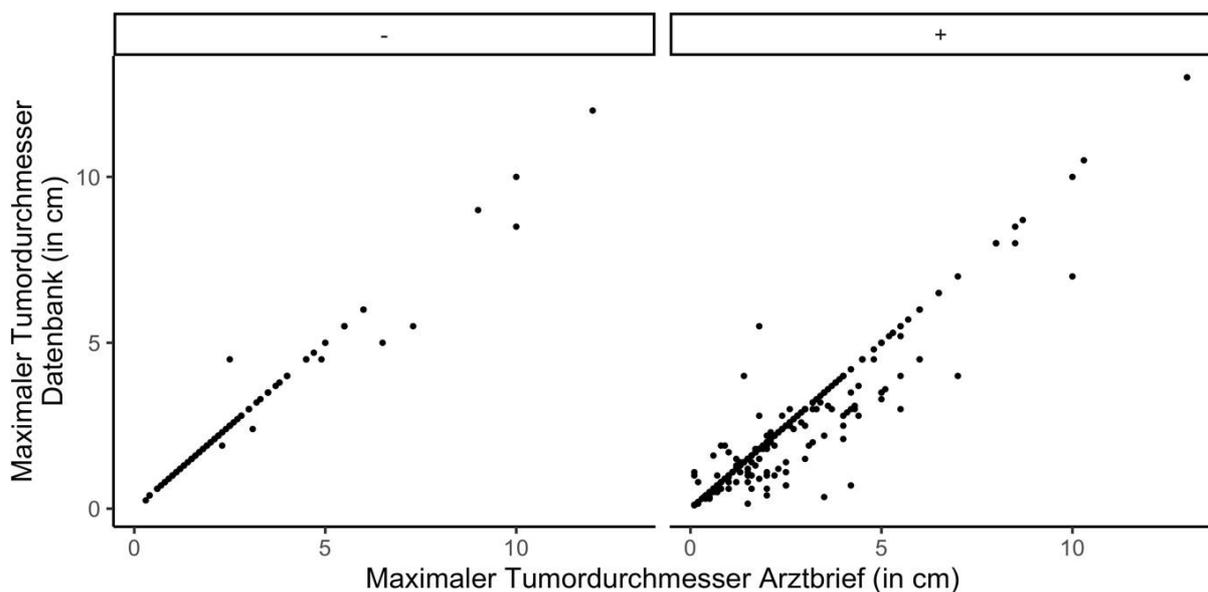


Abb. 12. Punktwolke zwischen den Tumorgrößendurchmessern aus dem AB und aus der TDB nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt

Die Abb. 12 zeigt die Übereinstimmungen der beiden Datenquellen nach ER-Status aufgeteilt. In der ER-negativ-Gruppe lag der Korrelationskoeffizient bei 0,99 (0,987-0,992), bei der ER-positiv-Gruppe bei 0,97 (0,967-0,973). In der Tab.14 sind die Übereinstimmungen zu erkennen. Bei der ER-negativ-Gruppe gab es prozentual mehr Übereinstimmungen als in der ER-positiv-Gruppe.

Tab. 14. Einteilung der Tumorgrößenvergleiche aus dem Arztbrief und der Datenbank in Unterschiede und Übereinstimmungen nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt.

	ER-	ER+
	N(%)	N(%)
Arztbrief<Datenbank	1 (0,4%)	22 (1,5%)

Gleich	234 (96,7%)	1302 (92,3%)
Arztbrief>Datenbank	7 (2,9%)	87 (6,2%)

Die Tab. 14 stellt das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen den Tumorgrößen mit Bezug auf die Angaben in der Tumordatenbank versus dem KIS dar.

3.6.2 Überleben und ER-Status

Die ER-negativen Patientinnen hatten eine Eventrate von 14,8 % nach 20 Jahren verglichen mit 10,2 % bei den ER-positiven Patientinnen. Die Überlebenskurven unterscheiden sich somit signifikant voneinander. Das mittlere Überleben war bei Patientinnen mit einem ER-negativen Tumor mit 14,7 Jahren (SE 0,49) etwa ein halbes Jahr kürzer als bei Erkrankungen mit einem ER-positiven Tumor mit 15,2 Jahren (SE 0,22)

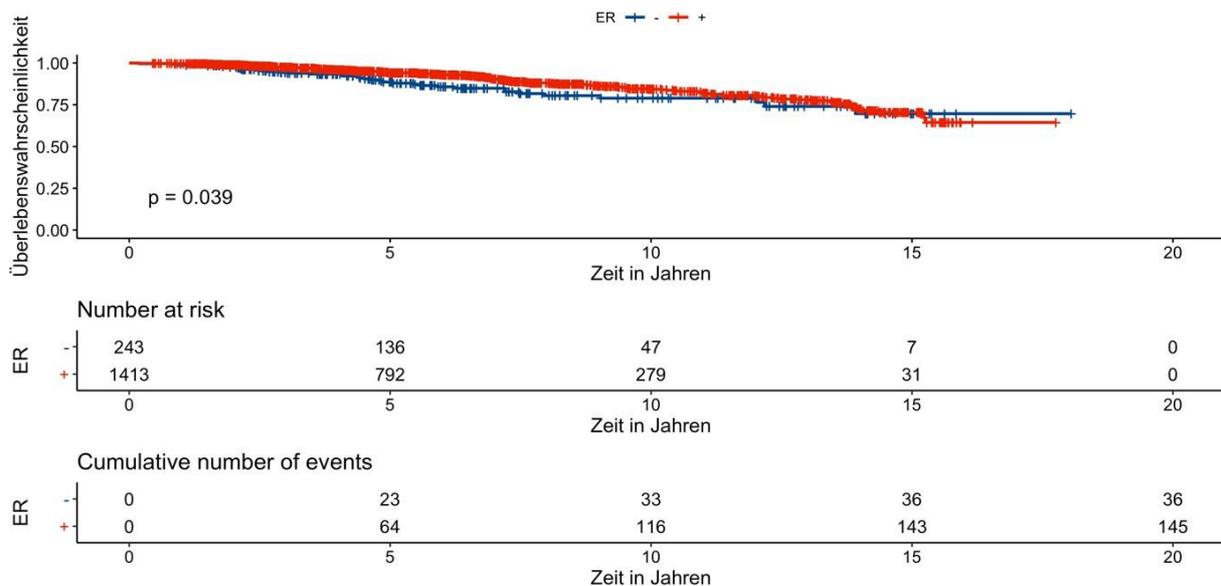


Abb. 13. Darstellung des Überlebens über die Zeit mittels Kaplan Meier Kurve mit Angaben der unter Risiko stehenden Patientinnen (Numbers at risk) sowie der kumulativen Ereigniszahl (Cumulative number of Events) nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt. P-Wert des log rank tests zwischen ER+ und ER-

Es wird die Überlebenskurven in Abhängigkeit von dem Rezeptorstatus (Östrogenrezeptor-positiv versus Östrogenrezeptor-negativ) unabhängig von zusätzlichen Variablen gezeigt. Man erkennt wiederum den Überlebensvorteil der Östrogenrezeptor-positiven im Vergleich zu den Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebserkrankungen.

