

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Anatomie und Experimentelle Morphologie

Direktor der Einrichtung

Prof. Dr. med. Udo Schumacher

## **Die differenzierte Betrachtung prognostisch relevanter Faktoren in einem großen regionalen Mammakarzinom Kollektiv**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Anna Catharina Richter  
aus Bremen

Hamburg 2022

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.05.2023**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:  
Prof. Dr. Dr. Mahir Karakas**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:  
Prof. Dr. Udo Schumacher**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1	PROBLEMSTELLUNG	5
1.2	ANATOMIE UND HISTOLOGIE DER WEIBLICHEN BRUST	6
1.3	BRUSTKREBS- EPIDEMIOLOGIE	7
1.3.1	<i>Inzidenz und Mortalität</i>	7
1.3.2	<i>Risikofaktoren für Brustkrebs</i>	10
1.4	BRUSTKREBS- DIAGNOSEVERFAHREN	11
1.4.1	<i>Klinische Untersuchung</i>	11
1.4.2	<i>Bildgebende Verfahren</i>	12
1.4.3	<i>Histopathologische Diagnostik</i>	14
1.5	BRUSTKREBS – KLASSIFIZIERUNG	19
1.5.1	<i>TNM</i>	19
1.5.2	<i>Nottingham Prognostic Index (NPI)</i>	19
1.5.3	<i>Altona Prognostic Index (API)</i>	20
1.6	BRUSTKREBS- THERAPIEVERFAHREN	20
1.6.1	<i>Operatives Verfahren</i>	20
1.6.2	<i>Chemotherapie (CHT)</i>	22
1.6.3	<i>Radiotherapie (RT)</i>	23
1.6.4	<i>Endokrine Therapie</i>	24
1.6.5	<i>Therapie bei HER2- positiven Karzinomen</i>	26
<b>2</b>	<b>MATERIAL/METHODEN</b>	<b>27</b>
2.1	EINLEITUNG	27
2.1.1	<i>Gewebeproben</i>	27
2.1.2	<i>Datenbank/vorherige Umfragen</i>	27
2.2	PROZEDERE	27
2.2.1	<i>Kontakt mit Kooperationspartnern</i>	27
2.2.2	<i>Auswahl der Fälle</i>	28
2.3	ANSCHREIBEN/VERSAND	28
2.3.1	<i>Zusammensetzung der Fragebögen (FB)</i>	28
2.3.2	<i>Versand</i>	29
2.4	BEARBEITUNG DER DATEN	29
2.4.1	<i>Datenmanagement</i>	29
2.4.2	<i>Rückmeldungen</i>	29
2.4.3	<i>Datenerfassung</i>	30
2.5	AUSWERTUNG DER FB	31
2.5.1	<i>Digitalisierung der FB</i>	31
2.5.2	<i>Auswertung der FB</i>	32
2.5.3	<i>Nachbearbeitung und Ergänzungen von Nexus</i>	32
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>34</b>
3.1	GRUNDKOLLEKTIV/ALLGEMEINE BESCHREIBUNG	34
3.2	FILTERUNG DES KOLLEKTIVS UND DIFFERENZIERUNG NACH UNTERSCHIEDLICHEN PARAMETERN	38
3.3	VERGLEICH DER 8500/3 KOHORTEN (NST-TUMORE)	40
3.4	PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN ÜBER DIE ZEIT	42
3.5	UNIVARIANTE BETRACHTUNG EINZELNER PARAMETER	43
3.5.1	<i>Grading</i>	43
3.5.2	<i>pT- Einteilung</i>	44
3.5.3	<i>pN- Einteilung</i>	46
3.6	VERGLEICH API VS. NPI VON 8500/3	47
3.7	KONFIDENZ INTERVALLE API VS. NPI	50
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>52</b>
4.1	LIMITATIONEN VON MATERIAL UND METHODEN	52

4.2	INHALTLICHE DISKUSSION .....	54
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT.....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>VERZEICHNISSE.....</b>	<b>61</b>
6.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	61
6.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	62
6.3	TABELLENVERZEICHNIS .....	62
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>74</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Problemstellung

Brustkrebs ist bei Frauen in jeder Lebensphase die häufigste maligne Erkrankung und eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen bei Frauen in Europa und weltweit (Harbeck and Gnant, 2017).

Aufgrund dessen ist eine stetige Forschung und Weiterbildung in diesem Themenbereich für die medizinische Entwicklung heute und auch in Zukunft unerlässlich. Da nur etwa 1% aller Brustkrebserkrankungen bei Männern auftreten (Robert Koch Institut, 2020), werde ich der Einfachheit halber im Folgenden die weibliche Form verwenden.

Die Verringerung der Mortalitätsrate durch eine bessere und präzisere Diagnostik und die Analyse der prognostisch relevanten Faktoren einer Mammakarzinom-Erkrankung unterstreichen zudem die Bedeutung der weiteren Forschung. Rückschlüsse auf die Überlebensprognose bzw. ein Rezidiv-freies Leben zu stellen, bleibt trotz der Entwicklung verschiedenster Prognoseparameter schwierig.

Die histologische Beurteilung des Karzinomgewebes durch den Pathologen hat bei der Diagnostik und der daraus resultierenden Therapieentscheidung eine elementare Schlüsselfunktion.

Durch diese Erkenntnis entstand die Idee für den Aufbau einer umfassenden Tumordatenbank (TuDaBa), die sowohl klinisch relevante Daten, als auch wichtige pathologische Befunde miteinander verknüpft. Dies unterscheidet die TuDaBa der Pathologie Hamburg West (PHHW) von einem konventionellen Krebsregister. Vor dem in der Einleitung beschriebenen Problemhintergrund hat die vorliegende Arbeit das folgende Ziel:

Anhand unserer retrospektiven Studie kommt es zu einer Weiterführung der umfangreichen TuDaBa, welche unter anderem dazu dient, das Hamburger Brustkrebskollektiv ausführlich zu beschreiben. Des Weiteren ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand dieser Datensammlung dazu beizutragen, Rückschlüsse auf die Überlebensprognose zu ziehen, indem der 2021 entwickelte API angewendet wird, sowie den API und im Vergleich dazu den lange bekannten NPI zu validieren.

Diese werden in der vorliegenden Arbeit anhand eines regionalen Mammakarzinom-Kollektivs diskutiert, um dadurch einen Beitrag zur Verbesserung der prognostischen Aussage bei der Diagnose eines Mammakarzinoms zu leisten.

## **1.2 Anatomie und Histologie der weiblichen Brust**

Die Brust besteht aus Fettgewebe und Drüsengewebe, wobei die weibliche Brust in der Regel einen höheren Anteil von Drüsengewebe aufweist als die männliche (Akram et al., 2017).

Die weibliche Brust besteht aus 12-20 kegelförmigen tubuloalveolären Einzeldrüsen vom apokrinen Typ. Jeder dieser Drüsenläppchen besitzt einen Milchgang, der von ein- bis zweischichtigem Epithel ausgekleidet ist. Die Milchgänge weiten sich unterhalb der Mamille zu spindelförmigen Milchsäckchen (Sinus lactiferi). Diese gehen in Höhe der Mamillenbasis in die Ausführungsgänge über (Leonhardt, 1974).

Die Milchgänge und die Lobuli bestehen aus zwei unterschiedlichen Zelltypen. Zum einen die kontraktile Myoepithelzellen mit Myofilamenten, welche sich auf der Basalmembran befinden, unterstützend für den Milcheinschuss während der Laktation sind und strukturelle Unterstützung für die Lobuli bieten. Zum anderen die luminalen Epithelzellen, die auf den Myoepithelzellen lokalisiert sind. Nur die lobulären Luminalzellen besitzen die Fähigkeit der Milchproduktion. Die Milchfettkugel wird mittels der apokrinen Sekretion an das Lumen abgegeben, während Milchproteine über Exozytose freigesetzt werden (merokrine Sekretion); Milchzucker, Ionen und Wasser werden über Membrantransporter bzw Kanäle (Wasser) in das Lumen der Drüse transportiert.

Es gibt zwei verschiedene Arten Bruststroma: das interlobuläre Stroma, welches aus dichtem, faserigem Bindegewebe mit Fettgewebe besteht und das intralobuläre Stroma, welches die Acini der Lobuli umgibt und sich aus brustspezifischen, hormonell sensitiven Fibroblasten- ähnlichen Zellen zusammensetzt und auch als Mantelgewebe bezeichnet wird (Kumar et al., 2010).

Im Fettgewebe der Brust findet sich ein Netzwerk von Nerven, Blutgefäßen, Lymphgefäße und Lymphknoten (LK). Letztere sind zusätzlich in der Axilla lokalisiert und drainieren das Brustgewebe. Des Weiteren besteht die Brust aus faserigem Bindegewebe und Ligamenten.

Die Milchproduktion der weiblichen Brust bietet die optimale Grundlage zur Ernährung eines Säuglings. Die weibliche Brust reagiert besonders sensitiv auf die zyklischen Hormonveränderungen innerhalb des Körpers einer Frau und passt sich dem Menstruationszyklus an (Akram et al., 2017).

Maligne Veränderungen der Brust entwickeln sich aus verschiedenen Zelltypen der normalen Epithelzellen des Brustgewebes.

Beim DCIS (Duktales Carcinoma in situ) proliferieren Brustkrebszellen in den Milchgängen, ohne dass es zu einer Invasion durch die Basalmembran kommt.

Das invasive duktales Karzinom der Brust entsteht in den Milchgängen und durchbricht die Basalmembran. Es ist der häufigste Mammakarzinomtyp und findet sich in mehr als 80% aller Fälle. Subtypen des invasiven duktales Karzinoms sind das tubuläre, das muzinöse, das medulläre und das inflammatorische Karzinom.

Das LCIS (Lobuläres Carcinoma in situ) ist die maligne Proliferation von Zellen in den Lobuli ohne Invasion in die Basalmembran.

Das invasiv lobuläre Karzinom ist eine maligne Proliferation von Zellen, dessen Ursprungsort in den Drüsenläppchen (Lobuli) der Brust liegt und das invasiv in das umliegende Gewebe einwächst (Sattar, 2011).

### **1.3 Brustkrebs- Epidemiologie**

#### **1.3.1 Inzidenz und Mortalität**

Unter allen malignen Erkrankungen ist Brustkrebs weltweit eine der führenden Todesursachen bei postmenopausalen Frauen und global verantwortlich für ca. 23% aller krebsbedingten Todesfälle in dieser Patientengruppe. Es bestehen große Unterschiede in Bezug auf die Überlebensrate von Brustkrebserkrankungen weltweit mit einer geschätzten 5 Jahres Überlebensrate von 80% in entwickelten Ländern und bis auf unter 40% in Ländern der Dritten Welt (Akram et al., 2017). Zudem zählt diese Erkrankung gemeinsam mit Lungen- und Darmkrebs international zu den drei häufigsten weiblichen Tumorerkrankungen (Harbeck and Gnant, 2017).

In den USA sind Brustkrebserkrankungen bei Frauen die zweithäufigste krebbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom (Desantis et al., 2019). Dort starben 2020 ca. 42.170 Patientinnen an einem Mammakarzinom, dies sind etwa 7% der auf Krebs zurückzuführenden Todesfälle. Die Inzidenz lag im selben Jahr bei 276.480, das entspricht 15,3% der neu diagnostizierten Karzinome (National Cancer Institute, 2020).

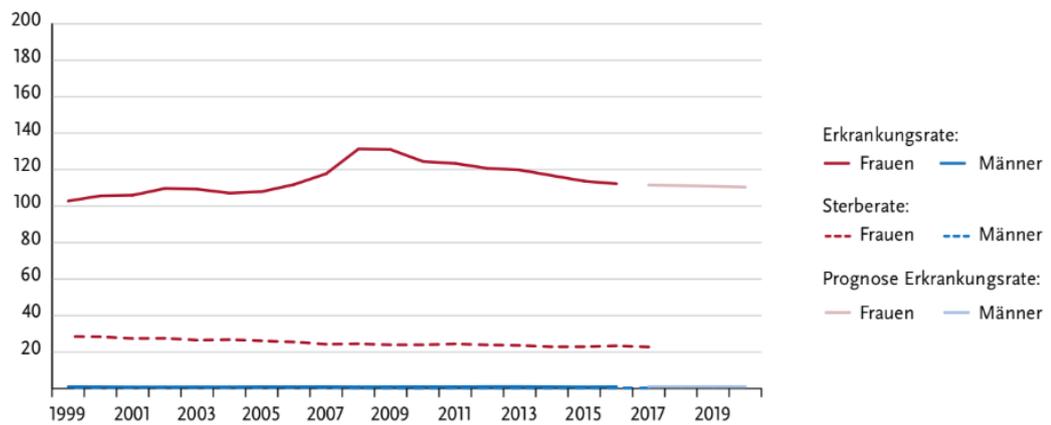
Auch in Deutschland ist Brustkrebs die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Frauen, eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom (Harbeck and Gnant, 2017). 2016 lag die Neuerkrankungsrate bei 68.950 Fällen mit einem mittlerem Erkrankungsalter von 64 Jahren (Robert Koch Institut, 2020).

In Deutschland starben 2019 18.712 Frauen an Brustkrebs, was 7,8% der krebbedingten Todesfälle darstellte. Die Zahl der im Jahr 2017 stationär behandelten Brustkrebspatientinnen lag bei 129 692 (Statistisches Bundesamt, 2019). Insgesamt stieg die altersstandardisierte Erkrankungsrate von 2001 bis 2011 um 9,0%, siehe Abbildung 1 (Robert Koch Institut, 2015).

In Hamburg ist Brustkrebs nach Lungenkrebs die zweithäufigste Krebstodesursache (Hamburger Krebsdokumentation, 2013-2015).

Trotz einer Zunahme an Brustkrebsdiagnosen hat sich die Mortalität in den USA und Europa verringert, was vor allem auf eine bessere Früherkennung (flächendeckendes Mammographie-Screening, präzise Diagnosestellung) und eine Verbesserung der Therapiemaßnahmen zurückzuführen ist (Harbeck and Gnant, 2017, Veronesi et al., 2005). In Abbildung 2 ist die altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate bei Frauen im internationalen Vergleich zu sehen.

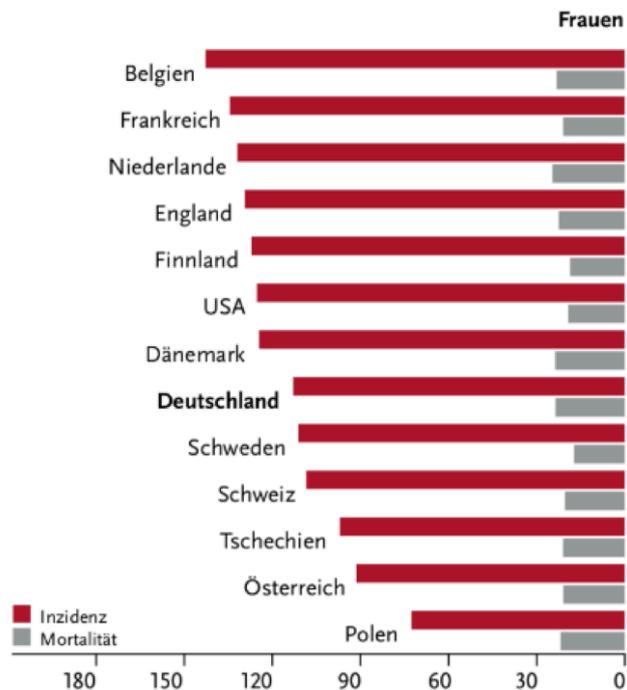
Abbildung 3.17.1a  
 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999–2016/2017,  
 Prognose (Inzidenz) bis 2020  
 je 100.000 (alter Europastandard)



**Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht**

(Quelle: RKI 2020, Krebs in Deutschland, 3.17 Brustdrüse)

Abbildung 3.17.7  
 Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, Frauen, im internationalen Vergleich,  
 ICD-10 C50, 2015–2016 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s. Anhang)  
 je 100.000 (alter Europastandard)



**Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, Frauen, im internationalen Vergleich**

(Quelle: RKI 2020, Krebs in Deutschland, 3.17 Brustdrüse)

### 1.3.2 Risikofaktoren für Brustkrebs

Bei der Entstehung von Brustkrebs spielen unterschiedliche Risikofaktoren eine Rolle. Ein besonders wichtiger ist zunächst das Alter, da die Inzidenz während der reproduktiven Jahre schnell ansteigt. Ab einem Alter von 50 Jahren, dem durchschnittlichen Beginn der Menopause, erfolgt der Anstieg langsamer. Die kumulative Inzidenz von Frauen aus Europa und den USA, welche an Brustkrebs erkranken, liegt bei 2,7% im Alter von 55 Jahren, bei 5% im Alter von 65 Jahren und bei ca. 7,7% im Alter von 75 Jahren (Key et al., 2001).

Ein weiterer Risikofaktor sind hormonelle Einflüsse:

Je länger eine Frau mit dem zyklischen Auf und Ab von Östrogen- und Gestagenspiegeln lebt, desto höher ist für sie die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, etwa bei früher erster Regelblutung (Menarche), später erster bzw. keiner Schwangerschaft und spätem Eintritt in die Wechseljahre (Menopause).

(Hamburger Krebsdokumentation, 2013-2015)

Einen protektiven Faktor stellt das Stillen dar (Key et al., 2001).

Es wird diskutiert, ob die Einnahme von Hormonersatztherapien zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der Erkrankung führt, insbesondere bei längerer Dauer und kombinierter Östrogen-Gestagen Einnahme. Ein nur geringes Risiko birgt demgegenüber die Einnahme von hormonhaltigen Ovulationshemmern (Robert Koch Institut, 2020).

Page, Dupont et al. untersuchen, inwieweit ein Zusammenhang zwischen fibrozystischen Veränderungen und der Entwicklung von Brustkrebs besteht. Patientinnen mit einer leichten hyperplastischen Veränderung des Brustdrüsengewebes haben ein 1,5 bis 2-fach, Patientinnen mit atypischen Veränderungen sogar ein 4 bis 5-fach erhöhtes Risiko zu erkranken (Solanki and Visscher, 2019).

Auch die genetische Disposition spielt eine Rolle.

„The association between family history and breast cancer had been known and documented for centuries“ (Solanki and Visscher, 2019). Besteht eine Erkrankung bei einer Verwandten ersten Grades, so erhöht sich das Risiko ebenfalls zu erkranken, um einen Faktor zwischen 1,5 und 2. 1980 ließ sich erstmals durch Stammbaum- und Genanalysen ein familiärer Zusammenhang bei Brustkrebserkrankungen präzisieren (Solanki and Visscher, 2019). Basierend auf der Arbeit

von Jeff M.Hall et al. wurde auf dem Chromosom 17q21 erstmals die Lokalisation eines Gens nachgewiesen, welches für eine überdurchschnittlich frühe Brustkrebserkrankung verantwortlich ist (Hall et al., 1990).

1990 gelang es das BRCA1 Gen zu identifizieren, gefolgt von der Entdeckung des BRCA2 Gens 1995, die beide für die Vererbung einer Brustkrebs-Disposition verantwortlich sind. Inzwischen wurden 20 weitere ähnliche Allele gefunden. Insgesamt wird angenommen, dass ca. 5-10% aller Mammakarzinome auf der Grundlage genetischer Mutationen entstehen (Solanki and Visscher, 2019, Mcpherson et al., 2000).

Weitere Risikofaktoren sind sehr dichtes Brustdrüsengewebe, vorangegangene Brustkrebserkrankungen, Strahlentherapie des Brustkorbes während des Kindes- und Jugendalters, Übergewicht und Bewegungsmangel nach den Wechseljahren sowie Alkoholkonsum. Eine geringe Erhöhung des Risikos scheint außerdem bei Nikotinkonsum zu bestehen (Robert Koch Institut, 2020).

#### **1.4 Brustkrebs- Diagnoseverfahren**

Die Diagnostik spielt im Zuge einer Brustkrebserkrankung eine zentrale Rolle. In erster Linie bestimmt die vom Pathologen gestellte histopathologische Diagnose die weiteren onkologischen Therapieentscheidungen. Ohne die Diagnostik der histologischen Parameter wäre eine adäquate Therapieauswahl undenkbar. Im Folgendem werden die wichtigsten diagnostischen Schritte erläutert.

##### **1.4.1 Klinische Untersuchung**

Bevor moderne Bildgebungsverfahren verfügbar waren, stand die Tastuntersuchung der Brust im Vordergrund, da die meisten fühlbaren Läsionen von den Patientinnen selbst ertastet wurden (Nelson, 2013). Die World Health Organization (WHO) empfahl die Tastuntersuchung, um Frauen in Bezug auf eine mögliche Erkrankung zu sensibilisieren, nicht aber als Screening-Methode (Nelson, 2013). Besonders in Ländern mit wenigen Ressourcen spielt dieses Diagnoseverfahren weiterhin eine zentrale Rolle (Pippin and Boyd, 2020).

Laut der Richtlinie des „Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen“ gilt, dass ab einem Alter von 30 Jahren Frauen einen Anspruch auf eine jährliche Tastuntersuchung der Brust und der lokalen

Lymphknoten durch eine Frauenärztin bzw. Frauenarzt haben. Das Ziel dieser Untersuchung ist es, tastbare Veränderungen (Knoten) festzustellen, die dann durch bildgebende Verfahren (Mammographie, Ultraschall) und ggf. durch histologische Begutachtung von Gewebeproben weiter abgeklärt werden können (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020, Starker et al., 2017).

