

Aus dem Onkologischen Fachzentrum Frankfurt Nord-Ost  
Frankfurt am Main  
Prof. Dr. H. Tesch

**Metastasiertes Mammakarzinom –  
univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse von Patientinnen der  
onkologischen Gemeinschaftspraxis am Bethanien-Krankenhaus**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der Johann  
Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Katharina Golka  
aus Rüsselsheim

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. H. Tesch

Koreferent: Prof. Dr. M. Kaufmann

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Dezember 2009

**Meinem großen Bruder**



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>- 9 -</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>- 11 -</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>- 12 -</b>
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms .....	- 12 -
1.2 Brustkrebs und Metastasierung.....	- 12 -
1.3 Die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms .....	- 13 -
1.4 Überlebensraten beim metastasierten Mammakarzinom.....	- 14 -
<b>2 Zielsetzung und Stellenwert dieser Dissertation</b> .....	<b>- 16 -</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>- 17 -</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	- 17 -
3.2 Einschlusskriterien.....	- 17 -
3.3 Datenerhebung.....	- 18 -
3.4 Statistische Methoden.....	- 19 -
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>- 21 -</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	- 21 -
4.1.1 Überweisende Fachrichtung.....	- 21 -
4.1.2 Studienteilnahme.....	- 21 -
4.1.3 Altersverteilung.....	- 22 -
4.1.4 Menopausenstatus .....	- 22 -
4.1.5 Uni- oder bilaterales Auftreten.....	- 23 -
4.1.6 Risikofaktoren bei ED.....	- 23 -
4.2 Tumorklassifikation- und Charakteristika .....	- 23 -
4.2.1 Histologie .....	- 23 -
4.2.2 Tumorgrading.....	- 24 -
4.2.3 TNM .....	- 25 -
4.2.4 Stadiengruppierung .....	- 26 -
4.2.5 Rezeptorstatus .....	- 26 -
4.2.5.1 Hormonrezeptor.....	- 26 -
4.2.5.2 Her2/neu-Rezeptor .....	- 27 -
4.2.6 St. Gallerer Risikoklassifikation.....	- 28 -
4.2.7 Tumormarker.....	- 28 -
4.3 Therapieverfahren.....	- 29 -
4.3.1 Primärtherapie des Brustkrebses .....	- 29 -

4.3.2	OP-Verfahren .....	30 -
4.3.3	Resektionsrest.....	31 -
4.3.4	Neoadjuvante und adjuvante antihormonelle Therapie.....	32 -
4.3.5	Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie.....	33 -
4.3.6	Targeted Therapy .....	34 -
4.3.7	Radiatio .....	34 -
4.4	Rezidive und Metastasen .....	35 -
4.4.1	Rezidive.....	35 -
4.4.2	Metastasierung .....	36 -
4.4.3	Metastastherapie und Wirkstoffklassen.....	38 -
4.5	Überlebenszeitraum .....	39 -
4.5.1	Überlebenszeit seit Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung.....	39 -
4.5.2	Postoperativer Überlebenszeitraum.....	40 -
4.5.3	Metastasenfreie Überlebenszeit seit Erstdiagnose .....	41 -
4.5.4	Postoperative metastasenfreie Überlebenszeit .....	42 -
4.5.5	Überlebenszeit nach Erstdiagnose einer Metastase.....	42 -
4.5.6	Einfluss der verschiedenen Parameter auf das Gesamtüberleben .....	43 -
4.5.6.1	Einfluss des Alters.....	43 -
4.5.6.2	Einfluss des Menopausenstatus .....	44 -
4.5.6.3	Einfluss des Gradings .....	45 -
4.5.6.4	Einfluss der Histologie des Mammakarzinoms.....	47 -
4.5.6.5	Einfluss des Lymphknotenstatus .....	48 -
4.5.6.6	Einfluss der Stadiengruppierung .....	50 -
4.5.6.7	Einfluss des Her2/neu-Rezeptorstatus.....	51 -
4.5.6.8	Einfluss der Risikoklassifikation.....	51 -
4.5.6.9	Einfluss der Primärtherapie .....	52 -
4.5.6.10	Einfluss des OP-Verfahrens .....	53 -
4.5.6.11	Einfluss des Resektionsrestes.....	54 -
4.5.6.12	Einfluss der adjuvanten Chemotherapie.....	55 -
4.5.6.13	Einfluss der Radiatio .....	56 -
4.5.6.14	Einfluss der Anzahl an Metastasierungsorten bei ED.....	57 -
4.5.6.15	Einfluss der Gesamtzahl an Metastasierungsorten.....	57 -
4.5.6.16	Einfluss der Erstlokalisierung der Fernmetastase/n .....	58 -
4.5.6.17	Einfluss der Lokalisation weiterer Fernmetastasen.....	60 -
4.5.6.18	Einfluss der Metastastherapie.....	61 -
4.5.6.19	Einfluss verschiedener Risikofaktoren.....	63 -
4.6	Übersicht der signifikanten Einflussfaktoren .....	64 -
4.7	Das Cox-Modell.....	65 -
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>67 -</b>
5.1	Gesamtüberleben .....	68 -
5.2	Überlebenszeit nach ED einer Metastase .....	69 -

5.3 Metastasenfreie Überlebenszeit .....	- 70 -
5.4 Univariate Analyse .....	- 70 -
5.5 Multivariate Analyse .....	- 81 -
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>- 84 -</b>
<b>7 Summary .....</b>	<b>- 85 -</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>- 86 -</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>- 93 -</b>
<b>Danksagungen.....</b>	<b>- 99 -</b>
<b>Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>- 100 -</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>- 101 -</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body mass index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA 15-3	Cancer Antigen (Tumormarker)
CEA	Carcino-Embryonales Antigen (Tumormarker)
DMP	Disease-Management-Program
dt.	deutsch
d.h.	das heißt
ED	Erstdiagnose
engl.	englisch
Erkr.	Erkrankung
etc.	et cetera
G	Grading (Differenzierungsgrad)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
ICD	International Classification of Diseases
JÜR	Jahresüberlebensrate
IRS	Immunreaktiver Score
LK	Lymphknoten
mind.	mindestens
MTX	Methotrexat
o.ä.	oder ähnliche/s, oder Ähnliche/s
OP	Operation
Prof.	Professor
S.	Seite
s.	siehe
sog.	sogenannte
Tab.	Tabelle
Th.	Therapie
u.a.	unter anderem
u.a.m.	und andere/s mehr
u.U.	unter Umständen
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil
zytost.	zytostatisch/e



## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überweisende Fachrichtung .....	- 21 -
Abb. 2: Altersverteilung bei ED der Brustkrebserkrankung .....	- 22 -
Abb. 3: Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose .....	- 22 -
Abb. 4: Histologie .....	- 24 -
Abb. 5: Verteilung der Differenzierungsgrade .....	- 24 -
Abb. 6: Stadieneinteilung nach UICC .....	- 26 -
Abb. 7: Her2/neu (c-erbB-2) Rezeptornachweis .....	- 28 -
Abb. 8: Tumormarker bei ED und im Verlauf nach Metastasierung (n=355) .....	- 29 -
Abb. 9: Beurteilung der Resektionsränder .....	- 32 -
Abb. 10: Neoadjuvante antihormonelle Therapie .....	- 32 -
Abb. 11: Adjuvante antihormonelle Therapie .....	- 33 -
Abb. 12: Adjuvante Chemotherapie und Therapieprotokolle .....	- 34 -
Abb. 13 Targeted Therapy postoperativ und im Verlauf .....	- 34 -
Abb. 14: Radiotherapie .....	- 35 -
Abb. 15: Anzahl der Metastasierungsorte .....	- 38 -
Abb. 16: Therapieoptionen bei Metastasierung .....	- 38 -
Abb. 17: Überlebenszeit seit ED in Jahren (n=355) .....	- 40 -
Abb. 18: Metastasenfreies Überleben seit ED in Jahren (n=355) .....	- 41 -
Abb. 19: Postoperatives metastasenfreies Überleben in Jahren (n=347) .....	- 42 -
Abb. 20: Überlebenszeit nach ED einer Metastase in Jahren (n=355) .....	- 43 -
Abb. 21: Überlebensfunktion Altersgruppierung in Jahren (n=355) .....	- 44 -
Abb. 22: Überlebensfunktion Menopausenstatus in Jahren (n=355) .....	- 44 -
Abb. 23: Überlebensfunktion Grading in Jahren (n=296) .....	- 45 -
Abb. 24: Grading & metastasenfreies Überleben in Jahren (n=296) .....	- 46 -
Abb. 25: Überlebensfunktion Tumorhistologie in Jahren (n=282) .....	- 47 -
Abb. 26: Überlebensfunktion Lymphknotenstatus in Jahren (n=355) .....	- 48 -

Abb. 27: Lymphknotenstatus & metastasenfreies Überleben in Jahren (n=355).....	- 49 -
Abb. 28: Überlebensfunktion Stadiengruppierung bei ED in Jahren (n=314) .....	- 50 -
Abb. 29: Überlebensfunktion Risikoklassifikation in Jahren (n=273).....	- 51 -
Abb. 30: Überlebensfunktion Primärtherapie in Jahren (n=353) .....	- 53 -
Abb. 31: Überlebensfunktion Ablatio mammae (n=347).....	- 54 -
Abb. 32: Überlebensfunktion Resektionsrest in Jahren (n=254).....	- 55 -
Abb. 33: Überlebensfunktion adjuvante Chemotherapie in Jahren (n=355).....	- 55 -
Abb. 34: Überlebensfunktion Chemotherapie-Protokolle in Jahren (n=166) .....	- 56 -
Abb. 35: Überlebensfunktion Gesamtzahl Metastasierungsorte in Jahren (n=355)...	- 58 -
Abb. 36: Überlebensfunktion Erstlokalisierung der Metastase/n in der Haut und/oder in den Weichteilen in Jahren (n=355).....	- 59 -
Abb. 37: Überlebensfunktion Erstlokalisierung der Metastase/n in der Leber in Jahren (n=355) .....	- 59 -
Abb. 38: Überlebensfunktion Lokalisation weiterer Metastasen im ZNS in Jahren (n=355) .....	- 60 -
Abb. 39: Überlebensfunktion Lokalisation weiterer Metastasen im Abdomen und/oder Peritoneum in Jahren (n=355) .....	- 61 -
Abb. 40: Überlebensfunktion operative Metastasentherapie in Jahren (n>355) .....	- 62 -
Abb. 41: Überlebensfunktion zytost. Metastasentherapie in Jahren (n>355) .....	- 62 -
Abb. 42: Überlebensfunktion hormonelle Metastasentherapie in Jahren (n>355).....	- 63 -

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Studienteilnahme.....	- 21 -
Tab. 2: Uni- oder bilaterales Auftreten.....	- 23 -
Tab. 3: Art und Verteilung der Risikofaktoren .....	- 23 -
Tab. 4: pTNM-Verteilung unter den Patientinnen .....	- 25 -
Tab. 5: Hormonrezeptorverteilung im Tumorexzidat .....	- 27 -
Tab. 6: Risikoklassifikation 2007.....	- 28 -
Tab. 7: Primärtherapie des Brustkrebses (n= 355).....	- 30 -
Tab. 8: OP-Verfahren (n > 355) .....	- 30 -
Tab. 9: OP-Verfahren Axilla (n= 355) .....	- 31 -
Tab. 10: OP-Verfahren Metastasen (n= 355) .....	- 31 -
Tab. 11: Neoadjuvante Chemotherapie .....	- 33 -
Tab. 12 Auftreten und Anzahl lokoregionärer Rezidive .....	- 36 -
Tab. 13: Verteilung und Lokalisation der Metastasen (n> 355).....	- 37 -
Tab. 14: Substanzklassen in der Metastasentherapie .....	- 39 -
Tab. 15: Übersicht der Ereigniswahrscheinlichkeiten im Patientenkollektiv .....	- 41 -
Tab. 16: Grading und Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier .....	- 46 -
Tab. 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Nodalstatus .....	- 48 -
Tab. 18: Wahrscheinlichkeiten für Metastasenfreiheit nach Kaplan-Meier.....	- 49 -
Tab. 19: Risikogruppenzuordnung und Überlebenswahrscheinlichkeit.....	- 52 -
Tab. 20: Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit vom primären Metastasierungsort.....	- 60 -
Tab. 21:Vergleich des Gradings und des Lymphknotenstatus in ihrem Einfluss auf das metastasenfrie Überleben .....	- 65 -
Tab. 22: Vergleich der signifikanten Log-Rank-Ergebnisse hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben nach ED .....	- 66 -

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms**

Jedes Jahr erkranken über 57.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs, weltweit etwa eine Million. Im Jahre 2005 wurden durch das Mammakarzinom bundesweit knapp 17.455 Todesfälle verzeichnet. Mit mittlerweile 28 % bleibt das Mammakarzinom die häufigste Krebsneuerkrankung und Krebstodesursache unter den Frauen (Graf 2008). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung wird die Diagnose Brustkrebs in Zukunft noch häufiger gestellt werden. Das höhere Lebensalter stellt einen der größten Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms dar (Diedrich K. 2007). Nach aktuellen Schätzungen des Robert Koch-Instituts beträgt die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Brustkrebs-Patientinnen über alle Stadien betrachtet derzeit 81 % (GEKID 2008). Ist in Deutschland statistisch gesehen etwa jede neunte bis zehnte Frau im Laufe ihres Lebens von der Diagnose Mammakarzinom betroffen, erkrankt aktuellen SEER-Daten zufolge bereits jede achte Frau in Amerika (Ries LAG 2007). Sowohl im europäischen als auch im internationalen Vergleich nimmt Deutschland bei der Brustkrebssterblichkeit und der Neuerkrankungsrate eine mittlere Position ein. Die Brustkrebsrate ist von 1994 bis zum Jahr 2005 weitgehend stabil geblieben. Jüngste Entwicklungen beim Auftreten von Mammakarzinomen weisen nach einer Datenauswertung des Gemeinsamen Krebsregisters (GKR) sogar auf einen Rückgang der Neuerkrankungsrate hin (Zylka-Menhorn 2007). Die Mortalität ist bereits seit Mitte der 1990er Jahre rückläufig und der Trend setzt sich bis heute fort.

## **1.2 Brustkrebs und Metastasierung**

Der Brustkrebs betrifft nicht nur ein Organ, sondern ist vielmehr als Systemerkrankung anzusehen (Hölzel D. 2001; EB 2007). Er zählt zu den Tumoren mit einer hohen Metastasierungstendenz. Das Mammakarzinom metastasiert relativ früh und bevorzugt hämatogen. Einer aktuellen Studie aus Texas zufolge sind unter den neu diagnostizierten Mammakarzinomen 5 % bereits metastasiert (Morales-Vasquez, Gonzalez-Angulo et al. 2007). Der Brustkrebs gilt als eine chronische Erkrankung. Auch nach über zehn Jahren können noch Metastasen auftreten und die Spätrezidivrate ist hoch (Seeber S. 2002;

Kaufmann M. 2005). Die Fernmetastasierung stellt nach wie vor die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität bei Krebspatienten dar und ist für die Prognose entscheidend (Duffy, McGowan et al. 2008).

### **1.3 Die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms**

Bei fortgeschrittenem Brustkrebs kommt es zu einem sequentiellen Einsatz vieler verschiedener Behandlungsmethoden: Antikörper-, Chemo- und Antihormonelle Therapien sowie Operation und Bestrahlung können alle zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms herangezogen werden. Ist die Zielsetzung bei Frauen mit lokalen bzw. lokoregionären Rezidiven überwiegend kurativ, gilt der Brustkrebs im metastasierten Stadium immer noch als nicht heilbar. Die meisten Interventionen geschehen in palliativer Absicht und das Behandlungsziel bleibt neben der Stabilisierung des Krankheitsgeschehens eine weitgehende Symptomfreiheit sowie die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität mit Beschwerdelinderung (Ali, Harvey et al. 2003).

Dank moderner Chemotherapeutika und neuer Therapieansätze gibt es auch in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms Fortschritte zu verzeichnen (Gennari, Conte et al. 2005; Chia, Speers et al. 2007; Ghersi, Wilcken et al. 2005). Zielgerichtete molekulare Verfahren („Biologicals“) haben neben effektiveren Früherkennungsmaßnahmen, einer besseren Kontrolle der toxischen Nebenwirkungen sowie begleitenden Supportivtherapien zu einer Verbesserung der Prognose von Frauen im metastasierten Stadium geführt (Adams and Weiner 2005). Besondere Beachtung gilt hier den Behandlungsergebnissen der adjuvanten Therapie mit dem Antikörper „Trastuzumab“ bei Her2/neu-Rezeptor-positiven Tumoren. Studien zeigen neben einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate und einer Verbesserung des Gesamtüberlebens eine Erhöhung der Überlebenschance bei M1-Tumoren (Joensuu, Kellokumpu-Lehtinen et al. 2006; Slamon, Romond et al. 2006). Neuere Ansätze in der Brustkrebsbehandlung sollen gezielt die Gefäßneubildung des Tumors verhindern. Ein erfolgreiches Beispiel ist „Bevacizumab“, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Er hat in Kombination mit Docetaxel in der First-Line-Therapie das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern können (Miles D. 2008). Dieser Angiogenesehemmer ist mittlerweile zugelassen zur zytostatischen Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einer taxanhaltigen Therapie.

Auch der additive Einsatz des monoklonalen Antikörpers „Cetuximab“ gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) bei metastasierten Mammatumoren wird derzeit in Studien überprüft (Hobday T. J. 2008).

#### **1.4 Überlebensraten beim metastasierten Mammakarzinom**

Die Daten aktueller Periodenanalysen dokumentieren verbesserte Langzeitüberlebensraten bei Brustkrebs-Patientinnen in Europa. Die zu diesem Thema in den USA groß angelegte SEER-Studie (Surveillance, Epidemiology and End Results) liefert sogar noch bessere Ergebnisse (Verdecchia, Francisci et al. 2007; Gondos, Bray et al. 2008). Beim metastasierten Mammakarzinom hat die Veröffentlichung von erheblich verbesserten Überlebensraten durch amerikanische Wissenschaftler in Deutschland zu einer kontroversen Diskussion geführt (Blech 2004; Brenner H. 2005; Schlesinger-Raab A. 2005).

In der Literatur lassen sich zahlreiche Studien finden, die für eine Besserung der Überlebenswahrscheinlichkeit sprechen. An erster Stelle sollen hier die Daten des M.D. Anderson Hospitals in Texas genannt werden. Sie zeigen im Zeitraum von 1974 bis 2000 eine Steigerung der 5-JÜR von jährlich 1 % nach einer Progression. Damit hätte sich die Prognose für Patientinnen mit rezidivierendem Brustkrebs zwischen 1975 und 2000 enorm gebessert. Unter dem Begriff „Rezidiv“ fassen die Autoren allerdings sowohl distante Metastasen als auch lokoregionäre Rezidive zusammen (Giordano, Buzdar et al. 2004). Ähnlich den Daten des M.D. Anderson Hospitals zeigt sich in einer retrospektiven Datenanalyse von Beutel et al. mit primär oder sekundär metastasiertem Mammakarzinom eine Steigerung der Überlebensraten seit 1998 (Beutel et al. 2006). Obwohl die Erfolge ab Metastasierung klein und relativ schwer nachzuweisen sind, kommt auch das Tumorzentrum München, verglichen mit den Daten aus Texas, auf übereinstimmende Ergebnisse (Tumorregister-München 2006). Eine Studie aus Michigan dokumentiert ebenfalls eine Steigerung der Überlebensraten in den letzten Jahren für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs und bestätigt damit diesen positiven Trend (Kato, Severson et al. 2001). Auch die Prognose für Frauen, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine oder mehrere Fernmetastasen vorliegen, hat sich laut Studienlage verbessert (Andre, Slimane et al. 2004; Ernst, van de Poll-Franse et al. 2007).

Anders hingegen sehen es die Autoren der folgenden Studie: Seit 20 Jahren ist es ihrer Ansicht nach zu keiner relevanten Lebensverlängerung ab Fernmetastasierung beim Mammakarzinom gekommen. Dies gelte sowohl für M1-Patientinnen als auch für Frauen, deren Metastasen erst im Verlauf diagnostiziert worden sind (Schlesinger-Raab A. 2005). Es finden sich weitere Studien mit dem Ergebnis, dass sich die in den letzten Jahrzehnten erzielten Fortschritte der Tumorthherapie nicht in einer entsprechenden Verbesserung der Überlebensraten niederschlagen haben (Debonis, Terz et al. 1991; Todd, Shoag et al. 1983). Brenner et al. sehen zwar insgesamt verbesserte 5- und 10-JÜR beim Mammakarzinom von 1998 bis 2003, keine oder nur wenige Fortschritte gebe es allerdings für betroffene Frauen mit Fernmetastasen (Brenner, Gondos et al. 2007). Auch für Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom ließen sich in den letzten 30 Jahren keine entscheidenden Besserungen in der Prognose nachweisen (Gonzalez-Angulo, Hennessy et al. 2007).

Im Zuge dieser kontroversen Diskussionen um die Überlebensraten beim metastasierten Mammakarzinom sind die Darstellung und die Diskussion von eigenen Daten aus dem Versorgungsalltag von besonderem Interesse.

## **2 Zielsetzung und Stellenwert dieser Dissertation**

Im Mittelpunkt dieser retrospektiven Datenanalyse steht die Untersuchung der Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Abhängigkeit von angewandten Therapieverfahren sowie von allgemeinen, biologischen, histopathologischen und tumorspezifischen Parametern. Es geht hierbei um eine Untersuchung der verschiedenen Überlebensraten mit unterschiedlichen Betrachtungszeitpunkten (Gesamtüberleben, metastasenfremde Überlebenszeit seit ED, Überlebenszeit nach ED einer Metastase u.a.m.). Daten von insgesamt 355 Frauen sind erfasst worden, die im Zeitraum von Januar 2000 bis einschließlich September 2007 mit der Diagnose eines metastasierten Brustkrebses im Rahmen der Regelversorgung in der Schwerpunktpraxis betreut worden sind. Diese unselektionierte Kohorte bietet zum einen die Möglichkeit, eine realitätsnahe Überlebenszeitanalyse durchführen zu können, zum anderen stellt die vorliegende Arbeit eine ausführliche retrospektive Aufarbeitung und Analyse der Daten einer großen Anzahl von Brustkrebs-Patientinnen aus dem Praxisalltag dar. Sie ermöglicht einen Einblick in die tatsächliche Versorgungssituation nicht selektionierter Patientinnen außerhalb klinischer Studien.

In dieser retrospektiven Erhebung werden die mit Hilfe des univariaten Log-Rank-Verfahrens und des multivariaten Cox-Modells ermittelten möglichen Einfluss- bzw. Prognosefaktoren für das Überleben in unserem Kollektiv untersucht und diskutiert. Weiterhin sollen die gewonnenen Daten mit gegenwärtig verfügbaren Literaturangaben verglichen werden und es soll überprüft werden, ob die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Studienpatientinnen mit den Ergebnissen anderer Überlebensstatistiken übereinstimmen.



### **3 Methodik**

In diesem Teil der Arbeit werden die Methoden der Datenerhebung und die angewandten statistischen Verfahren näher erläutert. Es folgt eine Beschreibung des Patientenkollektivs und der Einschlusskriterien als Voraussetzung zur Teilnahme an dieser retrospektiven Studie.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Grundlage dieser Arbeit sind die Daten von insgesamt 355 Patientinnen, die im Zeitraum von Januar 2000 bis September 2007 in der onkologischen Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie Prof. Dr. H. Tesch, Prof. Dr. W. Knauf, Dr. Th. Klippstein, PD Dr. R. Grunewald wegen eines Mammakarzinoms mit Fernmetastasen in Behandlung waren. Die Therapie wurde größtenteils ambulant in der Gemeinschaftspraxis oder in der dazugehörigen Tagesklinik durchgeführt. Zudem bestand die Möglichkeit, bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustands oder beim Auftreten anderweitiger Komplikationen, die einen stationären Aufenthalt erforderlich machten, die Patientinnen in der angeschlossenen belegärztlichen Abteilung des Bethanien-Krankenhauses aufzunehmen. Die Tumorthherapie setzte sich je nach Befund zusammen aus Operation, Bestrahlung, Chemotherapie und antihormonellen Therapieverfahren. Der Großteil der Frauen stammte aus dem Raum Frankfurt und Umgebung.

#### **3.2 Einschlusskriterien**

Die retrospektive Datenanalyse umfasst Patientinnen, die als alleiniges Einschlusskriterium im vorgegebenen Beobachtungszeitraum ein histologisch gesichertes Mammakarzinom mit Fernmetastasen aufweisen mussten. Zu den Fernmetastasen gehören neben Tumorabsiedelungen in Knochen und Organen gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation auch zervikale und juguläre Lymphknoten. Patientinnen, die nur Metastasen in regionären Lymphknoten aufwiesen, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Gleiches galt für Frauen mit im Verlauf auftretenden kontralateralen Mammakarzinomen, welche als Rezidiv und nicht als Fernmetastasierung betrachtet wurden. Insgesamt spielte es keine Rolle, ob bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen bestanden oder diese erst im Krankheitsverlauf diagnostiziert wurden. Dies führte zu einem relativ inhomogenen Patientengut, welches die Betrachtung vieler unterschiedlicher

Einflussfaktoren ermöglichte. Die hohe Gesamtvariabilität ließ die genauere Analyse diverser Kovariablen zu. Dadurch konnten mehrere eigenständige Risikofaktoren identifiziert werden.

Geeignet für die Studie waren schließlich 355 Frauen. Das Kollektiv setzte sich zum einen aus 170 Patientinnen zusammen, die während des Beobachtungszeitraumes vom 01.01.2000 bis zum 20.09.2007 verstorben waren, zum anderen aus 106 Frauen, die bis zum Abschluss der Datensammlung noch lebten. Hierzu zählten auch die 79 als „lost to follow-up“ bezeichneten Patientinnen, deren Krankheitsverlauf nur bis zum 31.12.2006 einschließlich verfolgt werden konnte.

### **3.3 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte in erster Linie durch Einsicht in die Patientenakten, welche sich in der Gemeinschaftspraxis oder dem dazugehörigen Archiv befanden. Ergänzende Patienteninformationen lieferte die Praxis-Datenbank ALBIS. Die erhobenen Daten wurden in einer vorher entsprechend konfigurierten Excel-Tabelle gesammelt, welche unterschiedliche Parameter erfasste. Diese bezogen sich auf die Patientenbeschreibung (Patienten ID-Nr., Geburtsjahr, Alter bei ED, Menopausenstatus zum Zeitpunkt der ED, Risikofaktoren), die tumorspezifischen Informationen (Histologie, Grading, TNM-Stadium, Stadiengruppierung, Risikoklassifikation, Hormonrezeptorstatus, Her2/neu-Rezeptorstatus, Tumormarker), die Therapieart- und -dauer (Primärtherapie, Operation, Radiatio, Hormon- und/oder Chemotherapie, neue Zytostatika, Medikamentenwirkstoffklassen), auf das örtliche und zeitliche Auftreten von Metastasen sowie deren weiterer Verlauf (Datum der ED, Primärlokalisierung, Anzahl, weitere Lokalisationen, Art der Metastasentherapie und Wirkstoffklassen) und auf allgemeine Informationen (Studienteilnahme, überweisende Fachrichtung).<sup>1</sup>

Die zum Stichtag der Auswertung am 20.09.2007 noch lebenden 106 Patientinnen sowie die „lost to follow-up“-Gruppe mit 79 Frauen, wurden in der statistischen Auswertung als „zensierte Fälle“ behandelt. Je nach Datum der Erstdiagnose ergab sich eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer pro Patientin. Die längste Zeitspanne betrug 40,3 Jahre und die kürzeste einen Monat.