3.6.3 Univariate Cox Regressionen

Bei den ER-positiven Patientinnen bestätigte sich das Ergebnis der vorherigen Analyse. Der Konkordanzwert der Coxregression mit dem Durchmesser aus der Tumordatenbank hat einen höheren Erklärwert als die Angaben aus dem Arztbrief bzw. Krankenhausinformationssystem. Bei den ER-negativen Patientinnen hat die klassifizierte Tumorgöße den größten Erklärwert (Tab.15 und 16)

Tab. 15. Konkordanzwerte mit Standardabweichungen der univariaten Cox Regressionen mit Vergleich der beiden stetigen Tumordurchmesser nach Östrogenrezeptor-Status aufgeteilt. (Ein Vergleich zwischen den Konkordanzwerten einer stetigen und einer diskreten Variable ist statistisch nicht möglich)

	ER-			ER+		
	Konkordanz	Std. Abw	P-Wert	Konkordanz	Std. Abw	P-Wert
Arztbrief	0,574	0,066	0,211	0,656	0,037	0,105
Datenbank	0,581	0,067		0,668	0,036	
Faktor (pT)		0,056		0,644	0,036	

Die Tab. 15 zeigt, dass univariaten Untersuchungen in der ER-negativen Gruppe in keinem der 3 Fälle ein signifikantes Ergebnis ergeben. Bei den ER-positiven Patientinnen sind alle Einflüsse signifikant.

Tab. 16. Ergebnis der univariaten Cox Regression der TumorgroÙe aus der TDB und dem AB. Angegeben sind Hazard Ratio, das 95%ige Konfidenzintervall (95% KI) sowie der p-Wert nach Östrogenrezeptor-Status. Die BezugsgröÙe (ref) ist in diesem Fall pT1b.

	ER-		ER +	
	HR (95% KI)	P	HR (95% KI)	P
TumorgroÙe aus Arztbrief	1,16 (0,91, 1,49)	0,24	1,46 (1,32, 1,61)	<0,001
TumorgroÙe aus Datenbank	1,20 (0,93, 1,56)	0,17	1,48 (1,33, 1,63)	<0,001
pT		0,595		<0,001
pT1b (ref)				
p1a	0,00 (0,00, Inf)	1,00	1,96 (0,25-15,32)	0,521
p1c	1,85 (0,22, 15,36)	0,57	2,43 (0,33-17,96)	0,384
p2	2,68 (0,35, 20,79)	0,34	5,56 (0,75-40,99)	0,092
p3	4,94 (0,45, 54,56)	0,19	28,74 (3,53-234,09)	0,002
p4	0,00 (0,00, Inf)	1,00		

4. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es zu prüfen, inwieweit bei Patientinnen mit einem primärem Mammakarzinom die Prognose zum kontinuierlichen Tumordurchmesser korreliert und ob der kontinuierlich bestimmte Tumordurchmesser im Vergleich mit dem diskreten, d. h. klassifizierten Durchmesser eine bessere prognostische Aussage erlaubt.

Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurde ein Kollektiv von 2112 Patientinnen analysiert, bei denen in der Frauenklinik des Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg über einen 20-jährigen Zeitraum, zwischen 1996 und 2016, ein primäres Mammakarzinom diagnostiziert und operiert worden war.

Aus der im Ergebnisteil dargestellten beschreibenden Statistik dieses Kollektivs ergeben sich in Bezug auf das Alter, den Tumormalignitätsgrad und den axillären Nodalstatus Werte, die zeigen, dass es sich um eine für europäische Verhältnisse typische Patienten-Zusammensetzung handelt.

In verschiedenen Studien wurde beschrieben, dass die Verteilung der Tumorgrößen in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad erhebliche Streubreiten aufweisen kann. Rakha et al. (2010) berichten über eine Streuung dieser Werte in der Gruppe Malignitätsgrad G1 zwischen 17 und 38 %.

In unserem Kollektiv ist der Anteil von Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom mit 86 % deutlich höher als zum Beispiel in einer Studie von Blamey et al. (2010) mit 75 %. Eine Erklärungsmöglichkeit ist, dass sich in dem eigenen Kollektiv ein relativ hoher Anteil an Patientinnen befindet, deren Tumor im Rahmen des Mammografiescreening-Programmes diagnostiziert wurde. Bei diesen Patientinnen ist grundsätzlich bekannt, dass es sich um eine Gruppe handelt, deren Tumore einen höheren Differenzierungsgrad und einen höheren Anteil an Östrogenrezeptor-Positivität aufweisen. In der Vergleichsarbeit von Blamey et al. (2010) war dagegen der Anteil von Patientinnen, die einen negativen axillären Lymphknotenstatus (pN0) aufwiesen, mit 66 % exakt übereinstimmend mit unseren Daten (65.5%). Gleichzeitig ist auch die mittlere Tumorgröße in dieser Publikation, in der insgesamt 16.944 Fälle

untersucht wurden, mit einer Größe von 1,8 cm mit unserem Tumorgößen-Mittelwert von 1,97 cm gut vergleichbar.

Ein weiterer Ansatz, der die Relevanz des hier untersuchten Datensatzes überprüfen und belegen sollte, ist der Vergleich zwischen den Werten des Hamburger Kollektivs mit den Werten des SEER-Kollektivs.

Diese Daten sind im Ergebnisteil zusammengefasst und zeigen einen nicht signifikanten Unterschied in Bezug auf den Median des Tumordurchmessers und einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Mittelwert (vergleiche Tab. 4). Dies bedeutet, dass sich in dem SEER Kollektiv eine höhere Anzahl von Fällen mit einem relativ großen Tumordurchmesser befindet.

Um die Datenqualität weiter zu analysieren, wurde, wie in Abb. 3 und 4 dargestellt, die jeweilige Häufigkeit von Tumordurchmessern in 0,5 bzw. 0,1 cm großen Abständen untersucht. Aus grundsätzlichen Überlegungen hätte man hier einen kontinuierlichen Kurvenverlauf erwartet. Dies ist allerdings nicht der Fall. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass sich der untersuchende Pathologe in seiner Angabe überdurchschnittlich häufig auf bestimmte Tumorgößen in metrischen Grenzbereichen, wie z.B. 1,0 cm, 1,5 cm oder 2,5 cm, festlegt. Es handelt sich hier um ein Phänomen, welches auch aus anderen nationalen und internationalen Untersuchungen bekannt ist. Inwieweit diese Tatsache eine statistische Relevanz hat, ist bislang nicht untersucht. Innerhalb der T-Klassifikation wären zum Beispiel Durchmesser von 1,5 bzw. 2,5 cm in Verbindung mit einer möglicherweise hier fehlenden Präzision nicht relevant, da geringe Abweichungen nach oben oder unten keine Veränderung des T-Stadiums bewirken würden. Dies gilt jedoch nicht für den Durchmesser von 1,0 cm, der im Einzelfall die Grenze zwischen pT1b und pT1c definieren würde und ggf. einen Stadiumunterschied ausmachen könnte. Für die vorliegende Arbeit muss davon ausgegangen werden, dass es sich um ein systemimmanentes Phänomen handelt, welches in den weiteren Analysen keine weitere Berücksichtigung erfahren hat.

Die Frage, inwieweit eine Übereinstimmung zwischen der Tumorgöße des Pathologieberichtes und ihrer Dokumentation im KIS vorhanden ist, wurde gleichfalls mit dem Ziel, die Datenqualität systematisch zu untersuchen, analysiert. Dabei ergibt sich eine Übereinstimmung in 92,5 % der Fälle und eine Tendenz dahingehend, dass in 6,1 %

der Fälle die Tumorgöße im Arztbrief größer angegeben wird als in der Tumordatenbank. In 1,4 % wird der Tumordurchmesser im Arztbrief als kleiner angegeben. Eine Möglichkeit dies zu erklären wäre, dass die Angaben im KIS sich in einzelnen Fällen auf die mit klinisch-bildgebenden Verfahren bestimmte Tumorgöße beziehen.

Die zentrale, in dieser Arbeit zu beantwortende Frage war, ob ein kontinuierlich gemessener Tumordurchmesser gegenüber einem diskreten Tumordurchmesser in der univariaten Analyse von Vorteil ist bzw. eine höhere Aussagekraft hat, die klinisch von Bedeutung ist.