Der Wert von klinischer Tastuntersuchung wird hauptsächlich in Verbindung mit Bildgebungsverfahren gesehen. Die Palpation durch einen Arzt wird weiterhin empfohlen, da bei Mammographien ca. 10- 15% der ertastbaren Veränderungen nicht erfasst werden können und eine klinische Tastuntersuchung zusammen mit einer Mammographie die Anzahl der entdeckten Brustkrebskrankungen erhöht. Eine Tastuntersuchung ist weiterhin eine wichtige Maßnahme, um die Mortalität von jungen Frauen zu senken, die unterhalb der Altersgrenze für das Routine-Mammographie-Screening liegen (Nelson, 2013).

## **1.4.2 Bildgebende Verfahren**

### **1.4.2.1 Mammographie**

2002 wurde in Deutschland ein organisiertes, bevölkerungsbasiertes, nationales Brustkrebs-Screening-Programm für Frauen im Alter von 50-69 Jahren eingeführt. Diese Altersgruppe wird alle 2 Jahre zum Mammographie-Screening eingeladen. Die komplette Etablierung folgte schließlich 2009 (Katalinic et al., 2020). Im Rahmen der Einführung des Mammographie-Screening-Programms im Jahre 2005 kam es anfangs zu einem Anstieg der Erkrankungsrate, welche seit 2009 allerdings wieder rückläufig ist (Starker et al., 2017). Das Ziel des Mammographie-Screenings ist die Senkung der Brustkrebsmortalität.

In Deutschland wurde schon vor 2005 eine konstante Abnahme der Sterberate beobachtet, die möglicherweise die verbesserten Therapiemaßnahmen widerspiegelt. Die beobachtete Abnahme der Inzidenz von Brustkrebs im Spätstadium und der Abnahme der Brustkrebs Mortalität in den folgenden Jahren ist vermutlich auf die Einführung des nationalen Mammographie-Screenings zurückzuführen (Katalinic et al., 2020). Die Mammographie bleibt weiterhin die wichtigste Screening-Methode für Frauen mit nicht verdichtetem Brustdrüsengewebe und ist besonders bei postmenopausalen Frauen zur Erfassung von kleinen, nicht

tastbaren Läsionen geeignet. Sie bleibt außerdem die einzige Screening-Methode, welche die Mortalität senken kann, vorausgesetzt ein großer Anteil an Frauen nutzt diese Möglichkeit im Rahmen eines Screening-Programms (Veronesi et al., 2005).

Als mögliche Nachteile des Mammographie-Screening-Programms gelten Überdiagnosen, u.a. durch Entdeckung einer vermehrten Anzahl von Fällen mit einem in situ-Karzinom oder auch falsch-positiven Diagnosen, die zu psychischer Belastung und unnötigen diagnostischen Eingriffen führen können (Starker et al., 2017, Katalinic et al., 2020).

Die Strahlenbelastung durch eine Mammographie ist heutzutage aufgrund der modernen Röntgengeräte sehr gering (Yaffe et al., 2008).

#### **1.4.2.2 Sonographie, MRT, PET**

Zu den weiteren bildgebenden Verfahren gehören Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen - Emissions - Tomographie (PET). Diese bildgebenden Verfahren bilden zusammen mit der Mammographie die Grundlage für Diagnose, Therapie- und Verlaufskontrolle (Cain et al., 2017).

Eine sonographische Untersuchung eignet sich für prämenopausale Frauen mit verdichtetem Brustgewebe sowie um solide Läsionen von zystischen Veränderungen zu unterscheiden (Veronesi et al., 2005). Ein Vorteil der Sonographie ist außerdem die fehlende Strahlenbelastung. Zudem ist es für Gynäkologen eine einfache und zugängliche Methode der Diagnostik.

Ein MRT eignet sich vor allem zur Diagnostik von Tumoren, die durch konventionelle Methoden nur schwer diagnostiziert werden können. Es handelt sich hierbei um eine hochsensitive Methode, die zum Beispiel für das Screening von BRCA-positiven Patientinnen geeignet ist. Mit einer MRT-Untersuchung lässt sich die Wirksamkeit einer neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) gut beurteilen. Nachteilig könnte sein, dass es häufiger zur Diagnose von falsch-positiven Befunden kommen kann. (Veronesi et al., 2005).

Eine PET ist besonders zur Metastasensuche geeignet. Außerdem kann sie bei der Beurteilung des axillären Nodalstatus im präoperativen Staging eine Rolle spielen. Nachteilig kann sein, dass die Methode für niedrig-gradige Läsionen und Tumoren unter 5 mm nicht sensitiv genug ist (Veronesi et al., 2005).

### **1.4.3 Histopathologische Diagnostik**

Der Beweis für ein Karzinom kann nur durch eine Biopsie und deren histologische Untersuchung erbracht werden (Schmidt-Matthiesen et al., 2002). Durch eine Biopsie oder einen offenen chirurgischen Eingriff wird Brustdrüsengewebe entnommen, das dann durch den Pathologen histologisch befundet wird (American Cancer Society, 2019b).

Folgende Untersuchungen sind für eine histopathologische Beurteilung wichtig.

#### **1.4.3.1 Typing, Staging, Grading**

Das „Typing“ definiert den Tumortyp. Hierbei handelt es sich um eine genauere Klassifizierung des invasiven Mammakarzinoms durch den Pathologen, festgelegt durch bestimmte histomorphologische Kriterien.

In den meisten Fällen besteht kein spezieller Tumortyp (NST = no special type). In den übrigen Fällen liegen unterschiedliche spezielle Karzinomtypen vor. Bei diesen speziellen Tumorarten kann es sich beispielsweise um ein lobuläres, invasives, ein mikropapilläres oder aber tubuläres bzw. ein muzinöses Karzinom handeln (Niendorf and Scheidel, 2016).

Die Einteilung in die jeweilige Kategorie wird in ihrer Grundordnung durch die WHO vorgegeben. Bei der WHO „Classification of Tumors of the Breast“ (Female Genital Tumors, WHO Classification of Tumors. Fifth Edition, 2019) handelt es sich um eine standardisierte Klassifikation dieser Tumore (siehe Anhang Abbildung 18 und 19: “WHO classification of tumours of the breast“). Der jeweilige Tumortyp hat Auswirkungen auf die Prognose (Niendorf and Scheidel, 2016).

Ausgehend von der TNM- Klassifizierung, welche die Ausdehnung des Primärtumors (T), die Beteiligung regionaler Lymphknoten (N) sowie eine Fernmetastasierung berücksichtigt (M) (Abbildung 3), wird in die UICC-Stadien 0 bis IV unterteilt (Staging). Diese fasst die TNM- Ergebnisse zusammen. Das System wurde von der Internationalen Union gegen Krebs konzipiert (englische Abkürzung: UICC) (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2018).

- UICC-Stadium 0: Tis N0 M0
- UICC- Stadium I A: T1 N0 M0
- UICC- Stadium I B: T0/T1 N1mi M0

- UICC- Stadium II A: T0/1 N1 M0 und T2 N0 M0
- UICC- Stadium II B: T2 N1 M0 und T3 N0 M0
- UICC- Stadium III A: T0-T2 N2 M0 und T3 N1/N2 M0
- UICC- Stadium III B: T4 N0/N1/N2 M0
- UICC- Stadium III C: jedes T, N3, M0
- UICC- Stadium IV: jedes T, jedes N, M1

Neben dem pTNM-Status gilt das Grading als das wichtigste Prognosemerkmal. Das Grading basiert auf der histologischen Untersuchung des Tumorgewebes (Schmidt-Matthiesen et al., 2002):

- G1: Gut differenziert (17-28%)
- G2: Mäßig differenziert (34-55%)
- G3: Schlecht differenziert (30-47%)
- G4: Undifferenziert (neue Klassifikation)
- GX: Nicht differenzierbar

Für das Grading von Mammakarzinomen wird ein Bloom-Richardson-Elston Grad/Score herangezogen. Dieser Score legt das eigentliche Grading fest. Er wird aufgrund des prozentualen Anteils von drüsigen und soliden Tumorarealen, Zellatypien und der Anzahl von Mitosen definiert. Diese Parameter nehmen dann einen Wert von eins bis drei an, welche dann einen Summenscore ergeben (Schulze, 2016):

- Score 3-5 = G1
- Score 6-7 = G2
- Score 8-9 = G3

#### *Hormonrezeptorbestimmung*

Ein immunhistochemischer Test ermöglicht es dem Pathologen festzustellen, ob die Tumorzellen Östrogen- oder Progesteronrezeptoren besitzen. Diese Testergebnisse sind essenziell, um eine geeignete Therapieentscheidung zu treffen. Wenn sich Östrogen oder Progesteron an diese Rezeptoren anheften, wird dadurch das Tumorwachstum induziert. Aus diesem Grund unterteilt man

Mammakarzinome in Hormonrezeptor-positive oder Hormonrezeptor-negative Karzinome.

Brustkrebszellen haben möglicherweise einen, zwei oder keinen der folgenden Rezeptoren:

- ER-positive Zellen besitzen Östrogenrezeptoren
- PR-positive Zellen besitzen Progesteronrezeptoren
- Hormonrezeptor-negative Zellen – besitzen weder Östrogen- noch Progesteronrezeptoren

Bei einer Hormonrezeptor-positiven Patientin kann eine medikamentöse antihormonelle Therapie bewirken, dass die zirkulierenden Östrogenspiegel vermindert werden oder verhindern, dass Östrogen an die Rezeptoren der Brustkrebszellen angeheftet wird und diese so weiter stimuliert. Bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen ist eine medikamentöse antihormonelle Therapie nicht erfolgversprechend (American Cancer Society, 2019b). Am häufigsten sind Mammakarzinome mit Östrogenrezeptor-positiven (ER+) und Her2-negativen (HER2 – negativen) Eigenschaften (65% aller Fälle bei Frauen unter 50 Jahren und 75% der Fälle bei älteren Frauen) (Burstein, 2020).

#### *Onkogenbestimmung HER2/neu (c-erb B2)*

HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) ist ein Protein an der Zelloberfläche, welche bei HER2-positiven Brustkrebszellen überexprimiert wird. HER2-positive Karzinome neigen dazu, schneller zu wachsen als andere. Allerdings ist ein Ansprechen auf die therapeutische Gabe mit monoklonalen Antikörpern wahrscheinlicher (American Cancer Society, 2019a) (siehe Punkt 1.5.5).

Eine Überexpression von HER2 auf den Krebszellen wird entweder mittels Immunhistochemie (IHC) an Paraffinschnitten oder mit Hilfe einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bzw. einer chromogenen in-situ-Hybridisierung (CISH) diagnostiziert (Schmidt-Matthiesen et al., 2002).

Mithilfe des DAKO-Tests wird anhand der immunohistochemischen Färbung mittels spezieller Antikörpern die Menge der Proteine an der Oberfläche der Krebszellen, welche den HER2 Faktor enthalten, quantifiziert (Mamazone, 2022).

- Ist das IHC Ergebnis 0 oder 1+ so ist das Karzinom HER2-negativ.

- Ist das IHC Ergebnis 3+ so ist das Karzinom HER2-positiv.
- Ist das IHC Ergebnis 2+ so ist der Status des Tumors indifferent, zu weiteren Differenzierung ist eine FISH- oder CISH-Untersuchung notwendig.

Triple-negative Brustkrebstypen haben keine HER2 Expression und keine Östrogen- oder Progesteronrezeptoren (American Cancer Society, 2019a).

#### *Ki-67*

Ki-67 ist ein Protein, das man in den Zellen vermehrt findet, welche sich auf die Zellteilung vorbereiten (Niendorf and Scheidel, 2016). Es wurde in den frühen 1980er Jahren von Scholzer und Gerdes identifiziert (Li et al., 2015). Der Proliferationsmarker Ki-67 ist ein prognostischer Faktor für Brustkrebspatientinnen (Tagliafico et al., 2019). Prinzipiell gilt ein Ki67 Wert  $\leq 10\%$  als niedrige Proliferationsrate, Werte zwischen 20-29% werden als Minimalgrenzwerte für eine hohe Proliferationsrate angesehen, die ab 30% beginnt. Mittlere Ki67 Werte zwischen 10 und 30 % werden anhand der fehlenden methodischen Standardisierung nur ergänzend zur Therapieentscheidung verwendet (Harbeck, 2015).

#### *Molekulare Subtypen*

Charles M. Perou et al. waren mit ihrer Studie „molecular portraits of human breast tumors“ in der Lage, vier große molekulare Gruppen zu identifizieren, welche im Zusammenhang mit Merkmalen stehen, die prognostisch relevant sind. Diese „molekularen Portraits“ zeigten unterschiedliche Genexpressione der Tumore, Unterschiede in der Wachstumsrate, der Aktivität spezifischer Signalwege und der zellulären Zusammensetzung der Tumore (Perou et al., 2000).

Die vier therapielevanten molekularen Subtypen sind Luminal A (Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ mit niedriger Proliferationsrate), Luminal B (Hormonrezeptor-positiv mit hoher Proliferationsrate; HER2-negativ oder -positiv), HER2-Typ non-Luminal: (HER2- positiv und Hormonrezeptor- negativ) sowie Basal-like Typ (Hormonrezeptor-negativ und HER2-negativ, die man als „triple negative“ bezeichnet) (Harbeck, 2015).

Diese haben unterschiedliche klinische Verläufe, z.B. haben kleinere Tumore mit Luminal A - Charakteristiken ohne Lymphknoten-Befall das geringste Rezidivrisiko. Luminal B - Typen haben im Vergleich ein höheres Rezidivrisiko (Burstein, 2020).

Diese Subtypen werden anhand immunhistochemischer Expressionsmuster (ER, PR, Her2, Ki67) oder mittels Multigenassays (z.B. Prosigna<sup>®</sup> oder Blueprint<sup>®</sup>) bestimmt. Die Entscheidung zur Systemtherapie wird unter anderem anhand dieser Subtypen festgelegt (Harbeck, 2015).

*„Lokalbefund und molekularer Subtyp sind Basis der Konzepte für die Therapie. Bei luminalen Tumoren helfen Multigenassays, das Rezidivrisiko und das Ansprechen auf die Chemotherapie abzuschätzen. Über- und Untertherapie lassen sich zunehmend besser vermeiden“ (Harbeck, 2015).*

#### **1.4.3.2 Genexpressionstests**

Eine weitere Innovation fand im Bereich der Entwicklung molekularer Diagnostik im Rahmen von Genexpressionstest/Prognosetests statt, welche für die Evaluierung eines positiven Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie (CHT) eingesetzt werden können (Harbeck and Gnant, 2017).

Nicht jede Patientin profitiert gleichermaßen von einer Chemotherapie. Dies ist abhängig von der Aggressivität des Tumors und dem individuellen Rezidivrisiko. Nach Angaben der Herstellerfirmen können mit modernen Prognosetests überflüssige Chemotherapien vermieden werden. (Onko Internetportal, 2017).

*„Bei mittlerem Rückfallrisiko (pN0-1, siehe Abbildung 3) können zusätzliche Tests wie der uPA/PAI-1- Proteintest (Femtelle<sup>®</sup>) oder Multigenassays (zum Beispiel: EndoPredict<sup>®</sup>, MammaPrint<sup>®</sup>, Onkotype DX<sup>®</sup>, Prosigna<sup>®</sup>) zur Abschätzung des Rezidivrisikos und des Ansprechens auf eine Chemotherapie eingesetzt werden“ (Harbeck, 2015).*

## 1.5 Brustkrebs – Klassifizierung

### 1.5.1 TNM

Im Anschluss an die histologische Bestätigung eines Karzinoms erfolgt die Einteilung des Tumors anhand der TNM- Klassifikation (siehe Abbildung 3) (Le Glaz, 2016).

<b>T – Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Tumor nachweisbar
TIS	Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder Morbus Paget ohne Tumor
T1	Tumor bis 2 cm (größter Durchmesser)
T1a	Tumor bis 0,5 cm
T1b	Tumor 0,5–1 cm
T1c	Tumor 1,1–2 cm
T2	Tumor 2,1–5 cm
T3	Tumor größer als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Brusthaut
T4a	mit Ausdehnung auf Brustwand
T4b	mit Ödem (inkl. Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen in der Haut der gleichen Brust
T4c	T4a + T4b
T4d	inflammatorisches Karzinom
<b>N – Regionale Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N3	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten an der Mammaria interna
<b>M – Fernmetastasen</b>	
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (einschließlich supraklavikuläre Lymphknoten)

**Abbildung 3: Klinische prätherapeutische Klassifikation des Mammakarzinoms- TNM.**

(Quelle: Schmidt-Matthiesen;Bastert;Wallwiener, Gynäkologische Onkologie, 7. Auflage, 2002; 8. Auflage TNM-Klassifikation, Christian Wittekind 2017, ab S. 195)

### 1.5.2 Nottingham Prognostic Index (NPI)

1982 führte eine Studie im City Hospital Nottingham zur Entwicklung eines prognostischen Indexes, dem „Nottingham Prognostic Index“. Der Index basiert auf dem Lymphknoten-Status, der Tumorgröße und dem Grading (Haybittle et al., 1982). Seit fast 40 Jahre ist der NPI der bekannteste und am meisten verwendete, mehrfach validierte Prognose-Index zur Risikostratifizierung der Überlebensprognose von Brustkrebspatientinnen. Im NPI werden allerdings einige

wichtige Informationen wie beispielsweise das Alter der Patientin oder der histopathologische Typ des Tumors (welcher in „special“ oder „non- special“ Typen unterteilt wird) nicht berücksichtigt (Wegscheider et al., 2021).

Außerdem ist hervorzuheben, dass die Hormonrezeptoren im NPI keine Berücksichtigung finden. Der NPI teilt Patienten in Bezug auf ihre Überlebenschancen in 3 Gruppen ein: gute Überlebenschancen ( $\leq 3.4$ ), mäßige (3.41- 5.4), und schlechte ( $>5.4$ ). (Tan et al., 2016).

Der **Nottingham Prognostic Index** wird mit folgender **Formel** berechnet:

$$\text{NPI} = \text{LK-Status (1-3)} + \text{histologisches Grading (1-3)} + \text{Tumorgro\ss e (cm)} \times 0,2$$
 (Lee and Ellis, 2008).

=1, wenn keine LK befallen sind, N=2, bei 1-3 positiven LK und N=3 bei mehr als 3 positiven LK (Wegscheider et al., 2021).

### 1.5.3 Altona Prognostic Index (API)

Im Jahre 2021 wurde im Rahmen der Studie „Altona prognostic index: A new prognostic index for er-positive and her2-negative breast cancer of no special type“ von Wegscheider et al. der Altona Prognostic Index entwickelt.

Der **Altona Prognostic Index** wird mit folgender **Formel** berechnet:

$$\text{Altona Prognostic Index} = \exp(-1.36 + 0.01 * \text{age in years} + 0.12 * \text{tumor size in cm} + \left\{ \begin{array}{l} 0 \text{ if Grade} = 1 \\ 0.39 \text{ if Grade} = 2 \\ 0.71 \text{ if Grade} = 3 \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} 0 \text{ if pN} = 0 \\ 0.28 \text{ if pN} = 1a \\ 0.46 \text{ if pN} = 1mi \\ 0.63 \text{ if pN} = 2a \\ 1.07 \text{ if pN} = 3a \\ 3.19 \text{ if pN} = X \\ 1.12 \text{ if pN} = \text{missing} \end{array} \right\} )$$

**Abbildung 4: Formel zur Berechnung des Altona Prognostic Index**

(Quelle: Wegscheider et al., 2021, Altona Prognostic Index: A New Prognostic Index for ER-Positive and HER2- Negative Breast Cancer of No Special Type)

## 1.6 Brustkrebs- Therapieverfahren

### 1.6.1 Operatives Verfahren

Die moderne Behandlung der Brustkrebserkrankungen begann mit der Mastektomie nach Halsted in den 1880er Jahren. Die Mastektomie nach Halsted umfasste die Entfernung der Brust, zusammen mit dem Musculus pectoralis und den

axillären Lymphknoten. Diese Operation war während eines Großteils des 20. Jahrhunderts die Standardtherapie, allerdings mit der Folge von persistierenden Schmerzen und Störungen des Lymphabflusses. Es wurde versucht, eine weniger aggressive Therapie zu entwickeln. Eine 1981 durchgeführte Studie, in welcher die Mastektomie nach Halsted mit einer brusterhaltenden Therapie (BET) (Quadrantektomie), kompletter axillärer Ausräumung und postoperativer Bestrahlung der Brust verglichen wurde, zeigte keine Unterschiede in Bezug auf die Überlebensrate. Als Resultat verschiedener Studien etablierte sich ab 1990 die BET als bevorzugte Therapie in frühen Stadien einer Brustkrebserkrankung (Zurrida and Veronesi, 2015).

Das *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* trug in bedeutender Weise dazu bei, den Umfang von operativen Eingriffen an der Brust zu reduzieren und die Prognose für Patientinnen in einem frühen Brustkrebsstadium zu verbessern. Die NSABP führte hierfür große randomisierte klinische Studien durch, in welchen die lokale und systemische Therapie evaluiert wurde (Rastogi et al., 2017).