---

<sup>1</sup> Vgl. Anhang dieser Arbeit

### 3.4 Statistische Methoden

Die Datenerfassung, Auswertung sowie die graphische Darstellung erfolgten mit der Tabellenkalkulation Microsoft Excel 2007 sowie dem biometrisch-statistischen Programm BIAS 8.3. Dieses Statistikprogramm gestattete einen Import des Dokumentationsbogens aus Excel nach Umwandlung in das entsprechende Datenformat. Durch die Definition verschiedener Gruppenvariablen ergab sich die Möglichkeit, aus Parametern, die das Gesamtüberleben beeinflussen, verschiedene Gruppierungen zu bilden und ihren Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit bei metastasiertem Mammakarzinom hin zu untersuchen. Die Überlebenszeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet und die Zeit bis zum Auftreten eines definierten Ereignisses beurteilt. Dies war möglich, obwohl nicht alle Patientinnen identische Beobachtungszeiträume hatten. In unserer Studie war das zu untersuchende Zielereignis negativ, nämlich der Tod einer Patientin. Bei einer zensierten Beobachtung ist am Ende des Untersuchungszeitraums das zu erwartende Ereignis noch nicht eingetreten bzw. in unserem Falle lebten 106 Patientinnen zum Auswertungszeitpunkt noch und bei 79 Frauen war das weitere Verbleiben unbekannt aufgrund von Umzügen o.ä. In der Kaplan-Meier Methode wurde nun für jedes Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit für das Überleben einer Patientin berechnet. Bei den zensierten Beobachtungen ging man davon aus, dass die Daten dieser Patientinnen bis zum Ende des nächsten Todesfalles vorlagen und die Zensierung erst unmittelbar danach vorgenommen wurde. Der Grundgedanke dieser Analyse ist, dass das Beobachtungsintervall nicht fest vorgeschrieben ist, sondern erst durch das jeweilige Zielereignis festgelegt wird. Der Tod einer beobachteten Person definiert dementsprechend ein neues Zeitintervall, für welches dann die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet wird, dass eine Patientin überlebt. Das Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten ergibt die Gesamtwahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben (Ziegler A. 2002).

Die Kaplan-Meier Grafik ermöglicht eine Darstellung der berechneten Überlebenszeiten, und man kann aus ihr spezielle Überlebensraten- und zeiträume ablesen. Für das Konfidenzintervall wurde in der vorliegenden Arbeit eine Konfidenz von  $p= 0,95$  festgelegt: Es enthält den geschätzten unbekannt Parameter mit einer Sicherheit von 95 %. Zudem gestattete die Überlebenszeitanalyse beispielsweise die Berechnung der Zeit bis zum Auftreten der ersten Metastase unter Einbeziehung verschiedener dafür relevanter Faktoren (Alter, Lymphknotenstatus etc). Daraus ließen sich dann mit Hilfe des Log-

Rank-Tests Schlüsse hinsichtlich der statistischen Signifikanz eines Einflussfaktors auf das zu erwartende Ereignis ziehen. Die Überlebenszeit zweier oder mehrerer Gruppen konnten so miteinander verglichen werden (Ziegler A. 2004). Statistisch signifikant ist das Ergebnis, wenn der so genannte p-Wert als Ergebnis eines Signifikanztests zur Prüfung einer vorab aufgestellten (Null-) Hypothese kleiner als das zuvor gewählte Signifikanzniveau von 5 % ist. Die Nullhypothese war in diesem Falle die Annahme, dass kein Unterschied der Überlebenszeiten in den verschiedenen Gruppen besteht. War der p-Wert des Log-Rank-Tests aber kleiner als 0,05, so bestand ein statistisch auffälliger Zusammenhang. Um nun mit den signifikanten Ergebnissen des Log-Rank-Tests weitere Untersuchungen durchführen zu können, wurden die Daten aus Excel in dichotomisierter Form dargestellt. Dies war Voraussetzung, um mit dem statistischen Datenanalyseprogramm SPSS Version 12.0 arbeiten zu können. Hier konnte mit Hilfe der Cox-Regression aus den verschiedenen signifikanten Ergebnissen des Log-Rank-Tests der Einfluss dieser erklärenden Variablen auf eine Zielvariable hin untersucht werden. Die Zielvariablen waren in diesem Falle die zensierten Überlebenszeiten (Ziegler A. 2004). Das Cox-Modell analysierte den gleichzeitigen Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies ist von Bedeutung, um die Relevanz eines bestimmten Einflussfaktors hinsichtlich des Überlebens von Patientinnen unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer prognostisch relevanter Kovariablen im Rahmen einer multiplen Überlebenszeitanalyse zu untersuchen. Dadurch ließen sich jene Einflussfaktoren ermitteln, die trotz Vorhandensein der anderen einen eigenständigen Beitrag für das Überleben bei metastasiertem Mammakarzinom leisteten. Zwei wichtige Voraussetzungen mussten allerdings bei Anwendung des Cox-Modells erfüllt sein. Zum einen war es die Annahme, dass die Effekte der verschiedenen Einflussfaktoren über den Beobachtungszeitraum konstant waren, und zum anderen mussten die Angaben sämtlicher signifikanter Parameter der Frauen vorhanden sein. Somit nahmen all jene Patientinnen an der Cox-Analyse teil, bei denen es durch Akteneinsicht möglich war, einen vollständigen Datensatz zu erstellen. Wesentlich war hierbei, dass das Ausscheiden der anderen Frauen nicht systematisch passierte. Über einen schrittweisen Auf- oder Abbau ermittelte das Cox-Modell die als „Variablen in der Gleichung“ bezeichneten eigenständigen Risikofaktoren. Die Signifikanzprüfung erfolgte auch hier über die Konfidenzintervalle und den zugeordneten p-Wert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Zunächst folgen die deskriptiven grafischen Darstellungen der Studie beginnend mit allgemeinen Informationen zur beobachteten Patientengruppe.

#### 4.1.1 Überweisende Fachrichtung

Wie aus unten stehender Abb. ersichtlich, wurde die Mehrheit der Patientinnen von Allgemeinmedizinern und Gynäkologen überwiesen (266 Frauen, 75 %).

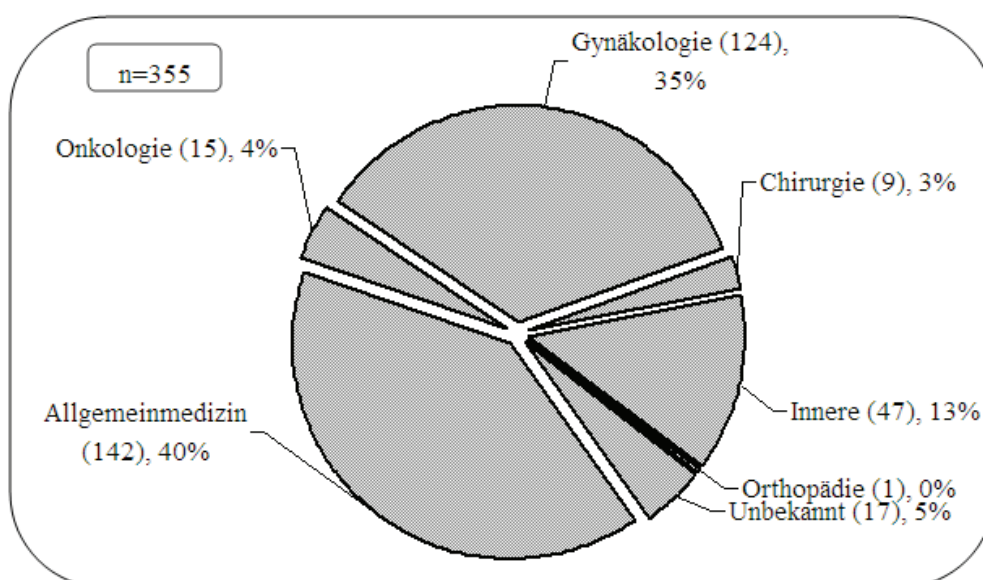


Abb. 1: Überweisende Fachrichtung

#### 4.1.2 Studienteilnahme

Knapp 8 % der behandelten Frauen (28 Patientinnen) mit metastasiertem Brustkrebs nahmen an einer klinischen Studie teil.

Studienteilnahme	Häufigkeit	Prozent
Ja	28	7,9%
Nein	327	92,1%
	<b>n=355</b>	<b>100,0%</b>

Tab. 1: Studienteilnahme

### 4.1.3 Altersverteilung

Das folgende Kreisdiagramm gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose der Brustkrebskrankung. Es wurde eine Einteilung in 20-Jahresschritten gewählt. Der Altersdurchschnitt betrug 56 Jahre. Die Spannweite war mit 65 Jahren relativ groß, wobei die jüngste Patientin 28 und die älteste Patientin bereits 93 Jahre alt waren. Der Erkrankungsgipfel lag zwischen dem 41. und 60. Lebensjahr. Über die Hälfte der Diagnosestellungen fielen in diesen Zeitraum(54 %).

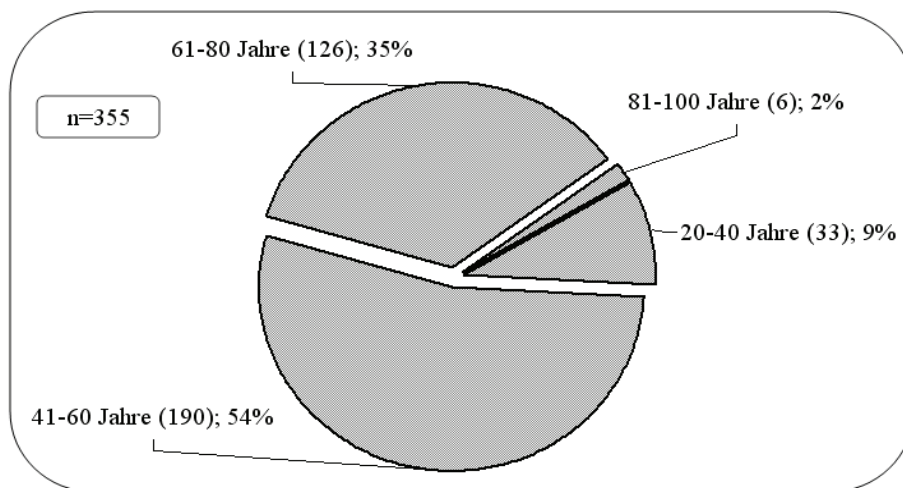


Abb. 2: Altersverteilung bei ED der Brustkrebskrankung

### 4.1.4 Menopausenstatus

Aus Abb. 3 geht hervor, dass sich über zwei Drittel der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Postmenopause befanden. 37 Patientinnen waren der Perimenopause und 78 Frauen der Prämenopause zuzuordnen.

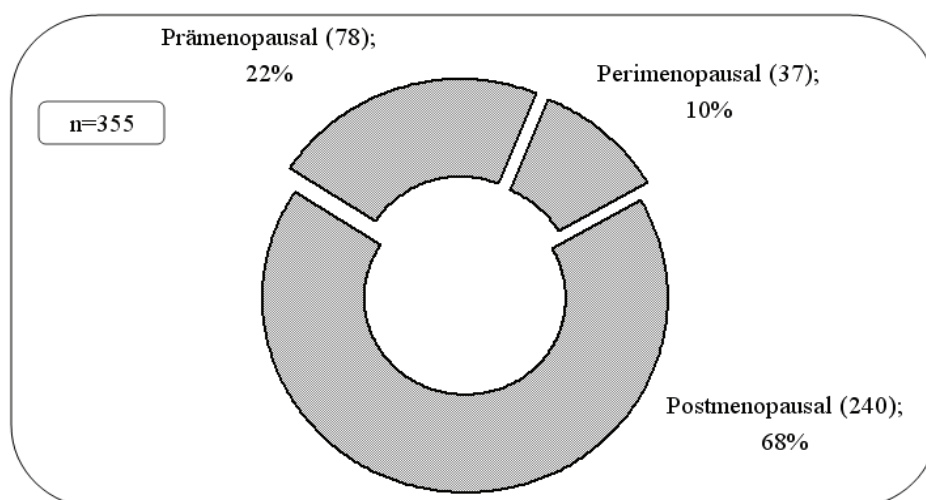


Abb. 3: Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

#### 4.1.5 Uni- oder bilaterales Auftreten

Bei 346 der 355 Frauen wurde ein unilaterales Mammakarzinom diagnostiziert (97,5 %). Nur bei 9 Patientinnen (2,5 %) fand man einen synchronen bilateralen Brustkrebs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor (Tab. 2).

Uni- oder Bilaterales Auftreten	Häufigkeit	Prozent
Einseitiges Mammakarzinom	346	97,5%
Beidseitiges Mammakarzinom	9	2,5%
	<b>n=355</b>	<b>100,0%</b>

Tab. 2: Uni- oder bilaterales Auftreten

#### 4.1.6 Risikofaktoren bei ED

Für das Auftreten von Mammakarzinomen sind mittlerweile viele verschiedene teils sichere und teils noch fragliche Risikofaktoren bekannt. Ihnen ist gemeinsam, dass sie vermutlich die Wahrscheinlichkeit erhöhen im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken. In Tab. 3 sind jene Faktoren aufgelistet, die bei unserer Patientengruppe untersucht wurden. Im Gesamtkollektiv der 355 Patientinnen war der Einflussfaktor Adipositas (BMI > 30) mit 28 % am häufigsten vorhanden.

Risikofaktor	Häufigkeit	Prozent
Nicht dokumentiert	79	20,7
Adipositas	107	28,0
Nikotinabusus	44	11,5
Alkoholabusus	4	1,0
Erhöhte Strahlenbelastung	2	0,5
Genetische Vorbelastung	33	8,6
Hormonsubstitution	5	1,3
Unbekannt	108	28,3
	<b>n=382</b>	<b>79,3</b>

Tab. 3: Art und Verteilung der Risikofaktoren

## 4.2 Tumorklassifikation- und Charakteristika

### 4.2.1 Histologie

Die Häufigkeiten der verschiedenen histologischen Tumortypen verteilten sich im Studienkollektiv wie folgt: Das invasiv duktales Karzinom stellte mit 57,5 % den häufigsten histologischen Subtyp dar, gefolgt von dem invasiv lobulären Mammakarzinom



mit 10,7 %. Die Mischform aus beiden Typen fand sich bei 4,8 %. Unter die Kategorie „Sonstige“ in der Abb. 4 fielen seltenere Subtypen wie das inflammatorische oder das szirrhöse Karzinom. Diese machten insgesamt 6,5 % des untersuchten Kollektivs aus.

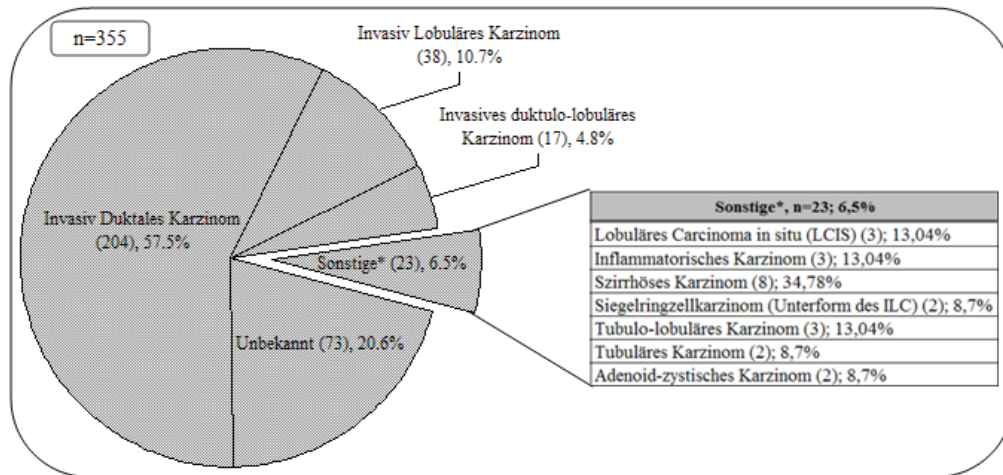


Abb. 4: Histologie

#### 4.2.2 Tumorgrading

Der Differenzierungsgrad des Tumors liefert wichtige Hinweise für die Prognose und Therapie des Mammakarzinoms. Das histopathologische Grading nach Bloom und Richardson unterscheidet drei Differenzierungsgrade. Deren Verteilung verhielt sich im untersuchten Kollektiv wie folgt: Mäßig differenzierte Karzinome (G2) fanden sich bei den Patientinnen mit 42 % am häufigsten. An nächster Stelle kamen die schlecht differenzierten Karzinome (G3) bei 32,7 %. 7,6 % wurden als G2-G3 eingestuft, gefolgt von den gut differenzierten Tumoren (G1), die bei 1,1 % diagnostiziert wurden (Abb. 5).

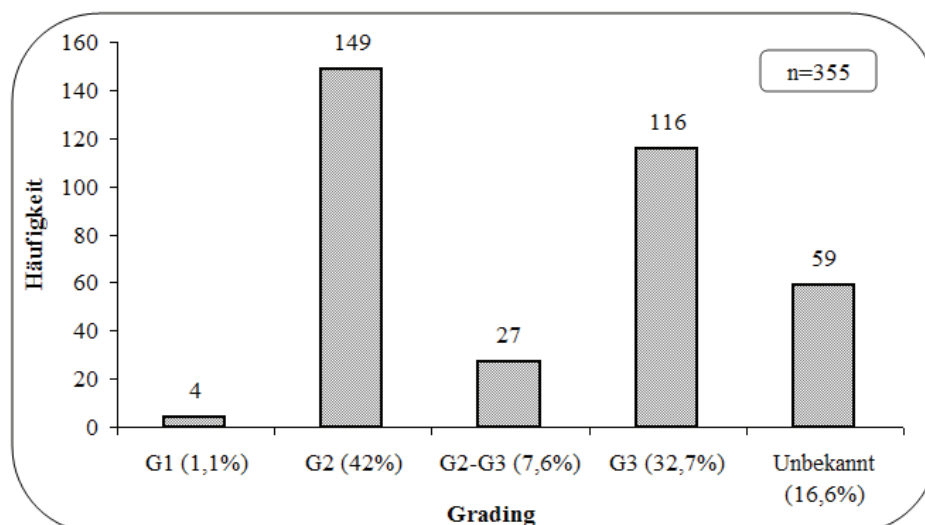


Abb. 5: Verteilung der Differenzierungsgrade



### 4.2.3 TNM

Die TNM-Klassifikation ist eine von der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) festgelegte Stadieneinteilung von malignen Primärtumoren anhand ihrer anatomischen Ausdehnung. Die Einteilung wird anhand der histopathologischen Befunde der Exzidate vorgenommen und beinhaltet die Größe und Ausbreitung des Primärtumor (s. Tab. a), den Lymphknotenstatus (s. Tab. b) und das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (s. Tab. c).

In Tab. a bedeutet „Tx“, dass der Primärtumor nicht beurteilt werden konnte. Dies betraf fünf Patientinnen. Unter dem Kürzel „Tm“ wurden die multifokalen und multizentrischen Tumoren zusammengefasst. Multifokal bedeutet, dass mehrere Herde in einem Quadranten (Abstand < 4 cm) lokalisiert sind, wohingegen multizentrisch meint, dass sich mehrere Herde in zwei oder mehr Quadranten befinden. Bei 9,4 % war dies der Fall und sie wurden dementsprechend doppelt in die Wertung miteinbezogen, z.B. invasiv duktales multizentrisches Karzinom der Mamma. Mit 42,3 % lag am häufigsten das pT-Stadium pT2 vor, gefolgt von pT1 mit 21,4 %. 7,4 % der Tumoren wurden dem pT-Stadium pT3 zugeordnet und bei 7,2 % entsprach der histopathologische Befund im Exzidat dem pT-Stadium pT4. „X“ steht für die 39 Patientinnen ohne Aktenvermerk der Tumorgröße.

Bezüglich des Lymphknotenstatus fand sich überwiegend das pN-Stadium pN0. Bei 30,1 % konnten keine regionären Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Mit nahezu gleicher Häufigkeit (29 %) wurde das pN-Stadium pN1 diagnostiziert (Tab. b).

Bei 14,6 % fanden sich bereits bei Erstdiagnose der Erkrankung Absiedelungen des Tumors in entfernten Regionen. Der mit 75,8 % weitaus größere Teil des Gesamtkollektivs wies zum Diagnosezeitpunkt keine Filiae auf (Tab. c).

a) pTNM

Stadium	0	1	1mic	1a	1b	1c	2	3	4	4a	4b	4c	4d	Tx	Tm	X	Σ
Häufigkeit	4	27	0	9	6	42	166	29	12	0	13	0	3	5	37	39	392
Prozent	1,0	6,9	0,0	2,3	1,5	10,7	42,3	7,4	3,1	0,0	3,3	0,0	0,8	1,3	9,4	9,9	100,0

b) pTNM

Stadium	0	1mi	1	2	3a	3b	3c	X	Σ
Häufigkeit	107	1	103	50	55	0	1	38	355
Prozent	30,1	0,3	29,0	14,1	15,5	0,0	0,3	10,7	100,0

c) pTNM

Stadium	0	1	X	Σ
Häufigkeit	269	52	34	355
Prozent	75,8	14,6	9,6	100,0

Tab. 4: pTNM-Verteilung unter den Patientinnen

#### 4.2.4 Stadiengruppierung

Der Tumor wird mittels der 6. Auflage des TNM-Systems und der Stadiengruppierung nach UICC (International union against cancer) klassifiziert. Die Stadien verteilten sich in unserem Patientengut wie folgt: Dem Stadium 0 ließen sich zwei Patientinnen zuordnen. Bei 11,5 % wurde das Stadium 1 diagnostiziert. Bei ebenso vielen wurde keine Zuteilung vorgenommen. Der Großteil der Studiengruppe befand sich in Stadium 2, nämlich 34,1 %. Als zweithäufigstes Stadium wurde mit 27,9 % das Stadium 3 bestimmt. Eine noch genauere Unterteilung der vier Stadien zeigt die folgende Abbildung.

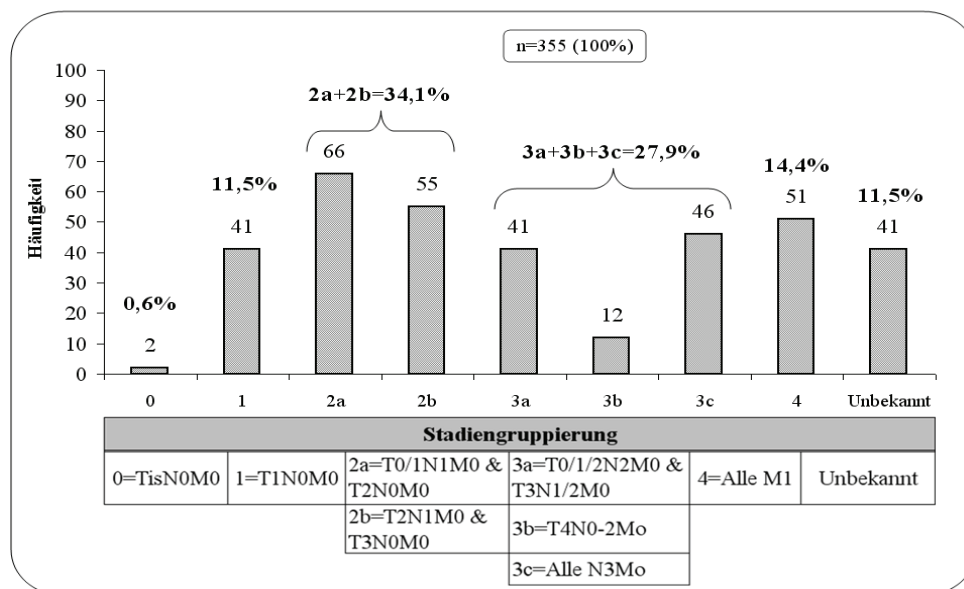


Abb. 6: Stadieneinteilung nach UICC

#### 4.2.5 Rezeptorstatus

Heute erfolgt üblicherweise die Bestimmung der Hormon- und Her2/neu-Rezeptoren. Diese sind wichtig um prognostische Aussagen treffen zu können und weitere Einteilungen vorzunehmen.

##### 4.2.5.1 Hormonrezeptor

Hormonrezeptorpositiv ist ein Tumor dann, wenn entweder Östrogenrezeptoren (ER) oder Progesteronrezeptoren (PR) im Tumorgewebe immunhistochemisch nachweisbar sind. Das Ergebnis wird mit Hilfe des sog. Immunreaktiven Scores (IRS) von 0–12 beschrieben. Der IRS ergibt sich aus der Reaktion der Zellen auf eine Einfärbung (IS= engl. staining intensity, dt. Farbintensität) multipliziert mit dem Prozentsatz positiver Zellen. Folgende IRS-Stadien werden unterschieden: negativ (0-2), schwach (3-4), mäßig (6-8) und stark

positiv (9-12). In unserem Patientenkollektiv besaßen 36,6 % einen stark positiven Östrogenrezeptorstatus, gefolgt von einem negativen Status bei 24,2 %. Im Hinblick auf den Progesteronrezeptorstatus wurden die meisten Patientinnen als negativ eingestuft (35,2 %). Stark progesteronrezeptorpositiv waren 22,5 %, mäßig positiv 20,8 % und schwach positiv 11,5 % der Frauen (Tab. 5).

Östrogenrezeptorstatus	Negativ	Schwach Positiv	Mäßig Positiv	Stark Positiv	Unbekannt	Σ
Häufigkeit	86	28	79	130	32	355
Prozent	24,2	7,9	22,3	36,6	9,0	100,0
Progesteronrezeptorstatus	Negativ	Schwach Positiv	Mäßig Positiv	Stark Positiv	Unbekannt	Σ
Häufigkeit	125	41	74	80	35	355
Prozent	35,2	11,5	20,8	22,5	9,9	100,0

Tab. 5: Hormonrezeptorverteilung im Tumorexizidat

#### 4.2.5.2 Her2/neu-Rezeptor

„Her2“ steht für human epidermal growth receptor 2. Er wird von dem c-erbB-2-Gen kodiert und gehört zur Gruppe der Tyrosinkinase-Rezeptoren. Als membranständiger Rezeptor kann er auf der Oberfläche von Tumoren überexprimiert sein. Der Her2/neu-Rezeptorstatus wird entweder durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder mittels immunhistologischer Färbung (IHC) bestimmt. Das Färbeergebnis wird nach einem vierstufigen Punktescore eingeteilt von „0“ bis „3+“. Eine Her2-Positivität des Tumors liegt bei einer nachgewiesenen Proteinüberexpression mit einem Score von 3+ oder bei einem positivem FISH-Test vor. Das Ergebnis entscheidet, ob eine Antikörpertherapie zur Tumorbekämpfung eingesetzt werden kann. Aus Abb. 7 geht hervor, dass mit einem dreifach positiven Rezeptorstatus 22,5 % der Patientinnen Her2-positiv sind, 38 % waren Her2-negativ. Bei 40 % der Frauen wurde zum damaligen Zeitpunkt noch keine Her2/neu-Rezeptorstatusbestimmung vorgenommen.

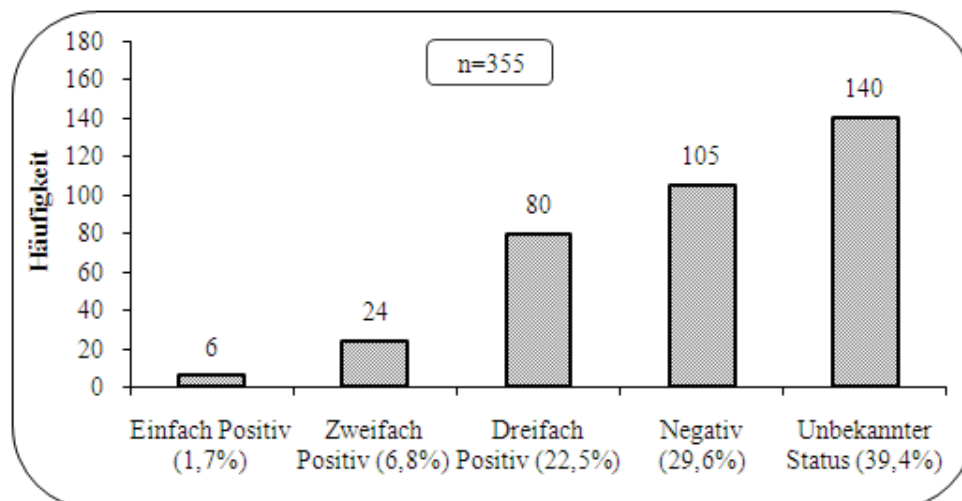


Abb. 7: Her2/neu (c-erbB-2) Rezeptornachweis

#### 4.2.6 St. Galler Risikoklassifikation

Die Einstufung des individuellen Risikos erfolgt nach den allgemeinen Empfehlungen des St. Galler Experten-Panels von 2007 anhand des Hormonrezeptorstatus, des Lymphknotenbefalls, der Tumorgröße, -differenzierung und -invasion, dem Alter sowie dem Her2/neu-Status in folgende drei Risikogruppen: Low-, medium- und high-risk-Mammakarzinome. In unserem Kollektiv verhält sich die Aufteilung wie folgt: Mit 46,2 % gehörte die Mehrzahl der Patientinnen der Gruppe mit hohem Risiko an, gefolgt von der mittleren Risikogruppe mit 30,7 %. Keine unserer Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Diagnose ein geringes Risiko. 23,1 % konnten nicht kategorisiert werden.