Diese Frage konnte anhand der Konkordanzwerte dahingehend beantwortet werden, dass die kontinuierlich bestimmten Tumordurchmesser dem diskreten Tumordurchmesser hinsichtlich der Korrelation mit der Patientenüberlebenskurven und damit als prognostischer Wert überlegen sind (Tab. 8). Dabei zeigten die Daten aus der Tumordatenbank (im Vergleich allerdings nicht signifikant) einen genaueren Wert als die Daten aus dem Arztbrief bzw. Krankenhausinformationssystem (Konkordanz 0,662 versus 0,652, siehe Tab. 8).

In der multivariaten Analyse, die jeweils um die Parameter Alter, Tumorgrad, Nodalstatus und Östrogenrezeptor-Status ergänzt wurde, zeigten die beiden (AB und TDB) stetigen Tumordurchmesser signifikante Ergebnisse, die von den zuvor genannten Variablen unabhängig waren. Die Konkordanzwerte der beiden Modelle waren gleich. Dies ist auch begründet durch den Einfluss der Parameter Nodalstatus und Alter, die in beiden Fällen den größten Teil der Modellgenauigkeit beisteuerten. In beiden Modellen waren die Tumorgößen die drittichtigsten Parameter, gefolgt von Östrogenrezeptor-Status und Malignitätsgrad. Die ungewöhnlichen und auch nicht signifikanten Einflüsse der beiden letztgenannten Variablen ist vermutlich auf die Zusammensetzung des Kollektivs und der unterdurchschnittlichen Verteilung der Malignitätsgrade III und der ER-negativen Fälle zurückzuführen (vergleiche Tab. 12 und 13).

Im Weiteren wurde die Hypothese des nicht linearen Einflusses der Tumorgöße auf das Überleben der Patientinnen untersucht. Es sollte gezeigt werden, dass z. B. der Unterschied zwischen Tumordurchmessern 1 cm und 2 cm nicht identisch ist mit dem Unterschied zwischen 2 cm und 3 cm. Dieser Annahme liegen die Berechnungen der Cox Regressionen zu Grunde. Diese Untersuchungen kamen nicht zu dem Schluss,

dass ein andersartiger Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser und Überleben besteht.

Schließlich wurde noch eine getrennte Betrachtung der Tumordurchmesser in Bezug auf Östrogenrezeptor-positive und Östrogenrezeptor-negative Mammakarzinom Fälle vorgenommen. Dabei ergaben sich in Bezug auf die Abweichungen für die Gruppe der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen vergleichbare Werte, wie sie in dem Gesamtkollektiv bestimmt wurden. Für die Gruppe der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen liegt der Anteil der übereinstimmenden Werte (AB und TDB) mit 96,7 % noch höher (siehe Tab. 14).

Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptor-Status lag nach 20 Jahren über dem der Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Status. So betrug die Eventrate bei Rezeptor-negativen Patientinnen 14,8 % und bei Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen 10,2 %.

In der univariaten Betrachtung konnte für die Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen in Verbindung mit der TumorgroÙe, sei dies kontinuierlich oder diskret bestimmt, in Bezug auf das Überleben kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Eine Möglichkeit dies zu erklären wäre die Annahme, dass hier weitere biologisch relevante Faktoren eine so einflussreiche Rolle spielen, dass die TumorgroÙe kein Signifikanzniveau erreicht. Eine andere Möglichkeit wäre die Tatsache, dass die Eventrate zu gering ist, um eine entsprechende Signifikanz zu bestimmen.

Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass sowohl die TumorgroÙe aus dem AB als auch die TumorgroÙe aus der Tumordatenbank eine hoch signifikante Korrelation mit der Überlebenskurve der Patientinnen aufweisen. Dies gilt ebenfalls für die diskret bestimmten Tumordurchmesser. Auf die Tatsache, dass hier ein Vergleich zwischen diskret und kontinuierlich statistisch nicht möglich ist, wurde bereits verwiesen.

Der Zusammenhang zwischen TumorgroÙe, Lymphknotenstatus und Prognose bzw. Überleben ist bei Brustkrebs bekannt und vielfältig publiziert (Fisher et al.1969, Michaelson JS et al. 2002, Laura S 2006, Sivaramakrishna R et al. 1997, Yu KD 2012, Zheng ZY et al. 2015, Narod 2012, Mirza 2002). In einer sehr großen Auswertung (Carter et al.1989) von fast 25.000 Fällen aus der SEER-Datenbank zeigte sich

ebenfalls eine starke Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Lymphknotenstatus bzw. metastatischem Lymphknotenbefall. Es wurde in dieser Publikation aber auch gezeigt, dass es sich um voneinander unabhängige Prognoseparameter handelt, nämlich dass auch im Fall von nodal-negativen Erkrankungen die Tumorgöße eine Relevanz für die Prognose aufweist. In dieser Studie wurde geschlussfolgert, dass das metastatische Potenzial mit der Tumorgöße anwächst und dass der Nodalstatus wiederum die Fähigkeit eines Tumors zu streuen reflektiert. Bereits in dieser Studie wurde jedoch darauf hingewiesen bzw. spekuliert, dass diese Tumoreigenschaft nicht für alle Brustkrebstumoren gleich ist. Diese Annahme ist bereits ein Vorgriff auf die sich erst später etablierende Phänotypisierung unterschiedlicher Brustkrebstypen, die eine unterschiedlichen Tumorbiologie des Mammakarzinoms reflektieren.

In einer Untersuchung von Anaid et al. war der stärkste Parameter, der das Überleben einer Brustkrebspatientin beeinflusst, ebenso der molekulare Subtyp (Anaid A et al. 2017).

Bei den aggressiven Subtypen TNBC, HER2 positiv und Luminal B/G3 besteht bereits bei kleinem Tumordurchmesser, also einer noch geringeren Zellzahl, ein erhöhtes Metastasierungsrisiko. Hier scheint die Korrelation zwischen Tumorgöße, Lymphknotenstatus und Überleben schwächer ausgeprägt zu sein, was darauf hindeutet, dass die Tumorbiologie einen größeren Einfluss hat als die Metrik bzw. die Tumorzellzahl. Man könnte auch formulieren, dass der Zeitfaktor in diesen Fällen einen geringeren Einfluss auf die Krankheitsprognose hat (Dent R. et al. 2007, Gonzalez-Angulo et al. 2009, Curigliano G. et al. 2009, Ignatiadis M et al. 2013).

In 2011 wurden von zwei verschiedenen Arbeitsgruppen (Wo et al. und Hernandez-Aya et al.) jeweils Untersuchungen publiziert, die ebenfalls die Parameter Tumorgöße und Lymphknotenstatus und ihre Korrelation zum Krankheitsverlauf analysierten.

Wo et al. (2011) berichteten, dass bei Patientinnen mit ausgedehntem Lymphknotenbefall die entsprechenden Tumorgößen in Abhängigkeit der Tumorbiologie, d. h. des Brustkrebs-Subtyps, erheblich variieren. In dieser Arbeit zeigte sich, dass in der Patientinnengruppe mit einem hohen Lymphknotenbefall (pN2 \geq 4) kleinere Tumoren des