Auch in einer jüngeren Studie von 2019 wurde das onkologische Outcome einer Mastektomie mit einer BET verglichen. Teilnehmer der Studie waren 7565 Frauen mit einer früh diagnostizierten, invasiven Brustkrebserkrankung. Das Ergebnis zeigte, dass die mit BET und Radiatio therapierten Patientinnen ein besseres Outcome hatten, als diejenigen, die eine radikale Mastektomie als Behandlung erfuhren (Corradini et al., 2019).

In den 1990er Jahren wurde die Sentinel-LK (SNL) Biopsie entwickelt, ein weiterer Meilenstein der operativen Therapie. War der Sentinel-LK nicht befallen, konnte man auf eine weitere Lymphonodektomie der Axilla verzichten. Dies führte zu deutlich weniger Spätfolgen wie Lymphödem, Schmerzen und Schwächegefühl, Taubheit im Arm oder limitierte Handbewegungen (Zurrida and Veronesi, 2015).

Der angestrebte Therapiestandard bei Brustkrebserkrankungen ist zum jetzigen Zeitpunkt eine BET mit SNL Entfernung. Die Entfernung von möglichen Tumorresten und dem Tumorbett ist jedoch weiterhin das Therapieziel (Harbeck and Gnant, 2017). Eine generelle Empfehlung ist, dass Patienten mit BET eine Radiotherapie (RT) erhalten. Eine BET führt zu verbesserten kosmetischen Ergebnissen sowie zu einem besseren psychosozialen Outcome (Cain et al., 2017).

Mastektomien werden von Patientinnen präferiert, die eine vererbte Variante von Brustkrebs besitzen, um damit der erhöhten Gefahr eines Rezidivs vorzubeugen (Burstein, 2020).

Eine Vielzahl von plastisch-rekonstruktiven Operationsverfahren stehen heute zur Verfügung, um kosmetisch befriedigende Ergebnisse zu erzielen.

### **1.6.2 Chemotherapie (CHT)**

Bei der chemotherapeutischen Therapie des Mammakarzinoms unterscheidet man zwischen adjuvanter (postoperativer) und neoadjuvanter (präoperativer) Chemotherapie.

Eine adjuvante CHT sollte innerhalb der ersten Wochen nach der Operation begonnen werden (Harbeck and Gnant, 2017). Prämenopausale jüngere Patientinnen oder Patientinnen mit einem hohen genetischen Risikoprofil profitieren von einer adjuvanten CHT (Burstein, 2020). Faktoren, die zur Entscheidung für eine CHT führen, sind Tumorgroße, Nodalstatus, molekularer Subtyp und weitere Risikofaktoren für das Wiederauftreten eines Tumors (Onko Internetportal, 2017). Eine Entscheidungshilfe zur Gabe einer CHT kann auch Ki67-Proliferationsindex sein, der allerdings bisher nicht standardisiert ist. Das Standard-Regimen besteht aus: Anthracyclinen und Taxanen in Kombination oder als Sequenz-Gabe über einen Zeitraum von 18-24 Wochen. Generell gibt es jedoch zwischen einem neoadjuvanten und adjuvanten Regime keine Unterschiede (Harbeck and Gnant, 2017).

Randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Gabe einer CHT keinen Vorteil in Bezug auf Rezidivfreiheit für postmenopausale Frauen mit karzinomfreien Lymphknoten oder limitiertem Lymphknoten-Befall (1-3positive LK), rezeptorpositiven Tumoren und einem niedrigen genetischen Risikoprofil bringt. Dieses Patientinnenkollektiv profitiert von einer alleinigen endokrinen Therapie (Burstein, 2020).

Anders verhält es sich bei prämenopausalen, jüngeren Patientinnen. Wenn bei dieser Patientengruppe eine kombinierte adjuvante CHT und endokrine Therapie gegeben wird, führt dies zu einer Verringerung des Rezidivrisikos. Möglicherweise ist dieser Effekt auf die Chemotherapie induzierte Ovarialsuppression, einer vorgezogenen Menopause, zurückzuführen (Burstein, 2020).

Eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC) gilt als wichtiger Therapieansatz bei der präoperativen Verkleinerung eines lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Patientinnen, die eine Mastektomie benötigen hätten, erhalten die Chance durch die Gabe einer NAC auf eine BET. Doch es gibt weiterhin Situationen, in welchen eine Mastektomie trotz eines möglicherweise guten Ansprechens des Tumors auf eine NAC indiziert ist. Dies ist beispielsweise das Vorliegen von multiplen Mikrokalzifikationen, BRCA1/2 Mutationen, bei multifokalen Tumoren oder beim Wunsch der Patientin auf eine radikale Operation (Cain et al., 2017). Ein großer Vorteil der neoadjuvanten systemischen Therapie besteht darin, herauszufinden, ob die Therapie wirksam ist (Veronesi et al., 2005). Faktoren, bei denen eine NAC indiziert ist, sind z.B. ein großes Tumolvolumen im Vergleich zur Brustgröße, ein Lymphknotenbefall, bestimmte biologische Charakteristika, ein hohes Grading, Hormonrezeptor-negative, HER2- positive Karzinome, Triple-negative Karzinome und ein junges Erkrankungsalter (Cain et al., 2017).

Der histologische Subtyp spielt eine Rolle bei der Beurteilung des durch CHT erwarteten Therapieerfolgs. So ist die NAC beispielsweise bei invasiv lobulären Subtypen, welche meist Hormonrezeptor-positiv sind und einen histologischen Grad 2 aufweisen, weniger erfolgreich. Eine Anthracyclin- und Taxan-basierte CHT (siehe oben) ist die am meisten benutzte NAC für alle frühen Brustkrebs-Subtypen und führt zu einer hohen Remissionsrate (bis zu 90%) (NSABP B-27). Obwohl die Effizienz einer NAC häufig bewiesen wurde, gibt es oftmals große Variationen in der Nutzung (Cain et al., 2017).

### **1.6.3 Radiotherapie (RT)**

Therapiestandard für Patientinnen in einem frühen Brustkrebsstadium sind BET, gefolgt von fünf bis sechs Wochen postoperativer Bestrahlung (Veronesi et al., 2005).

Standard für alle Patientinnen ohne Einschränkungen ist die konventionelle Fraktionierung mit sequenziellem Boost (Bestrahlung der ganzen Brust mit 50 Gy in 25 bis 28 Fraktionen, anschließend Boost bis 60/66 Gy mit fünf bis acht weitere Fraktionen). Die Gesamtbehandlungszeit beträgt sechs bis sieben Wochen.

(Dunst et al., 2013)

Die Radiotherapie bietet außerdem die Möglichkeit, bei einem positiven Sentinel LK eine axilläre Lymphonodektomie durch eine Radiatio der Axilla zu vermeiden. Die Weiterentwicklung der RT-Methoden führte zu weniger invasiven Therapien, wie zum Beispiel die partielle Bestrahlung der Brust, die hypofraktionierte RT oder die intraoperative Bestrahlung. Es ist allerdings zu bedenken, dass durch eine aggressive RT die Vorteile zunichtegemacht werden, welche durch eine intraoperative Schonung der LK gewonnen wurden (Harbeck and Gnant, 2017). Nebenwirkungen einer Bestrahlung sind unter anderem ein erhöhtes kardiotoxisches Risiko (Taylor and Kirby, 2015), eine bestrahlungsinduzierte Perikard-Erkrankung, die sich beispielsweise als akute Perikarditis oder als Perikarderguss manifestieren kann (Marinko, 2018) und ein Lymphödem des Arms nach Bestrahlung der Axilla (Gillespie et al., 2018). Eine weitere Nebenwirkung ist eine mögliche Strahlenfibrose der Brust (Kaidar-Person et al., 2018).

#### **1.6.4 Endokrine Therapie**

Eine adjuvante hormonelle Therapie über fünf bis zehn Jahre wird für fast alle Hormonrezeptor-positiven Brustkrebstypen empfohlen, um Metastasen, lokale Rezidive und kontralaterale Tumore zu verhindern. Eine endokrine adjuvante Therapie ist effektiv für Luminal A und Luminal B Subtypen. Das Ausmaß von Hormonrezeptor-Expression ist dabei ein Schlüsselfaktor zur Vorhersage des Vorteils einer endokrinen Therapie. Brustkrebstypen, die Hormonrezeptor-negativ sind, profitieren nicht von einer adjuvanten endokrinen Therapie (Burstein, 2020).

Bei der endokrinen Therapie einer Brustkrebserkrankung gibt es generell zwei verschiedene Wirkstoffgruppen: Östrogenrezeptormodulatoren (Tamoxifen) oder Aromatasehemmer.

Aromatasehemmer (AH) blockieren die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen und senken somit bei postmenopausalen Frauen den Östrogenspiegel um ca. 90%. AH sind dagegen kontraindiziert bei prämenopausalen Frauen ohne Ovarialsuppression, da sie die Östrogenproduktion der Ovarien erhöhen würden. Eine Verlängerung der Behandlung mit Tamoxifen oder AH von fünf auf zehn Jahre verringert das Rezidivrisiko. Von einer Therapieverlängerung profitieren

speziell Patientinnen, die durch einen ungünstigen Nodalstatus oder durch ungünstige biologische Charakteristiken ein größeres Rezidivrisiko haben (Burstein, 2020).

Bei prämenopausalen Patientinnen sind 20mg Tamoxifen der Therapiestandard. Für prämenopausale Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko können Gonadotropin- Releasing Hormon (GnRH) ggf. plus Tamoxifen oder GnRH plus AH die Wirksamkeit steigern (SOFT, TEXT Studie) (Harbeck and Gnant, 2017).

In retrospektiven Studien hatten Frauen mit Rezeptor-positivem Brustkrebs und einem durch die CHT induziertem Ovarialversagen eine günstigere Prognose als solche, die prämenopausal blieben. Eine Adnektomie kann zur Sicherstellung des postmenopausalen Status in Betracht gezogen werden.

Bei postmenopausalen Patientinnen sind sowohl Tamoxifen, als auch AH eine therapeutische Option. Die Gabe erfolgt entweder als Monotherapie oder als Sequenztherapie („Switch“ Therapie).

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hohem Risiko oder einem lobulären Subtyp wird empfohlen, die Therapie mit AH zu beginnen und gegebenenfalls eine Tamoxifen-Therapie im Anschluss durchzuführen (Harbeck and Gnant, 2017).

Eine neoadjuvante endokrine Therapie von sechs Monaten bleibt für ältere Frauen oder Frauen, für die eine adjuvante CHT nicht in Frage käme, reserviert (Burstein, 2020).

Nebenwirkungen der adjuvanten endokrinen Therapie sind bei Tamoxifen klimakterische Beschwerden (Hitzewallungen, Nachtschweiß und damit verbundene Schlafstörungen) (Burstein, 2020). Auch reversible Sehstörungen durch Katarakt werden beschrieben (Wenderlein, 2020). Tamoxifen führt selten zu einem erhöhten Risiko von Endometriumkarzinomen und tiefen Venenthrombosen. AH haben mehr urogenitale Nebenwirkungen oder können ossäre Beschwerden verursachen wie beispielsweise Arthralgien und Osteoporose. Sollte das Nebenwirkungs-Profil eines Medikamentes für eine Patientin nicht tolerabel sein, hat man die Möglichkeit, zwischen Tamoxifen und drei verschiedenen AH (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) zu wählen. Die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten kann das Auftreten einer Osteoporose verringern und zusätzlich das Risiko eines Rezidivs vermindern (Burstein, 2020).

### **1.6.5 Therapie bei HER2- positiven Karzinomen**

Im Jahre 1980 kam es durch Experimente mit Neuroblastomzellen von Ratten zur bahnbrechenden Entdeckung des Medikamentes „Trastuzumab“, humanisierte monoklonale Antikörper, welche das Tumorwachstum eindämmen können (Solanki and Visscher, 2019).

Gibt man Patientinnen mit einem Her2-positiven Mammakarzinom nach einer Anthracyclin-Taxane CHT anschließend Trastuzumab, wird dadurch das Gesamtüberleben deutlich verbessert. Die gleichzeitige Gabe von Trastuzumab mit Taxanen scheint sogar noch effektiver zu sein (Harbeck and Gnant, 2017).

Eine alternative Möglichkeit ist eine Anthracyclin-freie Variante, welche die kardiotoxische Wirkung deutlich verringert, jedoch dadurch eventuell auch die Effizienz der Therapie vermindert. Es bestehen kontroverse Ansichten darüber, ob eine duale vertikale HER2 Blockade (Trastuzumab und Lapatinib) effektiver ist als nur Trastuzumab alleine (NSABP B41 und CALCGB 40601) (Harbeck and Gnant, 2017)

## **2 Material/Methoden**

### **2.1 Einleitung**

#### **2.1.1 Gewebeproben**

Im Zeitraum von 1997-2019 wurden in der Pathologie Hamburg West (PHHW) insgesamt ca. 56.800 histologische Proben von Mammakarzinomen anhand von eingesandten Resektaten bzw. Abladaten von Patientinnen untersucht. Diese histologischen Proben wurden mit der Praxissoftware „Nexus“ erfasst. Aus diesem Archiv von Mammakarzinom-Fällen wurde die TuDaBa erstellt.

#### **2.1.2 Datenbank/vorherige Umfragen**

Ein positives Votum wurde von der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eingeholt (Aktenzeichen 2946). Die geltenden Datenschutzbestimmungen, insbesondere gemäß des Datenschutzgesetzes Hamburg, werden somit eingehalten.

Im Jahr 2008 wurde durch Frau Katharina Köhler erstmals eine Umfrage bei den Patientinnen durchgeführt, deren Mammakarzinom-Präparate durch die PHHW untersucht worden waren. Eine Einverständniserklärung der teilnehmenden Patientinnen zur weiteren Verwendung ihres archivierten Materials wurde bei jeder Neubefragung zusätzlich miteingeholt. Im Jahr 2015 wurde eine Follow-up-Befragung der 2008 kontaktierten Patientinnen durchgeführt.

Mit Hilfe der gesammelten Daten konnte dann eine Datenbank mit den neu erfassten Daten erstellt werden. Dies führte zur Entwicklung der TuDaBa im heutigen Format, in das die 2020 erhobenen Daten eingefügt wurden (siehe Abbildung 19).

### **2.2 Prozedere**

#### **2.2.1 Kontakt mit Kooperationspartnern**

Ausgewählten Krankenhäusern, die routinemäßig Gewebeproben zur histologischen Untersuchung an die PHHW schicken, wurde eine Kooperation bezüglich der Durchführung des angestrebten Projektes angeboten. Der Kooperation haben folgende Krankenhäuser zugestimmt: Mammazentrum Hamburg, Agaplesion DKH und die Helios Mariahilf. Anschließend an die positive Rückmeldung

der kooperierenden Krankenhäuser formulierten diese ein Anschreiben an die Patientinnen, in dem sie über die Kooperation mit der PHHW informierten.

### **2.2.2 Auswahl der Fälle**

Zunächst wurden die Patientinnen in zwei Gruppen, Altbefragung (Block 1) und Neubefragung (Block 2), eingeteilt. Patientinnen in Block 1 wurden bereits im Rahmen der Umfrage von 2008 bzw. 2015 kontaktiert und nahmen an dieser auch teil. Patientinnen in Block 2 sind Patientinnen, die bisher an keiner vorherigen Umfrage teilgenommen haben. Dies sind Patientinnen, welche im Zeitraum vom 01.01.2015 – 31.12.2020 in dem Praxissystem „Nexus“ der PHHW mit einer Mammakarzinom Diagnose erfasst wurden. Die Stichworte, die zur Identifikation der Fälle im Praxissystem dienten und die relevant für die angestrebte Studie waren, sind „Mammakarzinom“ und „Primärtumor“.

## **2.3 Anschreiben/Versand**

### **2.3.1 Zusammensetzung der Fragebögen (FB)**

Es gibt zwei verschiedene Versionen der FB, abhängig davon, ob es sich um einen Block 1 FB oder Block 2 FB handelt. Die Block 1 Bögen, welche unter dem Titel „Forschungsprojekt Exprimage“ verschickt wurden, bestanden aus einer einseitigen Beschreibung des Projektes mit Kontaktinformationen der PHHW (ggf. für Rückfragen) und einem einseitigem FB. Die Block 2 Bögen, welche unter dem Titel „Multidimensionale Gewebediagnostik zur Verbesserung von Prognoseeinschätzung und Therapieempfehlung bei Krebserkrankung“ liefen, bestanden aus einem einseitigen Anschreiben des jeweiligen kooperierenden Krankenhauses, einer zweiseitigen Projektbeschreibung mit Kontaktinformationen der PHHW (ggf. für Rückfragen), einer einseitigen Einverständniserklärung (EVE) und einem einseitigem FB. Zum Zwecke des Datenschutzes wurde jeder angeschriebenen Patientin ein Pseudonym, bestehend aus Buchstaben und Zahlen, zufällig zugewiesen, das verschlüsselt durch einen Barcode in der linken Ecke des Fragebogens einlesbar ist.

Die zwei Versionen der FB sind im Anhang Kapitel 10 zu finden.

### **2.3.2 Versand**

Die uns vorliegenden Adressen aus der 2015 durchgeführten Umfrage wurden mit eventuellen Neuadressen abgeglichen, um eine Zustellung der Briefe zu gewährleisten. Anschließend wurden die Block 2 Patientinnen in verschiedene „Patientenblöcke“ eingeteilt, abhängig davon, in welchem Krankenhaus die Behandlung stattgefunden hatte. Diesen wurde das jeweilige Anschreiben sowie der jeweilige FB zugewiesen. Der Erstversand im September 2020 umfasste 12.095 Patientinnen, von diesen gehörten 6.504 zu Block 1 und 5.591 zu Block 2. Ein Zweitversand fand bei 157 Patientinnen durch eine Adressaktualisierung statt.

## **2.4 Bearbeitung der Daten**

### **2.4.1 Datenmanagement**

Zur übersichtlichen Datenerfassung wurde eine Excel-Tabelle „Rücklauf 2020“ erstellt, welche die Gesamtanzahl der 2020 angeschriebenen Patientinnen mit allen relevanten Informationen beinhaltet. Die verschiedenen Felder enthalten folgende Informationen: Pseudonym, Einsender, Nexusfallnummer, Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Adresse, Eingang Rücklauf, Fragebogen, EVE, Anmerkung, Todesquelle (Person/Institution von welcher wir die Nachricht über das Versterben einer Patientin haben), Todesdatum.

### **2.4.2 Rückmeldungen**

Die im Anschreiben genannte Telefonnummer gab den angeschriebenen Patientinnen die Möglichkeit, direkt mit dem PHHW Kontakt aufzunehmen. Es kam zu vielen positiven Rückmeldungen der angeschriebenen Patientinnen, die zum Ausdruck brachten, dass sie die Brustkrebsforschung als wichtig empfanden und bereitwillig den zugeschickten FB ausfüllten, um damit einen Beitrag zur Brustkrebsforschung zu leisten.

Unter den Rückmeldungen waren ebenfalls Meldungen über verstorbene Patientinnen. Die Angehörigen erkundigten sich, ob es möglich sei, den FB im Sinne der Verstorbenen auszufüllen.

Eine der häufig gestellten Rückfragen zielte auf die Unklarheit ab, wie eine Erkrankung der kontralateralen Brust vermerkt werden kann, da im FB nur die Option Rezidiv oder Metastase aufgeführt war. Zudem gab es Rückmeldungen von

Patientinnen, die sich aus persönlichen Gründen nicht mehr mit der Thematik beschäftigen wollten oder altersbedingt kein Interesse mehr hatten.

Jede Rückmeldung (postalisch, telefonisch, per Fax oder E-Mail) wurde in der Rücklauf- Tabelle 2020 erfasst. Abbildung 5 zeigt eine Übersicht der Rückläufer pro Kalenderwoche. Hier ist deutlich erkennbar, dass der Rücklauf in der 38. KW am höchsten war. Der gesamte Rücklauf betrug 57,8%. Insgesamt waren unter den angeschriebenen Patientinnen 528, die bestätigt verstorben sind, davon 239 in Block 1 und 289 in Block 2.