	Low Risk	Medium Risk	High Risk	Nicht einteilbar	Σ
Häufigkeit	0	109	164	82	355
Prozent	0,0	30,7	46,2	23,1	100,0

Tab. 6: Risikoklassifikation 2007

#### 4.2.7 Tumormarker

Krebsmarker entstehen beim Wachstum von bösartigen Tumoren und werden entweder von den Krebszellen selbst gebildet oder von dem umliegenden gesunden Gewebe als eine Reaktion auf den tumorösen Prozess. Die geringe Spezifität hat zur Folge, dass Tumormarker zwar in der Therapiebegleitung und in der Verlaufskontrolle der Behandlung eine entscheidende Rolle spielen, nicht aber in der Krebsfrüherkennung. Die dokumentierten Marker in der Studie waren das Krebs-Antigen CA 15-3 sowie das Carcinoembryonale

Antigen (CEA). CA 15-3 ist der Tumormarker der ersten Wahl zur Verlaufskontrolle bei Brustkrebs.

Die Markerkonzentrationen in unserem Kollektiv wurden bei Krankheitsbeginn und zu einem unbestimmten späteren Zeitpunkt nach stattgehabter Metastasierung dokumentiert. Leider war es aufgrund der lückenhaften und zum Teil unvollständigen Dokumentation der Daten nicht möglich, die Tumormarkerkonzentrationen genau zu Beginn einer Metastasierung festzuhalten. Zusammenfassend lagen im Zeitraum der Erstdiagnose des Mammakarzinoms für einen oder beide Marker bei 16 % erhöhte Konzentrationen vor. Im metastasierten Stadium war dies bereits bei 66 % der Fall. Die Markersubstanz CA 15-3 im Speziellen lag zunächst bei 10,4 % unserer Gruppe über dem Normwert. Zu einem unbestimmten späteren Zeitpunkt nach Metastasierung betrug die Anzahl bereits 36,3 %.

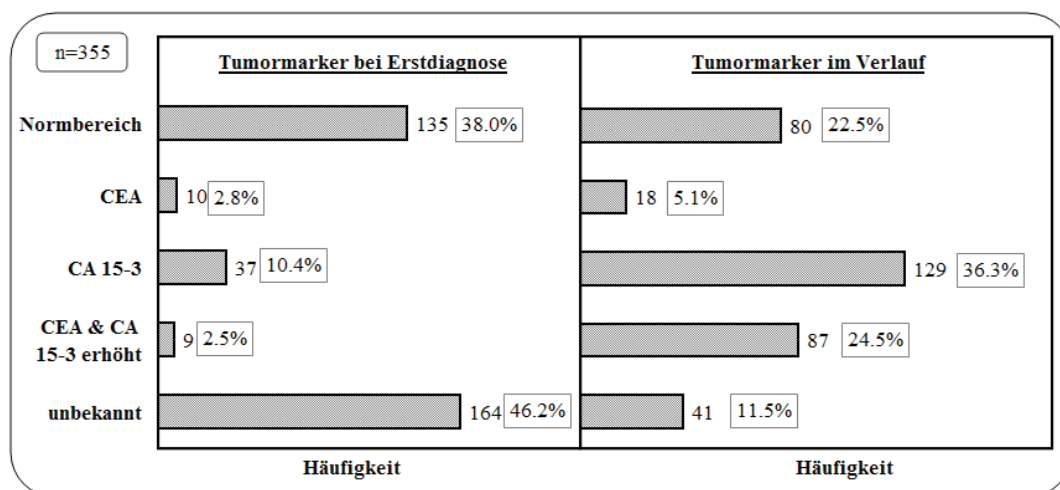


Abb. 8: Tumormarker bei ED und im Verlauf nach Metastasierung (n=355)

### 4.3 Therapieverfahren

Es folgt eine Darstellung der verschiedenen Primärtherapien und der operativen Verfahren. Zudem wird beschrieben, in welchem Maße der Einsatz neo- und adjuvanter Chemo- und antihormoneller Therapieverfahren sowie neuerer Antikörpertherapien stattfand und ob die Patientinnen eine Radiatio des Mammakarzinoms und/oder der distanten Metastasen erhielten.

#### 4.3.1 Primärtherapie des Brustkrebses

Das häufigste primäre Therapieverfahren des Brustkrebses in unserem Patientenkollektiv war die Operation. Unabhängig davon, welches Operationsverfahren zum Einsatz kam,

betrug der Anteil der Patientinnen 85,6 %. Mit eingeschlossen waren hier auch palliative Eingriffe wie beispielsweise die Durchführung einer Mastektomie bei bereits vorhandener Fernmetastasierung. 10,7 % unterzogen sich einer neoadjuvanten Chemotherapie, wohingegen bei 1,4 % zunächst eine neoadjuvante Hormontherapie durchgeführt wurde. Eine Strahlentherapie wurde bei 0,6 % als First-Line-Therapie eingesetzt.

Operation		Bestrahlung		Chemotherapie	
Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
304	85,6	2	0,6	38	10,7
Hormontherapie		Targeted Therapy		Kombination	
Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
5	1,4	0	0,0	6	1,7

Tab. 7: Primärtherapie des Brustkrebses (n= 355)

### 4.3.2 OP-Verfahren

Der Dokumentationsbogen erfasste die operativen Eingriffe an der Mamma, der Axilla sowie ggf. an den Metastasen.

#### a) OP-Verfahren Brust

Tab. 8 listet die eingesetzten Operationsmethoden bei Mammakarzinom auf. Einige der 355 Frauen sind doppelt gezählt worden, wenn sie sich beispielsweise einer eingeschränkt radikalen Mastektomie unterzogen und danach eine Brustrekonstruktion vornehmen ließen. Das damals führende Verfahren war mit 47,3 % die Ablatio mammae, gefolgt von der brusterhaltenden Therapie (BET) bei 23 %, welche heute als das führende Verfahren gilt. 11,9 % entschieden sich für einen Wiederaufbau der Brust. Eine Nachresektion musste bei 8,1 % vorgenommen werden.

OP-Verfahren	Häufigkeit	Prozent
Keine OP	8	1,8
BET	102	23,0
Ablatio mammae (eingeschränkt radikale Mastektomie)	210	47,3
Skin-Sparing-Mastektomie (SSM)	3	0,7
Subkutane Mastektomie	10	2,3
Palliative OP	1	0,2
Wiederaufbau der Brust	53	11,9
Quadrantenresektion	21	4,7
Nachresektion	36	8,1

Tab. 8: OP-Verfahren (n > 355)

### b) OP-Verfahren Axilla

Der klassischen Axilla-Dissektion unterzogen sich 89,6 %. Bei 0,6 % wurde der zu diesem Zeitpunkt neue minimal invasive Eingriff der Sentinel-Lymphonodektomie angewandt.

OP-Verfahren	Häufigkeit	Prozent
Keine Axilla-OP	20	5,6
Klassische Axilla-Dissektion	318	89,6
Sentinel-Lymphonodektomie	2	0,6
Unbekannt	15	4,2

Tab. 9: OP-Verfahren Axilla (n= 355)

### c) OP-Verfahren Metastasen

Laut Tab. 10 wurde bei 19,7 % eine Metastasen-Biopsie und Entfernung durchgeführt. Bei 2,8 % war nur eine Entfernung und bei 14,9 % nur eine Gewebeprobe-Entnahme der Metastase notiert.

OP-Verfahren	Häufigkeit	Prozent
Keine OP der Metastasen	222	62,5
Metastasen-Biopsie	53	14,9
Metastasen-Entfernung	10	2,8
Metastasen-Biopsie & -Entfernung	70	19,7
	<b>n=355</b>	<b>100,0</b>

Tab. 10: OP-Verfahren Metastasen (n= 355)

### 4.3.3 Resektionsrest

Die pathologische Untersuchung des Tumorresektats ist von großer prognostischer Relevanz für den weiteren Krankheitsprozess. Von einem Resektionsrest (R1) spricht man dann, wenn der Tumor nicht im Gesunden entfernt wurde oder dieser noch bis an den Resektionsrand heranreicht und ein ausreichender Sicherheitsabstand nicht gewährleistet ist. Bei 6 % war dies der Fall bzw. es blieb ungewiss ob die Nachresektion zu einem späteren Zeitpunkt noch vorgenommen wurde, was heute obligat ist. Tumorfreie Resektionsränder (R0) lagen bei 66 % vor. Acht Patientinnen 2 % wurden nicht operiert und bei 26 % fehlte eine Beurteilung der Resektionsränder bzw. war der Status unbekannt (Abb. 9).

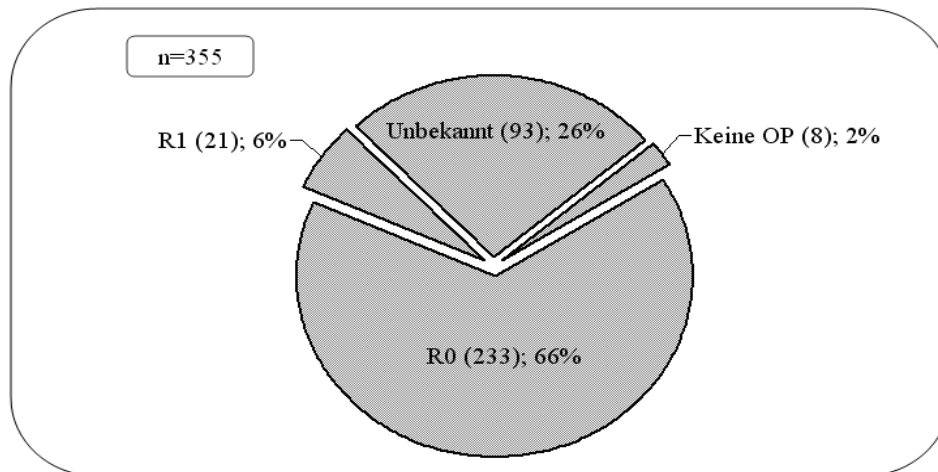


Abb. 9: Beurteilung der Resektionsränder

#### 4.3.4 Neoadjuvante und adjuvante antihormonelle Therapie

Knapp 2 % der Patientinnen unterzogen sich einer neoadjuvanten antihormonellen Therapie um die Operabilität des Tumors durch ein sog. „Downstaging“ zu verbessern. Die hier verabreichten Medikamente setzten sich zusammen aus Antiöstrogenen, Aromatasehemmern sowie einer Kombination aus GnRH-Analoga mit Antiöstrogenen.

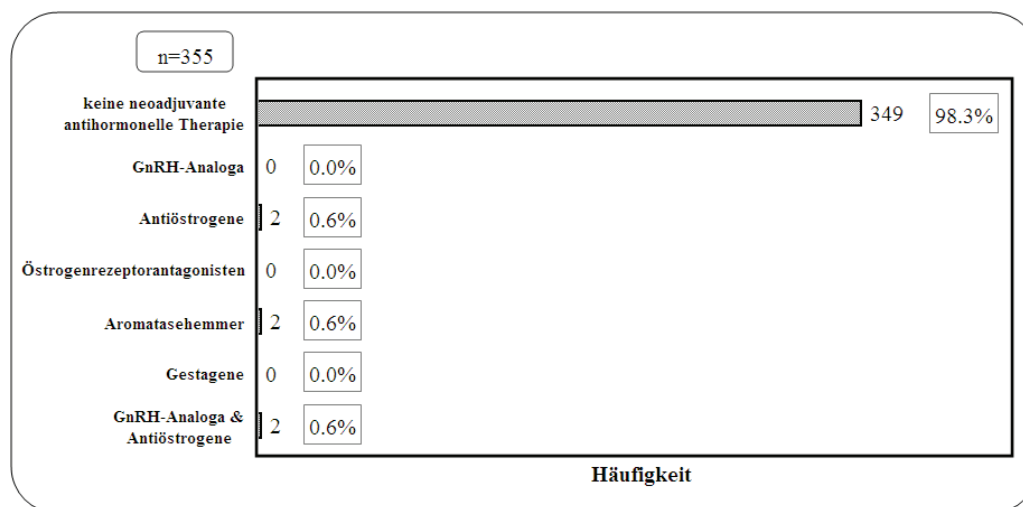


Abb. 10: Neoadjuvante antihormonelle Therapie

Wie aus dem Balkendiagramm in Abb. 11 ersichtlich, erhielten 44,2 % keine adjuvante antihormonelle Therapie. Die am häufigsten zur postoperativen Antihormontherapie eingesetzten Medikamente waren mit Abstand die Antiöstrogene. Insgesamt 44 % wurden damit behandelt. An zweiter Stelle kamen mit 9,6 % die Aromatasehemmer.



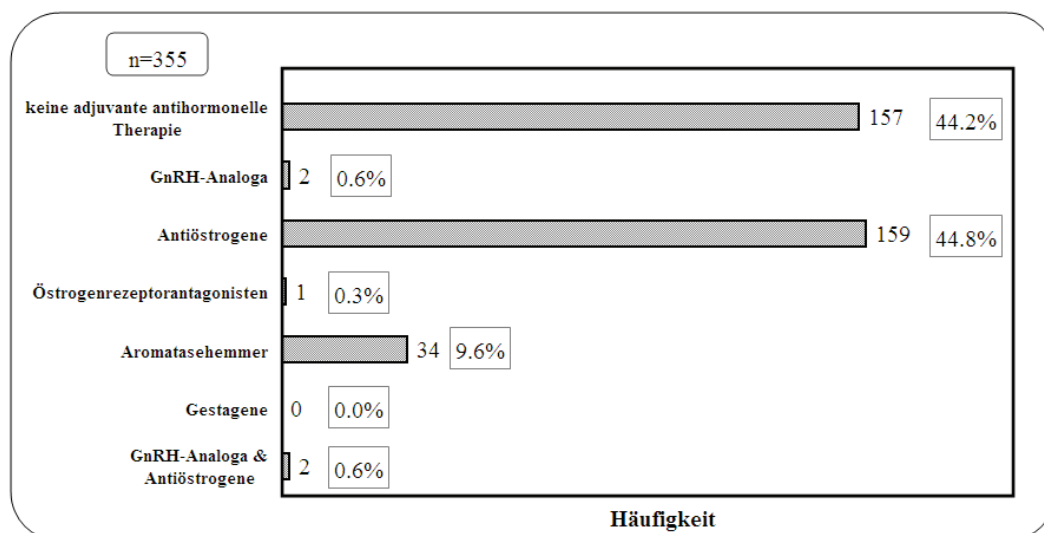


Abb. 11: Adjuvante antihormonelle Therapie

#### 4.3.5 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie

11,3 % der Frauen aus unserem Kollektiv erhielten zum damaligen Zeitpunkt eine neoadjuvante Chemotherapie (Tab. 11).

Neoadjuvante Chemotherapie	Häufigkeit	Prozent
Ja	40	11,3
Nein	315	88,7
	<b>n=355</b>	<b>100,0</b>

Tab. 11: Neoadjuvante Chemotherapie

Weitaus mehr Patientinnen, nämlich 47,3 %, wurden postoperativ mit Chemotherapeutika behandelt. Das Kreisdiagramm in Abb. 12 zeigt eine ausführliche Auflistung der damals gängigen Behandlungsprotokolle, welche bei unserer Patientenklientel zum Einsatz kamen. Von den 168 Frauen wurde die Hälfte der Patientinnen postoperativ nach dem CMF-Schema behandelt. Dies ist die Abkürzung für eine Dreier-Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil. Das EC-Schema, welches sich aus den Zytostatika Epirubicin und Cyclophosphamid zusammensetzt, fand mit einem Anteil von 27,4 % auch häufig Anwendung.

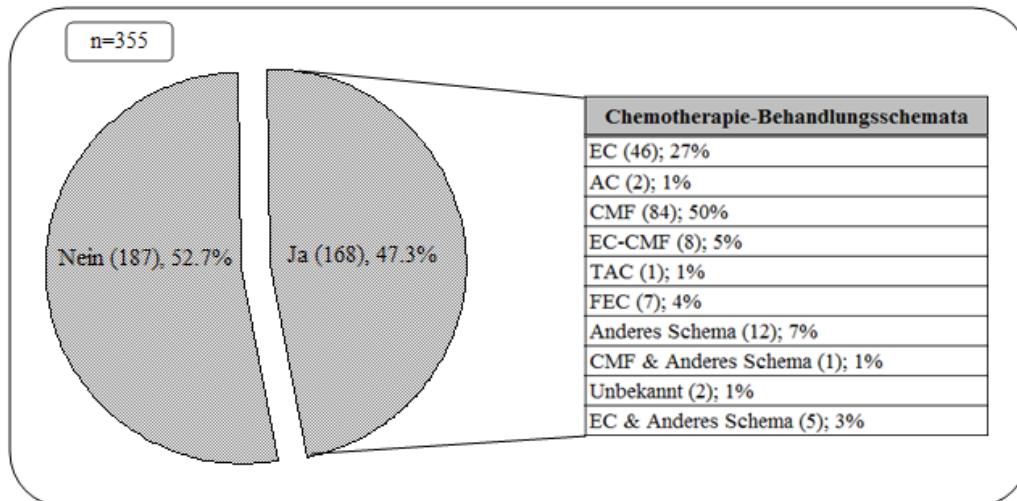


Abb. 12: Adjuvante Chemotherapie und Therapieprotokolle

### 4.3.6 Targeted Therapy

Unter diesem Begriff versteht man „zielgerichtete Therapien“. Ziel dieser Behandlungen ist es, mit Hilfe von bestimmten Arzneistoffen, wie monoklonalen Antikörpern, einen möglichst gezielten Eingriff in gestörte Regulationsvorgänge entarteter Zellen zu ermöglichen. In dieser Studie erhielten 4,0 % postoperativ eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Im weiteren Verlauf erhöhte sich diese Zahl auf 17,5 % (Abb. 13).

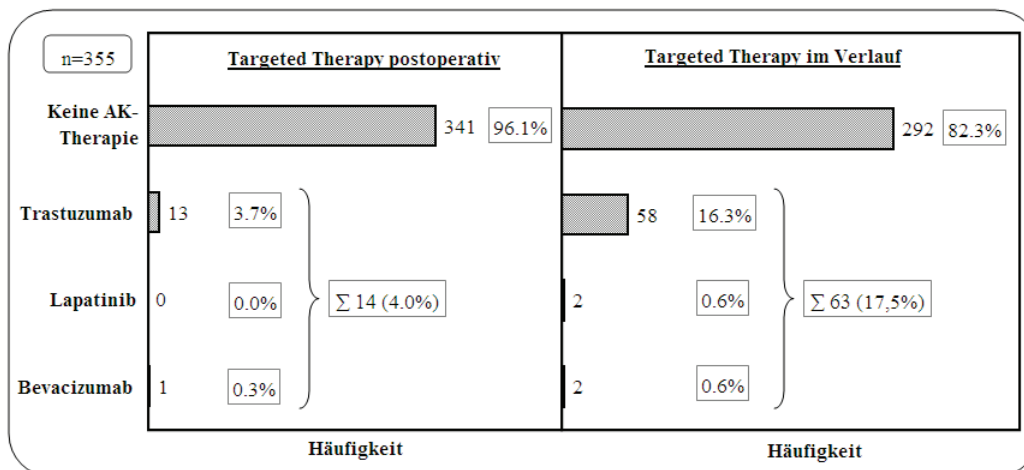


Abb. 13 Targeted Therapy postoperativ und im Verlauf

### 4.3.7 Radiatio

Insgesamt 80,5 % erhielten eine Strahlentherapie. Davon wurden 26,5 % postoperativ bestrahlt. Bei 19,7 % führte man eine Radiotherapie der Metastasen durch. Eine postoperative und auch eine Metastasenbestrahlung fanden bei 22,3 % statt. Bei 43

Patientinnen wurden zusätzlich noch die Rezidive bestrahlt. Etwa 20 % des Gesamtkollektivs behandelte man nicht radioonkologisch.

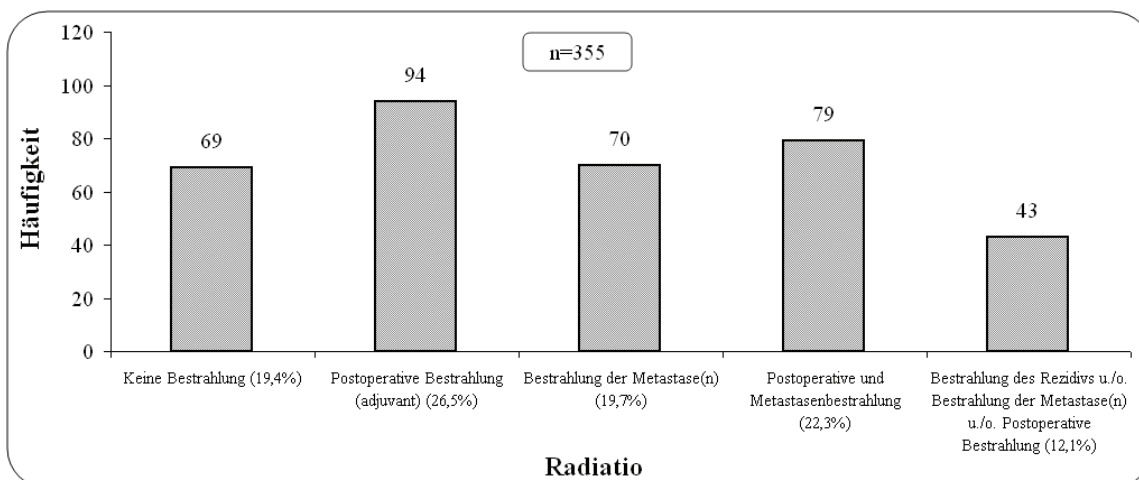


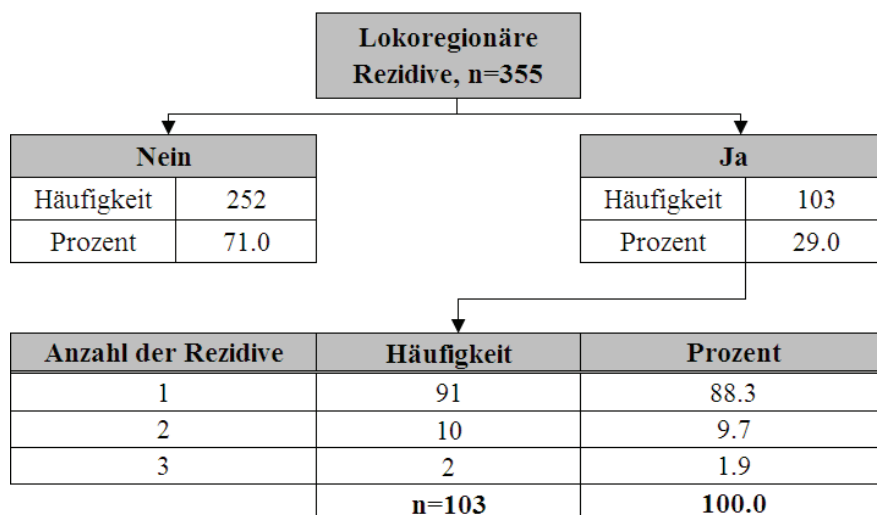
Abb. 14: Radiotherapie

#### 4.4 Rezidive und Metastasen

Da das Vorhandensein von Fernmetastasen alleiniges Einschlusskriterium für diese Studie war, lag bei allen Patientinnen entweder bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder im Verlauf der Krebserkrankung ein M1-Status vor. Das Auftreten und die Häufigkeit von Rezidiven wurden ebenfalls miterfasst.

##### 4.4.1 Rezidive

Bei knapp 30 % der Frauen wurde im Beobachtungszeitraum ein Wiederauftreten des Primärtumors in Form eines lokoregionären Rezidivs diagnostiziert. Dabei lag mit 88 % in den meisten Fällen ein einzelnes Rezidiv vor. 10 % der Patientinnen entwickelten in der Folge ein weiteres Rezidiv und bei zwei Frauen rezidierte der Brustkrebs insgesamt dreimal (Tab. 12).



Tab. 12 Auftreten und Anzahl lokoregionärer Rezidive

#### 4.4.2 Metastasierung

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Lokalisation und die Häufigkeit der Tumorabsiedelungen. Die Summe der Patientinnen überstieg hier n= 355, da Frauen mit  $\geq 2$  Fernmetastasen mehrfach in die Wertung mit einbezogen wurden bzw. da zum Diagnosezeitpunkt der Metastasierung bereits Absiedelungen an mehreren Stellen vorhanden waren. Wichtig ist hierbei auch, dass nur Metastasen unterschiedlicher Herkunft gezählt wurden. Eine erneute Knochenmetastase an anderer Stelle und zu einem späteren Zeitpunkt wurde trotzdem nur als eine Fernmetastase gewertet, da die Lokalisation dieselbe war.

Der Sitz der primären Metastase war mit Abstand am häufigsten das Skelettsystem (42,1 %), gefolgt von den Lebermetastasen, die bei 17,1 % diagnostiziert wurden. Im Skelettsystem wurde nicht zwischen osteolytischen und osteoplastischen Herden unterschieden. 13,9 % der Patientinnen wiesen eine Lungenmetastasierung auf und bei einem Anteil von 10,8 % infiltrierten die Absiedelungen die Haut und/oder die Weichteile. Bei 5,6 % wurde eine Mitbeteiligung der Pleura diagnostiziert und bei je 2,4 % der Frauen fand man die primären Tochtergeschwülste im ZNS, Mediastinum und in zervikalen und/oder jugulären Lymphknoten, welche nach der aktuellen TNM-Klassifikation ebenfalls als Fernmetastasen eingestuft werden.

Bei den sekundären bzw. tertiären Metastasen änderte sich das Verteilungsbild etwas: Hier war die Leber mit einem Anteil von 24,8 % Ort der häufigsten Lokalisation, gefolgt von Gehirnmetastasen bei 18,9 %. In absteigender Reihenfolge waren die Knochen bei 14,4 %, die Lunge bei 13,9 %, die Haut und Weichteile bei 10,8 %, die Pleura bei 5,6 %, das Mediastinum bei 2,4 %, das ZNS bei 2,4 % und die Lymphknoten bei 2,4 %.

die Pleura und die Lunge bei insgesamt 21 %, die Haut bzw. die Weichteile bei 6,5 % und das Abdomen und/oder Peritoneum bei 6 % unseres Kollektivs befallen.

Zählt man die primären Metastasen und die nachfolgenden zusammen, so erhält man den Knochen als den prozentual häufigsten Metastasierungsort. Bei 245 der 355 Patientinnen wurden im Laufe ihrer Brustkrebserkrankung eine bzw. mehrere Metastasen in der Wirbelsäule, den Rippen, dem Becken oder dem Schädel festgestellt, was einem Anteil von 30 % entspricht bei n= 816. An zweiter Stelle folgten in unserer Patientengruppe mit 20,5 % die Lebermetastasen. An dritter Stelle mit 20,1 % die Filiae in Lunge und Pleura. Insgesamt 9,6 % der Patientinnen litten im Laufe ihrer Erkrankung an einer ZNS-Metastasierung. Eine Haut- und Weichteilmetastasierung wurde bei insgesamt 8,9 % festgestellt. Tochtergeschwülste im Abdomen und/oder Peritoneum kamen bei 2,9 % vor und wiederum 2,5 % unserer Studienteilnehmerinnen besaßen mediastinale Tumorabsiedelungen.