Stadiums T1a (≤ 5 mm) eine schlechtere Prognose aufwiesen (höhere brustkrebspezifische Mortalität) als die mit einem größeren Durchmesser im Stadium T1b (6-10 mm). Dieses Paradoxon erklärt sich wiederum mit der Tumorbiologie, dass nämlich ein Tumor, welcher bereits mit einem sehr geringen Durchmesser streut, aggressiver ist, als wenn dies erst zu einem späteren Zeitpunkt der Tumorentwicklung stattfindet. Eine sehr kleine Tumorgöße im Zusammenhang mit einer ausgedehnten axillären Lymphknotenbeteiligung kann ein Surrogat für einen biologisch aggressiven Tumortyp sein. Obwohl die grundsätzliche Theorie der Krebsausbreitung besagt, dass Krebs durch eine Anhäufung von Mutationen an Metastasierungspotenzial gewinnt, ist davon auszugehen, dass sehr kleine Krebsarten mit hoher Lymphknotenbeteiligung eine Untergruppe darstellen, bei der die Invasions- / Metastasierungswege stärker ausgeprägt sind als der Prozess des „self-seedings“ zum Primärtumor (Norton et al. 2006, Kim et al. 2009). Diese Beobachtung gilt insbesondere dann, wenn Tumoren Cytokeratin 5 oder den epidermal growth factor receptor oder beides („core basal breast cancers“) exprimieren (Foulkes WD 2008). Anders ausgedrückt: tripelnegative Tumoren vom Basalzelltyp sind grundsätzlich mit größerer Wahrscheinlichkeit mit einem oder mehreren positiven Lymphknoten assoziiert als luminale Brusttumoren, also auch bereits bei einem kleinem Tumordurchmesser, und haben ein schlechteres 10-Jahres-Überleben. Eine Hypothese hierfür lautet, dass Basalzell-Karzinome einen Anteil an Zellen aufweisen, die stammzellähnliche Eigenschaften aufweisen, so dass kleine Tumoren eine höhere Neigung zur frühen Metastasierung aufweisen (Foulkes W.D. 2010). Dementsprechend sind die Vorteile der Früherkennung, z.B. durch ein Mammografiescreening Programm, bei dieser Tumorart geringer ausgeprägt als bei langsam wachsenden Luminaltumoren.

Die Korrelation von Tumorbiologie und Prognose stellt grundsätzlich die Prämisse in Frage, dass die Tumorgöße bei der Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie berücksichtigt werden sollte (Bertucci et al. 2012).

Die Arbeit von Hernandez Aya et al. (2011) zeigte, dass bei tripelnegativen Brustkrebs-Typen die schlechtere Prognose nicht mit der absoluten Anzahl befallener Lymphknoten assoziiert ist. Der Analogieschluss ist, dass dies auch auf die hämatogene Aussaat zu übertragen ist, wodurch die Prognose bestimmt wird. Diese Zusammenhänge konnten jedoch nur bei Patientinnen mit hoher lymphatischer Tumormasse gezeigt werden, nicht hingegen bei Fällen mit geringerem Lymphknotenbefall (<4)

oder bei negativem Lymphknotenstatus (pN0). In diesen Fällen spielt somit der Tumordurchmesser, die Tumorzellzahl, wieder eine größere Rolle.

Das Risiko für Lymphknotenmetastasen steigt mit zunehmender Tumorgöße unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen einer Lymphangi Invasion. Wenn Tumore an Größe zunehmen, zeigen sie einen höheren Anteil an Lymphangi Invasion als auch an positiven Lymphknoten (Barth A et al. 1997, Chada et al. 1994, Port et al. 1998). In einer Arbeit von Csaba et al. (1999) war sowohl die zunehmende Tumorgöße als auch das junge Alter mit der Lymphknotenbeteiligung nach Berücksichtigung der Lymphangi Invasion signifikant verbunden.

Bei den vermeintlich tumorbiologisch weniger aggressiven Brustkrebs-Tumortypen (Luminaltypen) hat dagegen auch bei einem Lymphknotenbefall die Tumorgöße einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. So hat zum Beispiel eine Patientin mit einem hohen positiven Nodalstatus von 4 oder mehr axillären Lymphknoten bei einem 10 bis 20 mm großen Primärtumor ein besseres 5-Jahres-Überleben als eine Frau mit der gleichen Anzahl von befallenen Lymphknoten, aber einer Tumorgöße von 20–30 mm (Foulkes 2012).

Sopik et al. (2018) untersuchten diese Zusammenhänge in einem sehr großen Kollektiv von ca. 800.000 Patientinnen aus der SEER-Datenbasis aus einem Zeitraum von 1999-2014, somit sehr gut vergleichbar mit dem eigenen Untersuchungszeitraum dieser Arbeit von 1996-2016. In der Studie von Sopik zeigten Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 10 bis 60 mm eine klare lineare Korrelation zwischen Tumorgöße und Lymphknoten-Metastasierungsrisiko. Diese lineare Korrelation bestand jedoch bei kleinen Tumoren (unter 10 mm) und bei sehr großen Tumoren (60–90 mm) nicht.

Generell gilt in der Onkologie der Grundsatz, dass eine möglichst frühe Detektion eines Malignoms, nämlich im asymptomatischen Stadium, die Krankheitsprognose verbessert. Dieses ist auch die Prämisse von sogenannten Screeningprogrammen, z.B. dem Mammografie-Screeningprogramm. Im gleichen Kontext zeigen verschiedene Studien eine Korrelation der zunehmenden Tumorgöße mit der brustkrebsspezifischen Mortalität. In all diesen Studien wurden jedoch stets nur die T-Kategorien und nicht der

kontinuierliche Tumordurchmesser berücksichtigt (Abbner AL et al. 1998, Anderson WF et al. 2001).

Die Schwäche der T(NM)-Klassifikation beim Mammakarzinom betrifft insbesondere die große Gruppe der T2-Tumoren von 21-50 mm Durchmesser. Dieses ist eine heterogene Klasse, vor allem, wenn man zusätzlich das Tumolvolumen berücksichtigt. So gehört in diese Gruppe der T2-Tumoren sowohl ein Mammakarzinom von 21 mm, welches ein Volumen von 4.500 mm³ aufweist (Volumen = $\frac{4}{3} \times \text{Kreiszahl} \times \text{Radius hoch } 3$) als auch ein Tumor von 49 mm mit einem Volumen von 60.000 mm³, somit über das 13-fache, während der Durchmesser das 2,3-fache beträgt. Dies verdeutlicht, dass es grundsätzlich problematisch ist, mit der T-Klassifikation Vergleiche vorzunehmen bzw. darauf Studienergebnisse zu beziehen.

Es stellt sich aber die Frage, ob der Tumordurchmesser bei dem häufigsten Subtyp Luminal A eine größere Gewichtung erfahren sollte?

Luminal A-Tumoren sind langsam wachsend und haben einen niedrigen Ki67-Wert. Wenn diese Mammakarzinome einen größeren Tumordurchmesser erreichen, haben sie zum einen eine höhere Zellzahl erreicht und zum anderen aber auch eine längere maligne Existenz erfahren. Beide Faktoren steigern mit großer Wahrscheinlichkeit das Metastasierungsrisiko. Mit zunehmender Zellzahl steigt die Wahrscheinlichkeit bzw. das Risiko einer Zellwanderung, lymphogen wie auch vaskulär, und mit der zunehmenden Exzistenzdauer, also dem Zeitfenster, besteht die gleiche Korrelation.

Eine Studie von Zheng YZ et.al (2015) zeigte, dass der prognostische Wert der Tumorgröße in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus unterschiedlich sein kann. Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven Tumoren und einer Tumorgröße bis 10 mm zeigten die besten Überlebensraten, während Patientinnen mit Tumoren über 80 mm die schlechtesten Überlebensraten aufwiesen. Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinomen wiesen eine erhöhte brustkrebsspezifische Mortalität auf, wenn die Tumorgröße in allen Größenkategorien zunahm ($P < 0,001$). Unerwarteterweise ergab die stratifizierte Analyse, dass Patienten mit ER-positiven und PR-positiven Tumoren in den 50- bis 80 mm Gruppen ähnliche Überlebensraten aufwiesen, während die brustkrebsspezifische Mortalitätsrate positiv mit Tumoren <51 mm korre-

lierte. Das heißt, dass die zunehmende Tumorgröße in der ER-positiven und PR-positiven Gruppe über dem Schwellenwert von über > 51 mm möglicherweise ihren prognostischen Wert verloren hat.