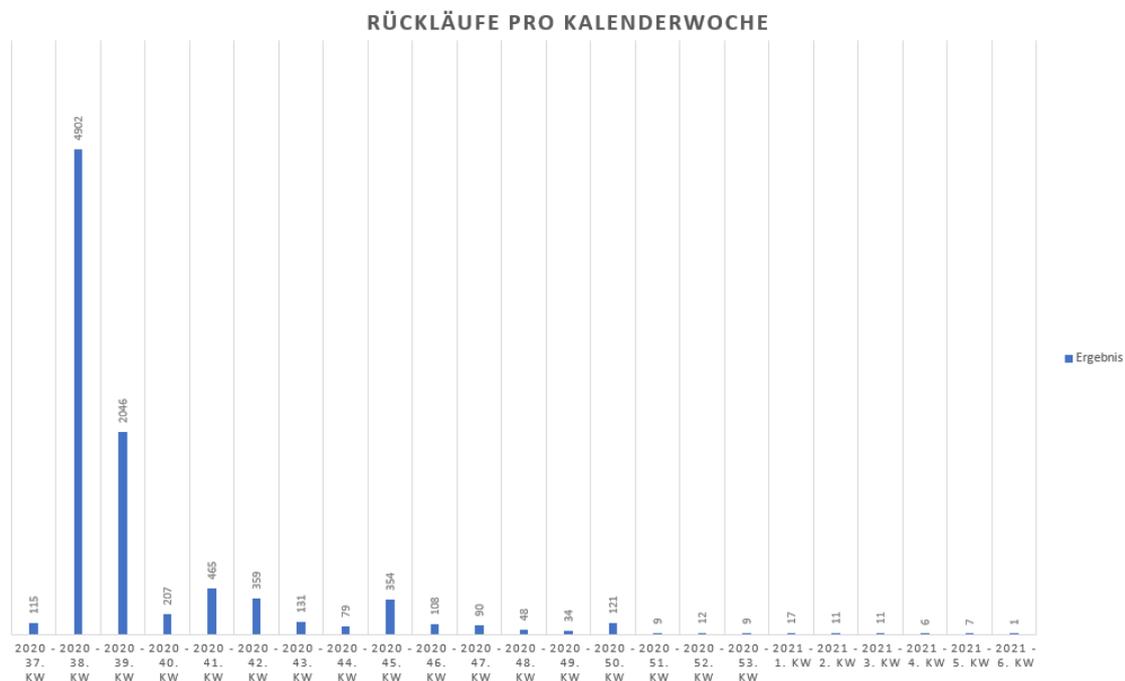


Abbildung 5: Rückläufe pro Kalenderwoche (Quelle: Denise Helmer)

### 2.4.3 Datenerfassung

Zur Erfassung der erhaltenen Daten wurde die anfänglich erstellte Excel-Tabelle „Rückläufer 2020“ verwendet.

Retouren der Post wurden in die Tabelle mit dem jeweiligen Eingangsdatum eingetragen und mit der vermerkten Ursprungsadresse abgeglichen. Für den Fall, dass die Adressen gleich waren, wurde der Eintrag als „Unbekannt verzogen“ klassifiziert. Für den Fall, dass der Brief fälschlicherweise an die Alt-Adresse verschickt wurde (157 Einträge), erfolgte Anfang Oktober 2020 ein Zweitversand.

Die Rückantworten der Patientinnen (FB und EVE) wurden den Blöcken 1 und 2 zugeordnet. Die dem Block 2 zugeordneten FB wurden nach dem Datum der

unterschriebenen EVE geordnet, um den eigentlichen Prozess des Eintragens ins System zu erleichtern. In der Rücklaufliste 2020 gibt es drei Spalten, die während der Datenerfassung in diesem Schritt wichtig waren. Erstens die Spalte „Eingang Rücklauf“, in der das Eingangsdatum des jeweiligen FB vermerkt ist, zweitens die Spalte „Fragebogen“, in der angegeben wird, ob ein FB vorliegt oder nicht (j/n), und drittens die Spalte „Datum EVE“, in welcher das Datum der unterschriebenen EVE angegeben wird. Bei Patientinnen aus Block 1 wurde in dieser Spalte kein Datum eingetragen.

Die Informationsquellen bezüglich des Versterbens einer Patientin waren die Vermerke der Post, telefonische oder schriftliche Rückmeldungen der Angehörigen, der Krankenhäuser in denen die Patientin behandelt wurde und das Hamburger Krebsregister (HKR). Diese Informationen wurden entsprechend in der Spalte „Verstorben Quelle“ vermerkt und um das Todesdatum in der Spalte „Tod Datum“ ergänzt. Nach Möglichkeit wurde die Todesursache und ein eventueller Zusammenhang mit der Brustkrebserkrankung in Erfahrung gebracht und sofern vorhanden explizit vermerkt.

Das HKR stellte freundlicherweise eine Liste mit allen verstorbenen Patientinnen zur Verfügung. Diese beinhaltete alle von der PHHW gemeldeten Krebspatientinnen im Zeitraum vom 01.01.1980 bis 20.11.2020. Diese Liste diente zum erneuten Abgleich und ergänzenden Einträgen in der Rücklaufliste 2020. Insgesamt wurden in der Follow-up-Befragung 2020 342 Todesfälle bestätigt bzw. durch die Information des HKRs ergänzt.

## **2.5 Auswertung der FB**

### **2.5.1 Digitalisierung der FB**

Nach der Erfassung der Antworten wurden diese digitalisiert und mit den zusätzlichen Einsendungen, wie beispielsweise die schriftliche Benachrichtigung über den Tod einer Patientin, Entlassungsberichte, Medikationspläne oder weitere Hinweise der Patientinnen versehen. Während der Digitalisierung der Fragebögen erfolgte erneut eine Differenzierung nach Block 1 und Block 2 und die chronologische Ablage der Datei in dem jeweiligen Ordner.

### **2.5.2 Auswertung der FB**

Zu Beginn der Auswertung der FB wurde ein Gesamtverzeichnis für Block 1 und Block 2 erstellt, in welchem die „Idents“ der Patientinnen (verschlüsselter Barcode) für den zugehörigen Tag eingetragen wurden. Dieses Gesamtverzeichnis diente der Übersicht, welcher „Fragebogen-Block“ noch ausgewertet werden musste und welcher bereits ausgewertet worden war.

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte über das Programm „Form Pro Version 3.0“ mit einer erworbenen Lizenz, die stets für einen Kalendermonat gültig ist. Eine parallele Nutzung des Programms war nicht möglich, so dass nur eine Person das Programm verwenden konnte, während eine weitere die FB manuell direkt in die erstellte Excel Tabelle „Auswertung Form Pro“ eintrug. Bei der Auswertung anhand des Programms „Form Pro“ wurden die Daten aus dem Programm exportiert und anschließend in die zuständige Excel-Tabelle eingefügt. Nach Abschluss eines „Fragebogen-Blocks“ wurde die Registerkarte des jeweilig bearbeiteten Tages markiert, so dass man ständig eine Übersicht der ausgewerteten FB und der noch nicht ausgewerteten FB hatte. Die Auswertung der gesamten FB dauerte ca. 2 ½- 3 Wochen.

### **2.5.3 Nachbearbeitung und Ergänzungen von Nexus**

Nach Auswertung der Fragebögen musste die Formatierung der Tabelle „Auswertung Form Pro“ an die Formatierung der bereits existierenden Tumor Datenbank angepasst werden.

Eingetragen wurden die Antworten als 0 = nein, 1 = ja, 2 = „weiß ich nicht mehr“. Ein kontralaterales Mamma-Rezidiv wurde als 1 in der Spalte Rezidiv und als 1 in der Spalte Metastase dokumentiert. Als Lokalisation der Metastase wurde „andere Brust“ vermerkt. Eine weitere Formatanpassung war die einheitliche Formatierung des Datums zu 01.MM.JJJJ. Abschließend musste die jeweilige Patientin anhand des FB Idents in der Rücklauf- Liste gesucht werden und die Nexus-Eingangsnummer, welche als Schlüsselvariable dient, in die „Form Pro“-Auswertungstabelle hineinkopiert werden.

Der letzte Schritt zur Vervollständigung der TuDaBa bestand aus der Zusammenführung der aus den in dem Nexus- Praxissystem hinterlegten Patientendaten (histologische Parameter) mit den durch die FB erfassten Daten (erfasst in der Tabelle „Auswertung Form Pro“).

Eine abschließende stichprobenartige Qualitäts-Prüfung von ca.150 Fällen wurde durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Grundkollektiv/Allgemeine Beschreibung

Anhand des untersuchten Kollektivs soll der „Altona Prognostic Index“ (API) aus der Publikation von Wegscheider et al. (Cancers 2021, 13(15),3799, published 28 July 2021) validiert werden. Die Einschlusskriterien des Grundkollektivs (n=6654) in dieser eben genannten Publikation zur Erstellung des API waren das Vorliegen eines primären invasiven, unilateralen und unifokalen Mammakarzinoms, sowie ein Einverständnis der Patientinnen oder ein bekannter Todesfall (vor dem Jahr 2015). Folgend wurden weitere Filter angewandt und das Kollektiv in mehrere Subgruppen unterteilt.

Die Einschlusskriterien des Grundkollektivs der vorliegenden Studie sind mit den Kriterien der Wegscheider Publikation identisch, allerdings mit Einverständnis oder Tod ab 2015. Alle Daten der vorliegenden Analyse stammen aus der TuDaBa der Pathologie Hamburg West (MVZ. Prof. Dr. med. A. Niendorf Pathologie Hamburg-West GmbH, Institut für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik). Das untersuchte Kollektiv umfasste 3910 Patientinnen, die zwischen 2015 und 2020 in die Datenbank der Pathologie Hamburg West aufgenommen wurden und entweder das Einverständnis zur Weiterverarbeitung ihrer Daten gegeben hatten oder verstorben waren.

Keine Berücksichtigung in unserem Kollektiv fanden Patientinnen, die kein primäres Mammakarzinom (n= 151) oder ein multifokales Karzinom hatten (n=436), sowie die, die sowohl ein nicht primäres als auch ein multifokales Karzinom hatten (n=519).

Somit blieben aus der erneuten Umfrage von 2020 letztendlich 2804 Fälle mit einem unifokalen Primärtumor übrig, die in die nachfolgenden Berechnungen eingeschlossen wurden. In dem vorliegenden Studienkollektiv lag die Altersverteilung zwischen 17- 94 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre.

Die Mammakarzinome der Teilnehmerinnen lassen sich histologisch in mehrere Subtypen unterteilen. Die Differenzierung erfolgt nach der WHO-Klassifikation. Es wurde differenziert in:

- M8500/3 NST (Invasive carcinoma of no special type)

- M8520/3 Invasive lobular carcinoma
- M8480/3 Mucinous carcinoma
- M8211/3 Tubular carcinoma
- M8507/3 Invasive micropapillary carcinoma
- M8575/3 Other types of mesenchymal differentiation
- Other

Die genannten Tumorentitäten wurden nach weiteren Kriterien unterteilt:

- Histologischer Grad
- Östrogenrezeptor- Status
- pT-Klassifikation
- Tumorgröße (cm)
- pN-Klassifikation
- Alter bei Diagnose
- Her2neu- Status

Die zwei größten Gruppen des Kollektivs sind M8500/3, das invasive carcinoma of no special type (NST) (n=2143), welches 76,4% der Fälle ausmacht und M8520/3, das invasive lobular carcinoma (n=532), welches 18,9 % des Gesamtkollektivs umfasst. Da die übrigen WHO-Subtypen zusammengefasst insgesamt nur 4,6% des Gesamtkollektivs ausmachen, wurden diese nicht weiter in der Analyse der Ergebnisse berücksichtigt.

Im Vergleich des Gesamtkollektivs und des NST-Kollektivs fällt auf, dass beide Gruppen häufig ähnliche Werte haben.

Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass M8500/3 mit 76,4 % den größten Anteil des Gesamtkollektivs ausmacht.

Tabelle 1 zeigt die Tumor-Charakteristika und das Alter aller berücksichtigten Patientinnen aufgeteilt nach WHO Klassifikationen. Dabei wurden Gruppen mit weniger als 10 Ausprägungen („andere“) zusammengefasst.

**Tabelle 1: Grundkollektiv**

	WHO Klassifikation					
	Gesamt	M 8500/3	M 8520/3	M 8507/3	M 8480/3	andere
	(N=2804)	(N=2143)	(N=532)	(N=39)	(N=37)	(N=51)
<b>Grad</b>						
1	530 (18,9%)	509 (23,8%)	3 (0,6%)	1 (2,6%)	9 (24,3%)	7 (13,7%)
2	1637 (58,3%)	1083 (50,5%)	479 (90,0%)	24 (61,5%)	25 (67,6%)	25 (49,0%)
3	637 (22,7%)	551 (25,7%)	50 (9,4%)	14 (35,9%)	3 (8,1%)	19 (37,3%)
<b>ER</b>						
Negativ -	285 (10,2%)	241 (11,2%)	16 (3,0%)	6 (15,4%)	0 (0%)	22 (43,1%)
Positiv +	2514 (89,7%)	1898 (88,6%)	516 (97,0%)	33 (84,6%)	37 (100%)	29 (56,9%)
Fehlend	5 (0,2%)	4 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>pT-Stadium</b>						
pT1a	122 (4,4%)	100 (4,7%)	10 (1,9%)	0 (0%)	2 (5,4%)	9 (17,6%)
pT1b	615 (21,9%)	504 (23,5%)	90 (16,9%)	9 (23,1%)	5 (13,5%)	7 (13,7%)
pT1c	1111 (39,6%)	882 (41,2%)	180 (33,8%)	18 (46,2%)	15 (40,5%)	16 (31,4%)
pT1mi	13 (0,5%)	12 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
pT2	775 (27,6%)	550 (25,7%)	192 (36,1%)	6 (15,4%)	14 (37,8%)	13 (25,5%)
pT3	137 (4,9%)	71 (3,3%)	57 (10,7%)	5 (12,8%)	1 (2,7%)	3 (5,9%)
pT4	30 (1,1%)	24 (1,1%)	3 (0,6%)	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (3,9%)
Fehlend	1 (0,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Tumordurchmesser (in cm)</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	2,05 (1,78)	1,89 (1,59)	2,60 (2,05)	2,96 (4,15)	2,23 (1,46)	2,19 (2,30)
Median [Min; Max]	1,50 [0,01; 22,0]	1,50 [0,01; 20,0]	1,90 [0,10; 14,0]	1,50 [0,60; 22,0]	1,60 [0,50; 7,00]	1,30 [0,18; 11,0]
Fehlend	9 (0,3%)	5 (0,2%)	2 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
<b>pN- Stadium</b>						
pN0	1796 (64,1%)	1369 (63,9%)	356 (66,9%)	14 (35,9%)	28 (75,7%)	29 (56,9%)
pN1a	475 (16,9%)	365 (17,0%)	91 (17,1%)	12 (30,8%)	3 (8,1%)	4 (7,8%)
pN1mi	88 (3,1%)	71 (3,3%)	12 (2,3%)	2 (5,1%)	1 (2,7%)	2 (3,9%)
pN2a	95 (3,4%)	70 (3,3%)	20 (3,8%)	2 (5,1%)	1 (2,7%)	2 (3,9%)
pN3a	39 (1,4%)	25 (1,2%)	10 (1,9%)	4 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)
pNX	184 (6,6%)	141 (6,6%)	28 (5,3%)	4 (10,3%)	2 (5,4%)	9 (17,6%)
Fehlend	127 (4,5%)	102 (4,8%)	15 (2,8%)	1 (2,6%)	2 (5,4%)	5 (9,8%)

<b>Anzahl positiver Lymphknoten</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	0,725 (2,22)	0,672 (2,00)	0,857 (2,66)	2,47 (5,20)	0,343 (1,11)	0,435 (1,38)
Median [Min; Max]	0 [0; 31,0]	0 [0; 24,0]	0 [0; 31,0]	1,00 [0; 27,0]	0 [0; 6,00]	0 [0; 7,00]
Fehlend	129 (4,6%)	104 (4,9%)	15 (2,8%)	1 (2,6%)	2 (5,4%)	5 (9,8%)
<b>Alter</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	63,5 (12,3)	62,9 (12,4)	65,6 (11,2)	64,4 (12,4)	66,1 (13,9)	63,3 (12,7)
Median [Min; Max]	64,0 [27,0; 94,0]	63,0 [27,0; 94,0]	66,0 [33,0; 94,0]	63,0 [38,0; 84,0]	69,0 [31,0; 87,0]	64,0 [38,0; 88,0]
<b>Her2.neu</b>						
?	6 (0,2%)	5 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
0	2610 (93,1%)	1981 (92,4%)	515 (96,8%)	30 (76,9%)	36 (97,3%)	47 (92,2%)
1	178 (6,3%)	150 (7,0%)	15 (2,8%)	9 (23,1%)	1 (2,7%)	3 (5,9%)
Fehlend	10 (0,4%)	7 (0,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
<b>Nottingham prognostic Index (NPI)</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	3,76 (1,13)	3,71 (1,15)	3,92 (0,941)	4,63 (1,59)	3,52 (0,759)	3,87 (1,18)
Median [Min; Max]	3,42 [2,02; 9,40]	3,38 [2,02; 9,00]	3,46 [2,10; 7,80]	4,33 [3,12; 9,40]	3,42 [2,18; 5,84]	3,70 [2,10; 8,20]
Fehlend	135 (4,8%)	107 (5,0%)	17 (3,2%)	1 (2,6%)	2 (5,4%)	6 (11,8%)

Die NST-Karzinome (WHO 8500/3) stellen die größte Klassifikationsgruppe dar. Diese Gruppe beeinflusst dementsprechend auch die Tumorzusammensetzungen der Gesamtkohorte.

In vielerlei Hinsicht war die sogenannte „andere“ WHO Klassifikationsgruppe, in der alle Tumorklassifikationen mit weniger als 10 Ausprägungen zusammengefasst wurden, unterschiedlich zu den anderen Gruppen. Hier war G3 prozentual am höchsten, der ER-Status war fast zu gleichen Teilen positiv und negativ und pN war zu knapp  $\frac{3}{4}$  pN0 oder pNx.

Auffällig ist weiterhin, dass in der zweitgrößten WHO-Klassifikationsgruppe, der invasiv-lobulären Karzinome (WHO 8520/3), eine ziemliche Homogenität der Fälle bezüglich Grading (G2 in 90,0%) und Östrogenrezeptor-Expression (ER+ in 97,0%) besteht. Die Karzinome der Gruppe WHO 8507/3 (invasiv-mikropapilläre Karzinome) waren im Durchschnitt größer als die übrigen Tumorarten und hatten eine größere Anzahl befallener Lymphknoten und dem größten Anteil an Her2-positiven Fällen.

Aufgrund dieser doch deutlichen Unterschiede zwischen den NST-Karzinomen und den unterschiedlichen „special types“ wurde das Kollektiv für eine gute Vergleichbarkeit der Fälle im weiteren Verlauf u.a. nach histologischem Subtyp gefiltert.

### 3.2 Filterung des Kollektivs und Differenzierung nach unterschiedlichen Parametern

Da in dieser Arbeit die prognostische Aussagekraft des NPI mit dem API (analog der Publikation von Wegscheider et al.) verglichen werden soll, haben wir das Kollektiv (n=2804) weiter nach folgenden Kriterien gefiltert, um eine reinere Subkohorte zu erhalten: es wurden nur Patientinnen < 70 Jahren mit einem Östrogenrezeptor-positiven und HER2-negativen primären, unifokalen Mammakarzinom eingeschlossen. Somit verblieb eine Teilpopulation von 1548 Probandinnen (56,5% des ursprünglichen Gesamtkollektivs).

Patientinnen mit einem höheren Lebensalter (> 70 Jahre) wurden nicht berücksichtigt, da in dieser Gruppe Komorbiditäten häufig die Überlebenszeit beeinflussen (Varghese and Wong, 2018 )

**Tabelle 2: Gefiltertes Kollektiv**

	<b>Overall</b>	<b>M 8500/3</b>	<b>M 8520/3</b>	<b>M 8480/3</b>	<b>M 8507/3</b>	<b>andere</b>
	<b>(N=1584)</b>	<b>(N=1224)</b>	<b>(N=306)</b>	<b>(N=18)</b>	<b>(N=15)</b>	<b>(N=20)</b>
<b>Grad</b>						
1	377 (23,8%)	365 (29,8%)	2 (0,7%)	4 (22,2%)	1 (6,7%)	4 (20,0%)
2	990 (62,5%)	671 (54,8%)	284 (92,8%)	12 (66,7%)	11 (73,3%)	12 (60,0%)
3	217 (13,7%)	188 (15,4%)	20 (6,5%)	2 (11,1%)	3 (20,0%)	4 (20,0%)
<b>pT-Stadium</b>						
pT1a	70 (4,4%)	59 (4,8%)	6 (2,0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	3 (15,0%)
pT1b	390 (24,6%)	323 (26,4%)	53 (17,3%)	4 (22,2%)	5 (33,3%)	5 (25,0%)
pT1c	669 (42,2%)	541 (44,2%)	107 (35,0%)	7 (38,9%)	6 (40,0%)	8 (40,0%)
pT1mi	3 (0,2%)	3 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
pT2	391 (24,7%)	271 (22,1%)	108 (35,3%)	6 (33,3%)	3 (20,0%)	3 (15,0%)
pT3	52 (3,3%)	20 (1,6%)	31 (10,1%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
pT4	9 (0,6%)	7 (0,6%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,0%)

<b>Tumordurchmesser (in cm)</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	1,84 (1,53)	1,67 (1,33)	2,54 (1,99)	1,98 (1,28)	2,07 (1,97)	1,71 (1,61)
Median [Min; Max]	1,50 [0,01; 16,0]	1,40 [0,01; 16,0]	1,90 [0,15; 11,0]	1,55 [0,50; 4,70]	1,50 [0,60; 8,10]	1,15 [0,30; 7,00]
Fehlend	3 (0,2%)	2 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>pN- Stadium</b>						
pN0	1056 (66,7%)	807 (65,9%)	216 (70,6%)	14 (77,8%)	6 (40,0%)	13 (65,0%)
pN1a	268 (16,9%)	206 (16,8%)	56 (18,3%)	2 (11,1%)	3 (20,0%)	1 (5,0%)
pN1mi	65 (4,1%)	55 (4,5%)	6 (2,0%)	1 (5,6%)	1 (6,7%)	2 (10,0%)
pN2a	37 (2,3%)	28 (2,3%)	8 (2,6%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
pN3a	15 (0,9%)	9 (0,7%)	5 (1,6%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
pNX	80 (5,1%)	65 (5,3%)	10 (3,3%)	0 (0%)	2 (13,3%)	3 (15,0%)
Fehlend	63 (4,0%)	54 (4,4%)	5 (1,6%)	1 (5,6%)	1 (6,7%)	1 (5,0%)
<b>Anzahl positiver Lymphknoten</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	0,584 (1,78)	0,550 (1,66)	0,718 (2,22)	0,294 (0,686)	1,50 (2,77)	0,158 (0,375)
Median [Min; Max]	0 [0; 19,0]	0 [0; 19,0]	0 [0; 19,0]	0 [0; 2,00]	0 [0; 10,0]	0 [0; 1,00]
Fehlend	65 (4,1%)	56 (4,6%)	5 (1,6%)	1 (5,6%)	1 (6,7%)	1 (5,0%)
<b>Alter</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	56,5 (8,46)	56,0 (8,62)	58,2 (7,61)	54,7 (9,46)	59,1 (6,20)	56,6 (7,89)
Median [Min; Max]	57,0 [27,0; 69,0]	56,0 [27,0; 69,0]	59,0 [33,0; 69,0]	53,5 [31,0; 69,0]	58,0 [49,0; 69,0]	55,5 [40,0; 68,0]
Fehlend	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Nottingham prognostic Index (NPI)</b>						
Mittelwert (Std. Abw.)	3,56 (1,04)	3,48 (1,07)	3,86 (0,885)	3,53 (0,596)	4,15 (1,10)	3,51 (0,772)
Median [Min; Max]	3,32 [2,03; 9,00]	3,30 [2,03; 9,00]	3,44 [2,10; 7,20]	3,34 [2,18; 4,94]	3,76 [3,12; 6,36]	3,56 [2,10; 4,44]
Fehlend	68 (4,3%)	58 (4,7%)	6 (2,0%)	1 (5,6%)	1 (6,7%)	1 (5,0%)

In allen nach der WHO-Klassifikationen differenzierten Gruppen zeigt sich das Vorliegen eines mäßig differenzierten Karzinoms (G2) am häufigsten. In der größten WHO-Klassifikationsgruppe der NST (M8500/3) waren 54,8% G2-Tumoren, bei der zweitgrößten Gruppe (M8520/3) lag der Anteil sogar bei 92,8%. In den meisten Fällen waren die Tumoren unter 2 cm groß, entsprechend der hohen Anzahl an pT1-Stadien.