Lokalisation	Erste Metastase	Weitere Metastasen	Häufigkeit	Prozent
	Häufigkeit	Häufigkeit	Insgesamt	Insgesamt
Knochenmark	7	5	12	1.5
Knochen	194	51	245	30.0
Pleura	26	41	67	8.2
Lunge	64	33	97	11.9
Haut/Weichteile	50	23	73	8.9
Leber	79	88	167	20.5
ZNS und/oder Meningen	11	67	78	9.6
Ovarien und/oder Adnexen	3	6	9	1.1
Uterus	0	2	2	0.2
Nebennieren	1	0	1	0.1
Magen	1	3	4	0.5
Mediastinum	11	9	20	2.5
Abdomen und/oder Peritoneum	3	21	24	2.9
LK zervikal und/oder jugulär	11	6	17	2.1
			n=816	100.0

Häufigster Lokalisationsort	Primäre Metastasierung "Knochen"	Weitere Metastasen "Leber"	Prozentual häufigster Metastasierungsort "Knochen"
Häufigkeit	194	88	245
Prozent	42.1	24.8	30.0

Tab. 13: Verteilung und Lokalisation der Metastasen (n> 355)

Neben den häufigsten Lokalisationsorten war auch die Anzahl der Metastasenorte pro Patientin von Interesse. Abb. 15 veranschaulicht die Häufigkeiten der Metastasierungsorte im Verlauf der Erkrankungen. Demzufolge wurden bei 31 % der Frauen Tumorabsiedelungen an nur einer Lokalität diagnostiziert. Bei 27,6 % kam es zu einer zweiten Lokalisation der Metastase und bei 24,5 % zu einem dritten Metastasierungsort.

Zu Tumorabsiedelungen an vier verschiedenen Lokalisationen kam es bei 11 %. Bei 5,9 % wurden fünf oder mehr Metastasierungsorte nachgewiesen.

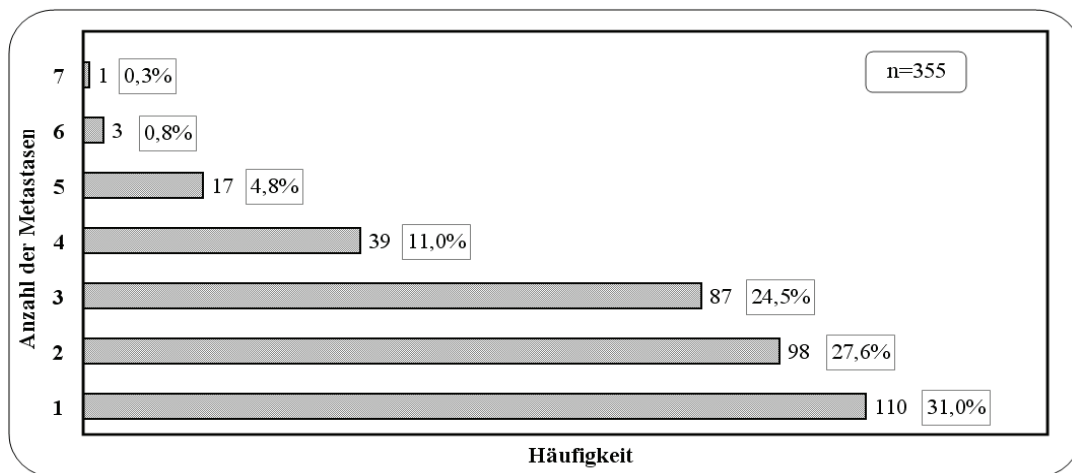


Abb. 15: Anzahl der Metastasierungsorte

#### 4.4.3 Metastasentherapie und Wirkstoffklassen

Für die Therapie ihrer Brustkrebs-Metastasen stand jeder Patientin individuell eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Viele Frauen wurden nacheinander meist mit mehreren Therapieverfahren behandelt. Daher ist auch in Abb. 16 „n“ wieder größer 355. Die Mehrzahl unserer Patientinnen erhielt eine systemische Chemotherapie (31,4 %). Fast ebenso viele wurden mit einer antihormonellen Therapie behandelt (30,6 %). Eine Radiatio wurde bei 22,8 % eingesetzt. Bei 8,2 % wurde die Metastase operativ entfernt, und 6,3 % erhielten eine Herceptin-Therapie. Bei 0,3 % wurde eine Laserinduzierte Thermotheapie (LITT) der hepatischen Tumormetastasen durchgeführt.

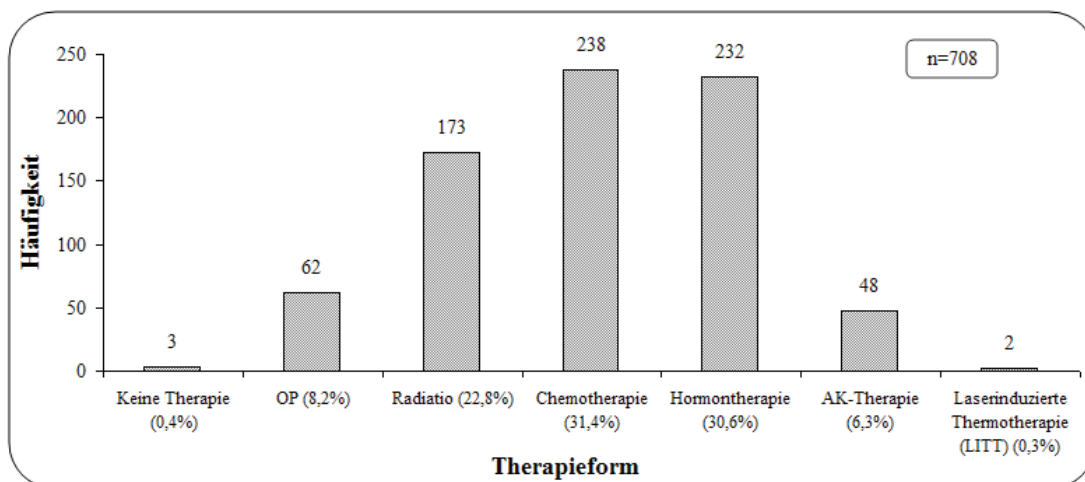


Abb. 16: Therapieoptionen bei Metastasierung

Die Mehrzahl der Patientinnen erhielt, wie bereits erwähnt, im Laufe ihrer Erkrankung sowohl eine Chemo- und Antihormontherapie als auch eine Bestrahlung der Metastasen (n> 355). Zu der am häufigsten verabreichten Substanz zählten die Bisphosphonate mit einem Patientinnenanteil von 19,7 %. Eine detaillierte Übersicht der in der Metastasentherapie eingesetzten Wirkstoffklassen bzw. -gruppen bei unserem Patientenkollektiv gibt Tab. 14.

#	Wirkstoffklasse	Häufigkeit	Prozent
1	Bisphosphonate	213	19,7
2	Hormontherapie, ohne nähere Angabe	2	0,2
2a	GnRH-Analoga	10	0,9
2b	Antiöstrogene	70	6,5
2c	Östrogenrezeptorantagonisten	13	1,2
2d	Aromatasehemmer	202	18,7
2e	Gestagene	22	2,0
3	Chemotherapie	494	45,7
4	Antikörpertherapie	56	5,2
		n=1082	100,0

Tab. 14: Substanzklassen in der Metastasentherapie

## 4.5 Überlebenszeitraum

Zunächst folgen die mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode erstellten grafischen Darstellungen der verschiedenen Überlebenszeiten. Die im Folgenden getroffenen Aussagen, Prozentangaben bzw. abgelesenen Überlebensraten- und zeiträume beziehen sich immer auf die mit dem Kaplan-Meier Verfahren errechneten Wahrscheinlichkeiten. Wichtig ist, dass diese Methode auch die zensierten Personengruppen mit einbezieht, also Frauen deren weiterer Krankheitsverlauf nicht bis zum endgültigen Stichtag der Auswertung verfolgt werden konnte und die dementsprechend als „lost to follow-up“ bezeichnet wurden.

### 4.5.1 Überlebenszeit seit Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung

In der folgenden Abbildung ist die tumorbezogene Überlebensrate dargestellt. Insgesamt trat bei 48 % der Frauen im Beobachtungszeitraum das Ereignis Tod ein. Nicht bei jeder Patientin konnte die genaue Todesursache festgestellt werden. Aufgrund der fortgeschrittenen Tumorerkrankung ist aber davon auszugehen, dass die Frauen häufig am Tumorleiden selbst oder an einer seiner unmittelbaren Folgen verstorben sind.

Einige Patientinnen verstarben auch erst in einem sehr hohen Alter, so dass diese Fälle keinen endgültigen Schluss auf eine tumorbedingte Todesursache zulassen. 30 % der Patientinnen lebten zum Stichtag der Auswertung noch. Bei einem Anteil von 22 % war der weitere Verlauf unklar und sie wurden demnach als zensierte Beobachtungseinheiten geführt. Ausgangszeitpunkt für die Berechnung der Überlebenszeit war das Datum der Erstdiagnose. So ergab sich in unserem Kollektiv eine mittlere Überlebenszeit von 16,1 Jahren und ein medianes Überleben von 12,4 Jahren. Die längste Überlebenszeit lag bei 40,3 Jahren und die kürzeste betrug einen Monat. Die folgende Grafik erlaubt das Ablesen der verschiedenen Jahresüberlebensraten bei metastasiertem Mammakarzinom. Die 5-JÜR betrug bei unserer Patientenklientel 76 % und die 10-JÜR 57 %. Nach 30 Jahren lebten im Durchschnitt noch ein Fünftel der Patientinnen.

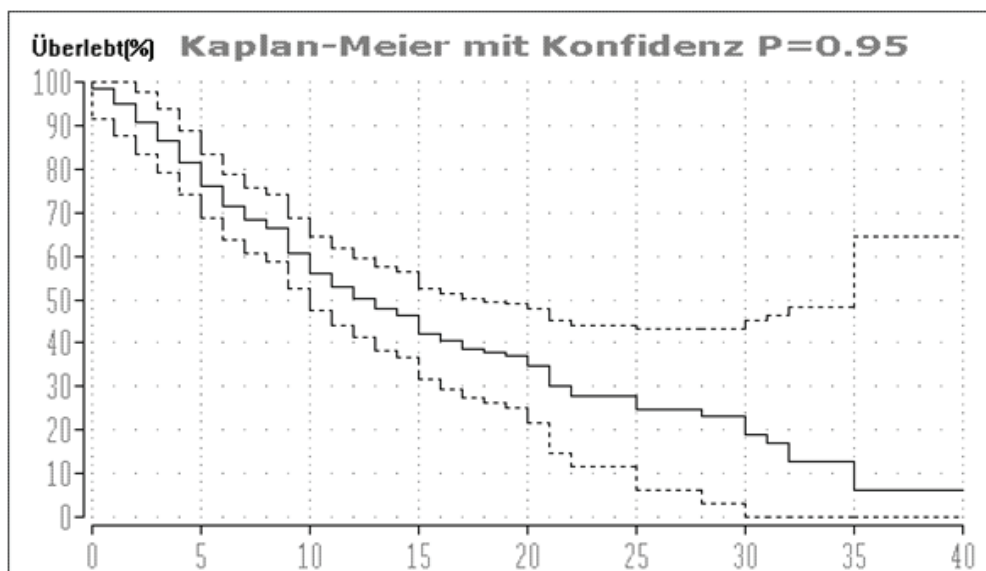


Abb. 17: Überlebenszeit seit ED in Jahren (n=355)

#### 4.5.2 Postoperativer Überlebenszeitraum

Die postoperative Überlebenszeit unterschied sich nur geringfügig von der Überlebenszeit seit ED, da zwischen Diagnosestellung und Operation bzw. Therapiebeginn meist nur einige Tage bis wenige Wochen lagen. Acht Patientinnen wurden für die Berechnung nicht berücksichtigt, da sie sich keiner Operation unterzogen hatten (n= 347). Das mediane Überleben lag hier bei 12,4 Jahren. Die längste postoperative Überlebenszeit betrug 40,3 Jahre und die kürzeste einen Monat.



### 4.5.3 Metastasenfreie Überlebenszeit seit Erstdiagnose

Bei 52 Patientinnen lag bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein metastasiertes Mammakarzinom vor (Status M1). Die folgende Kaplan-Meier Grafik zeigt, dass fünf Jahre nach Diagnosestellung der Brustkrebserkrankung 40 % der Frauen Metastasen aufwiesen. Nach zehn Jahren ließen sich bei über der Hälfte der Patientinnen Tumorabsiedelungen finden (56 %).

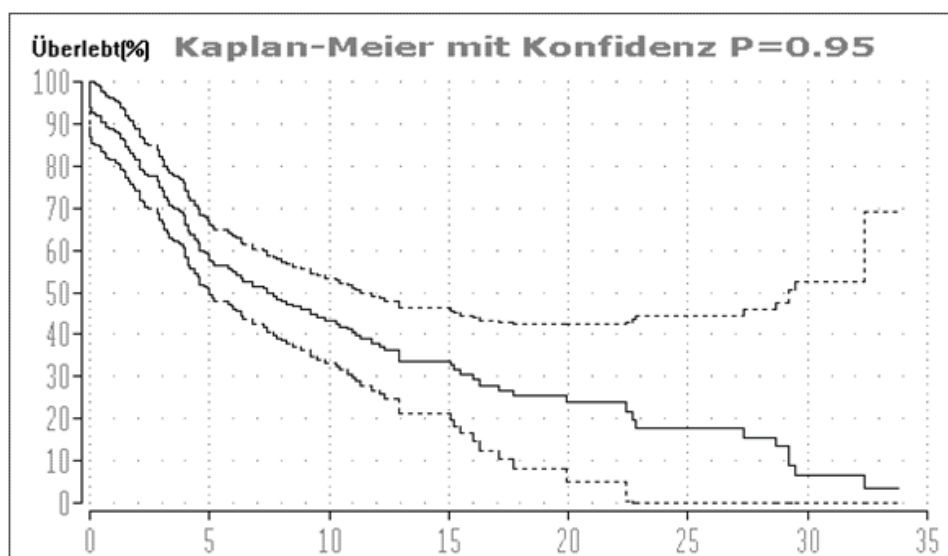


Abb. 18: Metastasenfreies Überleben seit ED in Jahren (n=355)

Tab. 15 gibt eine Übersicht über die Ereigniswahrscheinlichkeiten in unserem Patientenkollektiv. Hier wird deutlich, dass es keinen wesentlichen Unterschied im zeitlichen Auftreten von Rezidiven und Metastasen gab.

	Nach 5 Jahren	Nach 10 Jahren
Frei von Rezidiven	60%	42%
Frei von Metastasen	60%	44%

Tab. 15: Übersicht der Ereigniswahrscheinlichkeiten im Patientenkollektiv

An dieser Stelle wurde auch der Zusammenhang zwischen der Metastasenhäufigkeit und der Größe des Primärtumors untersucht. Miteinbezogen wurden die unzensierten und zensierten Personengruppen, die errechnete metastasenfreie Überlebenszeit seit ED sowie die T-Klassifikation des Tumors. Gruppe 1 in der Grafik beinhaltet demnach alle Patientinnen, deren Tumordurchmesser bei Diagnosestellung bis zu 2 cm betrug. Die Tumorgöße bei Gruppe 2 lag zwischen 2 und 5 cm und das Mammakarzinom der Frauen aus Gruppe 3 war zum Diagnosezeitpunkt bereits über 5 cm groß. Allerdings war mit

einem p-Wert von 0,09 dieser Zusammenhang in unserem untersuchten Kollektiv statistisch nicht signifikant.

#### 4.5.4 Postoperative metastasenfremie Überlebenszeit

Die längste Zeitspanne bis zum Auftreten einer postoperativen Metastase betrug 33,8 Jahre. 10 bzw. 20 Jahre nach Operation des Primärtumors wiesen 66 % bzw. 76 % der Frauen Metastasen auf. Die acht Patientinnen ohne operativen Eingriff entfielen dieser Betrachtung.

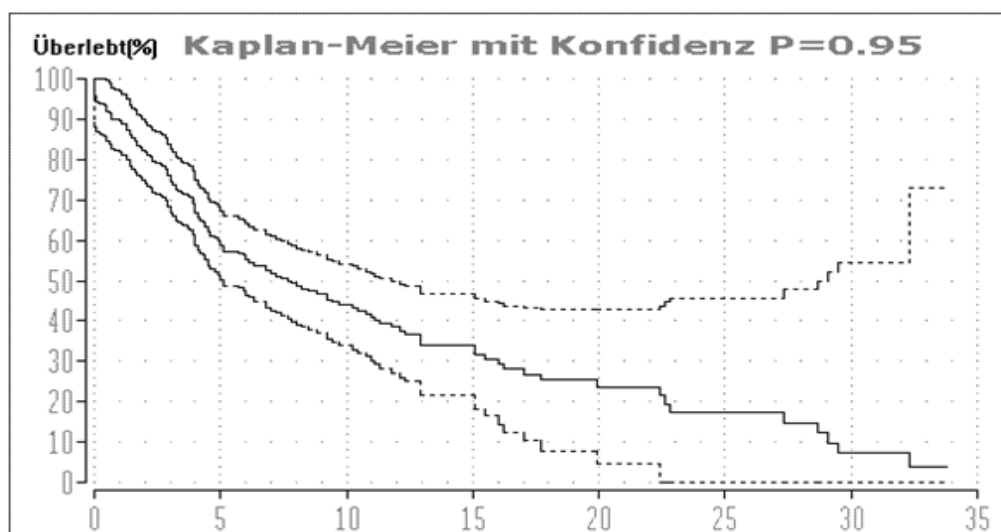


Abb. 19: Postoperatives metastasenfremies Überleben in Jahren (n=347)

#### 4.5.5 Überlebenszeit nach Erstdiagnose einer Metastase

Die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose einer Metastase betrug nach Kaplan-Meier 7,4 Jahre, die mediane Überlebenszeit 5,1 Jahre. Für die 5-JÜR nach Erstdiagnose einer Fernmetastasierung ergab sich ein Wert von 50 % (Abb. 20). Zehn Jahre nach Diagnose einer fernen Tumorabsiedelung lebten noch ein Viertel der Patientinnen, 75 % waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben.

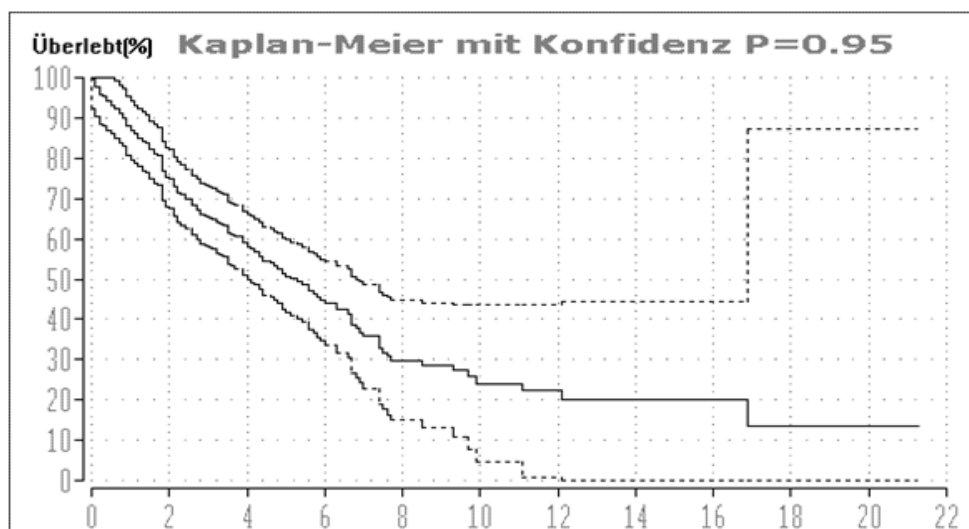


Abb. 20: Überlebenszeit nach ED einer Metastase in Jahren (n=355)

#### 4.5.6 Einfluss der verschiedenen Parameter auf das Gesamtüberleben

Die in der Excel-Tabelle erfassten unterschiedlichen Parameter wurden nun mit Hilfe des Log-Rank-Tests auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Im dem univariaten Testverfahren sollten die Überlebenszeiten zweier oder mehrerer Gruppen miteinander verglichen werden. Bei 19 Ergebnissen war der errechnete p-Wert  $< 0,05$ , d.h. es lag eine statistische Signifikanz vor. Diese Einflussfaktoren schienen eine maßgebliche Rolle für das längere Überleben unserer Patientinnen zu spielen.

##### 4.5.6.1 Einfluss des Alters

Um den Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit besser beurteilen zu können, wurden je nach Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der ED vier unterschiedliche Gruppen gebildet:

I: Patientinnen unter 40 Jahre (n=33)

II: Patientinnen zwischen 41 und 60 Jahren (n=190)

III: Patientinnen zwischen 61 und 80 Jahren (n=126)

IV: Patientinnen über 81 Jahre (n=6)

Beim Vergleich der Überlebenszeiten in den verschiedenen Altersklassen ergab sich kein signifikanter Unterschied, der p-Wert betrug im Log-Rank-Test  $> 0,7$ . Auch beim genaueren Vergleich der über und unter 40-jährigen sowie der über und unter 60-jährigen ergab sich in der Auswertung bei einem p-Wert von  $> 0,5$  kein statistisch signifikanter Unterschied.

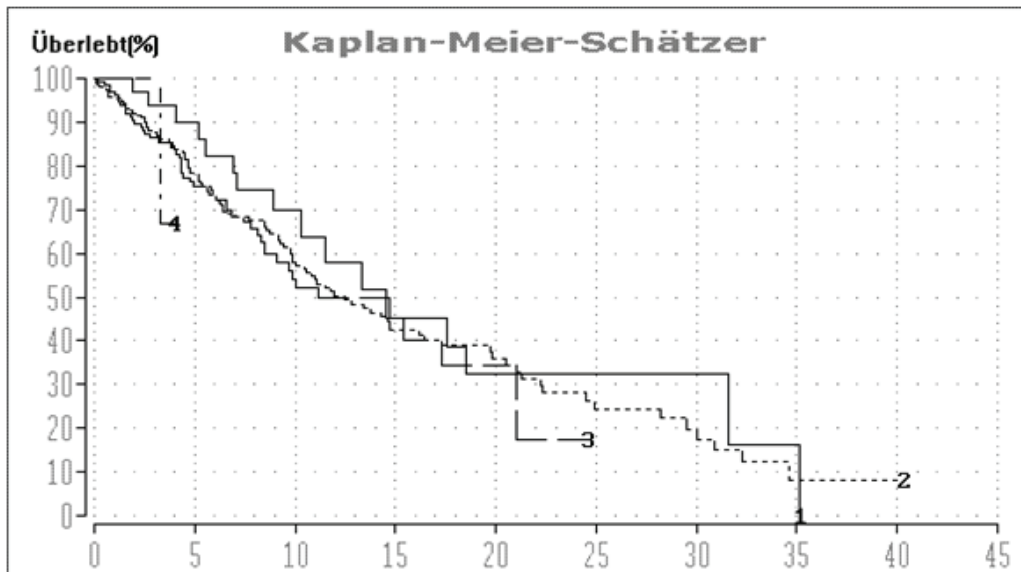


Abb. 21: Überlebensfunktion Altersgruppierung in Jahren (n=355)

#### 4.5.6.2 Einfluss des Menopausenstatus

Ein statistisch signifikantes Ergebnis errechnete sich im Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,009 bei der Untersuchung der Abhängigkeit zwischen dem Menopausenstatus der Patientinnen und der Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. 22). Gruppe 2 der prämenopausalen Frauen (n= 78) hatte mit 60 % eine günstigere 15-JÜR als die Gruppe 3 der perimenopausalen Frauen (15-JÜR 50 %; n= 37) und als die Gruppe 1 der postmenopausalen Patientinnen (15-JÜR 35 %; n= 240).

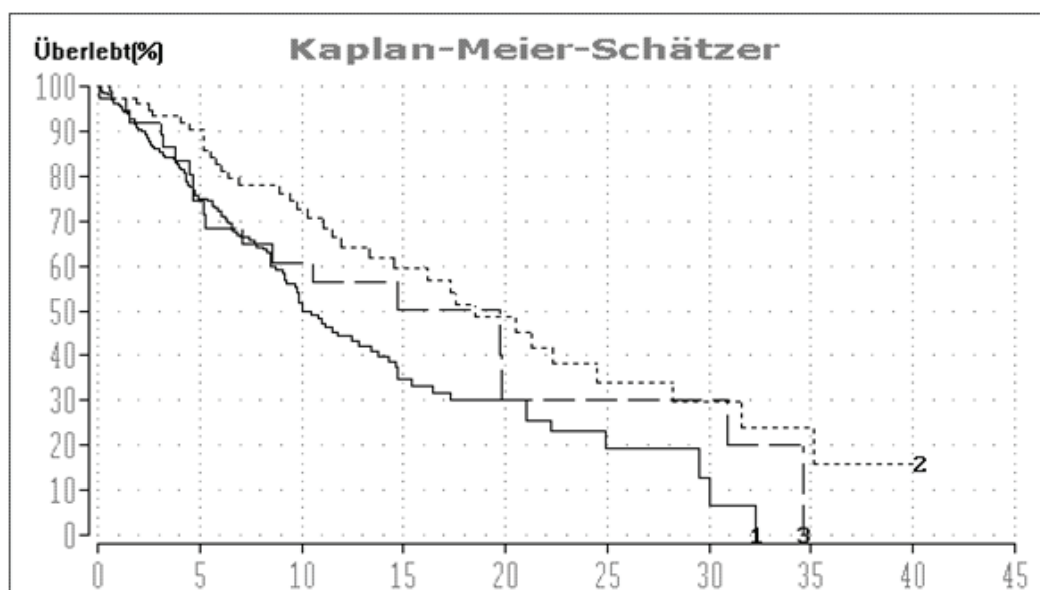


Abb. 22: Überlebensfunktion Menopausenstatus in Jahren (n=355)

### 4.5.6.3 Einfluss des Gradings

Um den Zusammenhang zwischen dem histologischen Grading des Primärtumors und dem Überleben in unserem Kollektiv besser abschätzen zu können wurden verschiedene Gruppierungen gebildet:

Gruppe 1: Hoch differenzierter Primärtumor, G1 (n=4)

Gruppe 2: Mäßig differenzierter Primärtumor, G2 (n=149)

Gruppe 3: Schlecht differenzierter Primärtumor, G3 (n=116)

Gruppe 4: Zwischen G2 und G3 (n=27)

Bei 59 Patientinnen ließen sich keine Angaben zum histologischen Grading des Primärtumors finden. Hinsichtlich des Überlebens im Patientenkollektiv ergab sich ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang aus den vorliegenden Daten. Wie aus Abb. 23 hervorgeht, war die Überlebenswahrscheinlichkeit umso größer, je differenzierter der Primärtumor vom Pathologen beurteilt wurde. Der Log-Rank-Test ergab für die Irrtumswahrscheinlichkeit einen gemeinsamen Wert von  $p=0,003$ .