Ein seit langer Zeit etablierter Prognoseindex für das Mammakarzinom, der auch weiterhin in der S3-Leitlinie Berücksichtigung findet, ist das Nottingham Grading System (NGS), auch Nottingham Prognostic Index (NPI) genannt. In diesem Risikoscore spielt die Tumorgröße eine gewichtige Rolle. Als Parameter werden Tumorgröße, Tumorgrading und Nodalstatus bewertet und in Form eines Summenscores graduiert (Galea et al. 1992, Balslev I et al. 1994). Dieser Score berücksichtigt somit die tatsächliche Tumorgröße und nicht die T-Klassifikation (Siehe Tabelle in Anhang).

Ein weiterer, aktuell allerdings nur noch selten eingesetzter Test zur Abschätzung der Brustkrebs Prognose ist das Tool „Adjuvant! Online (AOL)“, in welchem ebenfalls die Tumorgröße als wichtiger Faktor eingeht. In einer Arbeit von Lambertini et al. (2016) wurde der Wert des AOL mit dem des Nottingham Prognostic Index (NPI) verglichen. Beide Tests zeigten gute Vorhersagewerte, wobei sie sich ihrer Zuverlässigkeit in Abhängigkeit der Altersgruppen unterschieden.

Ein ganz neuer Brustkrebs-Prognoseindex ist der Altona Prognostic Index (API) (Wegscheider et al. (2021), der aus dem hiesigem Pathologie Labor Hamburg-West (PHW, Prof. Dr. Axel Niendorf) stammt und auch Daten dieser Arbeit bzw. des hier vorgestellten Patientenkollektivs enthält.

Die Tumorgröße kann auch einen Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko haben, nämlich auf das Risiko eines intramammären Rezidives nach brusterhaltender Therapie oder eines Thoraxwandrezidives nach ablativer Therapie. Die Mehrzahl der Lokalrezidive treten zu einem relativ frühen Zeitpunkt nach der Primärtherapie auf. So werden intramammäre Rezidive zu etwa 60 % innerhalb der ersten 5 Jahre nach BET diagnostiziert (Wapnir et al. 2006). Untersuchungen zeigen, dass die Lokalrezidivrate mit zunehmender initialer Tumorgröße ansteigt. In diesen Analysen war das Lokalrezidivrisiko auch erhöht bei negativem Hormonrezeptor-Status, was wiederum auf die Bedeutung der Tumorbilogie auch für das Lokalrezidivrisiko hinweist (Kunos et al. 2006, Wapnir et al. 2009).

Hinsichtlich des Risikos für ein Thoraxwandrezidiv nach primärer Mastektomie zeigte die Analyse des Tumorregisters München, dass das T-Stadium ein wichtiger Prognosefaktor hierfür ist. Für pT3/4-Tumoren liegt nach 10 Jahren die Lokalrezidivrate um 16%, für pT1-Tumoren unter 10 %.

Die neuen Erkenntnisse zur Tumorbiologie und Tumorgenetik führten zur Entwicklung von Tumor-Genexpressionsanalysen wie Oncotype DX, EndoPredict und MammaPrint sowie Prosigna.

Oncotype DX gilt als der auch prospektiv am besten validierteste Test und ist seit 2020 in Deutschland zugelassen. Der Oncotype DX Test wurde zur Beurteilung der Krankheitsprognose und Vorhersage des Chemotherapienutzens bei Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem, HER2 negativem Brustkrebs im Frühstadium entwickelt. Mit dem Oncotype DX Test wird die Expression von 21 Genen in fixiertem, Paraffin-eingebettetem Tumorgewebe mittels Hochdurchsatz-Echtzeit-RT-PCR quantifiziert. Auf der Grundlage von drei unabhängigen Brustkrebsstudien wurden 16 Krebs-relevante Gene und fünf Referenzgene ausgewählt, die mit dem Oncotype DX Test untersucht werden. Anhand des Expressionsniveaus dieser 21 Gene wird das Recurrence Score Ergebnis für jede Tumorprobe errechnet. Ein möglicher Nachteil von Oncotype DX bzw. der ausschließlichen Beachtung tumorbiologischer Faktoren könnte die Vernachlässigung tumorbiometrischer Faktoren wie die der Tumorgroße sein.

In Arbeiten von Paik et al. (2004) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem nodalnegativen und hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom, die einen erhöhten RS-Wert aufweisen, einen signifikanten Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie besitzen, hingegen Patienten mit niedrigem RS nicht davon profitieren.

Die Ergebnisse dieser wie auch anderer Studien legen nahe, dass nicht alle Frauen mit Brustkrebs gleichermaßen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, d. h. diese in bestimmten Fällen (niedriger RS) vermeidbar ist.

Sparano et al. (2019) klassifizierten das klinische Risiko eines erneuten Auftretens von Brustkrebs bei ER-positiven, nodalnegativen, HER2 negativen Mammakarzinomen als niedrig oder hoch auf der Grundlage der Tumorgroße und des histologischen Grades bei prämenopausalen Patientinnen unter 50 Jahren bei denen ein Oncotype Assay

durchgeführt wurde. Das Niveau des klinischen Risikos war prognostisch für ein Fernrezidiv bei Frauen mit einem mittleren RS-Score von 11 bis 25 und bei Frauen mit einem hohen Rezidiv-Score (26 bis 100) signifikant. Die klinische Risikostratifizierung lieferte somit weitere prognostische Informationen, wenn sie zum RS hinzugefügt werden, um prämenopausale Frauen mit erhöhtem Rezidiv Risiko zu identifizieren, die von einer wirksameren Therapie profitieren könnten.

Die jüngste und größte prospektive, randomisierte adjuvante klinische Studie zur Aussagekraft des Oncotype DX war die TAILORx-Studie, in die über 10.000 Patientinnen eingeschlossen wurden.

Die Vorhersagekraft des Tests auch bei nodalpositiven, hormonrezeptor-positiven Patientinnen wurde in der zweiarmigen prospektiven-retrospektiven klinischen Studie SWOG-8814 validiert. Patientinnen mit ein bis drei positiven Lymphknoten und einem RS von 0-17 zeigten einen günstigen Krankheitsverlauf auf, wenn sie ausschließlich mit einer adjuvanten endokrinen Therapie behandelt wurden. Nach Schätzungen betrifft dieses fast 60 % der HR-positiven, HER2 negativen Patientinnen mit ein bis drei positiven Lymphknoten (Albain et al. 2020).

Die Studie RxPONDER hat den Test an den Frauen erprobt, bei denen bereits ein bis drei axilläre Lymphknoten befallen waren. Bei allen Frauen lag der Score unter 25 Punkten, was eine geringe Aggressivität der Krebszellen anzeigt. Alle Patientinnen erhielten eine Hormontherapie. Die Hälfte wurde zusätzlich auf eine adjuvante Chemotherapie randomisiert. Die Ergebnisse waren ähnlich wie in der Studie TAILORx. Von den prämenopausalen Frauen waren nach 5 Jahren noch 89 % ohne Rezidiv und am Leben, wenn sie ausschließlich eine adjuvante Hormontherapie erhalten hatten. Bei einer zusätzlichen Chemotherapie stieg der Anteil auf 94,2 %. Prämenopausale Frauen können demnach ihr Risiko auf Rezidiv oder Tod um 46 % senken, wenn sie eine Chemotherapie durchführen (Kalinsky et al. 2021).

Ein Kritikpunkt am Oncotype DX Test ist die Nichtberücksichtigung von klinischen Parametern, wie eben der Tumorgroße. Hier unterscheidet sich der Test EndoPredict bzw. der EndoPredict/clin vom Oncotype DX, der die Parameter Tumorgroße und Nodalstatus inkludiert. Im EndoPredict benutzt man einen Score von 0 bis 15 und unterscheidet mit einem Cut-off-Wert von 5 eine Low- und eine High-Risk-Gruppe.