Die invasiv-lobulären Karzinome waren mit einem mittleren Tumor-Durchmesser von 2,54 cm bei Diagnosestellung deutlich größer. 10,2% der lobulären Karzinome befanden sich bereits in einem pT3-Stadium, im Gegensatz dazu nur 1,6% der NST-Tumore. Dadurch, dass nur Frauen berücksichtigt wurden, die unter 70 Jahre alt waren, glichen sich die Mittelwerte und Mediane des Alters an. Man kann nun von einer Normalverteilung des Alters ausgehen.

Der Großteil der untersuchten Patientinnen wies einen pN0-Status auf. Im gesamten Kollektiv lag diese Rate bei 66,7%, am niedrigsten war sie mit 40% bei den WHO 8507/3 Tumoren und am höchsten bei den WHO 8480/3 Tumoren (77,8%).

### 3.3 Vergleich der 8500/3 Kohorten (NST-Tumore)

In der folgenden Tabelle wurden die Kollektive aus drei verschiedenen Zeiträumen miteinander verglichen.

	2015-2021	2009-2014	Vergleich 2009-2014 zu 2015-2021	1997-2014	Vergleich 1997-2014 zu 2015-2021
	(N=1224)	(N=1448)		(N=2964)	
<b>G</b>					
1	365 (29,8%)	418 (28,9%)	0,20	865 (29,2%)	0,87
2	671 (54,8%)	770 (53,2%)		1628 (54,9%)	
3	188 (15,4%)	260 (18,0%)		471 (15,9%)	
<b>pT- Stadium</b>					
pT1a	59 (4,8%)	74 (5,1%)	0,044	135 (4,6%)	0,001
pT1b	323 (26,4%)	403 (27,8%)		752 (25,4%)	
pT1c	541 (44,2%)	625 (43,2%)		1304 (44%)	
pT1mi	3 (0,2%)	0 (0%)		0 (0%)	
pT2	271 (22,1%)	326 (22,5%)		724 (24,4%)	
pT3	20 (1,6%)	20 (1,4%)		48 (1,6%)	
pT4	7 (0,6%)	0 (0%)		1 (0%)	
<b>Tumordurchmesser (in cm)</b>					
Mittelwert (Std. Abw.)	1,67 (1,33)	1,61 (1,10)	0,197	1,7 (1,1)	0,901
Median [Min; Max]	1,40 [0,01; 16,0]	1,30 [0,12, 15,0]	0,303	1,4 [0,1, 15,0]	0,279
Fehlend	2 (0,2%)	0 (0%)		0 (0%)	
<b>pN- Stadium</b>					

pN0	807 (65,9%)	1066 (73,6%)	<0,001	2079 (70,1%)	<0,001
pN1a	206 (16,8%)	214 (14,8%)		500 (16,9%)	
pN1mi	55 (4,5%)	61 (4,2%)		104 (3,5%)	
pN2a	28 (2,3%)	66 (4,6%)		158 (5,3%)	
pN3a	9 (0,7%)	31 (2,1%)		77 (2,6%)	
pNX	65 (5,3%)	6 (0,4%)		7 (0,3%)	
Fehlend	54 (4,4%)	0 (0%)		39 (1,3%)	
<b>Anzahl positiver Lymphknoten</b>					
Mittelwert (Std. Abw.)	0,550 (1,66)	0,847 (2,58)	0,001	0,294 (0,686)	<0,001
Median [Min; Max]	0 [0; 19,0]	0 [0; 34,0]	0,33	0 [0; 2,00]	<0,001
Fehlend	56 (4,6%)	5 (1,6%)		1 (5,6%)	
<b>Alter</b>					
Mittelwert (Std. Abw.)	56,4 (9,06)	56,0 (8,62)	0,26	56,8 (9,16)	0,01
Median [Min; Max]	58 [26;69]	56 [27;69]	0,140	58 [25;69]	0,001
<b>Nottingham prognostic Index (NPI)</b>					
Mittelwert (Std. Abw.)	3,48 (1,07)	3,54 (1,14)	0,167	3,58 (1,16)	0,012
Median [Min; Max]	3,30 [2,03; 9,00]	3,28 [2,03 , 9,00]	0,693	3-30 [2,02 , 9,00]	0,102
Fehlend	58 (4,7%)	0 (0%)		1 (5,6%)	

**Tabelle 3: Vergleich der Kollektive**

Im Vergleich der „invasive carcinoma of no special type“ (NST) -Kollektive (WHO 8500/3) aus dieser Arbeit und aus der Publikation von Wegscheider et al. kann man in den unterschiedlichen Zeiträumen signifikante Unterschiede in den pT-Stadien, den pN-Stadien und der Anzahl der betroffenen Lymphknoten erkennen (siehe Tabelle 3). Im neueren Kollektiv waren beispielsweise 8% weniger Karzinome mit einem pN0-Stadium, allerdings ein deutlich höherer Anteil einer pNX-Klassifikation (5,3% pNX-Fälle in den letzten 5 Jahren, verglichen mit 0,4% pNX-Fälle in dem älteren Kollektiv).

Der Nottingham Prognostic Index war in den Kollektiven vergleichbar.

Die übrigen Tumorcharakteristika zeigen keine signifikanten Unterschiede in den zeitlich unterteilten Kollektiven.

### 3.4 Progressionsfreies Überleben über die Zeit

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird ausschließlich das Kollektiv der WHO 8500/3 Tumore (NST) zwischen 2015 und 2021 berücksichtigt. Dieses umfasst 1224 Patientinnen.

Das allgemeine progressionsfreie Überleben ist in Abbildung 5 dargestellt, es lag im Mittel bei 5,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 0,05. Insgesamt hatten 123 (10%) Patientinnen im zeitlichen Verlauf ein Ereignis. Als Ereignis wird das Auftreten eines lokalen Rezidivs oder einer Metastase über die Zeit sowie auch das Eintreten des Todes definiert.

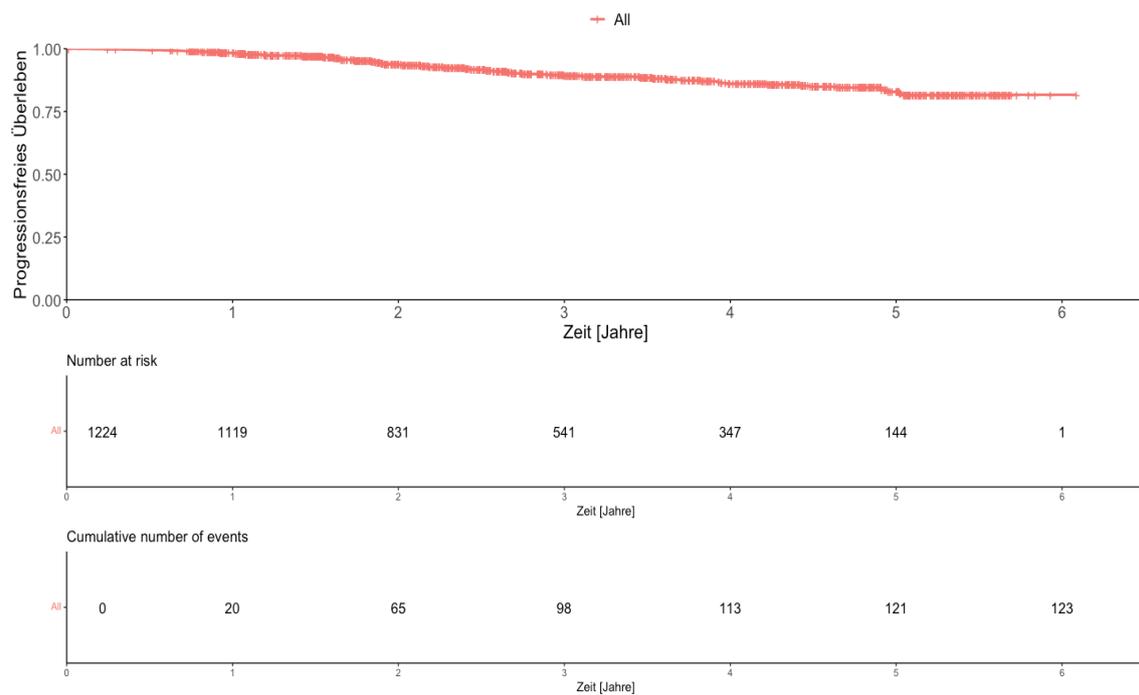


Abbildung 6: Progressionsfreies Leben über die Zeit

### 3.5 Univariate Betrachtung einzelner Parameter

#### 3.5.1 Grading

Die drei Tumorgade hatten signifikant unterschiedliche Verläufe über die Zeit. Die Verläufe der Patientinnen mit G1-Karzinomen unterschieden sich signifikant von denen mit G2- und G3-Karzinomen. Zwischen G2 und G3 gab es keinen signifikanten Unterschied, was sich eventuell durch den relativ kurzen Beobachtungszeitraum erklären lässt. In der Gruppe der Patientinnen mit G1-Tumoren gab es die längste mittlere Überlebenszeit mit der kleinsten Ereignisquote (5,5%).

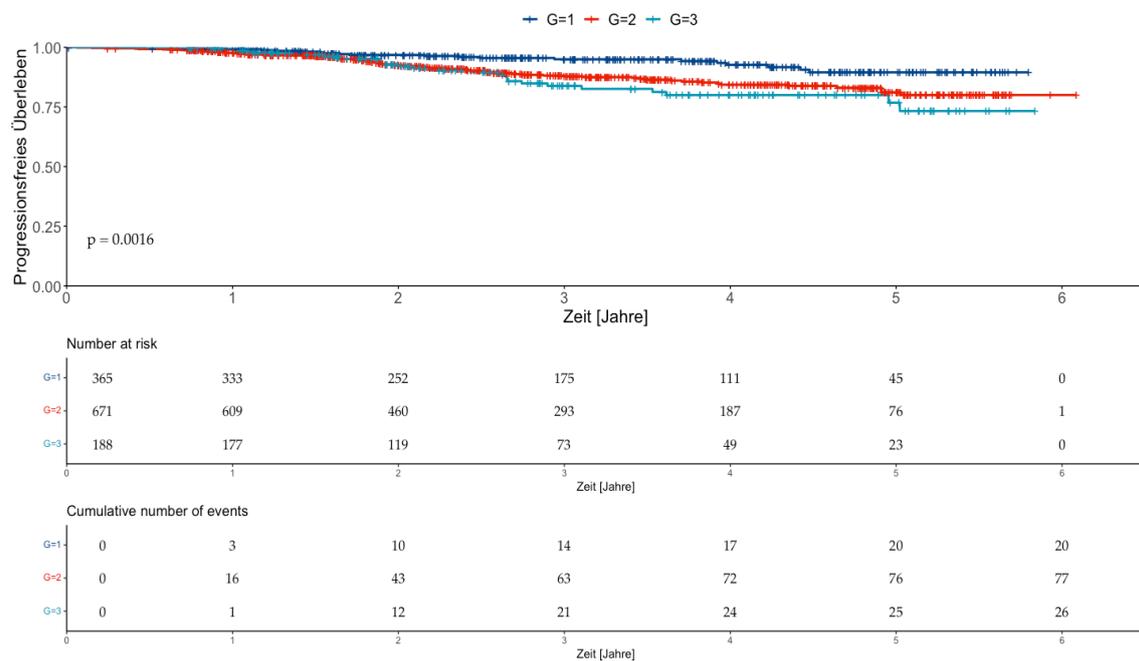


Abbildung 7: Vergleich G1-G3

Tabelle 4: Vergleich G1-G2

G	n	Ereignisse	% Ereignisse	rmean*	se(rmean)
1	365	20	5,5%	5.76	0.0699
2	671	77	11,5%	5.42	0.0702
3	188	26	13,8%	5.26	0.1451

Tabelle 5: p-Werte G1-G3

	G1	G2
G2	0.003	
G3	0.003	0.425

### 3.5.2 pT- Einteilung

Insgesamt zeigen sich zwischen den pT-Gruppen signifikante Unterschiede im progressionsfreien Überleben über die Zeit. Die höchste Ereignisrate lässt sich in der Gruppe mit großen Tumoren > 5 cm Durchmesser (pT3) erkennen.

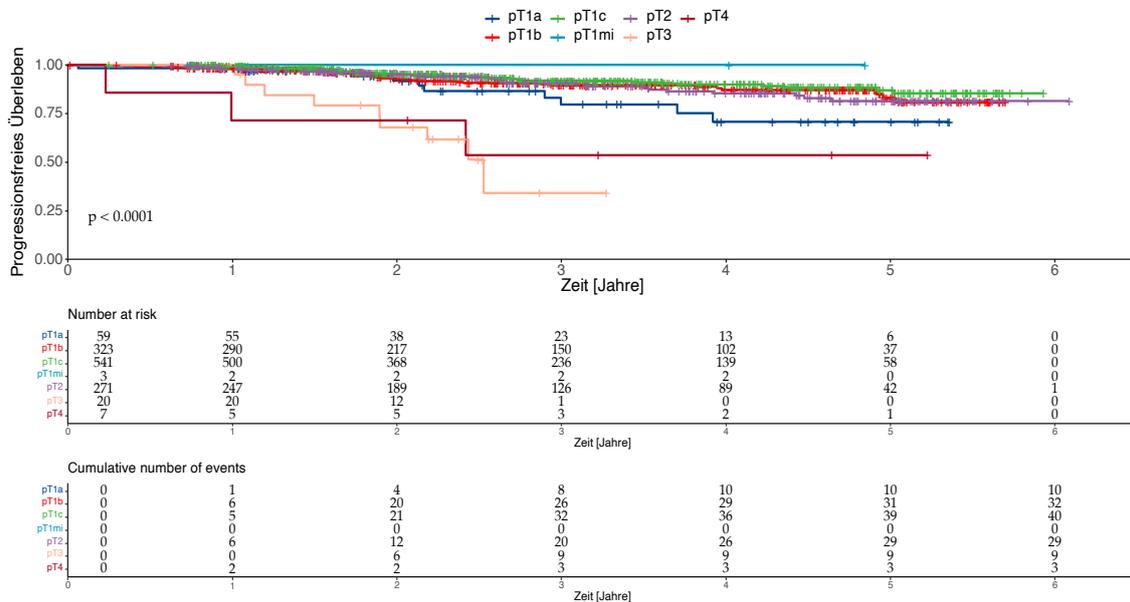


Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pT-Klassifikation

Tabelle 6: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pT-Klassifikation

	n	Ereignisse	% Ereignisse	rmean*	se(rmean)	median	0.95 LCL	0.95 UCL
pT1a	59	10	16,9%	5,07	0.2795			
pT1b	323	32	9,9%	5,50	0.0965			
pT1c	541	40	7,4%	5,63	0.0682			
pT1mi	3	0	0,0%	60,8	0.0000			
pT2	271	29	10,7%	5,49	0.1030			
pT3	20	9	45,0%	3,37	0.6449	2,53	1.896	
pT4	7	3	42,9%	3,87	0.9657		0.995	

Bei den pT post-hoc Tests zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen pT3 und fast allen anderen pT Gruppen. Hier waren nur pT4 und pT1mi nicht signifikant unterschiedlich. pT1a unterschied sich signifikant von pT1c, die hier ein längeres mittleres progressionsfreies Überleben hatten.

Tabelle 7: pT post-hoc Test

	pT1a	pT1b	pT1c	pT1mi	pT2	pT3
pT1b	0.1988	-	-	-	-	-
pT1c	0.0254	0.3666	-	-	-	-
pT1mi	0.5312	0.6855	0.6946	-	-	-
pT2	0.2412	0.8504	0.3503	0.6723	-	-
pT3	0.0050	2.3e-07	3.6e-12	0.2980	9.7e-09	-
pT4	0.2661	0.0192	0.0026	0.3666	0.0192	0.8270

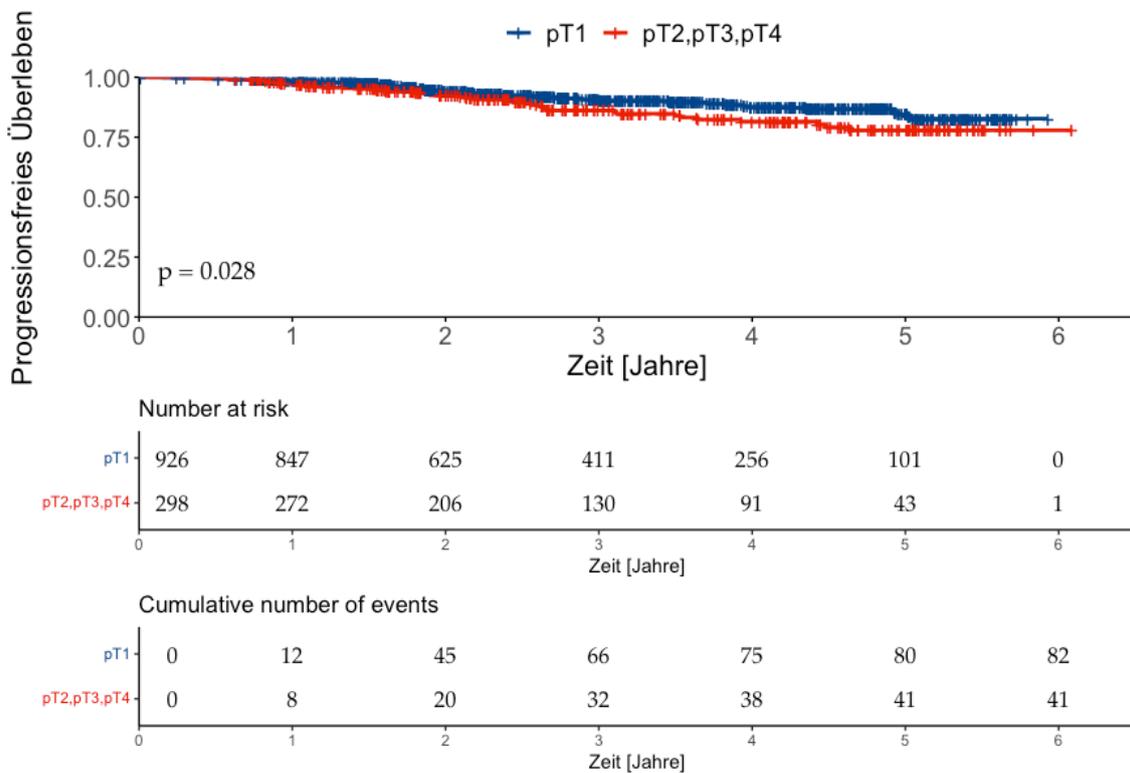


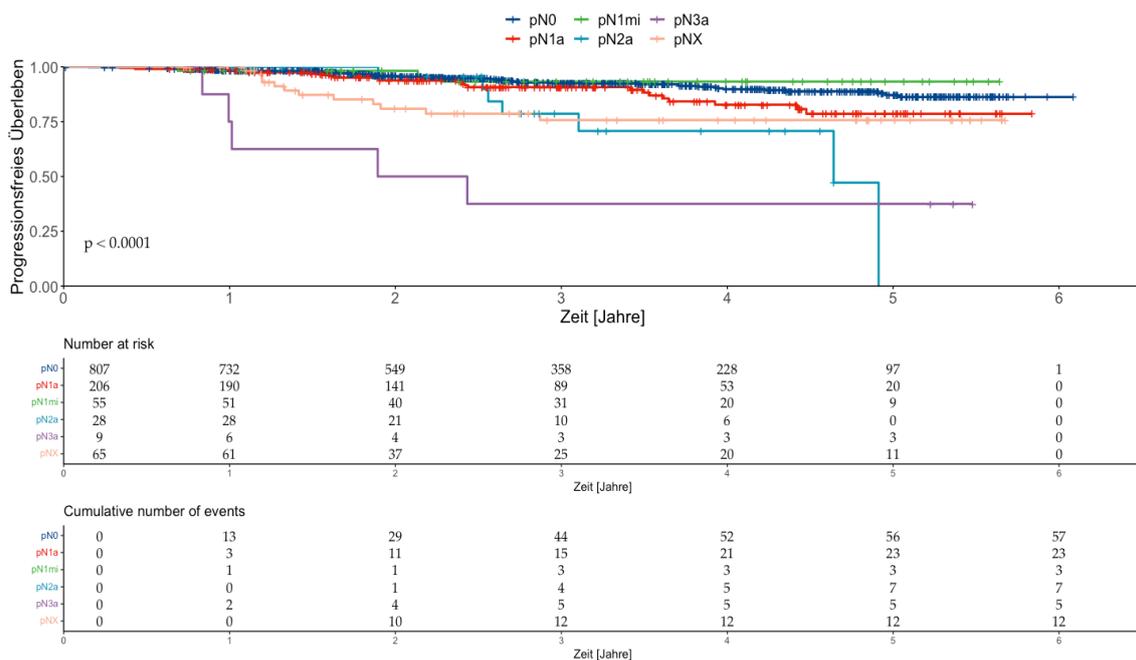
Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben über die Zeit - pT1 im Vergleich zu pT2,3 und 4

Tabelle 8: Progressionsfreies Überleben über die Zeit - pT1 im Vergleich zu pT2, 3 und 4

	n	events		rmean*	se(rmean)
pT1	926	82	8,9%	5,55	0.0553
pT2,pT3,pT4	298	41	13,8%	5,31	0.1094

Bei der Gegenüberstellung des progressionsfreien Überlebens der pT1 a-c Gruppe und der pT2 – pT4 Gruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied. Das progressionsfreie Überleben war in der Gruppe der pT2, pT3 und pT4 Tumoren kürzer und die Ereignisquote lag hier über der des pT1 Kollektivs.