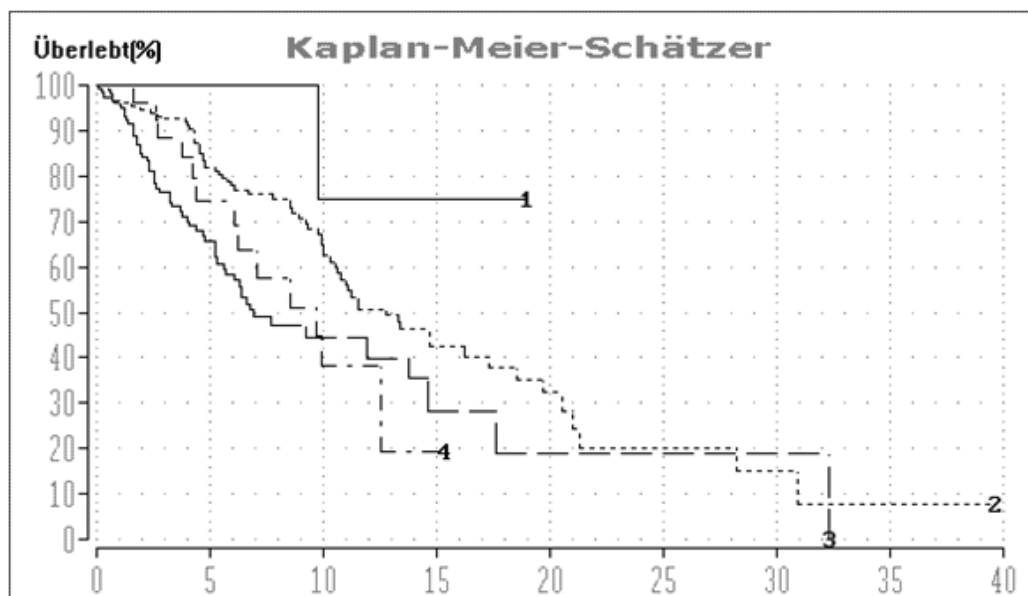


Abb. 23: Überlebensfunktion Grading in Jahren (n=296)

Die folgende Tabelle soll noch einmal den Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad des Primärtumors und der Überlebenswahrscheinlichkeit verdeutlichen:

	Nach 5 Jahren	Nach 10 Jahren
G1 - gut differenziert	100%	75%
G2 - mäßig differenziert	99%	72%
G3 - schlecht differenziert	68%	45%

Tab. 16: Grading und Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

Das Grading scheint darüber hinaus auch eine Rolle bei dem metastasenfrem Überleben unserer Patientinnen zu spielen. Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Metastasenhäufigkeit von dem histologischen Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. So lag nach zehn Jahren die Wahrscheinlichkeit metastasenfrem überlebt zu haben, für Patientinnen mit einem Grading von 1 bei 75 % und damit um 44 % höher als bei Patientinnen, deren Grading zum Diagnosezeitpunkt 3 betrug (Abb. 24). Für diese Gruppe lag die Wahrscheinlichkeit, nach zehn Jahren ohne Auftreten einer Fernmetastase überlebt zu haben, nur bei 31 %. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,03$  war dieser Zusammenhang in unserem untersuchten Kollektiv statistisch signifikant.

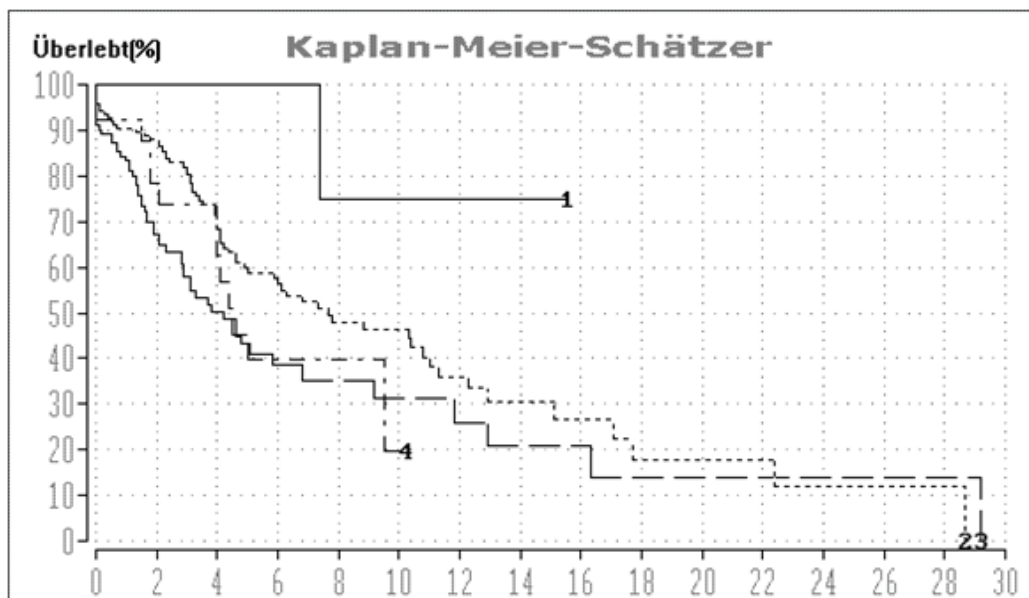


Abb. 24: Grading & metastasenfremes Überleben in Jahren (n=296)

#### 4.5.6.4 Einfluss der Histologie des Mammakarzinoms

Die histologische Zuordnung der Primärtumore wurde den pathologischen Untersuchungsbefunden entnommen und ihr Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hin untersucht. Bei einer maximalen Differenz der Überlebenszeiten von 10,8 Jahren ergab sich bei einem p-Wert von 0,05 ein grenzwertiges statistisch signifikantes Ergebnis. Die Überlebenszeit der Frauen, deren Mammakarzinom invasiv duktales und/oder invasiv lobuläre Anteile hatte, war kürzer als die der Patientengruppe mit anderen histologischen Differenzierungen. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde folgende Einteilung vorgenommen:

Gruppe 1: Invasiv duktales Karzinom (n=204)

Gruppe 2: Invasiv lobuläres Karzinom (n=38)

Gruppe 3: Mischform - Invasiv duktulo-lobuläres Karzinom (n=17)

Gruppe 4: Sonstige (n=23)

Bei 73 Patientinnen konnten den Unterlagen keine histologischen Zuordnungen entnommen werden.

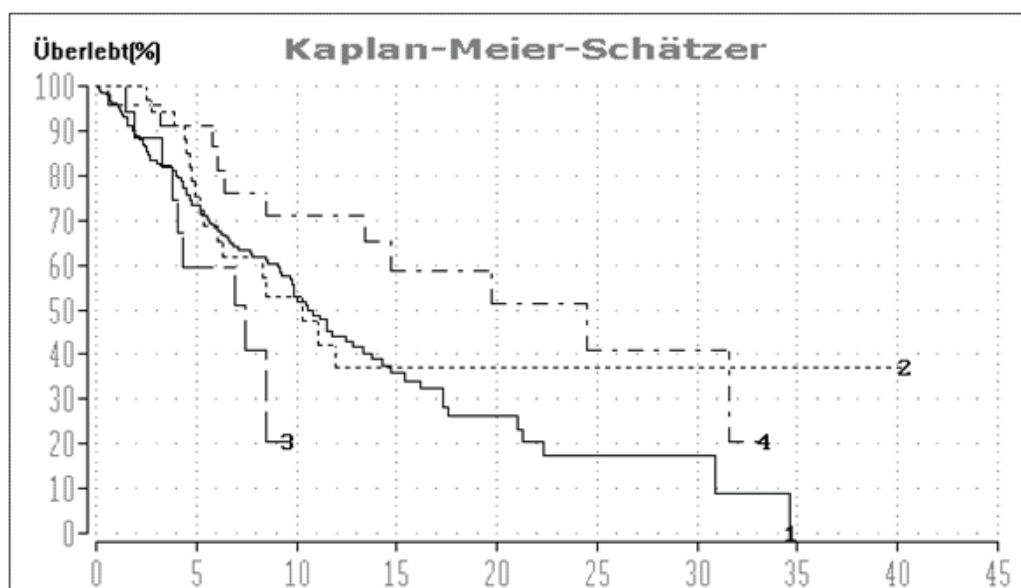


Abb. 25: Überlebensfunktion Tumorhistologie in Jahren (n=282)

#### 4.5.6.5 Einfluss des Lymphknotenstatus

Zur Frage des Einflusses des Nodalstatus auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde eine Einteilung entsprechend der TNM-Klassifikation vorgenommen:

Gruppe 1: Kein Lymphknotenbefall (n=107)

Gruppe 2: N1 mi, N1 (n=104)

Gruppe 3: N2 (n=50)

Gruppe 4: N3 a, b, c (n=94)

Hinsichtlich des Überlebens im Patientenkollektiv ergab sich für den Lymphknotenstatus aus den vorliegenden Daten mit einem p-Wert von 0,000022 ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang. Wie aus Abb. 26 hervorgeht, war die Überlebenswahrscheinlichkeit umso größer, je weniger Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befallen waren.

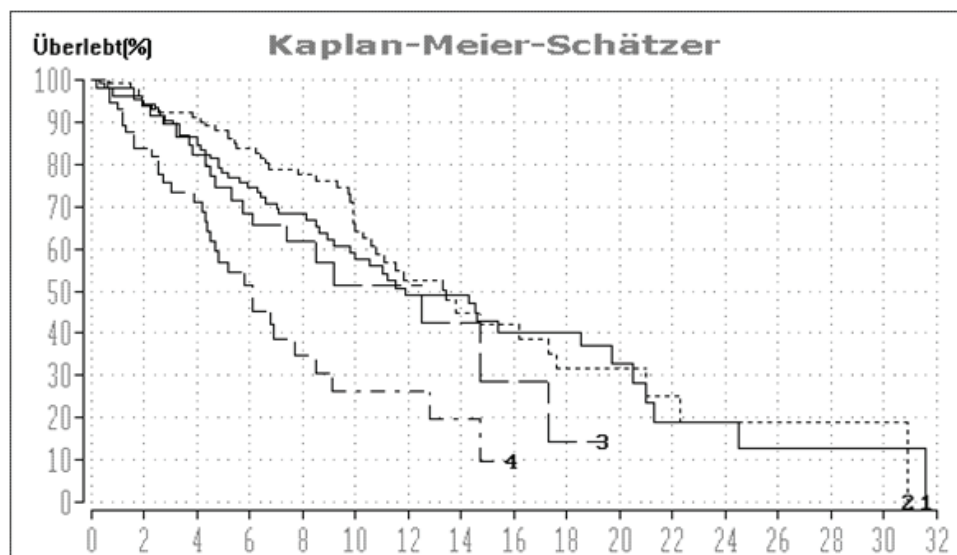


Abb. 26: Überlebensfunktion Lymphknotenstatus in Jahren (n=355)

Folgende Tabelle verdeutlicht noch einmal den Zusammenhang zwischen dem Nodalstatus und den Überlebenswahrscheinlichkeiten. Bei Erstdiagnose nodalnegative Patientinnen hatten hier eine um 14 % höhere Wahrscheinlichkeit nach 15 Jahren noch zu leben als nodalpositive Frauen.

	Nach 10 Jahren	Nach 15 Jahren
Nodalnegativ	58%	42%
Nodalpositiv	52%	28%

Tab. 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Nodalstatus



Statistisch gesehen war der Einfluss des Lymphknotenstatus auf das metastasenfreie Überleben ebenfalls hoch signifikant. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,0005$  im Log-Rank-Test konnte der Nachweis eines positiven Lymphknotenbefundes zum Operationszeitpunkt bei Mammakarzinom-Patientinnen als schlechter Prognosefaktor identifiziert werden. Dies veranschaulicht die Kaplan-Meier Analyse in Abb. 27. Die Wahrscheinlichkeit für Metastasenfreiheit lag für nodalnegative Patientinnen nach fünf Jahren bei 62 % und nach zehn Jahren bei 39 %. Bei den Frauen der Gruppe 4 mit positiven Lymphknotenstatus waren nach fünf Jahren nur noch 27 % metastasenfrei und nach zehn Jahren wiesen bereits über 85 % eine distante Tumorabsiedelung auf.

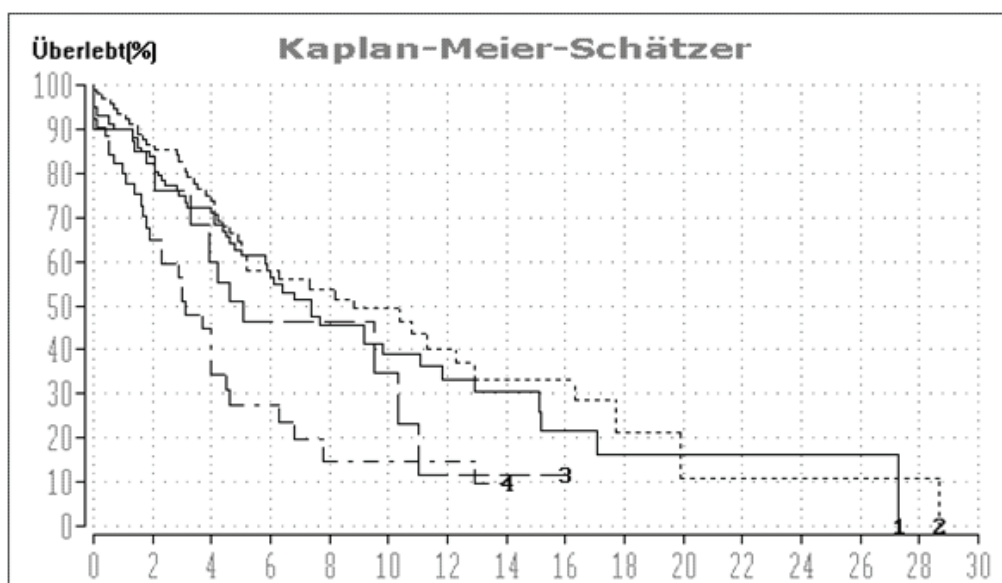


Abb. 27: Lymphknotenstatus & metastasenfreies Überleben in Jahren (n=355)

Die Wahrscheinlichkeit für Metastasenfreiheit in Abhängigkeit vom Nodalstatus kann Tab. 18 entnommen werden.

Nodalstatus	Nach 10 Jahren	Nach 15 Jahren
Negativ	62,0%	39,0%
Positiv	27,0%	14,5%

Tab. 18: Wahrscheinlichkeiten für Metastasenfreiheit nach Kaplan-Meier

#### 4.5.6.6 Einfluss der Stadiengruppierung

Beim Vergleich der Überlebenszeiten der verschiedenen Stadiengruppierungen, die sich aus den TNM-Klassifikationen zusammensetzten, ergab sich ein signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test. Folgende vier Gruppen wurden miteinander verglichen:

Nr.1: Stadium 0,1 (n=43)

Nr.2: Stadium 2a,2b (n=121)

Nr.3: Stadium 3a,b,c (n=99)

Nr.4: Stadium 4 (n=51)

Bei 13 % der Frauen wurden keine Kategorisierungen vorgenommen bzw. sie waren unbekannt und entfielen bei diesem Test. Wie Abb. 28 veranschaulicht, weisen die Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier und die verschiedenen Stadiengruppierungen einen engen Zusammenhang auf. Wie zu erwarten war, hatten Patientinnen mit niedrigerer Stadiengruppierung mit 50 % eine günstigere 15-JÜR als solche, die dem Stadium 3 oder 4 angehörten. Hier betrug die 15-JÜR lediglich 26 %. Bei einer maximalen Differenz des medianen Überlebens von 8,3 Jahren zwischen Patientinnen im Stadium 1 und jenen im Stadium 4 berechnete sich der p-Wert zu 0,01.

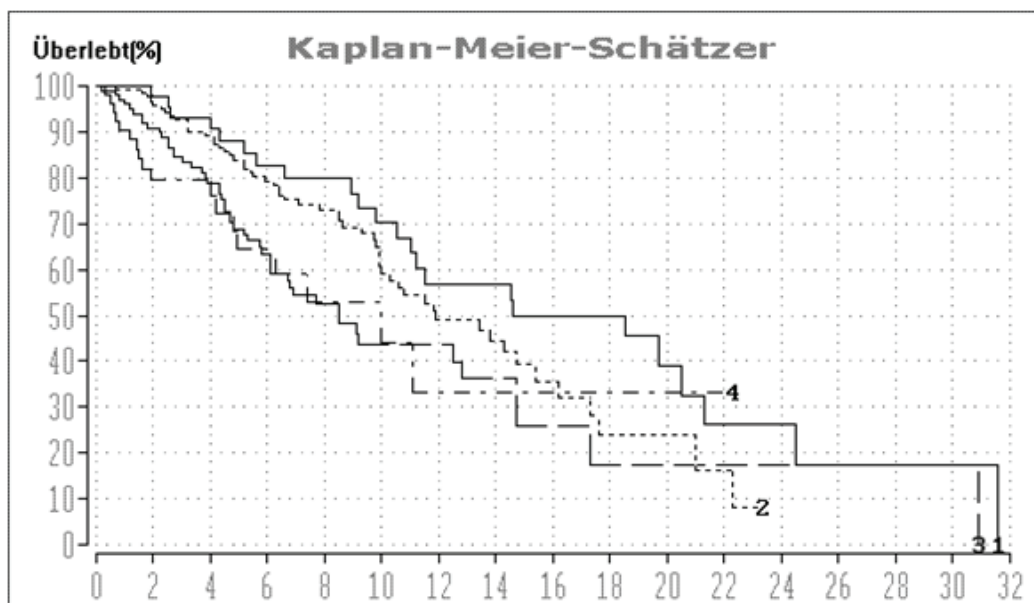


Abb. 28: Überlebensfunktion Stadiengruppierung bei ED in Jahren (n=314)

#### 4.5.6.7 Einfluss des Her2/neu-Rezeptorstatus

Als weiterer Parameter wurde das Vorhandensein von Her2/neu im Tumorexizidat auf die Überlebenswahrscheinlichkeit in unserem Kollektiv untersucht. Bei 23 % der Patientinnen war der Rezeptor dreifach überexprimiert und sie galten demnach als Her2-positiv und für eine Herceptin-Therapie geeignet. 38 % waren Her2-negativ und bei 39,4 % war der Rezeptorstatus unbekannt. Im Hinblick auf die Überlebenszeit bei metastasiertem Mammakarzinom zeigte der Her2/neu-Rezeptorstatus in unserem Kollektiv keine statistische Auffälligkeit. Der p-Wert berechnete sich im Log-Rank-Test zu  $p=0,46$ .

#### 4.5.6.8 Einfluss der Risikoklassifikation

Wie zu erwarten war, korrelierten die verschiedenen Überlebenszeiten mit der St. Gallener Risikoklassifikation. In dieser Analyse gehörten 109 Patientinnen der mittleren Risikogruppe 2 an. Die 164 Frauen der Gruppe 3 hatten sog. „high-risk“-Mammakarzinome. Keine unserer Patientinnen wies einen Brustkrebs geringen Risikos auf. Bei 82 Patientinnen lag kein histopathologisches Untersuchungsergebnis vor und sie wurden demnach nicht in die Berechnung einbezogen. Abb. 29 veranschaulicht, dass Patientinnen mit einer höheren Risikoeinstufung eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Frauen deren Tumor einer Gruppe mit niedrigerem Risiko zugeordnet war. Die Daten lieferten mit einem p-Wert von 0,0003 ein statistisch signifikantes Ergebnis.

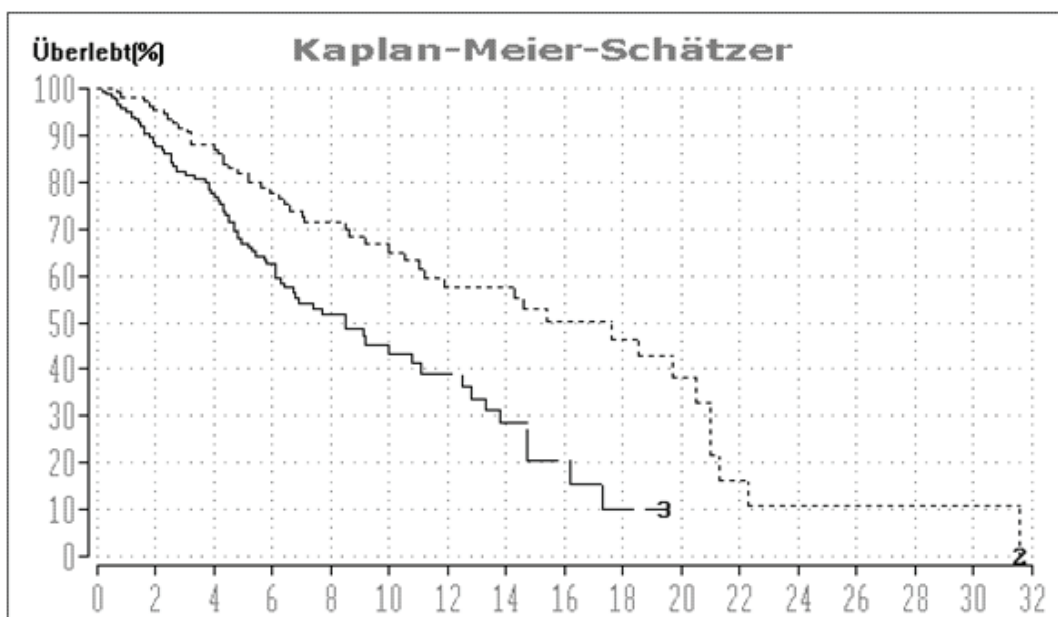


Abb. 29: Überlebensfunktion Risikoklassifikation in Jahren (n=273)

Folgende Tabelle soll die Abhängigkeit der Zuordnung zu einer der drei Risikogruppen und der Überlebenswahrscheinlichkeit noch einmal veranschaulichen:

<b>Mammakarzinom</b>	<b>5-JÜR</b>	<b>15-JÜR</b>
Medium Risk	82%	52%
High Risk	66%	20%
Differenz	16%	32%

*Tab. 19: Risikogruppenzuordnung und Überlebenswahrscheinlichkeit*

#### **4.5.6.9 Einfluss der Primärtherapie**

Je nach Art des primären Therapieverfahrens ergaben sich Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten. Für diese Untersuchung wurden folgende Gruppen gebildet:

Nr.1: Operation (n=304)

Nr.2: Radiatio (n=2)

Nr.3: Chemotherapie (n=38)

Nr.4: Hormontherapie (n=5)

Nr.5: Kombination aus 2,3,4 und Targeted therapy (n=6)

Die zweite Gruppe wurde bei der Berechnung nicht berücksichtigt, da sich lediglich zwei Patientinnen einer Bestrahlung als First-Line-Therapie unterzogen und die Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl als zu gering einzustufen war. Bei der Untersuchung der verschiedenen Primärtherapien auf das Überleben der Patientinnen ließ sich aus den vorliegenden Daten ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,00001$ ) errechnen. Verglich man das Patientenkollektiv der primär operierten Frauen mit denen, die als Primärtherapie eine Chemotherapie erhielten, so ergab sich im Log-Rank-Test ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von  $< 10^{-6}$ . Abb. 30 zeigt eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit einer First-Line-Chemotherapie, welche allerdings ohnehin schon eine ungünstigere Ausgangssituation hatten als die Frauen, bei denen als Erstmaßnahme eine Operation durchgeführt wurde. Aufgrund dieser Tatsache sollte dieser Faktor auch nicht als unabhängiger Parameter aufgefasst werden.

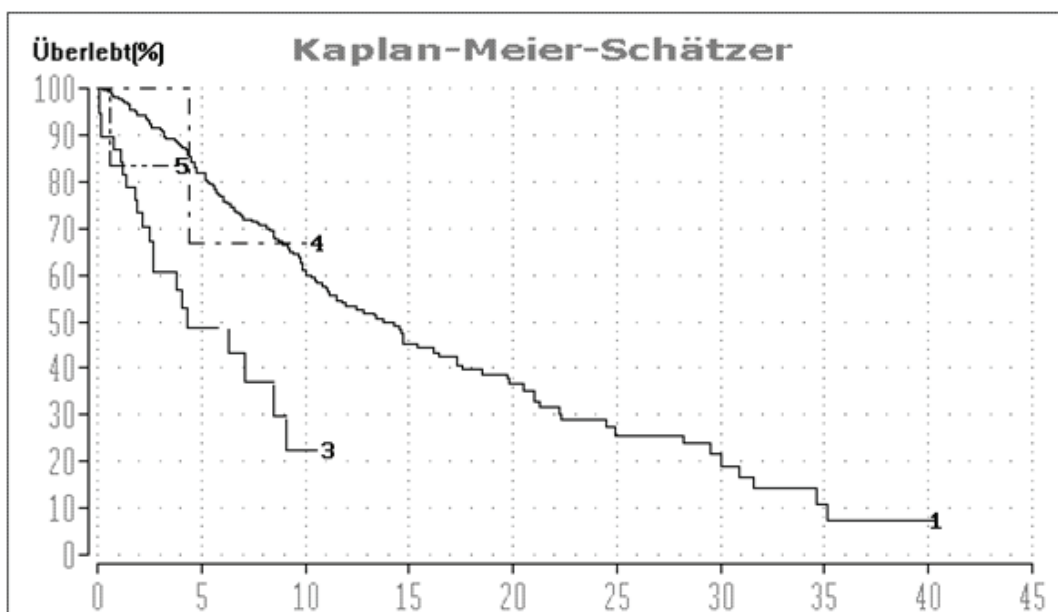


Abb. 30: Überlebensfunktion Primärtherapie in Jahren (n=353)

#### 4.5.6.10 Einfluss des OP-Verfahrens

Die Operation als Primärtherapie hatte laut den uns vorliegenden Daten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen. Aus diesem Grund fand nun eine genauere Betrachtung der einzelnen OP-Verfahren statt. Im vorliegenden Beispiel wurde der Einfluss der brusterhaltenden Therapie auf das Überleben untersucht (Abb. 32). 102 der 355 Frauen erhielten zum damaligen Zeitpunkt eine brusterhaltende Therapie (BET). Bei acht Patientinnen wurde im Verlauf der Erkrankung kein operativer Eingriff vorgenommen. Sie wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Die Berechnung des p-Wertes ergab keinen statistisch signifikanten Wert ( $> 0,15$ ).

Als weiteres OP-Verfahren wurde bei 59 % der Frauen eine Ablatio mammae vorgenommen. Bei einer Differenz der medianen Überlebenszeiten von 4,1 Jahren ergab sich im Log-Rank-Test mit einem p-Wert  $< 0,03$  ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Gruppe der Frauen, die eine radikale Mastektomie erhielten, hatten mit 83 % eine günstigere 5-JÜR als die Patientinnen mit anderen Therapieverfahren wie BET, Skin Sparing Mastektomie oder subkutaner Mastektomie. Hier betrug die 5-JÜR 72 % (Abb. 31).

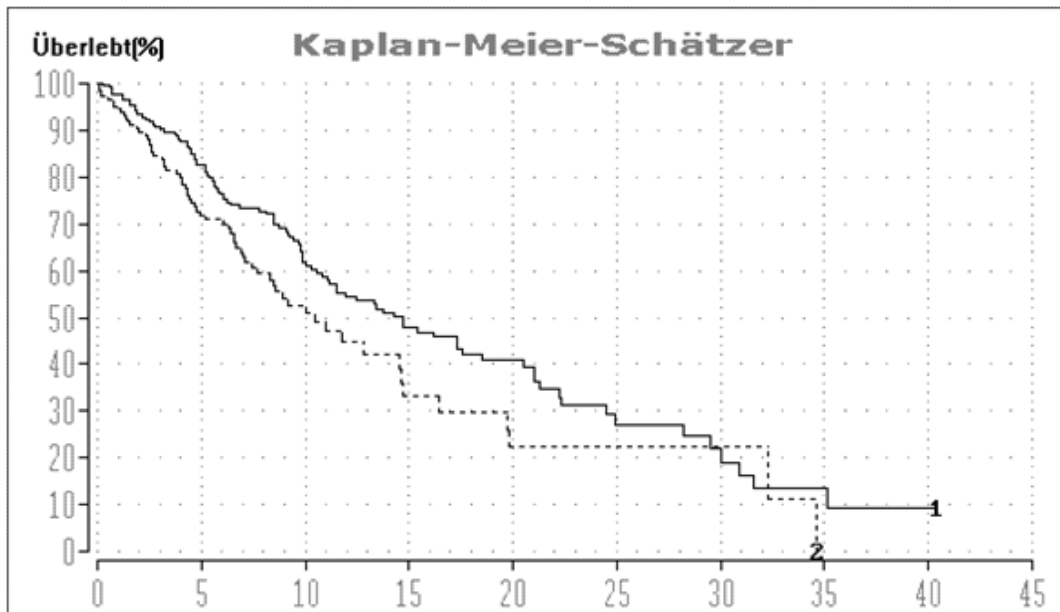


Abb. 31: Überlebensfunktion Ablatio mammae (n=347)

#### 4.5.6.11 Einfluss des Resektionsrestes

Bei der retrospektiven Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeit unseres Patientenkollektivs in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines Resektionsrestes ergab sich eine klare Abstufung. Zwei große Gruppen waren hier von Bedeutung:

Gruppe 1: R0 - Resektionsrand tumorfrei (n=233)

Gruppe 2: R1 - Resektion nicht im Gesunden (n=21)

Die Gruppe der acht Frauen ohne Operation und die 93 Patientinnen, bei denen man keine Angaben fand, wurden in dieser Rechnung nicht berücksichtigt. Wie die Darstellung nach Kaplan-Meier (Abb. 32) verdeutlicht, schien das Vorhandensein eines Resektionsrestes nach der Operation eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Überlebensrate der Frauen zu spielen. Passend zu dieser Annahme berechnete sich der p-Wert im Log-Rank-Test zu 0,00009 und war damit signifikant. Nach zehn Jahren hatten die Patientinnen mit postoperativ tumorfreien Resektionsrändern eine 3-fach höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Frauen mit positivem Resektionsrest. Eine Nachresektion ist bei einem R1-Status heutzutage obligat.