Der dritte aktuelle Genexpressionstest MammaPrint unterscheidet ebenfalls eine Low-Risk- und High-Risk-Gruppe. Der Test ist gleichfalls prädiktiv für einen signifikanten Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in der Hochrisikogruppe, während in der Niedrigrisikogruppe keine Verbesserung hinsichtlich der Rezidivrate und des Überlebens durch eine Chemotherapie erreicht wurde (Knauer et al. 2010). In der prospektiven MINDACT-Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem niedrigen molekularen Risiko im MammaPrint Test auch ohne eine adjuvante Chemotherapie trotz eines erhöhten Risikos nach klinisch-pathologischen Faktoren (Grading 2-3, T>2 cm, N+(1-3)) ein exzellentes metastasenfreies 5-Jahres Überleben von 94,7 % hatten (Cardoso et al. 2016).

Der prognostische Wert dieser drei Genexpressionsanalyse-Untersuchungen für das metastasenfreie Überleben von Brustkrebspatientinnen in den ersten 10 Jahren konnte in verschiedenen Studien für eine nodalnegative Erkrankung bestätigt werden. Bei Patientinnen mit nodalpositiver Erkrankung zeigten diejenigen Scores einen prognostischen Vorteil, die die Tumorlast (Tumorgöße, Nodalstatus) mit in die Bewertung einbeziehen (Prosigna (ROR) und Epclin) (Sestak et al. 2016).

Diese modernen, heute angewandten Genexpressionsanalysen zur prognostischen Einschätzung einer Mammakarzinomerkkrankung sind daher möglicherweise zuverlässiger, wenn sie den klinischen Parameter Tumorgöße mitberücksichtigen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Aussagekraft und prognostische Bedeutung des Tumordurchmessers beim invasiven Mammakarzinom zu evaluieren und zu prüfen, ob ein kontinuierlich gemessener Tumordurchmesser gegenüber einem diskreten Tumordurchmesser eine höhere Aussagekraft hat. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob die in der T(NM)-Klassifikation etablierte Zusammenfassung der Tumordurchmesser in den Klassen T1 - T4 einen Informationsverlust im Hinblick auf das voraussichtliche Gesamtüberleben impliziert und deswegen zugunsten der exakten metrischen Durchmesserangabe verlassen werden sollte. Für diese Fragestellung wurden die Daten eines über 20-jährigen Zeitraumes ausgewertet, nämlich aller Patientinnen, die von 1996 bis 2016 an der Frauenklinik bzw. im zertifizierten Brustzentrum des Agaplesion Diakonieklinikums Hamburg (DKH, Prof. Dr. Christoph Lindner) an einem Mammakarzinom behandelt und deren Tumorpräparate in der Pathologie Hamburg-West (PHW, Prof. Dr. Axel Niendorf) histologisch aufgearbeitet wurden. Es wurden für diese Arbeit verschiedene statistische Untersuchungen an dem genannten Patientinnen Kollektiv durchgeführt. Zunächst wurden insgesamt 3.531 Fälle durch eine Volltextrecherche im Praxisinformationssystem der PHW (NEXUS) identifiziert, die im beschriebenen Zeitraum im DKH operiert worden waren. Es wurden dann im Sinne der exakten Fragestellung Patientinnen mit multifokalen Tumoren, reinen in-situ-Karzinomen, Zweitkarzinomen und Rezidiven sowie mit einer vorausgegangenen neoadjuvanten Chemotherapie identifiziert und ausgeschlossen. Hierdurch ergab sich schließlich ein Datenpool von insgesamt 2.112 Patientinnen mit einem unifokalen, nicht vorbehandeltem primären invasiven Mammakarzinom. Die Analyse dieser Untersuchungsgruppe zeigte ein mittleres Alter von 59,7 ($\pm 11,4$) Jahren. In der Mehrzahl (über 50 %) lag ein mittleres Tumorgrading vor (G2 Tumor). In den meisten Fällen, in 65,5 %, war das Mammakarzinom nodalnegativ (pN0) und ebenfalls in der Mehrzahl waren die Tumoren hormonrezeptor-positiv (ER+: 1672 Patientinnen 85,7 % und PR+: 1509 Pat. 77,7 %). Der Mittelwert der maximalen Tumorgröße lag bei 1,97 cm (Standardabweichung 1,47). Der Median lag bei 1,6 cm, mit einem Minimum von 0,1 cm und einem Maximalwert von 17 cm. Um den klinischen Wert der kontinuierlichen Tumorgrößenbestimmung versus der diskreten Klassifizierung zu überprüfen und zusätzlich einen Vergleich zwischen den beiden Varianten der Größenbestimmung (PHW vs. DKH bzw. histologischer Befund vs. Klinischer Angaben) vorzunehmen, wurden verschiedene Cox-Regressions-Modelle erstellt. Ein direkter

Vergleich zwischen diskretem und stetigem Tumordurchmesser ist statistisch nicht möglich. Es zeigte sich, dass die jeweils kontinuierlichen Werte aus der Tumordatenbank die höchsten Konkordanzwerte aufzeigen. Die beiden stetigen Modelle unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

In der multivariaten Analyse, die den Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben der Patientinnen über die Zeit unabhängig von anderen bekannten Faktoren zeigen sollte, wurden die stetigen Tumorgrößenangaben um die Parameter Malignitätsgrad, Alter, pN-Status sowie ER-Status ergänzt. Auf eine multivariate Betrachtung der pT-Gruppen wurde aufgrund der Multikollinearität verzichtet. Hierbei bestätigte sich der Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben der Patientinnen über die Zeit. Der axilläre Nodalstatus war der Faktor mit dem größten Einfluss, gefolgt von dem Patientenalter. Die Tumorgröße stellte sich als dritter Einflussfaktor dar, gefolgt von dem ER-Status und dem Malignitätsgrad.

Die ER-negativen Patientinnen hatten eine Eventrate von 14,8 % nach 20 Jahren, verglichen mit 10,2 % bei den ER-positiven Patientinnen. Die Überlebenskurven unterschieden sich signifikant voneinander. Das mittlere Überleben war bei Patientinnen mit einem ER-negativen Tumor mit 14,7 Jahren (SE 0,49) etwa ein halbes Jahr kürzer als bei Erkrankungen mit einem ER-positiven Tumor mit 15,2 Jahren (SE 0,22). Bei den ER-negativen Patientinnen hat die klassifizierte Tumorgröße den größten Erklärwert. In der univariaten Betrachtung konnte für die Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen in Verbindung mit der Tumorgröße, unabhängig ob kontinuierlich oder diskret bestimmt, in Bezug auf das Überleben kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Die Konkordanzwerte der beiden Modelle waren gleich. Eine Möglichkeit dies zu erklären, wäre die Annahme, dass hier weitere tumorbiologisch relevante Faktoren eine einflussreiche Rolle spielen, sodass die Tumorgröße kein Signifikanzniveau erreicht. Eine andere Möglichkeit wäre die Tatsache, dass die Eventrate zu gering ausfiel, um eine entsprechende Signifikanz zu bestimmen. Die Daten aus der Tumordatenbank zeigten einen genaueren Wert als die klinischen Daten aus dem Krankenhausinformationssystem, jedoch keine signifikanten Unterschiede (Konkordanz 0,662 versus 0,652).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Zusammenfassung der Tumordurchmesser beim Mammakarzinom in Größengruppen (Tumorklassen T1-4) einen prognostischen Informationsverlust mit sich bringt und zugunsten der Angabe des exakten (kontinuierlichen) Tumordurchmessers verlassen werden sollte.