### 3.5.3 pN- Einteilung



**Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pN-Klassifikation**

**Tabelle 9: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pN Klassifikation**

	n	Ereignisse	% Ereignisse	rmean*	se(rmean)	median	0.95 LCL	0.95 UCL
pN0	807	57	7,1%	5,66	0.0539			
pN1a	206	23	11,2%	5,41	0.1290			
pN1mi	55	3	5,5%	5,80	0.1613			
pN2a	28	7	25,0%	4,18	0.2528	4,64	4,64	
pN3a	9	5	55,6%	3,18	0.8149	2,16	1,01	
pNX	65	12	18,5%	5,01	0.2722			

Die prozentual geringsten Ereignisse fanden sich in der Patientinnengruppe mit einem pN1mi-Stadium (5,5%). Diese Gruppe unterschied sich signifikant von

pN2a, pN3a und pNX. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen den Verläufen der Patientinnen mit einem pN3a-Stadium und fast allen anderen pN-Klassifikationen festgestellt werden, nur der Vergleich mit pNX war nicht signifikant. In der Gruppe der pN3-Patientinnen gab es eine Ereignisquote von über 50% mit dem geringsten mittleren Überleben und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 2,16 Jahren.

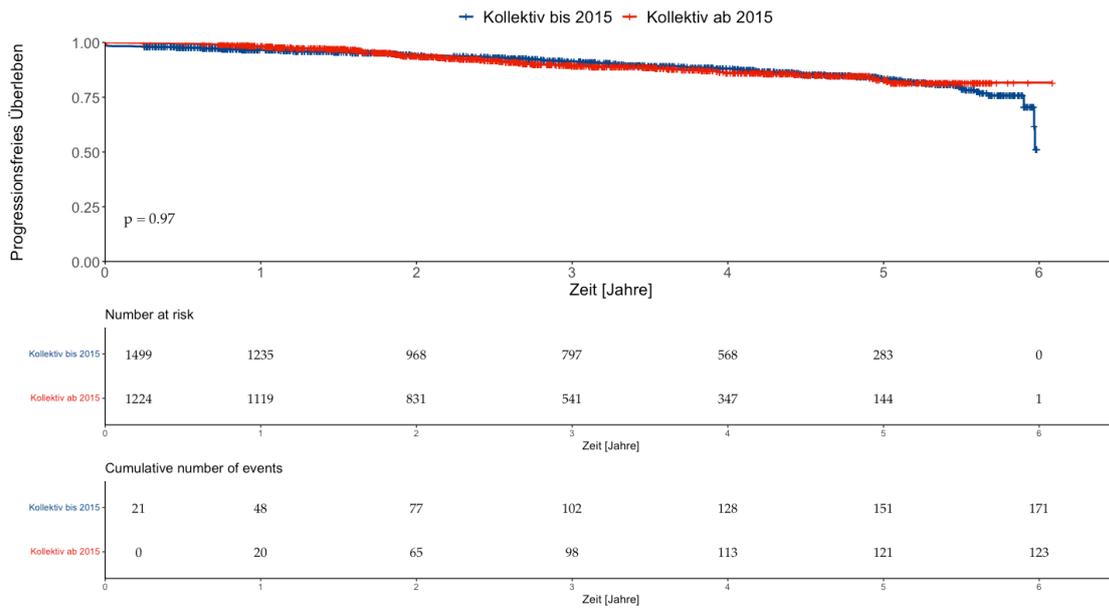
**Tabelle 10: p-Werte pN0 bis pN3a**

	pN0	pN1a	pN1mi	pN2a	pN3a
pN1a	0.07	-	-	-	-
pN1mi	0.55	0.178	-	-	-
pN2a	0.001	0.06	0.01	-	-
pN3a	<0,001	<0,001	<0,001	0.19	-
pNX	0.002	0.15	0.04	0.57	0.01

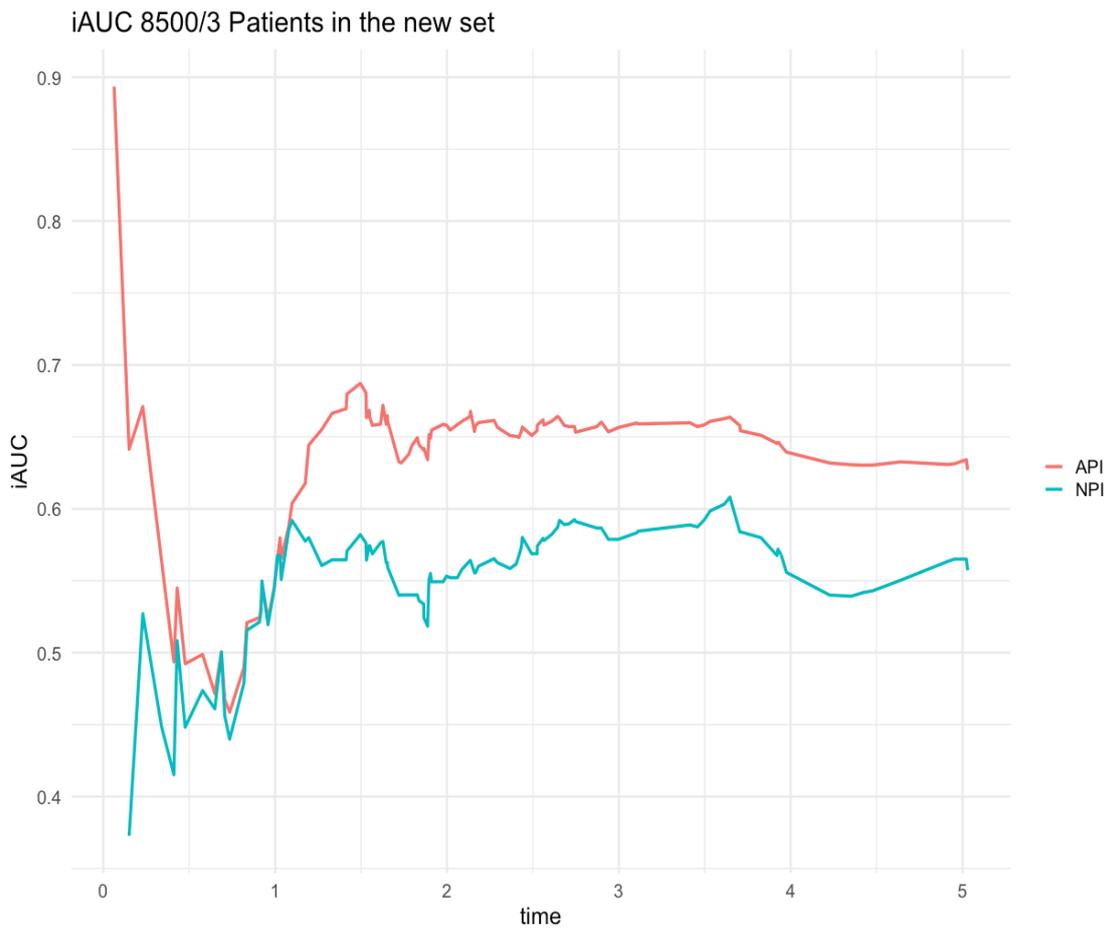
### 3.6 Vergleich API vs. NPI von 8500/3

Für einen Vergleich zwischen dem hier erfassten „neuen“ Kollektiv und dem bei Wegscheider et al. eingeschlossenen „alten“ Kollektiv wurden aus dem zweitgenannten die Patientinnen ausgewählt, die ab dem Jahr 2009 aufgenommen wurden, um einen repräsentativen Vergleich (6 Jahres-Zeitraum) der beiden Gruppen sicherzustellen.

Im „alten“ Kollektiv hatten 171 Frauen (11,4%) ein Ereignis innerhalb der 6 Jahre Nachbeobachtungszeit. Das „neue“ Kollektiv umfasste ebenfalls eine maximale Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren. Innerhalb dieser Zeit hatten 123 Patientinnen (10,0%) ein Ereignis. Die Gruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.



**Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben über Zeit- Vergleich Kollektiv bis bzw. ab 2015**



**Abbildung 12: Vergleich API und NPI**

Tabelle 11: Vergleich API und NPI - iAUC, P Value, CIndex

	iAUC	P Value	CIndex	P Value
API	0.627	<0.001	0.625	0.01
NPI	0.547		0.581	

Sowohl die iAUC als auch der CIndex waren bei dem API signifikant höher. Die Verlaufskurve der iAUC Werte über die Zeit zeigt einen vergleichbaren Verlauf innerhalb des ersten Jahres um die 0,5. Beide Risiko-Indizes verbessern sich in den iAUC-Werten nach dem ersten Jahr. Dabei verzeichnet die Kurve des API einen stärkeren Anstieg als die NPI-Kurve. Insgesamt ergibt sich aus diesen Verläufen eine iAUC von 0,627 bei dem API und 0,547 bei dem NPI. Der NPI ist in diesem Kollektiv etwas besser als das „einfache Raten“, dessen iAUC auf 0,5 festgelegt wurde. Der API zeigt hingegen einen signifikant besseren Wert. Vergleicht man weiter die Werte nach dem ersten Nachbeobachtungsjahr, zeigt sich, dass der API vor allem nach Ablauf des ersten postoperativen Jahres signifikant bessere Prognoseaussagen zum ereignisfreien Überleben über die Zeit liefert.

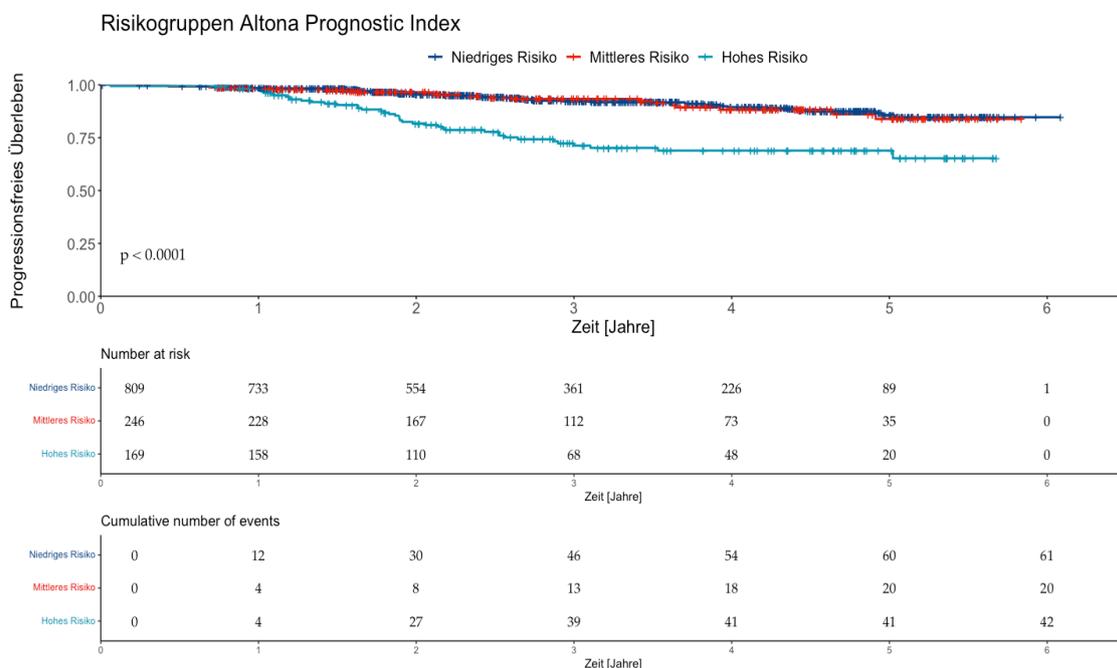


Abbildung 13: Risikogruppen API

Nach Anwendung des API im „neuen“ Kollektiv unterschieden sich die Kurven der Risikogruppen mit niedrigem und mittlerem Risiko nicht signifikant voneinander. Beide unterschieden sich aber signifikant von der Gruppe mit hohem Risiko. In dieser Gruppe ist also die Wahrscheinlichkeit, ein Ereignis zu erleiden, deutlich höher.

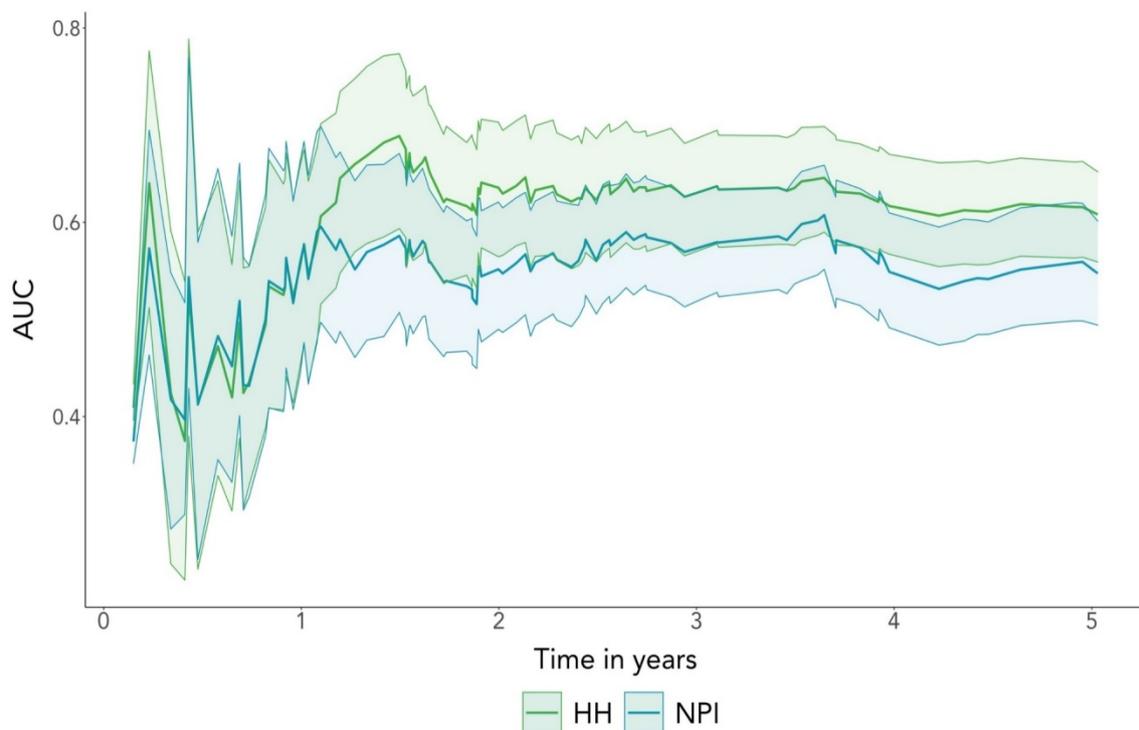
**Tabelle 12: p-Werte Risikogruppen**

	Low Risk	Medium Risk	High Risk
Low Risk		0.8	<0.0001
Medium Risk	0.86		<0.0001
High Risk	<0.0001	<0.0001	

### 3.7 Konfidenz Intervalle API vs. NPI

**Tabelle 13: API vs. NPI - iAUC und CIndex**

	iAUC [95% CI]	P Value	CIndex [95% CI]	P Value
API	0.627 [0.523 - 0.672]	<0.001	0.625 [0.566 - 0.686]	0.01
NPI	0.547 [0.472 - 0.620]		0.581 [0.519 - 0.639]	



**Abbildung 14: AUC-Werte HH vs. NPI**

Die API-Kurve (in der Abbildung 14 als HH bezeichnet) ist nach Jahr 1 häufig, aber nicht konstant über dem 95% CI der NPI Kurve. Der iAUC Wert des NPI ist nicht signifikant von 0,5 verschieden, da das 95% CI die 0,5 umschließt.

Bei iAUC-Werten von 0.547 [0.472 – 0.620] zeigt sich, dass der NPI nicht signifikant besser ist als „zufälliges Raten“. Die entsprechenden Werte im Vergleich für den API, bei einer iAUC von 0.627 [0.523 – 0.672], belegen in der Summe eine signifikant bessere Aussagefähigkeit für die Prognose über die Zeit. Im Gegensatz zum NPI ist der API in 95% der Fälle besser als der Zufall.

## **4 Diskussion**

Die Fragestellung in der vorliegenden Studie war, zu untersuchen, inwieweit ein neu entwickelter prognostischer Index beim Mamma-Karzinom – der API – im Vergleich zum dem etablierten Score – dem NPI – belastbare prognostische Aussagen erlaubt. Dafür wurden die kumulativ im Laufe der Jahre erhobenen pathologischen Befunde eines großen pathologischen Institutes mit Daten aus einer katamnestischen Patientenbefragung verknüpft, welche eine Validierung des API erbrachte.

### **4.1 Limitationen von Material und Methoden**

Der Zeitraum von September 2020 bis Dezember 2020, in dem die Fragebögen zur Erhebung neuer Follow-up-Daten (Neubefragung, Block 2, siehe Kapitel 2.3) versandt wurden, stellte für einen Großteil der allgemeinen Gesellschaft eine besondere Zeit inmitten der Corona-Pandemie dar.

Aufgrund der dadurch geltenden Einschränkungen im Alltagsleben ist anzunehmen, dass die Antwortquote durch die gegebenen Umstände leicht erhöht war, da wahrscheinlich viele der kontaktierten Patientinnen mehr Zeit zuhause verbrachten und sich so die Zeit nehmen konnten, sich mit der Umfrage zu beschäftigen und die Fragebögen angemessen auszufüllen.

Der Rücklauf war mit 57,8% insgesamt hoch und erfolgte in einer angemessenen Zeitspanne von 3 Monaten. 2015 betrug der Rücklauf im Vergleich nur 48,8%. Die Antwortrate der in Block 1 angeschriebenen Patientinnen lag bei 56,2% und der in Block 2 kontaktierten Patientinnen bei 59,6%.

Die Frage, warum die übrigen 42,2% nicht auf die Umfrage reagiert haben, bleibt offen. Neben persönlichen Gründen spielte eine Rolle, dass einige der Patientinnen unbekannt verzogen waren, was im System dementsprechend vermerkt wurde. Bei 157 Einträgen wurde Anfang Oktober ein Zweitversand durchgeführt, da es eine Diskrepanz zwischen der im System vermerkten neuen Adresse und der tatsächlich verschickten Adresse gab.

Das HKR meldete 196 Patientinnen als verstorben, von denen wir vorher keine Rückmeldung der Angehörigen erhalten hatten.

Die Daten der verstorbenen Patientinnen wurden bei der Erstellung der Statistik berücksichtigt.