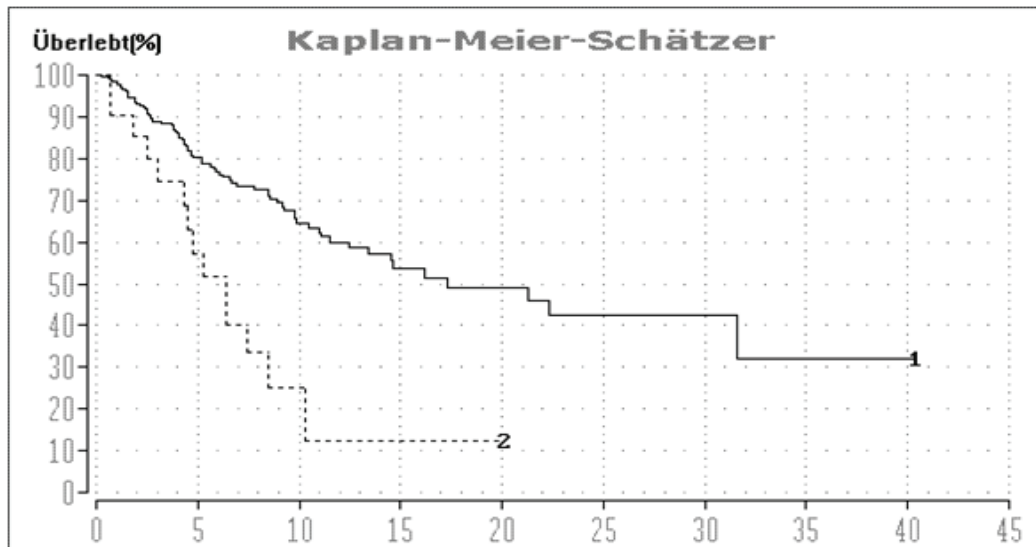


Abb. 32: Überlebensfunktion Resektionsrest in Jahren (n=254)

#### 4.5.6.12 Einfluss der adjuvanten Chemotherapie

Bei der genaueren Untersuchung der verschiedenen Therapieverfahren stellte sich sodann die Frage, ob der Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit unserer Patientinnen hat. Wie Abb. 33 vermuten lässt, ergab sich im Log-Rank-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,003$ ). Mit einer maximalen Differenz von 8,6 Jahren wiesen die 187 Patientinnen der Gruppe 1 ohne adjuvante Chemotherapie und einem dementsprechend niedrigeren Stadium höhere Überlebensraten auf als die 168 Frauen der Gruppe 2 mit Chemotherapie.

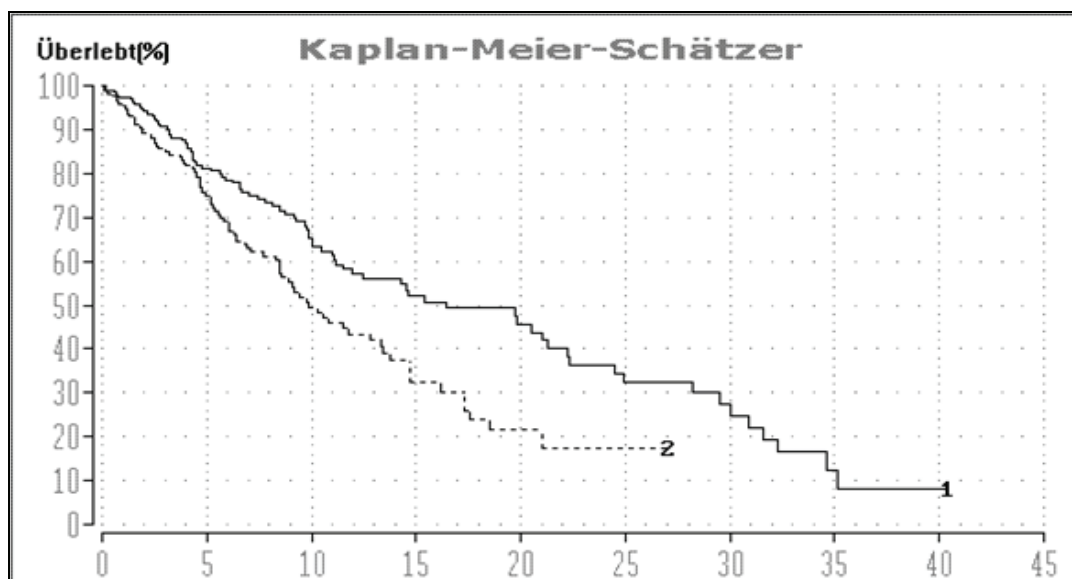


Abb. 33: Überlebensfunktion adjuvante Chemotherapie in Jahren (n=355)

Die Tatsache, dass die Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhielten, schien im Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit in unserem Kollektiv zu stehen. Deshalb fand nun eine genauere Betrachtung der verschiedenen Chemotherapie-Protokolle statt:

Nr.1: EC (n=46)

Nr.2: CMF (n=84)

Nr.3: Andere Schemata (n=36)

187 Patientinnen erhielten keine Chemotherapie als adjuvantes Therapieverfahren und bei zwei Frauen enthielten die Akten keine entsprechenden Informationen. Sie wurden in der vorliegenden Rechnung nicht einkalkuliert. Einen Überlebensvorteil schienen laut Abb. 34 v. a. die Patientinnen mit einer CMF-Therapie zu haben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnete sich im Log-Rank-Test zu  $p < 10^{-6}$ .

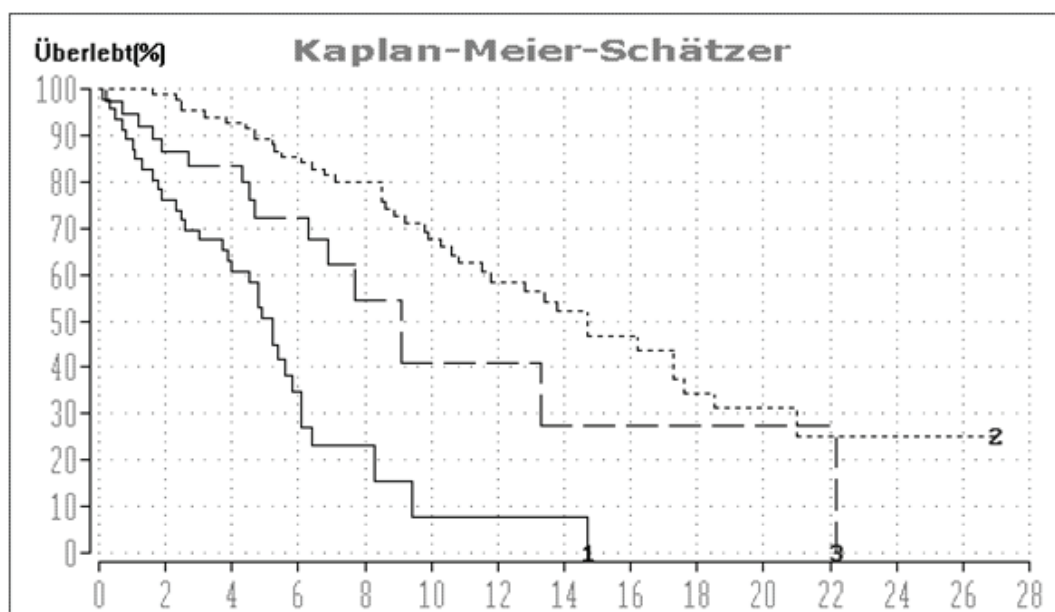


Abb. 34: Überlebensfunktion Chemotherapie-Protokolle in Jahren (n=166)

#### 4.5.6.13 Einfluss der Radiatio

Ob eine Patientin im Laufe ihrer Erkrankung bestrahlt wurde- sei es postoperativ oder dass Rezidive oder Metastasen bestrahlt wurden- schien keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben zu haben. Der p-Wert war mit 0,45 nicht signifikant.



#### **4.5.6.14 Einfluss der Anzahl an Metastasierungsorten bei ED**

Ob die Metastasen des Tumors bei Patientinnen mit M1-Status bei ED ein oder mehrere Organsysteme bzw. den Knochen befallen haben, schien ebenfalls keine wesentliche Rolle im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu spielen. Der p-Wert war mit 0,51 statistisch nicht signifikant. Die Anzahl der Rezidive beeinflusste die Überlebenszeit ebenfalls nicht wesentlich ( $p=0,12$ ).

#### **4.5.6.15 Einfluss der Gesamtzahl an Metastasierungsorten**

Um nun den Einfluss der Gesamtzahl an Fernmetastasenorte einer Patientin auf das Überleben genauer untersuchen zu können, wurde diese Einteilung gewählt:

Gruppe 1: Eine Metastasenlokalisierung (n=110)

Gruppe 2: Zwei Metastasenlokalisationen (n=98)

Gruppe 3: Drei Metastasenlokalisationen (n=87)

Gruppe 4: Vier Metastasenlokalisationen (n=39)

Gruppe 5: Fünf oder mehr Metastasenlokalisationen (n=21)

Abb. 35 zeigt, dass im Krankheitsverlauf die Summe der Metastasenorte einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung und die Überlebenswahrscheinlichkeit hatte. Dies machte sich vor allem nach über zehn Jahren und bei bis zu drei Metastasenlokalisationen bemerkbar. Hatten die Patientinnen mit nur einer Fernmetastase in Organ- oder Skelettsystem noch eine mediane Überlebenszeit von  $> 17,3$  Jahren, so betrug das mediane Überleben des Patientenkollektivs mit insgesamt drei Metastasenorten nur 8,9 Jahre. Bei den Frauen, in deren Krankheitsverlauf es nur zu einer Absiedelung des Tumors an anderer Stelle gekommen war, verstarb innerhalb von 40 Jahren weniger als die Hälfte. Zwischen den Gruppen 4 und 5 betrug die Differenz der medianen Überlebenszeit lediglich 1,1 Jahre. Der p-Wert war mit 0,000002 statistisch signifikant.

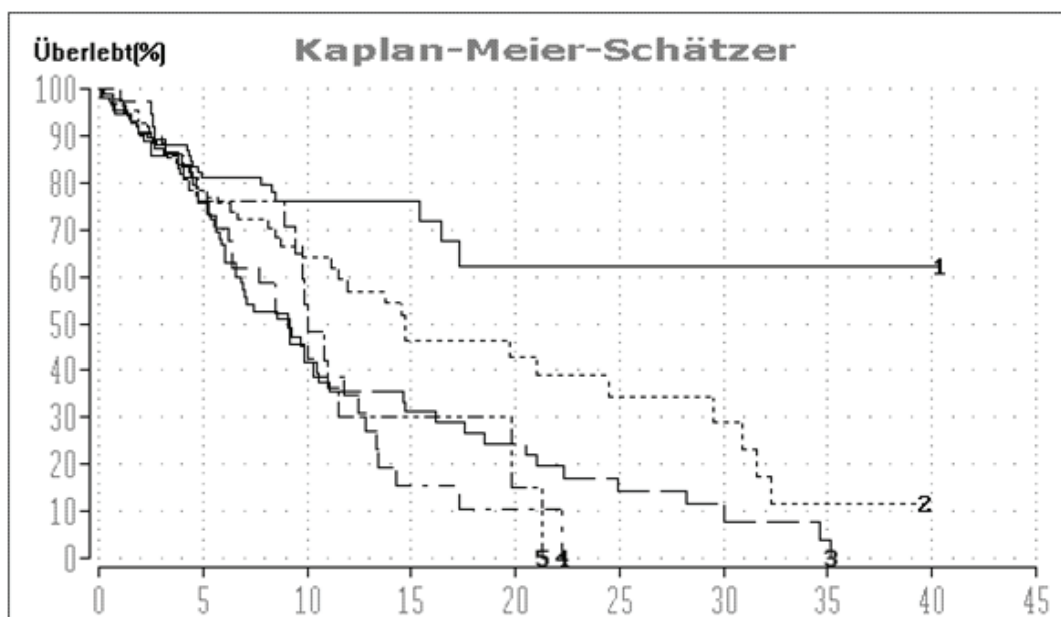


Abb. 35: Überlebensfunktion Gesamtzahl Metastasierungsorte in Jahren (n=355)

#### 4.5.6.16 Einfluss der Erstlokalisierung der Fernmetastase/n

Im Folgenden sollte nun eine genauere Untersuchung der Erstlokalisierung der Fernmetastasen und dem evtl. Einfluss auf das Überleben unserer Patientinnen durchgeführt werden. Waren die Haut und/oder Weichteile als primäre Metastasierungsorte betroffen, schien das für unsere Patientinnen der Gruppe 1 (n= 50) prognostisch günstiger zu sein. Sie wiesen mit 73 % eine günstigere 10-JÜR auf als die Patientinnen der Gruppe 2 (n= 305) mit anderen Lokalisationen und einer 55%-igen 10-JÜR (Abb. 36). Dementsprechend war auch die Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant mit  $p < 0,003$ .

Die Lunge als primärer Metastasierungsort hingegen schien keine wesentliche Bedeutung im Hinblick auf die Überlebenschancen zu haben. Der Log-Rank-Test wies mit einem p-Wert von  $> 0,5$  kein statistisch signifikantes Ergebnis auf.

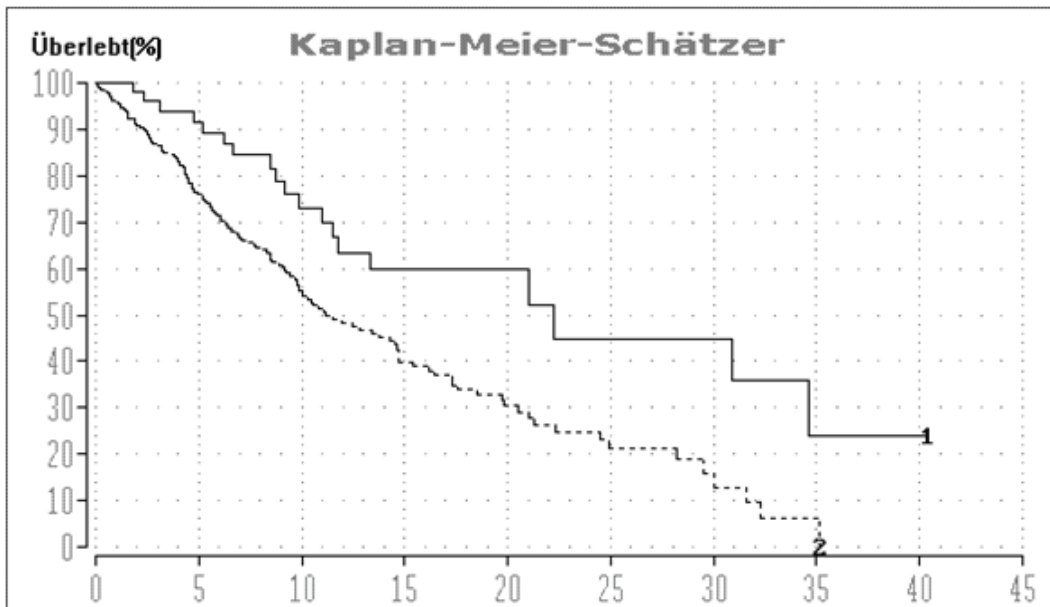


Abb. 36: Überlebensfunktion Erstlokalisierung der Metastase/n in der Haut und/oder in den Weichteilen in Jahren (n=355)

Ebenso bedeutsam für die Überlebenswahrscheinlichkeiten schien die Leber als primärer Metastasierungsort zu sein. Die 79 Patientinnen der Gruppe 1, bei denen die erste Absiedelung in der Leber diagnostiziert wurde, hatten mit 38 % eine schlechtere 10-JÜR als die Patientinnen der Gruppe 2 mit Primärmetastasen an anderer Stelle (Abb. 37). Die 10-JÜR betrug hier 62 %.

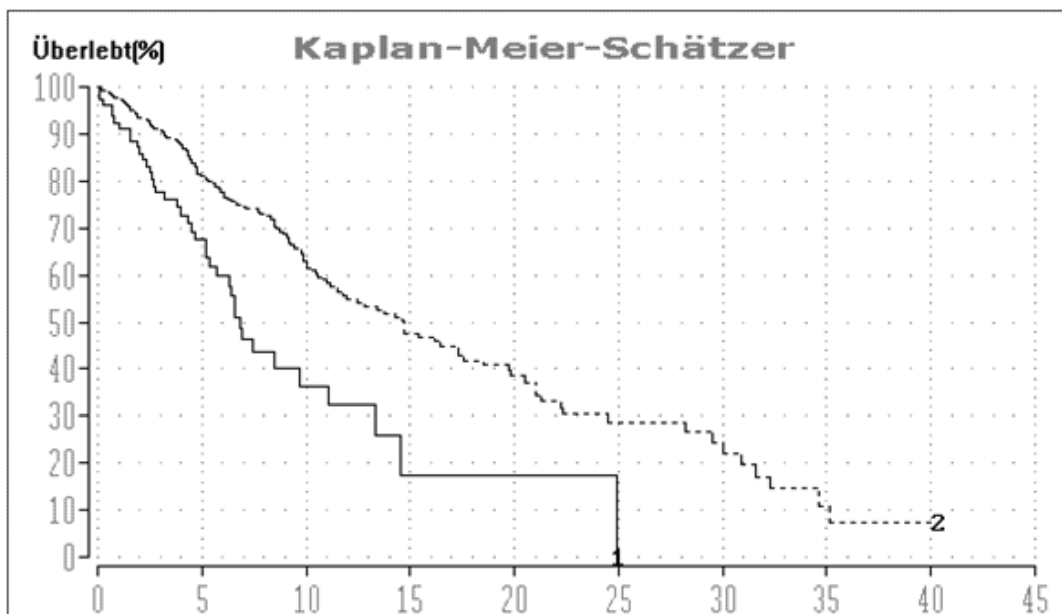


Abb. 37: Überlebensfunktion Erstlokalisierung der Metastase/n in der Leber in Jahren (n=355)

Die folgende Übersicht fasst noch einmal die primären Metastasierungsorte und die damit verbundenen Überlebenswahrscheinlichkeiten zusammen. Im Vergleich lässt sich sagen, dass Patientinnen, die ihre erste Metastase in der Leber hatten, mit einer um 35 % höheren Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren verstorben sind.

Mammakarzinom	10-JÜR
Haut und/oder Weichteile	73%
Leber	38%

Tab. 20: Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit vom primären Metastasierungsort

#### 4.5.6.17 Einfluss der Lokalisation weiterer Fernmetastasen

Neben dem primären Metastasierungsort schien auch die Lokalisation der nachfolgenden Absiedelungen eine Rolle bei der Überlebenswahrscheinlichkeit zu spielen. Die Summe der Patientinnen überstieg hier  $n= 355$ , da Frauen mit mehreren Tumorabsiedelungen doppelt bzw. dreifach in die Wertung mit einbezogen wurden. Abb. 38 lässt die Vermutung zu, dass Patientinnen der Gruppe 1 ( $n= 67$ ), bei denen im Laufe der Erkrankung eine zusätzliche ZNS- Metastasierung aufgetreten war, eine kürzere Überlebensrate hatten als Frauen der Gruppe 2 mit weiteren Metastasen an anderer Stelle ( $n= 355$ ). Bei 155 Patientinnen kam es zu keiner weiteren Metastasierung. Der p-Wert berechnete sich im Log-Rank-Test zu 0,0018.

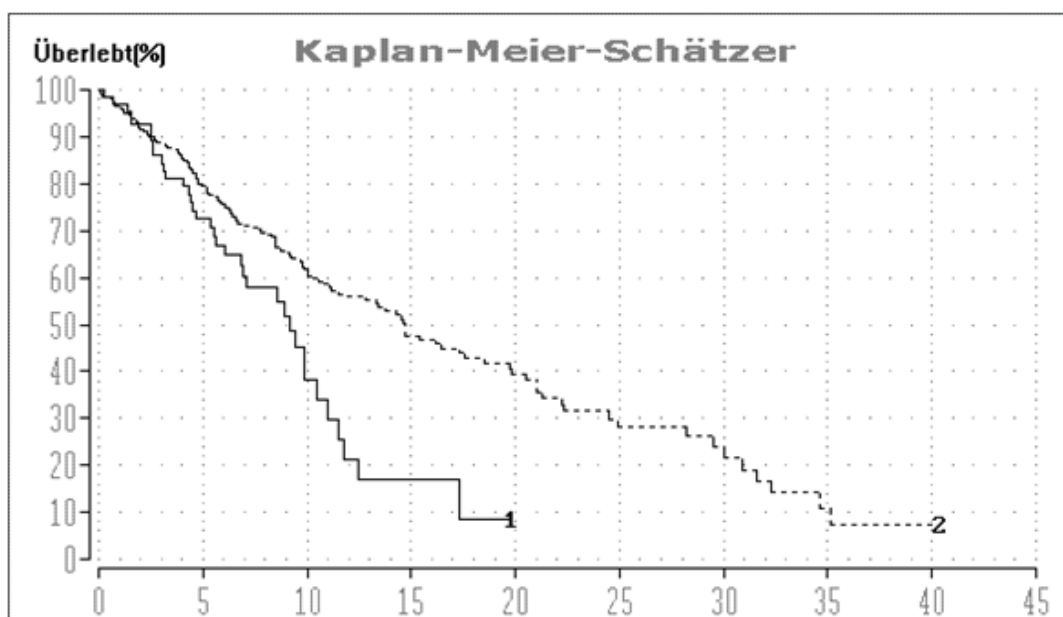


Abb. 38: Überlebensfunktion Lokalisation weiterer Metastasen im ZNS in Jahren ( $n=355$ )

Auch das Abdomen und Peritoneum als Orte für weitere Metastasen spielten im Hinblick auf das Überleben der Frauen eine wichtige Rolle. Frauen mit solchen Metastasen (Gruppe 1; n= 21) hatten mit 9 % ebenfalls eine signifikant schlechtere 15-JÜR als Patientinnen mit Filiae an anderer Stelle. Deren 15-JÜR betrug 48 %. Beim Vergleich dieser zwei Gruppen ergab sich bei der Prüfung ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p= 0,018$ ).

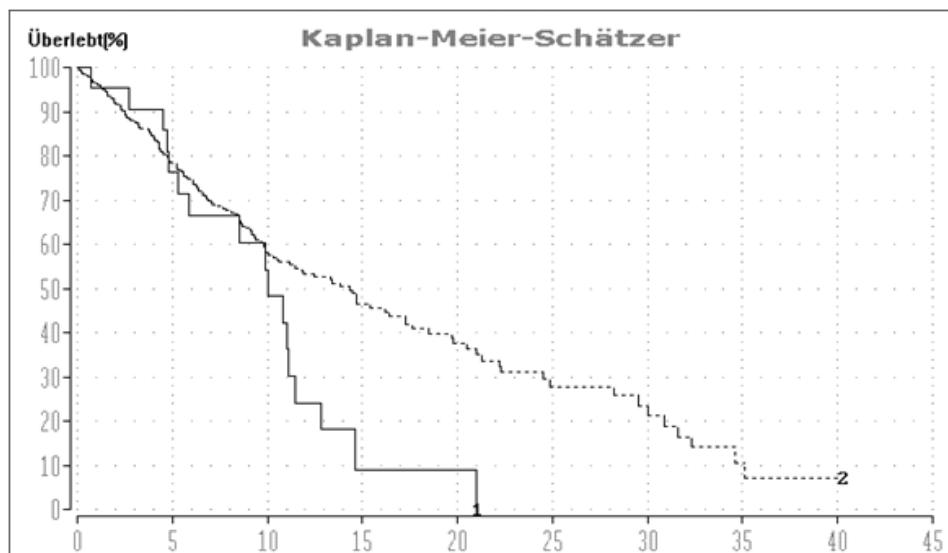


Abb. 39: Überlebensfunktion Lokalisation weiterer Metastasen im Abdomen und/oder Peritoneum in Jahren (n=355)

#### 4.5.6.18 Einfluss der Metastastherapie

Nun wurde untersucht, inwiefern die Therapieart der Fernmetastasen eine Rolle bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten in unserem Kollektiv spielte. Dafür wurden zunächst zwei Gruppen gebildet. Gruppe 1 setzte sich aus jenen 62 Patientinnen zusammen, deren Fernmetastasen operativ behandelt wurden. Hierunter fielen hauptsächlich Resektionen von Haut- und/oder Weichteilmetastasen bei 37 Frauen. Gruppe 2 bildeten die restlichen Patientinnen mit anderen Therapieverfahren. Auch in dieser Untersuchung überstieg die Anzahl der Patientinnen 355, da sich einige Frauen mehreren Therapieverfahren unterzogen und somit doppelt bzw. dreifach gezählt wurden. Bei der Betrachtung der Patientengruppe 1 fiel die mit 60,5 % günstigere 15-JÜR auf (Abb. 40). Im Gegensatz dazu wiesen Frauen, deren Metastasen im Verlauf nicht operiert wurden, eine 15-JÜR von 38 % auf. Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ( $p < 0,002$ ). Hier gilt es zu beachten, dass die 62 Patientinnen der Gruppe 1 in der Mehrzahl der Fälle neben dem operativen Verfahren noch weitere Therapiemaßnahmen, wie z.B. Bisphosphonate im Sinne eines palliativen Therapieansatzes, erhielten.

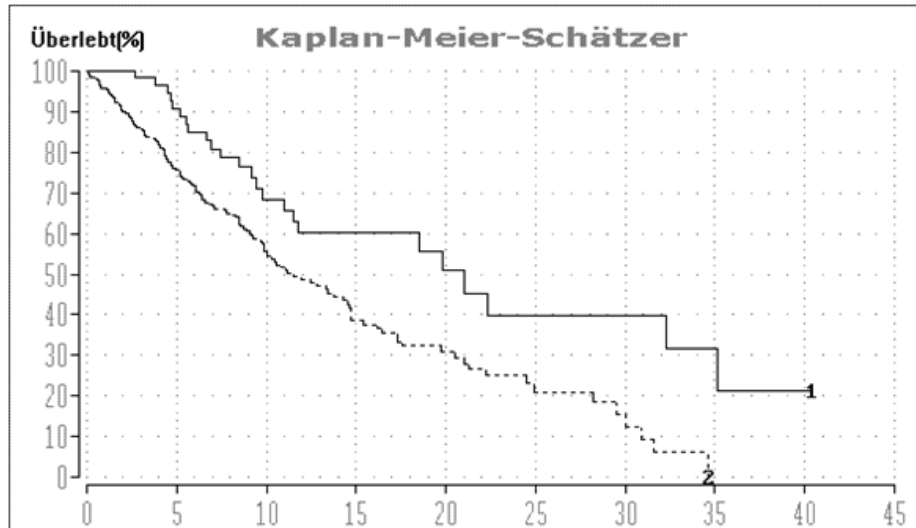


Abb. 40: Überlebensfunktion operative Metastasentherapie in Jahren ( $n > 355$ )

Eine Radiatio der Metastasen schien keinen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeiten zu haben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnete sich im Log-Rank-Test zu  $p > 0,3$  und war somit statistisch nicht signifikant.

Anders sah es mit der chemotherapeutischen Behandlung bei Metastasierung aus, welche die meisten unserer Patientinnen im Laufe ihrer Brustkrebserkrankung erhielten ( $n = 238$ ). Aufgrund der ungünstigeren Ausgangssituation schnitt die Chemotherapie-Gruppe 1 im Gegensatz zu den Patientinnen der Gruppe 2, deren Metastasen nicht zytostatisch bekämpft werden musste, erwartungsgemäß schlechter ab. Die 15-JÜR der Gruppe 2 betrug 62 %, die der Gruppe 1 33 %. Im Log-Rank-Verfahren ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensraten mit einem p-Wert von 0,000034.