Abstract

The aim of this work was to evaluate the importance and prognostic significance of the tumor diameter in invasive breast cancer and to examine whether a continuously measured tumor diameter is more relevant, than a discrete tumor diameter. The question to be answered is whether the combination of tumor diameters established in the T(NM) classification in the classes T1 - T4 leads to an imprecise assessment of the probable overall survival and whether the exact metric measurements should be used instead.

For this question, the data for a period of over 20 years has been evaluated, including namely all patients who were treated for breast cancer from 1996 to 2016 at the Gynecological Clinic respectively certified Breast Center of the Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg (under the direction of Prof. Dr. Christoph Lindner), and pathology specimens were histologically processed in the Pathologie Hamburg-West (PHW, Prof.Dr.Axel Niendorf). For this work, various statistical studies were carried out on the patient population mentioned. First, a total of 3,531 cases were identified through a full text search in the electronic medical records system (EMR) of the PHW (NEXUS), which had been operated in the DKH in the period described. In terms of the exact question, patients with multifocal tumors, pure in situ carcinomas, secondary carcinomas and Tumor recurrences as well as the patients who had undergone previous neoadjuvant chemotherapy were then identified and excluded. This resulted a data pool of a total of 2,112 patients with unifocal, untreated primary invasive breast cancer. The analysis of this study group showed a mean age of 59.7 (± 11.4) years. The majority (more than 50%) had an intermediate tumor grade (G2 tumor). In most cases, 65.5%, the breast cancer was node-negative (pN0) and the majority of the tumors were also hormone receptor-positive (ER+: 1672 patients 85.7% and PR+: 1509 patients 77.7%). The mean maximum tumor size was 1.97 cm (standard deviation 1.47). The median was 1.6 cm, with a minimum of 0.1 cm and a maximum of 17 cm. Various Cox regression models were created to examine the clinical value of continuous tumor sizing versus discrete classification and also to make a comparison between the two variants of sizing (PHW vs. DKH or histological findings vs. clinical data). A direct comparison between discrete and continuous tumor diameter is not statistically possible. It was

shown that the continuous values from the EMR of the PHW show the highest concordance values. The two continuous models did not significantly differ from each other.

In the multivariate analysis, which was intended to show the influence of tumor size on patients survival over time independently of other known factors, the continuous tumor size information was supplemented by the parameters of degree of malignancy, age, pN status and ER status. A multivariate consideration of the pT groups was omitted due to the multicollinearity. This confirmed the influence of tumor size on patients survival over time. Axillary nodal status was the factor with the greatest influence, followed by the patients age. The tumor size turned out to be the third influencing factor, followed by the ER status and the degree of malignancy.

The ER-negative patients had an event rate of 14.8% at 20 years compared to 10.2% in the ER-positive patients. The survival curves significantly differed from each other. The median survival of patients with an ER-negative tumor was 14.7 years (SE 0.49) about half a year shorter than that of patients with an ER-positive tumor at 15.2 years (SE 0.22). In the ER-negative patients, the classified tumor size has the greatest predictive value. In the univariate analysis, no significant result could be achieved with regard to survival for the estrogen receptor-negative patients in connection with the tumor size, regardless of whether it was determined continuously or discretely. The concordance values of the two models were the same. One possible explanation would be an assumption that other relevant factors play such an influential role in the tumor biology, so that the tumor size does not reach a significant level. Another possibility could be the fact that the event rate was too low to determine significance. The data from the PHW EMR showed a more accurate value than the data gathered from the hospital records., but no significant differences were seen (concordance 0.662 versus 0.652).

The results of this work shows that the summary of tumor diameters in breast cancer in size groups (tumor classes T1-4) entails a loss of prognostic information and should be abandoned in favor of specifying the exact (continuous) tumor diameter.

6. Abkürzungsverzeichnis

AB	Arztbrief
Abb.	Abbildung
BET	Brusterhaltende Therapie
CT	Chemotherapie
DKH	Diakonieklinikum Hamburg
ER	Östrogenrezeptor
EMR	Electronic medical records
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
KI	Konfidenzintervall
NPI	Nottingham Prognostic Index (NPI)
PR	Progesteronrezeptor
PHW	Pathologie Hamburg West
RKI	Robert Koch-Institut
RS	Reccurence Score
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SLNB	Sentinellymphonodektomie
Tab.	Tabelle
TDB	Tumordatenbank
WHO	World Health Organization
Vgl.	Vergleich

7. Literaturverzeichnis

Abbner AL, Collins L (1998) Correlation of Tumor Size and Axillary Lymph Node Involvement With Prognosis in Patients With T1 Breast Carcinoma, *Cancer* Dec 15;83(12):2502-8

Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. (2010) Breast Cancer Intergroup of North America Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, Östrogenrezeptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 11:55-65

Anaid AK, Gherardi G, Biagioli E et al. (2017) The Prognostic Role of Tumor Size in Early Breast Cancer in the Era of Molecular Biology , *PLoS One*

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 database *J Clin Oncol.*;19:18–27.

Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K et al. (1994) The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) *Breast cancer research and Treatment*,vol. 32, p: 281–290

Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. (1997) Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*; 79:1918–1922

Bertucci F, Finetti P, Birnbaum PD (2012) Basal Breast Cancer: A Complex and Deadly Molecular Subtype *Curr Mol Med.* 12(1): 96–110.

Blamey RW, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L et al. (2010) ONCOPOOL - a European database for 16,944 cases of breast cancer *Eur J Cancer* 2010 Jan;46(1):56-71.

Cardoso F, van't Veer LJ., Bogaerts J, Slaets L (2016) 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer *N Engl J Med*; 375:717-729

Carter MPH, Christine L, Caroll A, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases, *Cancer* Vol.63, iss1;181-187

Carey LA, Dees EC, Sawyer L et al. (2007) The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.*;13:2329–34.

Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B. (1994) Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer*; 73:350–353.

Cortazar, P., Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N. et al. (2014). "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *Lancet* 384(9938): 164-172

Comen E, Norton L (2021) Breast Cancer Tumor Size, Nodal Status, and Prognosis: Biology Trumps Anatomy Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY Joan Massague´, , Sloan-Kettering Institute, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY *J Clin Oncol.*;2619 and 2628

Csaba G, Tartter PI and Bleiweiss IJ (1999) Lymphatic Invasion, Tumor Size, and Age Are Independent Predictors of Axillary Lymph Node Metastases in Women With T1 Breast Cancers *Ann Surg.* Nov; 230(5): 692.

Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. (2009) Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer[J] *J Clin Oncol.*;27:5693–5699.

Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.*;13:4429–34

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: 403-410,

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018, *Eur J Cancer* Nov;103:356-387. Epub Aug 9.

Fisher B, Nelson H, Slack PHD, Irwin D. F. (1969) Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer.* Vol. 24, Iss. 5;1071-1080

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B (1997). "Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer." *J Natl Cancer Inst* 89(22):1673-1682.

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A et al. (2000) Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999[J] *Arch Pathol Lab Med*;124:966–978.

Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO (2008) Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.*;117:199–204.

Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA (2010) Tumor size and survival in breast cancer: a reappraisal[J] *Nat Rev Clin Oncol.*;7:348–353.

Foulkes WD (2012) Tumour size, nodal status, and outcome after breast cancer *Curr Oncol.* Oct; 19(5): 241–243.

Galea MH, Blamey RW, Elston CE and Ellis IO (1992) The Nottingham Prognostic Index in Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 22, 207-219

Gerber B, Seitz E, Müller H, Krause A (2004) Ein perioperatives Screening auf Metastasen ist bei Patientinnen mit einem primär operablem Mammakarzinom und fehlender klinischer Symptomatik einer Metastasierung nicht indiziert“

Gluz O, Nitz UA, Christgen M (2016) West German Study Group phase III Plan B Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assesment. *J.Clin Oncol* 34: 2341-2349

Gonzalez, V., et al. (2014) Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg.* 38(7): p.1685-93.

Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, Peintinger F, Hanrahan EO, Sahin A, Guray M, Larsimont D, Feoli F, Stranzl H, et al. (2009) High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller[J] *J Clin Oncol.*;27:5700–5706.

Greene FL, Fritz A, Balch CM (2002) *AJCC Cancer Staging Manual*. 6. Chicago, IL: Springer;

Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hsu L, Sahin AA, Do K, Valero V et al. (2011) Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer *J Clin Oncol* 29(19):2628-34.

Hothorn T, Hornik K, Zeileis A (2006) Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. In *Journal of Computational and Graphical Statistics* (Vol. 15, Issue 3, pp. 651–674).

Husemann Y, Geigl JB, Schubert F, et al. (2008) Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell.*;13:58–68.

Ignatiadis M, Sotiriou C (2013) Luminal breast cancer: from biology to treatment[J] *Nat Rev Clin Oncol.*;10:494–506.

Kalinsky K (2021) Postmenopausal Women with HR+/HER2– Early Breast Cancer, 1–3 Positive Nodes, and a Low Risk of Recurrence Can Safely Forego Chemotherapy, *The Oncologist*, Volume 26, Issue S2, , Pages S11–S12

Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S. et al. (2009) Tumor Self-Seeding by Circulating Cancer Cells , *Cell Vol.* 139: 1315-1326

Knauer M, Mook S, Rutgers EJ et al. (2010) The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat* 120: 655-661

Kunos C, Latson L, Overmoyer B et al. (2006) Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J* 12: 28-36

Lambertini M, Pinto AC, Ameye L, Jongen L et al. (2016) The Prognostic Performance of Adjuvant! Online and Nottingham Prognostic Index in Young Breast Cancer Patients, *Br J Cancer*; 115 (12):1471-1478.

Laura S, Coombs N, Ung O, Boyages J (2006) Tumour size as a predictor of axillary node metastases in patients with breast cancer. *ANZ J Surg* 76: 1002-1006

Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.*; 26:1275–81. [PubMed] [Google Scholar]

Malek D, Käß-Sanyal V (2015) Evaluationsbericht 2005–2012. Ergebnis- und Prozessqualität im deutschen Mammografie-Screening-Programm. Kooperationsgemeinschaft Mammografie. Berlin

Mann RM et al. (2015) Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*,25(12): p. 3669-78

Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J et al. (2002) Predicting the survival of Patient with breast carcinoma using tumor size) *Cancer* 95: 713-723

Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. (2002) Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years[J] *Ann Surg*;235:10.

Narod SA (2012) Tumour Size Predicts Long-Term Survival Among Women With Lymph Node-Positive Breast Cancer, *Curr Oncol.* 19(5): 249–253.

Norton L, Massague J. (2006) Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med.*;12:875–878.

Paik S, Shak S, Tang G (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351: 2817-2826,

Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours, *Nature* 406, 747–752

Port ER, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ (1998) Incidence of axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*; 5:23–27.

Rakha E, Jorge S, Reis-Filho J, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, Ellis IO (2010) Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade, *Breast Cancer Research*, 12(4): 207.

Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, Hildebrandt G and Gerber B (2017) Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically

Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1–2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial 77(2): 149–157.

Sestak I, Buus R, Kronenwett R, Denkert C et al. (2016) Comparison of EndoPredic and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy J Natl Cancer Inst. 108(11): djw149

Sivaramakrishna R, Gordon R (1997) Detection of breast cancer at a smaller size can reduce the likelihood of metastatic spread: a quantitative analysis. Acad Radiol 4:8-12

Sopik V, Narod SA (2018) The Relationship between Tumour Size, Nodal Status and Distant Metastases. Breast Cancer Res Treat.; 170(3): 647–656.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer N Engl J Med 379:111-121

Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C (2012) How Reliable Is Ki-67 Immunohistochemistry in Grade 2 Breast Carcinomas? A QA Study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists PLoS One.; 7(5)

van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature;415:530–536.

Wapnir I, Anderson SJ, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH (2009) Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Patients Treated by Breast-Conserving Therapy in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols of Node-Negative Breast Cancer J Clin Oncol. 27(15): 2466–2473.

Wegscheider AS, Ulm B, Friedrichs K, Lindner C, Niendorf A (2021) Altona Prognostic Index: A New Prognostic Index for ER-Positive and Her2-Negative Breast Cancer of No Special Type Cancers (Basel). Aug; 13(15): 3799.

Wo YJ, Chen K, Neville BA, Lin NU (2011) Effect of Very Small Tumor Size on Cancer-Specific Mortality in Node-Positive Breast Cancer J Clin Oncol. Jul 1; 29(19): 2619–2627.

Yu KD, Jiang YZ, Chen S et al. (2012) Effect of large tumor size on cancer specific mortality in node negative breast cancer. Mayo Clin Proc. 87: 1171-1180

Zheng YZ, Wang L, Hu X (2015) Effect of tumor size on breast cancer-specific survival stratified by joint hormone receptor status in a SEER population-based study, Oncotarget; 6(26): 22985–22995..

8. Danksagung

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

Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen:

Herrn Prof. Dr. Axel Niendorf, von welchem das Thema der Doktorarbeit stammte, für seine Betreuung und kollegiale Hilfe und Unterstützung in der gesamten Zeit.

Herrn Prof. Dr. Christoph Lindner für die parallele Betreuung, insbesondere den klinischen Part betreffend und das sicher mühevollen und mehrfachen Korrekturlesen. Seine konstruktiven Ratschläge waren stets eine große Hilfe und haben mich immer wieder ermutigt.

Herrn Bernard Ulm für die wissenschaftliche Zusammenarbeit im Laufe des Projekts und seine große Hilfe bei der statistischen Auswertung, die einen Schwerpunkt meiner Arbeit darstellten.

Frau Denise Helmer für ihre so hilfreiche und zugewandte Unterstützung mit wertvollen Diskussionen.

Frau Katharina Köhler, die mich ebenfalls bei der Anfertigung meiner Arbeit unterstützt hat.

Schließlich gilt mein Dank allen Verwandten, Freunden und Kollegen, die mich während dieser Zeit unterstützt und motiviert haben.

9. Lebenslauf

Name Nigar Garagozova
E-mail nigar.garagozova@agaplesion.de
Geboren 17.11.1988 in Baku, Aserbaidshan
Adresse Hans-Henny-Jahnn Weg 42
22085 Hamburg
Familienstand ledig

Berufstätigkeit

01/2013-03/2014 Gastärztin der Frauenklinik, Charité Campus Mitte, Berlin
12/2013 Kenntnisstandprüfung, Berlin, Erhalt der deutschen Approbation
05/2014-12/2017 Assistenzärztin Frauenklinik Asklepios Harburg
01/2016-07/2016 Assistenzärztin Frauenklinik Asklepios Altona
01/2017-02/2019 Assistenzärztin Frauenklinik Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg
02/2019-07/2022 Fachärztin Frauenklinik Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg
Seit 07/2022 Funktionsoberärztin Frauenklinik Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg

Schule/Abitur

1994-2005 `Intellect` Lyzeum Baku, Aserbaidshan

Hochschule

2005-2011 Studium der Humanmedizin an der Aserbaidshanischen Medizinischen Universität, Baku, Aserbaidshan, Gesamtnote: 1

Publikationen:

Symptomatic Lymphocele Formation After Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Stage Cervical Cancer. J Minim Invasive Gynecol. 2016 Mar-Apr; 23(3):442

10. Eidesstattliche Versicherung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

11. Anhang

Nottingham Prognostic Index (NPI)

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Grading (Elston/Ellis)	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1-3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
Indexwert = Größe [cm] x 0,2 + Score (Grading) + Score (LK-Status)		
Indexwert	Prognose	15-Jahresüberlebensrate
3,4	Gut	80 %
3,41 – 5,40	Intermediär	42 %
> 5,40	Schlecht	13 %