Vermutlich hat bei einem Großteil der Patientinnen, die nicht auf das Anschreiben reagierten, ein Adressenwechsel stattgefunden oder die Teilnehmerinnen wollten sich, wie bereits erwähnt aus persönlichen Gründen, nicht weiter mit der Thematik auseinandersetzen. Die Patientinnen, die nicht auf das Anschreiben reagierten, wurden nicht erneut kontaktiert, da eine erneute Kontaktaufnahme einen zeitlichen Verzug und einen erheblichen finanziellen Aufwand zur Folge gehabt hätte.

Der Datenerhebung in Form eines anonymisierten Fragebogens wurde gegenüber einem persönlichen Interview der Vorzug gegeben, um eine Beeinflussung durch die verschiedenen Interviewer auszuschließen. Des Weiteren ermöglichte diese Form der Datenerhebung, möglichst viele Patientinnen zeitgleich zu befragen.

Eine Umfrage in Form eines anonymisierten Fragebogens ist eine etablierte und gut bewährte Methode. Außerdem ist es mit weniger Zeitaufwand und einer geringeren Belastung für die Patientinnen verbunden. Der für die vorliegende Arbeit konzipierte FB wurde in Anlehnung an den 2015 konzipierten FB entworfen, mit dem Unterschied, dass 2015 die Teilnehmerinnen zusätzlich nach einer potentiellen Bisphosphonat-Therapie befragt wurden.

Die Auswertung der FB erfolgte durch zwei Personen, was eine Objektivierung durch mehrere Untersucher gewährleistete. Die Qualität der beantworteten FB erwies sich als gut, sie waren überwiegend vollständig, gut leserlich und adäquat ausgefüllt.

Bei der Auswertung der FB und der Eingabe der Daten einer Patientin in die Tu-DaBa bleibt zu bedenken, dass die FB von den Patientinnen ohne professionelle Hilfe ausgefüllt wurden.

Potentielle Fehlerquellen waren beispielsweise falsche Angaben bezüglich der durchgeführten CHT oder einer neoadjuvanten CHT und einer adjuvanten endokrinen Therapie.

Es wurde bewusst eine Begrenzung des Zeitraums gewählt, da die statistischen Daten zur Auswertung der vorliegenden Arbeit benötigt wurden. Den Teilnehmerinnen wurde allerdings keine Begrenzung der Rückantworten gesetzt, sodass

auch weiterhin Informationen von Rückantworten in die TuDaBa aufgenommen werden. Die Begrenzung des Zeitraumes hat den Nachteil, dass Patientinnen, bei denen noch nicht alle Untersuchungen abgeschlossen waren, nicht mehr in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden konnten.

Da in die Behandlung von Brustkrebs immer ein multidisziplinäres Team (Gynäkologen, Pathologen, Onkologen, Radiologe) involviert ist, hätte man Ergebnisse der Tumorkonferenzen in die Studie miteinfließen lassen können. Allerdings erhielten wir diesbezügliche Informationen nicht im nötigen Umfang. Ebenso wenig war es möglich, die unterschiedlichen Therapieformen der Mammakarzinome zu berücksichtigen. Wir gehen aber davon aus, dass die Patientinnen leitliniengerecht therapiert wurden.

## **4.2 Inhaltliche Diskussion**

Brustkrebs stellt bei Frauen in jeder Lebensphase in Europa und weltweit die häufigste maligne Tumorerkrankung dar (Harbeck and Gnant, 2017). Das Mammakarzinom ist unter Frauen weltweit eine der führenden Todesursachen. Diese Tatsachen berücksichtigend sind weiterführende, zielgerichtete Forschungen auf dem Gebiet der besseren Prognoseeinschätzung und eine daraus resultierende Senkung der Mortalitätsrate unabdingbar.

Wichtige Instrumente zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung sind die neu entwickelten Genexpressionstest, sowie der NPI und der an dem MVZ Pathologie Hamburg- West entwickelte API.

In der Studie Buus et al. wird der Genexpressionstest Endopredict (EP clin) mit Oncotype Dx Recurrence Score (RS) zur Vorhersage des Risikos einer Fernmetastasierung innerhalb von zehn Jahren nach endokriner Therapie verglichen. Die Einschätzung des Risikos einer Fernmetastasierung bei Frauen mit Hormonrezeptorpositiven- und HER2negativen-Mammakarzinomen hilft bei der Therapieplanung einer gegebenenfalls ergänzenden adjuvanten CHT. Der 21- gene Oncotype Dx recurrence score (RS) wird häufig hierfür angewendet. Endopredict (EP clin) stellt einen Alternativtest dar, der prognostischen Informationen anhand einer „eight-gene signature“ (EP score) mit Addierung der Tumorgroße und Nodalstauts ermittelt. Das Studienergebnis zeigte, dass der EP clin eine besonders

gute Aussage bezüglich des Auftretens von Fernmetastasierungen innerhalb von 10 Jahren bei Patientinnen mit endokriner Therapie bei einem ER-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom liefern kann. EP clin ist dem RS bezüglich der Aussagekraft überlegen, was teilweise darauf zurückzuführen ist, dass der EP clin molekulare Informationen, Nodalstatus und Tumorgröße miteinbezieht (Buus et al., 2016). Es wird deutlich, dass selbst modernere molekulare Diagnostik sich weiterhin auf die klassischen pathologischen Parameter wie Tumorgröße und Nodalstatus bezieht und diese somit auch zukünftig weiterhin wichtig für eine präzise Prognosestellungen bleiben.

Eine weitere Studie von Mokbel et al. untersucht, inwieweit EP clin, eine Zusammensetzung von klinisch-pathologischen Daten und EndoPredict score, einen Einfluss auf chemotherapeutische Empfehlungen basierend auf dem NPI hat. Das Ergebnis dieser Studie war, dass „genomic profiling“ mit EP clin die Anzahl von adjuvanten CHT bei Frauen mit einem ER+/HER2- Mammakarzinom, die eigentlich Kandidaten für eine CHT laut NPI wären, verringert. Die Kohorte bestand allerdings nur aus 120 Patientinnen (Mokbel et al., 2018) . Die Studie zeigt, wie wichtig es ist, den NPI und seine „pathologischen Basisdaten“ weiterzuentwickeln.

Seit fast 40 Jahren ist der NPI in Europa und weltweit der am meisten verwendete Index, um eine Risikostratifizierung für die Gesamtüberlebenszeit nach einer Brustkrebsdiagnose zu erstellen (Winzer et al., 2016).

Im Jahr 1982 wurde dieser Prognose-Index für Patienten mit primärem, operierbarem Brustkrebs entwickelt. Der Index basierte auf einer retrospektiven Analyse von neun Faktoren bei 387 Patienten. Von diesen neun Faktoren erwiesen sich drei als besonders wichtig – Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Tumorgrad (Galea et al., 1992).

Der NPI wurde in vielen unabhängigen Kollektiven extern validiert und weiterentwickelt, aber bis heute hat sich noch kein neuerer bzw. erweiterter Index durchgesetzt.

Die Studie von Kurshumliu et al. befasste sich 2014 damit, den NPI bei der Subgruppe der NST-Karzinome durch immunohistologischen Marker zu ergänzen.

Durch diese Studie wurde der NPI verbessert, nicht aber neu entwickelt (Kurshumliu et al., 2014).

Unsere Ergebnisse bestätigen die bereits im Jahr 1999 veröffentlichte Ansicht von Sundquist et al., welche zeigen, dass der NPI weiterhin als guter Prognoseindex nutzbar ist. In dieser Studie wurden 630 Patienten mit invasivem Brustkrebs nach Tumorgrad, Lymphknotenstatus und Tumorgröße differenziert und diese dann anhand einer Cox Regressionsanalyse untersucht. Die Studie ergab, dass Grad, Lymphknotenstatus und Tumorgröße statistisch wichtige Parameter zur Abschätzung der Überlebenszeit sind (Sundquist et al., 1999). Damit wurde der NPI als Prognoseindex erneut validiert.

Im Jahre 2018 entwickelte die Studiengruppe Elwood et al. ein Model, „The New Zealand Model (NZM)“, welches dazu dienen sollte, Patienten aus Neuseeland mit verschiedenen Risikofaktoren in Subgruppen einzuteilen und damit das Brustkrebs-spezifische Überleben innerhalb von 10 Jahren in diesen Gruppen abzuschätzen. Dieses Model wurde dann mit dem NPI verglichen. Das Ergebnis des „New Zealand Model“ war eine erneute Validierung in einem externen Kollektiv, sowie eine Erstellung eines neuen Modells mit klarer Überlegenheit gegenüber dem NPI in dieser regional unterschiedlichen Kohorte. Es werden allerdings noch weitere Studien benötigt, um andere potentielle Faktoren der Risikostratifizierung zu identifizieren, die Anwendbarkeit in anderen Subgruppen zu überprüfen und mit weiteren Modellen zu vergleichen. (Elwood et al., 2018)

Wie wir sehen, wurde der NPI in vielen unabhängigen Kollektiven extern validiert, aber es hat sich bislang kein neuerer Index durchgesetzt, obwohl der NPI bereits vor knapp 40 Jahren an einem relativ kleinen Patientenkollektiv entwickelt wurde.

Die Publikation von Wegscheider et al., auf die sich meine Arbeit bezieht, setzte sich zum Ziel, anhand einer großen Tumordatenbank für Mammakarzinome aus dem Raum Hamburg sowohl einen Prognoseindex mit signifikant besserer Risikostratifizierung zu erstellen, den „Altona Prognostic Index“ (API), als auch die generelle Gültigkeit des NPI erneut zu beweisen.

Neben den im NPI einbezogenen Tumorcharakteristika wurde zusätzlich das Patientinnen-Alter in die Formel mit aufgenommen (siehe Formel Kapitel 1.4.3).

Eine weitere wichtige Erkenntnis war, den Stellenwert des histologischen Subtyps des invasiven Mammakarzinoms zu erkennen, da er einen zentralen Faktor

für die Reproduzierbarkeit des Index darstellt. Das Kollektiv wurde gefiltert und nur primäre, unifokale, unilaterale invasive Mammakarzinome des WHO-Subtyps NST (no special type, M8500/3) bei Patientinnen unter 70 Jahren mit Östrogenrezeptorpositiven- und HER2-negativen Tumoren berücksichtigt.

Diese Filterung wurde hier analog zum Kollektiv, das für die Erstellung des API verwendet wurde, durchgeführt, um bestmöglich vergleichbare Daten zu erhalten.

Untersuchungen in den Subgruppen mit der Diagnose eines anderen histologischen Subtyps („special types“) – erbrachten weder unter Anwendung des NPIs noch des APIs verlässliche, prädiktive Daten. Einer der Gründe für diese Beobachtung liegt in der Tatsache, dass z.B. bei den lobulären Karzinomen über 90% ein G2 Grading haben und somit eine wichtige diskriminierende Variable in der Formel zur Prognoseberechnung verloren geht.

Der zusätzliche Filter „< 70 Jahre“ war notwendig, da somit größtenteils die Patientinnen mit Komorbiditäten und nicht Tumor-assoziierten Todesursachen ausgeschlossen werden konnten (Wegscheider et al., 2021).

Diesen Voraussetzungen folgend wurde in der vorliegenden Arbeit das Kollektiv, das die Fälle von 2015 – 2021 eingehender untersucht, nach den oben genannten Kriterien gefiltert, um einerseits eine homogene Gruppe zu erhalten und andererseits eine Gruppe untersuchen zu können, die dem Kollektiv entspricht, an dem der API entwickelt wurde.

Dieses neu gefilterte Kollektiv wurde nun mit dem Kollektiv von Wegscheider et al. verglichen (siehe 3.3 Tabelle 3). Nur in der Anzahl der karzinominfilierten Lymphknoten finden sich signifikante Unterschiede ( $p = < 0,001$ ). Die Fallzahlen ohne Lymphknotenbefall (pN0) sind im hier untersuchten Kollektiv um 8% geringer als im Vergleichskollektiv bei einer gleichzeitig 4,9% höheren Rate der Fälle mit unbekanntem Nodalstatus (pNX).

Eine Erklärung mag darin zu finden sein, dass eine Tendenz zu schonenderen OP-Verfahren besteht und daher gelegentlich auf eine SNL-Biopsie verzichtet wurde und dass in Rahmen einer zunehmend häufiger durchgeführten neoadjuvanten Chemotherapie kein prätherapeutischer Lymphknotenstatus erhoben wurde.

Die übrigen Tumorcharakteristika in den beiden zu vergleichenden Kollektiven zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Unter diesen optimierten Bedingungen wurden nun in dem hier untersuchten Kollektiv aus 1224 Fällen mit einer Beobachtungszeit von bis zu 5 Jahren die Modelle des NPI und API zur Prognose des progressionsfreien Überlebens angewandt. In Abbildung 12 (Kapitel 3.6 - Vergleich API und NPI) wird ersichtlich, dass im ersten Jahr nach Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms des histologischen Subtyps NST die Werte für NPI und API vergleichbar sind. Dies mag an dem sehr kurzen Beobachtungszeitraum liegen. Bereits nach Ablauf des ersten Jahres zeigt sich allerdings eine signifikant bessere Prognoseaussage beim API im Vergleich zu dem NPI. Dies wird belegt durch einen iAUC des APIs von 0,627 im Vergleich zu einen iAUC des NPIs von 0,547.

Die vorliegenden Daten beweisen, dass sich in einem vergleichbaren, gefilterten Kollektiv unter Berücksichtigung des histologischen Subtyps und des Alters der API validieren lässt und dieser für Mammakarzinom-Patientinnen mit den genannten Kriterien eine signifikant bessere Prognoseeinschätzung bezüglich eines Event-freien Überlebens gegenüber dem NPI liefern kann, der weder den histologischen Subtyp noch das Alter berücksichtigt.

Mit den hier vorliegenden Ergebnissen konnte somit der API an einem neuen Kollektiv mit vergleichbaren Eigenschaften validiert werden.

## 5 Zusammenfassung/Abstract

Brustkrebs stellt bei Frauen in jeder Lebensphase in Europa und den USA die häufigste maligne Tumorerkrankung dar. Das Mammakarzinom ist weltweit einer der führenden Todesursachen. Diese Tatsachen berücksichtigend ist eine weiterführende, zielgerichtete Forschung im Gebiet der besseren Prognoseeinschätzung und eine damit verbundene Senkung der Mortalitätsrate unabdingbar.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie, für die Daten von 5590 Patientinnen erfasst wurden, war, den bisher bekannten Prognoseindex für Mammakarzinome, den NPI („Nottingham Prognostic Index“) zu validieren und diesen Index mit dem kürzlich entwickelten API („Altona Prognostic Index“) zu vergleichen. Im Gegensatz zum NPI berücksichtigt der API zusätzlich histologische Subtypen und das Alter der Patientinnen. Es wurde untersucht, ob sich durch den API die Prognoseabschätzung für eine definierte Gruppe von Mammakarzinom-Patientinnen optimieren lässt.

Es konnte gezeigt werden, dass für die Gruppe der unter 70jährigen Patientinnen mit rezeptorpositiven, Her2- negativen NST Karzinomen („no special type CAs“), die ca. 50% der Mammakarzinome ausmachen, der API dem NPI bei der Abschätzung der Prognose überlegen ist. Im Gegensatz zum NPI ist der API in 95% der Fälle besser als der Zufall.

Sowohl in der deutschen als auch in der englischen Literatur finden sich keine wissenschaftlichen Ergebnisse, durch die der NPA oder API bezüglich der heterogenen Gruppe der „special-types“ – Tumoren, zu denen auch das lobuläre Karzinom zählt, prognostisch stratifiziert werden kann. Daher existiert auch weiterhin kein valider Prognoseindex für diese Entität.

Breast cancer is one of the most common malignant tumors and one of the leading causes of death worldwide in women.

Considering this, it is inevitable to continue research with the aim of improvement of existing or development of new prognostic tools to further decrease mortality rate.

The aim of this dissertation, in which the data of 5590 patients was analyzed, is on the one hand to prove the validity of the well-known Nottingham prognostic Index (NPI) and on the other hand compare the findings with the recently developed Altona Prognostic Index (API) in a large retrospective study. In contrast to the NPI, the API considers additional histologic subtypes as well as the age of patients. In this study, we investigated whether the API and its prognostic validity could be optimized for a defined group of breast cancer patients.

It was proven that a better prognostic forecast could be given using the API instead of the NPI in a defined group of patients concerning following criteria: age < 70 years with hormone receptor positive, HER2 negative, “no special type carcinomas”. This group encompasses roughly 50% of all breast cancer cases. For the heterogenous group of “special type” tumours—which also includes the lobular carcinoma—neither the NPI nor the API shows valid prognostic stratification.

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

AH.....	Aromatasehemmer
API.....	Altona Prognostic Index
BET.....	Brusterhaltende Therapie
CHT.....	Chemotherapie
CISH.....	chromogene in-situ-Hybridisierung
CT.....	Computertomographie
EVE.....	Einverständniserklärung
FB.....	Fragebögen
FISH.....	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GnRH.....	Gonadotropin- Releasing Hormon
HER2.....	Herceptin
HER2 –.....	Herceptin-negativen
HKR.....	Hamburger Krebsregister
ICH.....	Immunhistochemie
LK.....	Lymphknoten
MRT.....	Magnetresonanztomographie
NAC.....	neoadjuvante Chemotherapie
NPI.....	Nottingham Prognostic Index
NST.....	Invasive carcinoma of no special type
NSABP.....	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PET.....	Positronen- Emissions- Tomographie
PHHW.....	Pathologie Hamburg West
RT.....	Radiotherapie
SNL.....	Sentinel- LK
TuDaBa.....	Tumor Datenbank
WHO.....	World Health Organisation

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht .....	9
Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, Frauen, im internationalen Vergleich .....	9
Abbildung 3: Klinische prätherapeutische Klassifikation des Mammakarzinoms-TNM.....	19
Abbildung 4: Formel zur Berechnung des Altona Prognostic Index .....	20
Abbildung 5: Rückläufe pro Kalenderwoche (Quelle: Denise Helmer) .....	30
Abbildung 6: Progressionsfreies Leben über die Zeit.....	42
Abbildung 7: Vergleich G1-G3.....	43
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pT- Klassifikation .....	44
Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben über die Zeit - pT1 im Vergleich zu pT2,3 und 4 .....	45
Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pN- Klassifikation.....	46
Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben über Zeit- Vergleich Kollektiv bis bzw. ab 2015.....	48
Abbildung 12: Vergleich API und NPI.....	48
Abbildung 13: Risikogruppen API.....	49
Abbildung 14: AUC-Werte HH vs. NPI .....	50
Abbildung 15: Fragebogen – Neubefragung .....	74
Abbildung 16: Fragebogen – Altbefragung.....	75
Abbildung 17: WHO classification of tumours of the breast .....	76
Abbildung 18: WHO classification of tumours of the breast .....	77
Abbildung 19: Aufbau der TuDaBa.....	78

## 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundkollektiv .....	36
Tabelle 2: Gefiltertes Kollektiv.....	38
Tabelle 3: Vergleich der Kollektive .....	41
Tabelle 4: Vergleich G1-G2 .....	43
Tabelle 5: p-Werte G1-G3 .....	43
Tabelle 6: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pT- Klassifikation .....	44
Tabelle 7: pT post-hoc Test.....	45
Tabelle 8: Progressionsfreies Überleben über die Zeit - pT1 im Vergleich zu pT2, 3 und 4 .....	45
Tabelle 9: Progressionsfreies Überleben über die Zeit im Zusammenhang mit pN Klassifikation.....	46
Tabelle 10: p-Werte pN0 bis pN3a .....	47
Tabelle 11: Vergleich API und NPI - iAUC, P Value, CIndex .....	49
Tabelle 12: p-Werte Risikogruppen .....	50
Tabelle 13: API vs. NPI - iAUC und CIndex .....	50

## 7 Literaturverzeichnis

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M. & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*, 50, 33.
- American Cancer Society. (2019a). Breast Cancer HER2 Status. Online im Internet. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html> [Accessed: 20.03.2022].
- American Cancer Society. (2019b). Breast cancer hormone receptor status. Online im Internet. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-hormone-receptor-status.html> [Accessed: 20.03.2022].
- Burstein, H. J. (2020). Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 383.
- Buus, R., Sestak, I., Kronenwett, R., Denkert, C., Dubsy, P., Krappmann, K., Scheer, M., Petry, C., Cuzick, J. & Dowsett, M. (2016). Comparison of endopredict and epcin with oncotype dx recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(11).
- Cain, H., Macpherson, I. R., Beresford, M., Pinder, S. E., Pong, J. & Dixon, J. M. (2017). Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 29.
- Corradini, S., Reitz, D., Pazos, M., Schonecker, S., Braun, M., Harbeck, N., Matuschek, C., Bolke, E., Ganswindt, U., Alongi, F., Niyazi, M. & Belka, C. (2019). Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers (Basel)*, 11.
- Desantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A. & Siegel, R. L. (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69.
- Deutsches Krebsforschungszentrum. (2018). Brustkrebs: Klassifikation und stadieneinteilung. Online im Internet. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/stadieneinteilung.php> [Accessed: 20.03.2022].
- Dunst, J., Sautter-Bihl, M.-L. & Sedlmayer, F. (2013). Strahlentherapie bei Mammakarzinom: Alternativen bei der Bestrahlung *Deutsches Ärzteblatt*.
- Elwood, J. M., Tawfiq, E., Tintin, S., J., M. R., Phung, T. M., Campbell, I., Harvey, V. & Lawrenson, R. (2018). Development and validation of a

new predictive model for breast cancer survival in new zealand and comparison to the nottingham prognostic index BMC Cancer, 18 (1), 897.