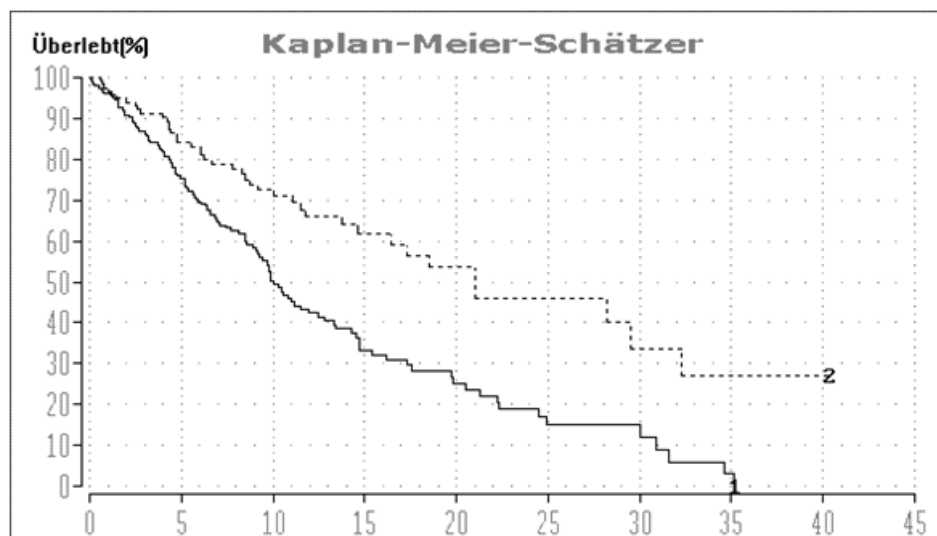


Abb. 41: Überlebensfunktion zytost. Metastasentherapie in Jahren ( $n > 355$ )

Nach zehn Jahren lebten noch 66 % der Patientinnen, die eine antihormonelle Metastasentherapie erhielten (Gruppe 1). Von den Frauen, deren Metastasen nicht antihormonell bekämpft werden konnten (Gruppe 2), lebten nach zehn Jahren noch 47,5 %. Nach 15 Jahren wurde dieser Unterschied noch deutlicher: Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe 1 betrug hier 52 % und die der Gruppe 2 lediglich 23 %. Die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnete sich im Log-Rank-Test zu  $p=0,000000$ . Bei der Betrachtung dieses Ergebnisses ist sicherlich zu bedenken, dass bei vielen Frauen aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums des Brustkrebses oder eines erneut einsetzenden Progresses eine antihormonelle Therapie nicht mehr möglich war. Dies könnte ursächlich zu der schlechteren Überlebensprognose beigetragen haben. Bei den 48 Patientinnen, die als palliative Therapiemaßnahme u.a. eine Antikörpertherapie ihrer Metastasen erhielten, ließ sich bei einem p-Wert von 0,96 kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen.

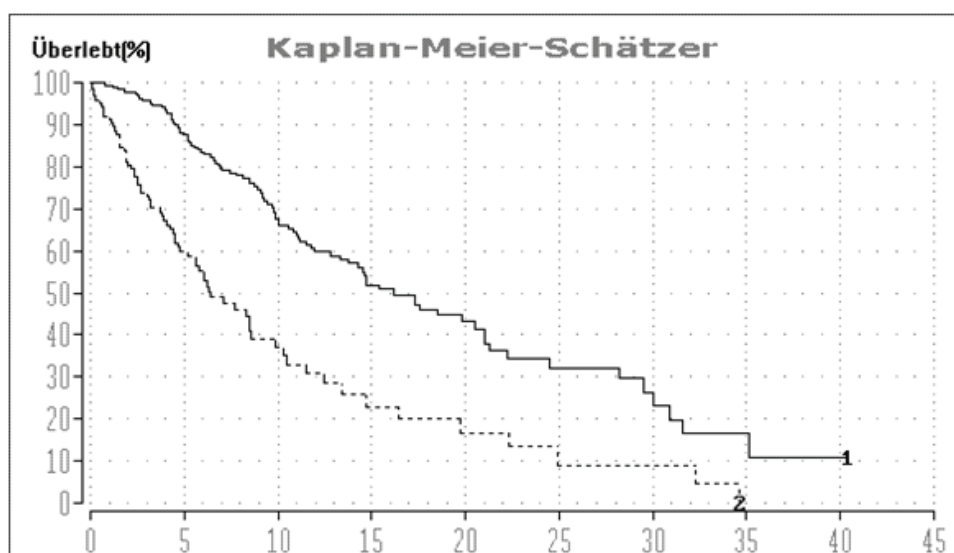


Abb. 42: Überlebensfunktion hormonelle Metastasentherapie in Jahren ( $n > 355$ )

#### 4.5.6.19 Einfluss verschiedener Risikofaktoren

Beim Vergleich der Überlebenszeiten von Patientinnen mit unterschiedlichen Risikofaktoren wie Adipositas, Nikotinabusus und genetischer Vorbelastung ergaben sich im Log-Rank-Test keine statistischen Auffälligkeiten. Der p-Wert betrug in jedem Fall  $> 0,2$ . Auch die Anzahl der Risikofaktoren insgesamt pro Patientin schien keine so große Rolle zu spielen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit nur einem Risikofaktor und den Frauen, bei denen mehrere Risikofaktoren vorhanden waren ( $p=0,44$ ).

## 4.6 Übersicht der signifikanten Einflussfaktoren

Folgende Parameter haben sich im univariaten Log-Rank-Verfahren als statistisch signifikant erwiesen:

- Menopausenstatus zum Zeitpunkt der ED
- Grading (Entdifferenzierungsgrad der Tumorzellen)
- Histologische Einteilung
- Lymphknotenstatus
- Stadiengruppierung
- Risikoklassifikation
- Primärtherapie
- OP Verfahren: Ablatio mammae
- Resektionsrest
- Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie
- Chemotherapie-Protokolle
- Erstlokalisierung der Fernmetastase/n in der Haut und/oder in den Weichteilen
- Erstlokalisierung der Fernmetastasen in der Leber
- ZNS-Metastasen im Verlauf
- Lokalisation weiterer Metastasen im Abdomen und/oder Peritoneum
- Gesamtzahl der Metastasierungsorte
- Operative Metastasentherapie
- Zytostatische Metastasentherapie
- Antihormonelle Metastasentherapie

Für das metastasenfreie Überleben spielten vor allem das Grading und der Nodalstatus eine entscheidende Rolle.



## 4.7 Das Cox-Modell

Zunächst wurden die beiden Einflussfaktoren Grading und Lymphknotenbefall hinsichtlich ihrer Bedeutung auf das metastasenfrie Überleben genauer untersucht. Diese zwei signifikanten Ergebnisse aus dem Log-Rank-Test dienten als Grundlage für die folgende Analyse. Insgesamt war ein vollständiger Datensatz bei 281 Patientinnen vorhanden und somit für diese Regressionsanalyse verfügbar. Am Ende der Rechnung blieben beide Faktoren als „Variablen in der Gleichung“ erhalten, d.h. als eigenständige Risikofaktoren leisteten beide einen unabhängigen Beitrag zur Erklärung der metastasenfrien Überlebenszeit. Mit einem p-Wert von 0,060 und 0,009 lag für das Grading und den Lymphknotenbefall eine statistische Signifikanz vor. Der positive Nodalstatus schien diesem Ergebnis nach zu urteilen einen etwas größeren Beitrag zur metastasenfrien Überlebenszeit geleistet zu haben. Tab. 21 gibt den letzten Schritt des Regressions-Modells wieder:

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1	Grading	,238	,127	3,527	1	,060	1,268
	Lymphknotenbefall	,230	,088	6,864	1	,009	1,259

*Tab. 21: Vergleich des Gradings und des Lymphknotenstatus in ihrem Einfluss auf das metastasenfrie Überleben*

B: Regressionskoeffizient der Cox-Regression

SE: Zugehöriger Standardfehler

Wald: Prüfgröße

df: Freiheitsgrade

Signifikanz: p-Wert des zugehörigen Tests

Exp(B): Relatives Risiko

Grundlage der zweiten durchgeführten Cox-Analyse waren die insgesamt 19 signifikanten Testergebnisse aus dem Log-Rank-Verfahren. Bei 154 Patientinnen waren zu jedem dieser Parameter alle Angaben vollständig und konnten für die Berechnung herangezogen werden. Nach den schrittweise durchgeführten Abbau- Vorgängen blieben sechs Faktoren übrig. Diese Parameter leisteten einen eigenständigen Beitrag zur Überlebenszeit in unserem Kollektiv und übten einen stärkeren Einfluss auf das Gesamtüberleben aus als die restlichen untersuchten Faktoren. Tab. 22 bietet eine Auflistung der als „Variablen in der

Gleichung“ bezeichneten sechs eigenständigen Risikofaktoren mit ihren dazugehörigen Signifikanzwerten.

Die restlichen Faktoren, die zwar im Log-Rank-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis aufwiesen, trotzdem aber in der Cox-Regression herausfielen, hatten für sich genommen natürlich auch einen gewissen prognostischen Wert, aber im Gesamtvergleich mit den anderen Determinanten leisteten sie eben keinen zusätzlichen Beitrag zur Erklärung der Überlebenszeit.

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 7	Menopausenstatus zum Zeitpunkt der ED	-,536	,240	4,976	1	,026	,585
	Lymphknotenbefall	,428	,131	10,612	1	,001	1,534
	Fernmetastasen Erstlokalisierung: Leber	-,990	,282	12,354	1	,000	,371
	Gesamtzahl Fernmetastasenlokalisationen	,338	,128	7,020	1	,008	1,403
	Antihormonelle Metastasentherapie	,704	,281	6,267	1	,012	2,022
	Resektionsrest	,849	,419	4,115	1	,043	2,338

Tab. 22: Vergleich der signifikanten Log-Rank-Ergebnisse hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben nach ED

## 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, die Überlebenszeit von Patientinnen einer onkologischen Schwerpunktpraxis mit metastasiertem Brustkrebs retrospektiv zu analysieren und zu evaluieren. Die ermittelten Überlebenswahrscheinlichkeiten (Gesamtüberleben, metastasenfremde Überlebenszeit sowie die Überlebenszeit nach ED einer Metastase) sollen mit Daten internationaler und nationaler Studien verglichen und beurteilt werden. Des Weiteren ist der Einfluss von verschiedenen biologischen, allgemeinen, tumorspezifischen und histopathologischen Parametern sowie von angewandten Therapieverfahren auf das Gesamtüberleben bei metastasiertem Mammakarzinom untersucht worden. Grundlage dieser Untersuchung sind die Daten von 355 Frauen, die im Zeitraum von Januar 2000 bis September 2007 aufgrund einer Brustkrebserkrankung mit Nachweis von Fernmetastasen in dem hämatologischen Fachzentrum am Bethanien-Krankenhaus in Behandlung gewesen sind.

Im Bezug auf unsere Ergebnisse ist hervorzuheben, dass alle Frauen, die im vorgegebenen Beobachtungszeitraum ein histologisch gesichertes fernmetastasiertes Mammakarzinom aufgewiesen haben, in die Studie mit einbezogen worden sind. Es ist nicht zwischen primärer oder sekundärer Metastasierung unterschieden worden bei vergleichbaren Überlebensraten beider Gruppen (Hölzel D. 2001). Im Verlauf aufgetretene zusätzliche lokale bzw. lokoregionäre Rezidive sowie Zweitmalignomerkrankungen wurden nicht berücksichtigt. Die Studienteilnehmerinnen hatten unterschiedliche neoadjuvante, adjuvante bzw. palliative Vortherapien erhalten und sind individuell je nach dem Beschwerdebild, dem Alter, dem Menopausenstatus, dem Allgemeinzustand, der Metastasenlokalisation, dem Hormonrezeptorstatus und der Aggressivität des Tumors verschiedenen Behandlungslinien zugeordnet worden. In der kurzen Charakterisierung unseres heterogenen Kollektivs wird deutlich, dass Vergleiche mit nationalen und internationalen Analysen, deren Studienpopulationen meist nach bestimmten Kriterien ausgesucht werden, nur eingeschränkt möglich sind (Ryberg, Nielsen et al. 2001; Andre, Slimane et al. 2004; Gonzalez-Angulo 2007). Dennoch macht unsere unselektionierte Kohorte die Betrachtung vieler unterschiedlicher Einflussfaktoren außerhalb von klinischen Studien möglich. Die Daten spiegeln die Versorgungsrealität von Patientinnen aus dem Frankfurter Raum mit metastasiertem Mammakarzinom in einem ambulanten onkologischen Zentrum wieder.

## 5.1 Gesamtüberleben

Unabhängig von möglichen Einflussfaktoren beträgt die mittlere Überlebenszeit unserer Patientinnen seit Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung 16,1 Jahre, und das mediane Überleben liegt bei 12,4 Jahren. Die aus dem vorliegenden Datenmaterial mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt in unserem Kollektiv 76 % und die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 57 %. Nach 30 Jahren haben im Durchschnitt noch ein Fünftel der Patientinnen gelebt. In der Literatur finden sich bezüglich des Gesamtüberlebens von Patientinnen, die im Laufe ihrer Brustkrebserkrankung Metastasen entwickelt haben, unterschiedliche Werte. Das mediane Überleben seit ED der Brustkrebserkrankung schwankt hier zwischen 2,3 und 3,7 Jahren bei einer 5-JÜR von 18 % (Debonis, Terz et al. 1991; Weide, Grass et al. 2004; Beutel B. 2006). Die von dem Tumorzentrum München (TRM) veröffentlichten Überlebensraten unterscheiden sich ebenfalls von unseren. Für Frauen mit primärer bzw. sekundärer Metastasierung werden relative 5-JÜR von 24,1 % bzw. 56,7 % angegeben (Schlesinger-Raab A. 2005). Im Hinblick auf den Altersdurchschnitt und den Hormonrezeptorstatus stimmen die Basisdaten der Münchner Patientenkohorte mit den unsrigen zwar grundsätzlich überein, dennoch ist eine direkte Gegenüberstellung nur bedingt möglich. In unserer Studie sind beispielsweise Patientinnen mit primären und sekundären Metastasen zusammengefasst worden.

Insgesamt weist die vorliegende Arbeit im Hinblick auf die Gesamtüberlebensraten seit ED der Brustkrebserkrankung bessere Ergebnisse auf. Ein Grund dafür ist sicher die prognostisch günstigere Zusammensetzung unseres Studienkollektivs: Das Skelettsystem ist prozentual gesehen der häufigste Metastasierungsort, und mit einem Anteil von 42 % an G2-Tumoren sind Patientinnen mit einem günstigeren Differenzierungsgrad führend. Bezüglich des Nodalstatus finden sich bei 60 % der Frauen die pN-Stadien pN0 und pN1, welche ebenfalls mit einer besseren Prognose einhergehen. Darüber hinaus gehören über 70 % der Tumoren der pT1 und pT2-Kategorie an, d.h. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind über zwei Drittel der Primärtumore kleiner als 5 cm gewesen. Nach Engel et al. ist auch das prognostisch günstiger, da sich mit zunehmender Tumorgöße die metastasenfreie Zeit und somit auch das Gesamtüberleben verkürzt (Engel, Eckel et al. 2003). Die Ergebnisse von Studien können je nach Zusammensetzung der Patientenkollektive erheblich variieren. Durch Selektion erzielt man große mediane

Überlebensunterschiede. Auch in unserem Fall haben ungleiche Altersmediane, Stadien- und TNM- Verteilungen sowie günstigere Tumor-Gradings nach zehn Jahren zu abweichenden, besseren Überlebensraten geführt.

## **5.2 Überlebenszeit nach ED einer Metastase**

Die mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode ermittelte Wahrscheinlichkeit 5 bzw. 10 Jahre nach Erstdiagnose einer Metastasierung überlebt zu haben, liegt in unserem Kollektiv bei 50 % bzw. 25 %. Die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose einer Metastase liegt bei 7,4 Jahren, die mediane Überlebenszeit bei 5,1 Jahren. In verschiedenen Studien liegen die durchschnittlichen Überlebenszeiten nach Diagnose einer Metastase bei zwei Jahren und die 5-JÜR ab Metastasierung betragen zwischen 15 und 25 % (Debonis, Terz et al. 1991; Tumorregister-München 2006; Schlesinger-Raab A. 2005, Largillier, Ferrero et al. 2008). Seeber et al. berichten über noch höhere Überlebensraten (Seeber S. 2002): Die 5-JÜR nach Metastasierung mit bis zu 46 % sind mit den Anfang 2004 publizierten Ergebnissen des M. D. Anderson Hospital in Texas und damit durchaus auch mit unseren Werten vergleichbar (Giordano, Buzdar et al. 2004). Allerdings sind in der Arbeit aus Houston, Lokalrezidive und Metastasen unter dem Begriff „Progression“ zusammengefasst worden. Zudem hat allmählich eine deutliche Verschiebung hin zu prognostisch günstigeren Stadien stattgefunden. Das ist sicherlich ein Erklärungsansatz für den ebenfalls beachtlichen Überlebenstrend in dieser Studie.

An dieser Stelle soll kurz ein neuer Aspekt zur Früherkennung einer Metastasierung angesprochen werden. Die bekannten Tumormarker CEA und CA 15-3 eignen sich für den routinemäßigen klinischen Gebrauch und werden meist als Ausgangswerte für die Nachsorge herangezogen (Eden, Ritz et al. 2004; Harris, Fritsche et al. 2007). Aktuelle Studien haben nun untersucht, ob sich diese Marker auch zur Früherkennung und Detektion einer asymptomatischen Metastasierung eignen. Wie auch in unserem Patientenkollektiv sind in den Publikationen die Marker CEA und CA 15-3 erst im Verlauf signifikant angestiegen. Bei insgesamt 85 % unserer Patientinnen ist nach Feststellung der Metastasierung der Nachweis entweder eines Markers oder sogar beider positiv gewesen. Dies stützt die Überlegung der Autoren, dass bei einem Anstieg von CEA und/oder CA 15-3 die Durchführung eines Screenings auf eine mögliche Fernmetastasierung durchaus sinnvoll sein könnte (Diedrich K. 2007; Ertl I. 2008).

### 5.3 Metastasenfreie Überlebenszeit

Die Wahrscheinlichkeit, 5 bzw. 10 Jahre nach Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung metastasenfrei überlebt zu haben, hat in unserem Kollektiv 60 % bzw. 44 % betragen. Bei 52 unserer Patientinnen haben bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen vorgelegen (Status M1). Die ersten Metastasen sind durchschnittlich nach 6,3 Jahren in einem Alter von 60 Jahren aufgetreten. In einer Studie von Engel et al. wird die Zeit bis zur Diagnose der Metastasierung mit 5,8 Jahren angegeben. Das passt zu unseren eigenen Erfahrungen mit Erfassung der Metastasen im Schnitt 6 Jahre nach Diagnose des Primärtumors (Engel, Eckel et al. 2003). In der Literatur scheint eine längere metastasenfreie Überlebenszeit für die betroffenen Frauen prognostisch günstiger zu sein (Hietanen, Miettinen et al. 1986; Schlesinger-Raab A. 2005, Largillier, Ferrero et al. 2008). Ein kürzeres krankheitsfreies Intervall korreliert mit einer geringeren Überlebenszeit (Chang, Clark et al. 2003; Engel, Eckel et al. 2003; Schlesinger-Raab A. 2005; Tumorregister-München 2006). Nach der Ansicht anderer Autoren hingegen dienen weder die Zeit bis zur Progression noch die Dauer des progressionsfreien Überlebens als gute Marker für das Gesamtüberleben (Burzykowski, Buyse et al. 2008; Hölzel D. 2001).

### 5.4 Univariate Analyse

In unserer Studie sind 19 Parameter als signifikante Einflussgrößen in Bezug auf das Überleben bei metastasiertem Mammakarzinom mit dem Log-Rank-Test anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven ermittelt worden.

Betrachten wir zunächst den Einfluss des **Menopausenstatus** und des Alters auf das Überleben der Frauen. Das Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs beträgt 56 Jahre. Bei über der Hälfte der Patientinnen ist die Diagnose Brustkrebs zwischen dem 41. und dem 60. Lebensjahr gestellt worden. Mit einem Anteil von 54 % ist dieser Wert vergleichbar mit der Altersverteilung anderer repräsentativer Studien zum Thema Mammakarzinom. Obwohl das Alter einen klassischen Prognose- und Risikofaktor für den Brustkrebs darstellt und in enger Beziehung zum Menopausenstatus steht, hat sich wie auch in der Studie von Crowe et al. beim Vergleich der Überlebenszeiten in den vier Altersklassen kein signifikanter Unterschied ergeben (Crowe, Gordon et al. 1994; Hill 1996; McKinlay 1996). Der Zusammenhang des Menopausenstatus mit der Überlebenswahrscheinlichkeit hingegen ist in unserer Untersuchung statistisch signifikant

gewesen ( $p= 0,009$ ). Retrospektiv betrachtet scheint die Prognose für diejenigen Patientinnen ungünstiger zu sein, deren Erkrankung im postmenopausalen Status diagnostiziert worden ist (68 %). Mehrere Analysen zeigen ebenfalls ein schlechteres Outcome für Patientinnen über 50 Jahre (Chang, Clark et al. 2003, Largillier, Ferrero et al. 2008). Auch Chapman kommt in seiner Untersuchung zu dem Ergebnis, dass überwiegend Frauen höheren Alters häufiger an Ursachen verstorben sind, die nicht in Zusammenhang mit dem Brustkrebs gestanden haben (Chapman, Meng et al. 2008). In anderen Studien ist die Diagnose eines Mammakarzinoms im prämenopausalen Status prognostisch ungünstiger. Hier weisen jüngere Patientinnen kürzere Überlebensraten auf bei einer erhöhten Rezidivrate und früher Metastasierung (de la Rochefordiere, Asselain et al. 1993; Fowble, Schultz et al. 1994; Crowe, Gordon et al. 1994; Bonnier, Romain et al. 1995; Elkum, Dermime et al. 2007). Der scheinbare Überlebensvorteil unserer prämenopausalen Studienteilnehmerinnen könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei den älteren Patientinnen die Zahl der nicht auf den Brustkrebs zurückzuführenden Todesfälle höher ist als bei Frauen, welche zum Diagnosezeitpunkt das 50. Lebensjahr noch nicht überschritten haben. Die postmenopausalen Frauen befinden sich zum Diagnosezeitpunkt in einem fortgeschrittenen Lebensalter, in welchem bereits Komorbiditäten und ein eingeschränkter funktioneller Status vorliegen, und die Überlebenszeiten ohnehin kürzer ausgefallen wären.

Die **Tumorhistologie** steht ebenfalls in Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Entsprechend den Literaturangaben stellt auch in unserem Kollektiv das invasiv duktales Karzinom mit 58 % den häufigsten histologischen Subtyp dar, gefolgt von dem invasiv lobulären Mammakarzinom mit 11 % (Diedrich K. 2007; Haag P. 2007/08). Eine Mischform aus beiden Typen findet sich bei 5 %. Seltener Unterformen, wie das inflammatorische oder das szirrhöse Karzinom, sind bei 6,5 % der Frauen diagnostiziert worden. Patientinnen mit invasiv duktalem und/oder invasiv lobulärem Karzinomanteilen haben eine ungünstigere 5-JÜR aufgewiesen als die Patientengruppe mit anderen histologischen Differenzierungen. Die Überlebenszeit in Abhängigkeit von den histologischen Typen ist in unserer Untersuchung mit einem p-Wert von 0,05 statistisch signifikant. In der Literatur finden sich Studien mit ähnlichen Aussagen. Einige der selten vorkommenden histologischen Subtypen zeigen hier eine bessere Prognose als das invasiv duktales oder das invasiv lobuläre Mammakarzinom (Preiß J. 2004; Elston 2005). Bei der Interpretation dieses Ergebnisses gilt es aber zu bedenken, dass sich

lediglich 6,5 % der Mammatumore diesen Subtypen zuordnen lassen. Aufgrund dieses verhältnismäßig geringen Anteils muss das Ergebnis einer scheinbar besseren Überlebenszeit dieser Patientinnen kritisch betrachtet werden. Dennoch liefert die histopathologische Tumortypisierung, insbesondere in Verbindung mit dem Grading, prognostisch wertvolle Informationen (Ellis, Galea et al. 1992; Bonk 1998; Pereira, Pinder et al. 1995).

Das **Grading** stellt sich auch in unserer Studie als relevanter Prognosefaktor heraus. Bei allen invasiven Mammakarzinomen ist heute ein Grading nach WHO, welches eine Elston und Ellis- Modifikation des Bloom und Richardson- Gradings darstellt, obligater Bestandteil der Behandlung (Bloom HJ. 1957; Elston and Ellis 2002). Mit einem p-Wert von 0,003 ist der Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad des Tumors und dem Überleben statistisch signifikant. Im Einklang mit der gängigen Literatur nimmt bei unseren Patientinnen die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad ab (Elston 2005; Gonzalez-Angulo, Hennessy et al. 2007, Hölzel D. 2001; Pentheroudakis, Fountzilas et al. 2006; Tumorregister-München 2006). Zahlreiche publizierte Studien belegen die hohe prognostische Relevanz für das Grading auch noch nach dem Auftreten von Rezidiven oder Fernmetastasen (Hietanen, Miettinen et al. 1986; Lévy, Ollivier et al. 2008; Schlesinger-Raab A. 2005). Da gerade bei den invasiven Karzinomen das Grading eine hohe prognostische Wertigkeit besitzt, fordern die Autoren aktueller Publikationen, das Grading als einen festen Bestandteil in das TNM-Staging-System zu integrieren (Rakha, El-Sayed et al. 2008). Darüber hinaus stellt sich in unserer Studie das Tumorgrading als wichtiger Einflussfaktor auf die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen dar. Je schlechter der Differenzierungsgrad eines Tumors, desto niedriger die Wahrscheinlichkeit, nach zehn Jahren metastasenfrei überlebt zu haben. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p$  kleiner als 0,03 ist dieser Zusammenhang statistisch signifikant. Auch in aktuellen Publikationen findet man Hinweise, dass aggressivere Tumore eher zu einer Metastasierung neigen als Karzinome mit einem günstigeren Grading (Diedrich K. 2007; Westenend, Meurs et al. 2005).

Der **Lymphknotenstatus** gilt als gesicherte und unabhängige Variable im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Analog zu den Ergebnissen anderer wissenschaftlicher Arbeiten ist mit der Anzahl befallener Lymphknoten die Überlebensrate in unserem Kollektiv signifikant gesunken (Giordano, Buzdar et al. 2004; Jackisch C. 2006; Schlesinger-Raab A.; 2005 Schmidt M. 2002). Zudem korreliert in unserem Kollektiv eine



größere Anzahl befallener Lymphknoten mit einer kürzeren metastasenfremen Überlebenszeit (Carter, Allen et al. 1989; Schmidt M. 2002). Mit einem p-Wert kleiner 0,0005 im Log-Rank-Test konnte der Nachweis eines positiven Lymphknotenbefundes zum Operationszeitpunkt als schlechter Prognosefaktor im Hinblick auf die metastasenfrem Überlebenszeit identifiziert werden. Für die Autoren Preiß et al. stellt der Nodalstatus den wichtigsten Risikofaktor für eine mögliche okkulte Fernmetastasierung dar (Preiß J. 2004).

Die **Stadieneinteilung** nach der TNM-Klassifikation der UICC (International union against cancer; 1959) gehört zum heutigen klinischen Standard bei Patientinnen mit invasivem Brustkrebs (Greene and Sobin 2008). Knapp zwei Drittel der Betroffenen lassen sich in unserer Studie dem Stadium 2 und 3 zuordnen. Wie zu erwarten war, haben Patientinnen niedrigerer Stadiengruppierung mit 50 % eine günstigere 15-JÜR als solche, die nach der TNM-Klassifikation dem Stadium 3 oder 4 angehören. Hier beträgt die 15-JÜR lediglich 26 %. Bei einer maximalen Differenz des medianen Überlebens von 8,3 Jahren zwischen Patientinnen im Stadium 1 und jenen im Stadium 4 berechnet sich der p-Wert zu 0,01 und ist damit statistisch signifikant. In der Literatur finden sich ähnliche Angaben zur Abhängigkeit des Überlebens vom UICC-Stadium, wobei nach Stadien stratifizierte Ergebnisse eigentlich schon ein differenziertes Bild liefern (Hietanen, Miettinen et al. 1986; Kaufmann M. 2005; Ryberg, Nielsen et al. 2001). Die Daten unserer Analyse bestätigen erneut die Wertigkeit dieses Klassifizierungssystems im Hinblick auf das Überleben, welches zudem eine gute Beurteilung der individuellen Prognose ermöglicht.