Galea, M. H., Blamey, R. W., Elston, C. E. & Ellis, I. O. (1992). The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast cancer research and treatment, 22.

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2020). Richtlinie des gemeinsamen bundesausschusses über die frühererkennung von krebserkrankungen Online im Internet. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2238/KFE-RL\\_2020-06-18\\_iK-2020-08-28.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2238/KFE-RL_2020-06-18_iK-2020-08-28.pdf) [Accessed: 20.03.2021].

Gillespie, T. C., Sayegh, H. E., Brunelle, C. L., Daniell, K. M. & Taghian, A. G. (2018). Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. Gland Surg, 7.

Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., Huey, B. & King, M.-C. (1990). Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science, 250.

Hamburger Krebsdokumentation. (2013-2015). Hamburger Krebsdokumentation 2013-2015. Online im Internet. <https://www.hamburg.de/contentblob/10723820/46beb74068606da80db4eb019796f86f/data/krebsdokumentation-2013-bis-2015.pdf> [Accessed: 20.03.2022].

Harbeck, N. (2015). Frühes Mammakarzinom: Exzellente Heilungsraten bei wenig aggressiver Therapie. Deutsches Ärzteblatt.

Harbeck, N. & Gnant, M. (2017). Breast cancer. Lancet, 389.

Haybittle, J. L., Blamey, R. W., Elston, C. W., Johnson, J., Doyle, P. J., Campbell, F. C., Nicholson, R. I. & Griffiths, K. (1982). A prognostic index in primary breast cancer. British journal of cancer, 45.

Kaidar-Person, O., Marks, L. B. & Jones, E. L. (2018). Pentoxifylline and vitamin E for treatment or prevention of radiation-induced fibrosis in patients with breast cancer. Breast J, 24.

Katalinic, A., Eisemann, N., Kraywinkel, K., Nofzt, M. R. & Hubner, J. (2020). Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. Int J Cancer, 147.

Key, T. J., Verkasalo, P. K. & Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. The lancet oncology, 2.

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. & Aster, J. C. (2010). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Diseases

- Kurshumliu, F., Gashi-Luci, L., Kadare, S., Alimehmeti, M. & Gozalan, U. (2014). Classification of patients with breast cancer according to Nottingham prognostic index highlights significant differences in immunohistochemical marker expression. *World J Surg Oncol*, 12.
- Le Glaz, A. (2016). Prognoseabschätzung beim invasiven Mammakarzinom anhand neuer molekularer Marker. Dissertation, Universität Ulm.
- Lee, A. H. & Ellis, I. O. (2008). The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res*, 14.
- Leonhardt, H. (1974). *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Li, L. T., Jiang, G., Chen, Q. & N., Z. J. (2015). Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). Online im Internet. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2914> [Accessed: 20.03.2022].
- Mamazone. (2022). Brustkrebswissen frühererkennung & diagnose, her-2 rezeptoren. Online im Internet. <https://www.mamazone.de/brustkrebswissen/fruehererkennung-diagnose/tumor-gewebeuntersuchung/her2-rezeptoren/> [Accessed: 20.03.2022].
- Marinko, T. (2018). Pericardial disease after breast cancer radiotherapy. *Radiol Oncol*, 53.
- Mcpherson, K., Steel, C. M. & Dixon, J. M. (2000). ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*, 321.
- Mokbel, K., Wazir, U., Wazir, A., Kasem, A. & Mokbel, K. (2018). The impact of endopredict clinical score on chemotherapy recommendations in women with invasive er+/her2- breast cancer stratified as having moderate or poor prognosis by nottingham prognostic index. *Anticancer research*
- National Cancer Institute. (2020). Cancer stat facts: Female breast cancer. Online im Internet. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> [Accessed: 20.03.2022].
- Nelson, A. L. (2013). Controversies regarding mammography, breast self-examination, and clinical breast examination. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 40.
- Niendorf, A. & Scheidel, P. 2016. Brustkrebs- ihr leitfaden zum ertsändnis des pathologischen befundes.
- Onko Internetportal. (2017). Prognosetests bei brustkrebs. Online im Internet. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/prognosetests-bei-brustkrebs.html> [Accessed: 20.03.2022].

- Perou, C. M., Sørli, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H. & Akslen, L. A. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *nature*, 406.
- Pippin, M. M. & Boyd, R. (2020). Breast Self Examination. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Rastogi, P., Wickerham, D. L., Geyer, C. E. J., Mamounas, E. P., Julian, T. B. & Wolmark, N. (2017). Milestone clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). *Chin Clin Oncol*, 6.
- Robert Koch Institut. (2015). Gesundheit in deutschland Online im Internet. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/gesundheit-in-deutschland-publikation.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/gesundheit-in-deutschland-publikation.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed: 20.03.2022].
- Robert Koch Institut. (2020). 3.17 Brustdrüse. Online im Internet. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c50\\_brust.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile) [Accessed: 20.03.2022].
- Sattar, H. A. (2011). Fundamentals of pathology, Pathoma LLC.
- Schmidt-Matthiesen, Bastert & Wallwiener (2002). Gynäkologische Onkologie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge auf der Basis der AGO-Leitlinien, Schattauer.
- Schulze, J. (2016). B.R.E. Score. Online im Internet. [https://flexikon.doccheck.com/de/B.R.E.\\_Score](https://flexikon.doccheck.com/de/B.R.E._Score) [Accessed: 20.03.2022].
- Solanki, M. & Visscher, D. (2019). Pathology of breast cancer in the last half century. *Hum Pathol*, 95.
- Starker, A., Kraywinkel, K. & Kuhnert, R. (2017). Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*.
- Statistisches Bundesamt (2019). Zahl der wegen brustkrebs im krankenhaus behandelten frauen von 2007 bis 2017 um 11,9 % zurückgegangen.
- Sundquist, M., Thorstenson, S., Brudin, L. & Nordenskjöld, B. (1999). Applying the nottingham prognostic index to a swedish breast cancer population. South east swedish breast cancer study group. *Breast cancer research and treatment*, 53 (1).
- Tagliafico, A. S., Bignotti, B., Rossi, F., Matos, J., Calabrese, M., Valdora, F. & Houssami, N. (2019). Breast cancer Ki-67 expression prediction by digital breast tomosynthesis radiomics features. *Eur Radiol Exp*, 3.

- Tan, W., Luo, W., Jia, W., Liang, G., Xie, X., Zheng, W., Song, E., Su, F. & Gong, C. (2016). A combination of Nottingham prognostic index and IHC4 score predicts pathological complete response of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive breast cancer. *Oncotarget*, 7.
- Taylor, C. W. & Kirby, A. M. (2015). Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 27.
- Varghese, F. & Wong, J. (2018 ). Breast cancer in the elderly. *Surg Clin North Am.* , 98 (4).
- Veronesi, U., Boyle, P., Goldhirsch, A., Orecchia, R. & Viale, G. (2005). Breast cancer. *Lancet*, 365.
- Wegscheider, A.-S., 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*, 13, 3799.
- Wenderlein, J. M. 2020. Tamoxifen noch mehr favorisieren. *gyne*.
- Winzer, K. J., Buchholz, A., Schumacher, M. & Sauerbrei, W. (2016). Improving the prognostic ability through better use of standard clinical data - the nottingham prognostic index as an example *PLoS One* 11 (3).
- Yaffe, M. J., Mainprize, J. G. & Jong, R. A. (2008). Technical developments in mammography. *Health Phys*, 95.
- Zurrida, S. & Veronesi, U. (2015). Milestones in breast cancer treatment. *Breast J*, 21.

## 8 Danksagung

Mein größter Dank für die Ermöglichung dieser Arbeit, sowie seinem stetigen Vertrauen und Engagement gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Axel Nien-dorf, welcher die Idee zu dieser Studie hatte.

An Frau Dr. med. Anne-Sophie Wegscheider gebührt ein ganz besonderer Dank für ihre umfassende Unterstützung während des Schreibprozesses, für das kritische Durchsehen der verschiedenen Versionen der Arbeit und die geduldigen und guten Ratschläge, mit der sie mir stets zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt Frau Denise Helmer, die mir besonders im Prozess der Datenerhebung und Organisation ebenfalls stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Vielen Dank auch für die Terminkoordination und die vielen netten Gespräche.

An Herrn Bernhard Ulm geht mein besonderer Dank für die geduldigen Erklärungen und gemeinsamen Überlegungen bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meinem Vater, Herrn Dr. med. Christian Richter danke ich für viele fachliche Gespräche, Anregungen und die unermüdliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Public Health Reinhard Bornemann danke ich für seine Hilfe bei der Strukturierung der Arbeit und seine Überlegungen zu den statistischen Ergebnissen.

Nicht zuletzt geht ein besonderer Dank an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Udo Schumacher, unter dessen Namen ich diese Arbeit verfassen durfte.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die emotionale Unterstützung, das Interesse an der Arbeit und die vielen motivierenden Gespräche und Ermutigungen sowie für die Korrektur- und Formatierungshilfen.

Ich bedanke mich herzlich bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern, ohne die diese Studie nicht hätte entstehen können. Allen Patientinnen und Patienten, sowie deren Angehörigen, welche mit der Diagnose Brustkrebs in jeglicher Art leben müssen, ist diese Arbeit gewidmet.

## **9 Lebenslauf**

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

## **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: .....

## 10 Anhang

Um festzustellen, welche der von uns untersuchten Merkmale wirklich aussagekräftig sind, benötigen wir Ihre Informationen über den Verlauf Ihrer Erkrankung. Bitte beantworten Sie uns dazu den folgenden kurzen Fragebogen, der maschinell ausgewertet wird.

Bitte in **BLOCKSCHRIFT** ausfüllen. Markieren Sie eine Antwort bitte in der folgenden Weise:   .

Wenn Sie eine Antwort korrigieren möchten, füllen Sie bitte den falsch markierten Kreis und noch etwas darüber hinaus aus, ungefähr so:   .

Ziffern sollen ungefähr so aussehen:          ; Korrekturen so:

### Chemotherapie

1. Wurde zur Behandlung Ihrer Brustkrebskrankung bei Ihnen eine Chemotherapie durchgeführt?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> ich bin mir nicht sicher
1.1 Wann wurde die Chemotherapie durchgeführt?	<input type="radio"/> vor der Operation <input type="radio"/> nach der Operation
1.2 Mit welchem/n Medikament/en wurde die Chemotherapie durchgeführt?	

### Weitere Behandlung

2. Wurde bei Ihnen eine Bestrahlung/Radiatio durchgeführt?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> ich bin mir nicht sicher
3. Nehmen oder nahmen Sie Medikamente einer Anti-Hormon-Therapie und falls ja welche/s? (Mehrfachantworten möglich.)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, aber ich bin mir nicht sicher welches <input type="checkbox"/> Tamoxifen <input type="checkbox"/> Arimidex® (Anastrozol) <input type="checkbox"/> Aromasin® (Exemestan) <input type="checkbox"/> Femara® (Letrozol)
4. Nehmen oder nahmen Sie Herceptin® (Trastuzumab) ein?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> ich bin mir nicht sicher

### Erneute Erkrankung

5. Ist seit der Ersterkrankung eine weitere Brustkrebskrankung aufgetreten? (Falls ja, beantworten Sie bitte die Fragen 5.1 - 5.3.)	<input type="radio"/> Nein, ich bin nicht erneut erkrankt. <input type="radio"/> Ja, ich bin erneut erkrankt.
5.1 Wie hat sich die erneute Erkrankung bei Ihnen bemerkbar gemacht? (Mehrfachantworten möglich.)	<input type="checkbox"/> Rezidiv - die gleiche Brust ist erneut von Krebs betroffen <input type="checkbox"/> Metastasen - andere Organe sind von Krebs betroffen
5.2 Wo genau sind Metastasen aufgetreten? (Mehrfachantworten möglich.)	<input type="checkbox"/> Lymphknoten <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Gehirn <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> andere Organe: <input type="text"/>
5.3 Wann ist die Krebserkrankung erneut aufgetreten? (Bitte geben Sie ein Datum im Format MM/JJJJ an)	<input type="text" value="00"/> <input type="text" value="00"/> <input type="text" value="0000"/>

Möchten Sie zu Ihrer Erkrankung noch etwas anmerken?	
<input type="text"/>	
Ich möchte informiert werden, sollten Ergebnisse vorliegen, die nur mich bzw. meinen Krankheitsverlauf betreffen.	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja.
Dürfen wir Sie auch per E-Mail kontaktieren, für den Fall, dass wir zukünftig noch Fragen oder Informationen für Sie haben?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> Ja, meine E-Mail-Adresse lautet: <input type="text"/>
Vielen Dank für Ihr Vertrauen!	



Abbildung 15: Fragebogen – Neubefragung

Um festzustellen, welche der von uns untersuchten Merkmale wirklich aussagekräftig sind, benötigen wir ihre Informationen über den Verlauf Ihrer Erkrankung. Bitte beantworten Sie uns dazu den folgenden kurzen Fragebogen, der maschinell ausgewertet wird.

Bitte in **BLOCKSCHRIFT** ausfüllen. Markieren Sie eine Antwort bitte in der folgenden Weise:   .

Wenn Sie eine Antwort korrigieren möchten, füllen Sie bitte den falsch markierten Kreis und noch etwas darüber hinaus aus, ungefähr so:   .

Ziffern sollen ungefähr so aussehen:          ; Korrekturen so:

**Erneute Erkrankung**

<b>1. Ist seit der Ersterkrankung eine weitere Brustkrebserkrankung aufgetreten?</b> (Falls ja, beantworten Sie bitte die Fragen 6.1 - 6.3.)	<input type="radio"/> Nein, ich bin nicht erneut erkrankt.	<input type="radio"/> Ja, ich bin erneut erkrankt.
<b>1.1 Wie hat sich die erneute Erkrankung bei Ihnen bemerkbar gemacht?</b> (Mehrfachantworten möglich.)	<input type="checkbox"/> Rezidiv - die gleiche Brust ist erneut von Krebs betroffen <input type="checkbox"/> Metastasen - andere Organe sind von Krebs betroffen	
<b>1.2 Wo genau sind Metastasen aufgetreten?</b> (Mehrfachantworten möglich.)	<input type="checkbox"/> Lymphknoten <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Gehirn <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> andere Organe <input type="text"/>	
<b>1.3 Wann ist die Krebserkrankung erneut aufgetreten?</b> (Bitte geben Sie ein Datum im Format MM/JJJJ an)	<input type="text"/>	

Möchten Sie zu Ihrer Erkrankung noch etwas anmerken?

Vorausgesetzt, dass unsere Untersuchungen zu Ergebnissen führen, die in Ihrem persönlichen Fall für den weiteren Verlauf wichtig sind, können Sie entscheiden, ob Sie über diese Ergebnisse informiert werden wollen.

Ich möchte informiert werden, sollten Ergebnisse vorliegen, die nur mich bzw. meinen Krankheitsverlauf betreffen.	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Dürfen wir Sie auch per E-Mail kontaktieren, für den Fall, dass wir zukünftig noch Fragen oder Informationen für Sie haben?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> Ja, meine E-Mail-Adresse lautet: <input type="text"/>

Vielen Dank für Ihr Vertrauen!

3.1

Abbildung 16: Fragebogen – Altbefragung

## WHO classification of tumours of the breast

<b>EPITHELIAL TUMOURS</b>			
Microinvasive carcinoma		Invasive papillary carcinoma	8503/3
<b>Invasive breast carcinoma</b>		Acinic cell carcinoma	8550/3
Invasive carcinoma of no special type (NST)	8500/3	Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Polymorphous carcinoma	8525/3
Carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells	8035/3	Oncocytic carcinoma	8290/3
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Lipid-rich carcinoma	8314/3
Carcinoma with melanotic features		Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3
<b>Invasive lobular carcinoma</b>	8520/3	Sebaceous carcinoma	8410/3
Classic lobular carcinoma		Salivary gland/skin adnexal type tumours	
Solid lobular carcinoma		Cylindroma	8200/0
Alveolar lobular carcinoma		Clear cell hidradenoma	8402/0*
Pleomorphic lobular carcinoma		<b>Epithelial–myoepithelial tumours</b>	
Tubulolobular carcinoma		Pleomorphic adenoma	8940/0
Mixed lobular carcinoma		Adenomyoepithelioma	8983/0
Lobular carcinoma	8211/3	Adenomyoepithelioma with carcinoma	8983/3*
Circumferential carcinoma	8201/3	Adenoid cystic carcinoma	8200/3
<b>Mucinous carcinoma</b>	8480/3	<b>Precursor lesions</b>	
Carcinoma with medullary features		Ductal carcinoma in situ	8500/2
Medullary carcinoma	8510/3	Lobular neoplasia	
Atypical medullary carcinoma	8513/3	Lobular carcinoma in situ	
Invasive carcinoma NST with medullary features	8500/3	Classic lobular carcinoma in situ	8520/2
Carcinoma with apocrine differentiation		Pleomorphic lobular carcinoma in situ	8519/2*
Carcinoma with signet-ring-cell differentiation		Atypical lobular hyperplasia	
<b>Invasive micropapillary carcinoma</b>	8507/3*	<b>Intraductal proliferative lesions</b>	
<b>Metaplastic carcinoma of no special type</b>	8575/3	Usual ductal hyperplasia	
Low-grade adenosquamous carcinoma	8570/3	Columnar cell lesions including flat epithelial atypia	
Fibromatosis-like metaplastic carcinoma	8572/3	Atypical ductal hyperplasia	
Squamous cell carcinoma	8070/3	<b>Papillary lesions</b>	
Spindle cell carcinoma	8032/3	Intraductal papilloma	8503/0
<b>Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation</b>		Intraductal papilloma with atypical hyperplasia	8503/0
Chondroid differentiation	8571/3	Intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ	8503/2*
Osseous differentiation	8571/3	Intraductal papilloma with lobular carcinoma in situ	8520/2
Other types of mesenchymal differentiation	8575/3	Intraductal papillary carcinoma	8503/2
<b>Mixed metaplastic carcinoma</b>	8575/3	Encapsulated papillary carcinoma	8504/2
<b>Myoepithelial carcinoma</b>	8982/3	Encapsulated papillary carcinoma with invasion	8504/3
<b>Rare types</b>		Solid papillary carcinoma	
Carcinoma with neuroendocrine features		In situ	8509/2
Neuroendocrine tumour, well-differentiated	8246/3	Invasive	8509/3
Neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated (small cell carcinoma)	8041/3	<b>Benign epithelial proliferations</b>	
Carcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Sclerosing adenosis	
Secretory carcinoma	8502/3	Apocrine adenosis	
		Microglandular adenosis	

\* – 0 classification of tumours of the breast

### Abbildung 17: WHO classification of tumours of the breast

(Quelle: IARC, WHO Classification of Breast Tumours, 2019)

Radial scar/complex sclerosing lesion			
Adenomas			
Tubular adenoma	8211/0		
Lactating adenoma	8204/0		
Apocrine adenoma	8401/0		
Ductal adenoma	8503/0		
<b>MESENCHYMAL TUMOURS</b>			
Nodular fasciitis	8828/0*		
Myofibroblastoma	8825/0		
Desmoid-type fibromatosis	8821/1		
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1		
Benign vascular lesions			
Haemangioma	9120/0		
Angiomatosis			
Atypical vascular lesions			
Pseudoangiomatous stromal hyperplasia			
Granular cell tumour	9580/0		
Benign peripheral nerve-sheath tumours			
Neurofibroma	9540/0		
Schwannoma	9560/0		
Lipoma	8850/0		
Angiolipoma	8861/0		
Liposarcoma	8850/3		
Angiosarcoma	9120/3		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Osteosarcoma	9180/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
<b>FIBROEPITHELIAL TUMOURS</b>			
Fibroadenoma	9010/0		
Phyllodes tumour	9020/1		
Benign	9020/0		
Borderline	9020/1		
Malignant	9020/3		
Periductal stromal tumour, low grade	9020/3		
Hamartoma			
<b>TUMOURS OF THE NIPPLE</b>			
Nipple adenoma	8506/0		
Syringomatous tumour	8407/0		
Paget disease of the nipple	8540/3		
<b>MALIGNANT LYMPHOMA</b>			
Diffuse large B-cell lymphoma		9680/3	
Burkitt lymphoma		9687/3	
T-cell lymphoma			
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative		9702/3	
Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type		9699/3	
Follicular lymphoma		9690/3	
<b>METASTATIC TUMOURS</b>			
<b>TUMOURS OF THE MALE BREAST</b>			
Gynaecomastia			
Carcinoma			
Invasive carcinoma		8500/3	
In situ carcinoma		8500/2	
<b>CLINICAL PATTERNS</b>			
Inflammatory carcinoma		8530/3	
Bilateral breast carcinoma			

<sup>a</sup> The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (463B). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours; <sup>b</sup> The classification is modified from the previous WHO histological classification of tumours (1413) taking into account changes in our understanding of these lesions. In the case of neuroendocrine neoplasms, the classification has been simplified to be of more practical utility in morphological classification; \* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

### **Abbildung 18: WHO classification of tumours of the breast**

(Quelle: Iarc, WHO Classification of Breast Tumours, 2019)