Die **St. Gallener Risikoeinteilung** dient ebenfalls der Einschätzung des jeweiligen Risikos der Betroffenen. Die Zuordnung zu den drei Gruppen erfolgt anhand des Hormonrezeptorstatus, der Tumorgröße, -differenzierung und -invasion, des Lymphknotenbefalls, dem Alter sowie dem Her2/neu-Status. Unter den klassifizierbaren Frauen haben 60 % ein sog. „high-risk“-Mammakarzinom, 40 % ein „medium-risk“ und keine unserer Patientinnen hat ein „low-risk“-Mammakarzinom. Auch hier korrelieren die verschiedenen Überlebenszeiten im Log-Rank-Test erwartungsgemäß mit der St. Gallener Klassifikation. Patientinnen mit einer höheren Risikoeinstufung haben eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Daten unseres Patientenkollektivs liefern mit einem p-Wert von 0,0003 ein statistisch hoch signifikantes Ergebnis. Andere Studien, welche explizit den Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit von fernmetastasierten

Mammakarzinomen und der St. Galler Risikoklassifikation untersuchen, konnten nicht gefunden werden.

Weiterhin hat es bezüglich der Art der **Primärtherapie** in unserer Studie Überlebensunterschiede gegeben. Mit einem Anteil von 86 % wurden die meisten unserer Patientinnen primär operativ behandelt. Als zweithäufigste First-Line-Therapie ist mit 11 % die neoadjuvante Chemotherapie zum Einsatz gekommen. Mit einem p-Wert  $< 10^{-6}$  im Log-Rank-Test ergibt sich für die Art der Primärtherapie im Hinblick auf das Überleben ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientinnen mit einer First-Line-Chemotherapie scheinen ungünstiger zu sein als die Überlebensraten der Frauen mit einer Operation als Erstmaßnahme. Hier gilt es zu bedenken, dass vor allem Patientinnen, deren Tumor eine gewisse Größe überschritten hat, eine neoadjuvante Chemotherapie zur präoperativen Tumorreduktion empfohlen worden ist. Folglich ist die Prognose dieser Frauen ohnehin ungünstiger. In unserem Fall verringert auch die geringe Fallzahl von 38 Patientinnen mit primär systemischer Therapie die Aussagekraft dieses Ergebnisses. Grundsätzlich ist es schwierig den Effekt von First-Line-Therapien auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, da die nachfolgenden Behandlungen das Ergebnis ebenfalls beeinflusst haben (Burzykowski, Buyse et al. 2008).

Nicht nur die Operation und die Chemotherapie als Primärtherapie haben laut den uns vorliegenden Daten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen, sondern auch die **Art des operativen Verfahrens**. Die von Patey entwickelte „modifiziert radikale Mastektomie“ ist in ihren verschiedenen Formen bei 47 % unserer Patientinnen angewandt worden (Patey 1967). Die brusterhaltende Therapie (BET), welche sich mittlerweile als operatives Standardverfahren etabliert hat, wurde zum damaligen Zeitpunkt bei lediglich 23 % der Frauen durchgeführt (Veronesi, Cascinelli et al. 2002). Mit einer Differenz der medianen Überlebenszeiten von 4,1 Jahren und einem p-Wert kleiner 0,03 ergibt sich im Log-Rank-Test ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Mastektomie scheint mit 83 % eine etwas günstigere 5-JÜR aufzuweisen als die BET und andere Verfahren. Die 5-JÜR lag hier bei 72 %. Nach Studienergebnissen von Jobsen et al. erreicht man die größte Tumorkontrolle bei der Behandlung von Lokalrezidiven durch die operative Therapie, und hier insbesondere durch die Mastektomie (Jobsen, van der Palen et al. 2001). Andere wissenschaftliche Arbeiten können keinen unterschiedlichen Einfluss von BET oder Mastektomie auf das Überleben feststellen (Pantel, Cote et al. 1999; Braun, Pantel et al. 2000; Janni, Gastroph

et al. 2000; Janni, Rack et al. 2005). Aufgrund der Datenlage wird heute die BET mit anschließender Bestrahlung der Restbrust als gleichwertig zur ablativen Therapie gesehen, wenn es um die Behandlung des invasiven Mammakarzinoms geht (Blichert-Toft, Rose et al. 1992; Fodor, Mozsa et al. 2005; Blichert-Toft, Nielsen et al. 2008).

Die pathologische Untersuchung des Tumorresektats ist Voraussetzung für die Therapieplanung und darüber hinaus von großer prognostischer Relevanz für den weiteren Tumorprozess. Bei 6 % aus dem Kollektiv ist ein postoperativer **Resektionsrest** (R1) dokumentiert worden und es ist unbekannt ob zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Nachresektion erfolgt ist. Der R-Status scheint eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Überlebensrate der Frauen zu spielen. Mit einem p-Wert von 0,00009 weisen Patientinnen mit randbildenden Tumoren signifikant schlechtere Überlebensraten auf als R0-resezierte Tumoren. Ein positiver Absetzungsrand gilt nach unseren Ergebnissen als prognostisch ungünstig und wirkt sich negativ auf die Gesamtmortalität aus. Als gesichert gilt nach den Erkenntnissen zahlreicher Studien, dass positive Absetzungsänder mit einer deutlich erhöhten Rezidivrate verbunden sind, weshalb Nachresektionen in solchen Fällen heute obligat sind (Sahoo, Recant et al. 2005; Vargas, Kestin et al. 2005; Puric E. 2002; Würschmidt F. 2002). In anderen Arbeiten stellt ein mikroskopischer Befall des Resektionsrandes zudem einen zuverlässigen und unabhängigen Prognosefaktor für die Fernmetastasierung dar (Voogd, Nielsen et al. 2001).

Fast die Hälfte der Studienpatientinnen hat eine **adjuvante Chemotherapie** erhalten. Davon 51 % nach dem mittlerweile als veraltet geltenden CMF-Schema und 28 % nach dem EC-Protokoll. Beide Gruppen liegen im Gesamtüberleben unter den durchschnittlich erreichten Werten der 187 Patientinnen (53 %) ohne postoperative Chemotherapie. Mit einer maximalen Differenz von 8,6 Jahren weisen die zytostatisch behandelten Patientinnen in unserer Analyse eine niedrigere Überlebensrate auf. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss bedacht werden, dass v. a. Frauen mit aggressiveren Verläufen, hormonresistenten Tumoren und viszeraler Metastasierung eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben und somit hier die Voraussetzungen von vornherein wesentlich ungünstiger gewesen sind. Dass im Allgemeinen der Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie im Therapieverlauf einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom eine gewisse prognostische Bedeutung zugeschrieben werden kann, bestätigen einige wissenschaftliche Publikationen (Ryberg, Nielsen et al. 2001; Nicolini, Giardino et al. 2006, Largillier, Ferrero et al. 2008).

Bei der genaueren Betrachtung der verschiedenen **Chemotherapie-Protokolle** (EC, CMF u.a.) scheinen die Patientinnen mit einer Behandlung nach dem CMF-Regime bei einem p-Wert kleiner als  $10^{-6}$  einen Überlebensvorteil gehabt zu haben. Das CMF-Protokoll ist zwar heute überholt, gehörte aber damals zu den effektiven Behandlungsschemata. Das bessere Abschneiden könnte auch in der Auswahl der für das CMF-Regime in Frage kommenden Frauen begründet sein, welche möglicherweise ein geringeres Risiko aufgewiesen haben. Allgemein haben nach Dunphy et al. jene Patientinnen eine kürzere Überlebenszeit, die bereits adjuvant chemotherapeutisch behandelt wurden und die im weiteren Verlauf bei Fernmetastasierung zusätzlich noch eine hoch dosierte Chemotherapie verabreicht bekommen haben (Dunphy, Spitzer et al. 1994). Grundsätzlich haben Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG) wiederholt gezeigt, dass die adjuvante systemische zytotoxische oder hormonelle Therapie sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben in allen Altersgruppen grundlegend verbessert (EBCTCG. 2005; Clarke 2006).

Die **Lokalisation der Metastasen** spielt ebenfalls eine Rolle im Hinblick auf das Überleben. Der Sitz der primären Metastase ist mit Abstand am häufigsten das Skelettsystem gewesen. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien ist auch in unserem Kollektiv der Knochen mit 30 % prozentual gesehen der häufigste Metastasierungsort (Pavlakakis, Schmidt et al. 2005; Giordano, Fang et al. 2008, Largillier, Ferrero et al. 2008). An zweiter Stelle folgen die Metastasen in der Leber bei 20,5 %. Bei fast ebenso vielen Patientinnen sind Filiae in Lunge und Pleura aufgetreten. Die Verteilung der Primärmetastasen in unserem Kollektiv repräsentiert damit die in der Literatur beschriebenen häufigsten Metastasierungsorte, nämlich Knochen, Leber und Lunge (Kaufmann M. 2005; Diedrich K. 2007). Die **Leber als primärer Metastasierungsort** ist für die betroffenen Patientinnen mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Sie zeigen mit 38 % eine deutlich schlechtere 10-JÜR als die Patientinnen der Gruppe mit Primärmetastasen an anderer Stelle und einer 10-JÜR von 62 %. Der p-Wert beträgt im Log-Rank-Test 0,000025 und ist damit statistisch signifikant. Ebenso bedeutsam für das Überleben, jedoch prognostisch günstiger, scheinen die **Haut und/oder Weichteile als primäre Metastasierungsorte** zu sein ( $p < 0,003$ ). Die Frauen, deren erste Metastasen die Haut und/oder Weichteile infiltriert haben, weisen mit 73 % eine günstigere 10-JÜR auf als die Patientinnen mit Primärmetastasen anderer Lokalisationen, wo die 10-JÜR lediglich 55 % beträgt.

Neben dem primären Metastasierungsort spielt auch die **Lokalisation der nachfolgenden Absiedelungen** eine Rolle bei der Überlebenswahrscheinlichkeit. Bei den insgesamt 200 Frauen, die im Verlauf ihrer Brustkrebserkrankung mehr als eine Metastase entwickelt haben, sieht das Verteilungsbild der Metastasierungsorte etwas anders aus: Die sekundären bzw. tertiären Metastasen sind hier überwiegend in der Leber diagnostiziert worden, gefolgt von den **Metastasen im ZNS**. Ist das ZNS lediglich bei 11 Frauen (1,3 %) Ort der primären Metastase gewesen, so hat die Zahl der Patientinnen, bei denen es im Verlauf zu Gehirnetastasen gekommen ist, bereits 67 (8,2 %) betragen. Somit ist auch in unserem Kollektiv die Inzidenz von Hirnmetastasen im Verlauf angestiegen (Kaufmann M. 2005). Die Patientinnen mit ZNS-Metastasierung weisen signifikant kürzere Überlebensraten auf als Frauen mit Sekundärmetastasen an anderer Stelle. In unserer Studie haben Patientinnen, deren weitere Metastasen das **Abdomen und/oder Peritoneum** befallen, ebenfalls eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit 9 % liegen die 15-JÜR dieser Frauen deutlich unter den von Patientinnen mit Filiae an anderer Stelle und 15-JÜR von 48 %. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen ergibt sich mit einem p-Wert von 0,018 ein statistisch signifikanter Zusammenhang. In Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen hat sich auch in unserem Kollektiv gezeigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung stark mit dem Ort der Metastasierung zusammenhängt und eine Abhängigkeit von der Lokalisation der ersten Metastase aufweist (Engel, Eckel et al. 2003; Gennari, Conte et al. 2005; Cazzaniga, Dogliotti et al. 2006; Nistico, Cuppone et al. 2006; Yavas, Hayran et al. 2007). Anderen Studienergebnissen entsprechend sind auch in unserer Arbeit die Prognosen für Leber- und Hirnmetastasen am schlechtesten, und eine viszerale Beteiligung kann generell als prognostisch ungünstig eingestuft werden (Cnossen J. A. 2008; Hietanen, Miettinen et al. 1986; Ryberg, Nielsen et al. 2001; Nicolini, Giardino et al. 2006; Pentheroudakis, Fountzilias et al. 2006; Tumorregister-München 2006; Lévy C. 2008). Entgegen unserem Ergebnis, welches für Patientinnen mit Haut und/oder Weichteilmetastasen eine bessere Prognose voraussagt, stellt sich bei Dunphy et al. ein Weichteilbefall als prognostisch ungünstig heraus (Dunphy, Spitzer et al. 1994). In der Zusammenschau unserer gewonnenen Daten bleibt für den primären Metastasierungsort festzuhalten, was u.a. Possinger und Wilmanns in ihrer Bewertungsskala zur prognostischen Einstufung des metastasierten Mammakarzinoms zum Ausdruck bringen: Die Knochen, Haut- und Weichteilmetastasen haben eine günstigere Prognose als die Metastasen in der Leber

(Possinger 1993). Für weitere Metastasen im Verlauf stellen das Abdomen und/oder Peritoneum sowie das ZNS Lokalisationen dar, die für die betroffenen Frauen mit einer ungünstigen Prognose verbunden sind. Interessant ist die Beobachtung, dass Patientinnen, die entweder nur Knochenmetastasen oder Knochenmetastasen und zusätzlich einen zervikalen bzw. jugulären Lymphknotenbefall aufgewiesen haben, insgesamt 36 % der im September 2007 noch lebenden Frauen in unserem Kollektiv ausgemacht haben. Dies unterstützt die Ergebnisse zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen, in denen Patientinnen mit Knochenmetastasen günstigere Langzeitüberlebensraten aufweisen (Dürr H. R. 1998; Giordano, Buzdar et al. 2004; Kaufmann M. 2005; Tumorzentrum-München 2007).

Neben den häufigsten Lokalisationsorten und ihrem möglichen Einfluss auf das Überleben ist auch die **Anzahl der Metastasenorte insgesamt** pro Patientin von Interesse. Wichtig ist hierbei, dass nur Metastasen unterschiedlicher Herkunft gezählt worden sind. Eine erneute Knochenmetastase an anderer Stelle und zu einem späteren Zeitpunkt ist trotzdem nur als eine Fernmetastase gewertet worden, da der Ort der Lokalisation derselbe gewesen ist. In unserer Kohorte weisen über die Hälfte der Patientinnen ein oder zwei Fernmetastasen auf. Bei 40 % der Patientinnen haben sich Absiedelungen an drei bis fünf unterschiedlichen Lokalisationen gefunden. Die Auswirkungen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit haben sich vor allem nach zehn Jahren und hier insbesondere bei drei oder mehr Metastasenorten bemerkbar gemacht. Haben die Patientinnen mit nur einer Fernmetastase noch eine 10-JÜR von 76 %, so beträgt die 10-JÜR des Patientenkollektivs mit drei oder mehr Metastasierungsorten unter 45 %. Bei den Frauen, in deren Krankheitsverlauf es nur zu einer Tumorabsiedelung an anderer Stelle gekommen ist, sind innerhalb von 40 Jahren weniger als die Hälfte verstorben. Mit einer Differenz der medianen Überlebenszeit von 8,4 Jahren und einem p-Wert von 0,000002 ist das Ergebnis statistisch signifikant. Zwischen den Patientinnen mit vier Metastasenorten und jenen mit fünf oder mehr Lokalisationen beträgt die Differenz der medianen Überlebenszeit lediglich 1,1 Jahre. Auch nach Ryberg et al. wird das Überleben der Patientinnen durch die Anzahl der verschiedenen Lokalisationsorte beeinflusst (Ryberg, Nielsen et al. 2001). Weitere Studien, welche in ähnlicher Weise den Zusammenhang der Überlebenszeit mit der Gesamtzahl an Metastasen unterschiedlicher Lokalisation untersuchen, konnten nicht gefunden werden. Ferner stellt sich hier die Frage, ob neben der Anzahl der Metastasen insgesamt im Krankheitsverlauf auch die Anzahl der

Metastasen bei Erstdiagnose eines M1-Status eine Rolle spielt. Hier besteht nach den von uns ermittelten Daten und einem p-Wert von 0,51 kein statistisch signifikanter Zusammenhang, gleichwohl Dunphy et al. in ihrer Studie zu einem anderen Ergebnis gekommen sind (Dunphy, Spitzer et al. 1994).

Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom stellen eine heterogene Patientengruppe dar und die palliative Therapie hat sich demnach in unserem Studienkollektiv unterschiedlich gestaltet. Viele Frauen mit sekundären Metastasen sind aufgrund ihrer Brustkrebserkrankung schon individuell vorbehandelt worden und haben systemische zytotoxische, hormonelle oder immuntherapeutische Therapien erhalten, die neoadjuvant, adjuvant oder bereits in palliativer Absicht eingesetzt worden sind. Die **Behandlung der Fernmetastasierung** hat bei den meisten Patientinnen nun schon die Zweit- oder Dritttherapie dargestellt. Im Rahmen des sequentiellen Einsatzes verschiedener palliativer Therapieverfahren sind bei jeder Patientin individuell unterschiedliche Behandlungsmethoden zum Einsatz gekommen. Die Mehrzahl der Fernmetastasen ist mit systemischen Chemotherapeutika und antihormoneller Therapie behandelt worden, gefolgt von Radiotherapie und operativer Entfernung. Bei einigen Frauen sind auch Antikörpertherapien und Verfahren wie LITT (Laserinduzierte Thermotherapie), insbesondere bei Lebermetastasen, zum Einsatz gekommen. Es ist daher bei den folgenden Interpretationen der Daten zu bedenken, dass es aufgrund der unterschiedlichen (Vor-)Therapien nicht möglich ist, einer gewissen Therapiekombination oder einem einzelnen Medikament eine bestimmte Lebenserwartung zuzuschreiben.

Die Langzeitüberlebensrate der Patientinnen, deren Fernmetastasen u.a. **operativ** behandelt worden sind, ist nach 15 Jahren mit 60,5 % günstiger gewesen als die der anderen Frauen mit 38 %. Mit einem p-Wert kleiner 0,002 besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens. Einige Studien lassen darauf schliessen, dass die in palliativer Absicht durchgeführte chirurgische Resektion des Primärtumors von M1-Patientinnen zu besseren Langzeitüberlebensraten in dieser Kohorte geführt hat (Fields, Jeffe et al. 2007; Blanchard, Shetty et al. 2008). Bei der Interpretation unseres Ergebnisses gilt es zum einen zu beachten, dass die Patientinnen neben dem operativen Verfahren in der Mehrzahl der Fälle noch zusätzliche Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise eine Bestrahlung oder Bisphosphonate, erhalten haben. Zum anderen sind die meisten operablen Metastasen aus der Haut bzw. dem Weichteilgewebe reseziert worden. Diese Metastasenlokalisationen sind ohnehin schon mit einer günstigeren Prognose verbunden.



Fest steht, dass eine Operation zu palliativen Zwecken im Einzelfall einen wichtigen Beitrag zur Beschwerdelinderung und zum Erhalt der gesundheits- und krankheitsbezogenen Lebensqualität leisten kann (Sepulveda, Marlin et al. 2002; Wunder, Ferguson et al. 2003).

Ein Großteil unserer Studienpatientinnen erhielt eine **chemotherapeutische Behandlung** ihrer Metastasen (67 %). Bei den ohnehin schon ungünstigeren Voraussetzungen der Chemotherapie-Gruppe ergab sich ein erwartungsgemäß schlechteres Abschneiden dieser Patientinnen mit einer 15-JÜR von 33 % im Gegensatz zu den Frauen, deren Metastasen nicht zytostatisch bekämpft werden mussten und einer 15-JÜR von 62 %. Mit einem p-Wert von 0,000034 hat sich im Log-Rank-Verfahren ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensraten ergeben. Dennoch wird in vielen Arbeiten ein positiver Effekt auf das Langzeitüberleben durch palliative Chemotherapie beschrieben (Cnossen J. A. 2008; Er, Frye et al. 2008). Bei der Betrachtung unseres Ergebnisses ist sicherlich zu bedenken, dass viele Frauen aufgrund des weit fortgeschrittenen Stadiums des Brustkrebses oder bei einem Progress im Sinne einer Zunahme der Symptome und/oder Progression des Tumorgeschehens eine zytostatische Therapie erhalten haben. Dies war insbesondere bei aggressiven Tumoren und einem negativen Hormonrezeptorstatus der Fall. Die prognostisch ungünstigere Ausgangssituation der Patientinnen mit chemotherapeutischer Behandlung im metastasierten Stadium ist mitverantwortlich für deren schlechteres Abschneiden.

Bessere Überlebenszeiten haben jene Frauen erreicht, deren Metastasen im Verlauf **endokrin** behandelt werden konnten. Die 15-JÜR der ohnehin schon prognostisch günstigeren Gruppe beträgt hier 52 %. Die Vergleichsgruppe ohne antihormonelle metastastische Behandlung weist mit einer 15-JÜR von 23 % eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Nach den Ergebnissen von Wilcken et al. haben antihormonelle und chemotherapeutische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms den gleichen Effekt auf das Gesamtüberleben. Dabei favorisieren die Autoren für M1-Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie eine antihormonelle Behandlung, vorausgesetzt der Tumor zeigt keine rasche Progression und es handelt sich nicht um cerebrale Metastasen. Erst nach Ausschöpfen aller endokrinen Therapiemaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf eine hormonelle Therapie sollte eine zytostatische Behandlung in Betracht gezogen werden (Wilcken, Hornbuckle et al. 2003; Kreienberg R. 2008).



An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass die in unserem Kollektiv verordneten antihormonellen Therapien den vollzogenen Wechsel von dem jahrzehntelangen Goldstandard Tamoxifen hin zu den Aromataseinhibitoren widerspiegeln (Kaufmann, Jonat et al. 2007; Kreienberg R. 2008). Diese gehören neben den Bisphosphonaten zu der am häufigsten verordneten Substanz in der Metastasentherapie unserer Studiengruppe. Nach aktueller Studienlage weist bei postmenopausalen Patientinnen im metastasierten Stadium v. a. die Anwendung von Aromatasehemmern der 3. Generation im Vergleich zu anderen endokrinen Therapien einen Überlebensvorteil auf (Mouridsen, Sun et al. 2004; Miller 2006; Gibson, Dawson et al. 2007; Thurlimann, Keshaviah et al. 2005).

## 5.5 Multivariate Analyse

Die bisher diskutierten Parameter haben sich in unserer Studie mit Hilfe des Log-Rank-Tests als signifikante Einflussgrößen in Bezug auf das Überleben bei metastasiertem Mammakarzinom erwiesen. Mit Hilfe der Cox-Regression werden sie nun untereinander hinsichtlich ihrer Bedeutung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen. Diese multivariate Analyse ist die wichtigste Untersuchung und liefert uns die relevantesten Einflussfaktoren in Bezug auf das Überleben in unserem Kollektiv. Das Ergebnis waren sechs Parameter, auf die nach absteigender Signifikanz im Einzelnen eingegangen wird:

1) Die wichtigste Rolle bei der Überlebenswahrscheinlichkeit spielt nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse der **primäre Metastasierungsort**: Die Leber als Lokalisation der ersten Fernmetastase weist mit einem p-Wert von 0,000 die größte statistische Signifikanz auf und geht in unserer Studiengruppe mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Aktuelle Studien bestätigen dies (Cnossen J. A. 2008; Lévy C. 2008; Largillier, Ferrero et al. 2008, Engel, Eckel et al. 2003; Hietanen, Miettinen et al. 1986; Ryberg, Nielsen et al. 2001; Nicolini, Giardino et al. 2006; Pentheroudakis, Fountzilas et al. 2006).

2) Der **Nodalstatus** hat in unserer Untersuchung mit einem p-Wert von 0,001 ebenfalls einen sehr großen Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen und auf das Gesamtüberleben. Er gilt schon seit langem als einer der wichtigsten und bestuntersuchten Prognosefaktoren überhaupt. Die Wertigkeit des LK-Status ist in wissenschaftlichen Studien gut belegt (Carter, Allen et al. 1989; Kim, Huh et al. 2005; Shen 1991).

3) Auch die Einflussgröße „**Gesamtzahl der Metastasierungsorte**“ ist in der Regressions-Rechnung als „Variable in der Gleichung“ mit einer Signifikanz von 0,008 erhalten geblieben. Eine größere Tumorlast und Befall mehrerer (Organ-) Systeme, ist bei unseren Patientinnen mit einem kürzeren Überleben assoziiert. Die Datenlage lässt es zu, die Gesamtzahl an Fernmetastasenorten als eigenständigen Risikofaktor zu betrachten, welcher einen unabhängigen Beitrag zur Erklärung der Überlebenszeit leistet. Auch bei Largillier et al. weisen Frauen mit multipler Metastasierung eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit auf (Largillier, Ferrero et al. 2008).

4) Die Möglichkeit der **antihormonellen Metastasen-Behandlung** erweist sich unter den Betroffenen als günstig. Die Überlebenszeit dieser Patientinnen ist deutlich länger gewesen als die von Frauen, bei denen eine endokrine Palliativtherapie aus verschiedenen Gründen nicht indiziert gewesen ist bzw. ein negativer Hormonrezeptorstatus vorgelegen hat. In der Regressionsanalyse ist dieser Parameter mit einem p-Wert von 0,012 als statistisch signifikant anzusehen und hat für das Überleben in unserem Kollektiv ebenfalls eine sehr wichtige Bedeutung.

5) Mit einem p-Wert von 0,043 ist ein **positiver Resektionsrest** ebenfalls relevant. Auch nach Studienlage gehen R1-Resektionen mit einer erhöhten Rezidiv- bzw. Metastasierungsrate einher. Darüber hinaus erlaubt der Resektionsstatus, prognostische Aussagen über eine mögliche Fernmetastasierung zu treffen (Voogd, Nielsen et al. 2001; Sahoo, Recant et al. 2005; Vargas, Kestin et al. 2005).

6) Kein Risikofaktor im eigentlichen Sinn ist der **prämenopausale Status**, denn er beeinflusst in unserem Kollektiv das Überleben positiv. In der Literatur finden sich sowohl Studien, die der Diagnosestellung in der Post- als auch in der Prämenopause eine günstigere Prognose zuschreiben (Chang, Clark et al. 2003; Chapman, Meng et al. 2008; de la Rochefordiere, Asselain et al. 1993; Fowble, Schultz et al. 1994; Crowe, Gordon et al. 1994; Bonnier, Romain et al. 1995; Elkum, Dermime et al. 2007).

Diese sechs Variablen haben trotz Vorhandensein der anderen 13 Einflussgrößen einen eigenständigen und ausreichenden Erklärungsbeitrag für das Überleben unserer Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom geleistet. Wichtig ist hierbei, dass nicht eine einzelne Determinante, sondern die verschiedenen Einflussfaktoren in ihrer Gesamtheit am besten dazu geeignet sind, die Patientinnen hinsichtlich ihres individuellen Risikos einzuschätzen.

In Bezug auf das metastasenfrie Überleben sind der Lymphknotenstatus und das Grading gleichermaßen relevant gewesen. Beide Faktoren sind am Ende der multivariaten Regressionsrechnung als „Variablen in der Gleichung“ erhalten geblieben, d.h. als eigenständige Risikofaktoren haben sie einen unabhängigen Beitrag zur Erklärung der metastasenfrien Überlebenszeit geleistet. Dabei scheint der positive Nodalstatus mit einem p-Wert von 0,009 einen etwas größeren Beitrag zur metastasenfrien Überlebenszeit geleistet zu haben als das Grading ( $p=0,060$ ).

Bei einer abschließenden Betrachtung der Ergebnisse für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom der onkologischen Gemeinschaftspraxis und den Ergebnissen von nationalen und internationalen Publikationen wird deutlich, dass sich weder im Hinblick auf die damals anerkannten Therapiestandards noch im Hinblick auf die Prognose der erkrankten Patientinnen signifikante Abweichungen ergeben haben. Die im Vergleich guten Ergebnisse der unselektionierten Patientinnen mit metastastasiertem Brustkrebs sprechen für eine adäquate Versorgungssituation der Patientinnen im Praxisalltag und für eine ambulante Behandlung in entsprechend zertifizierten onkologischen Zentren (Jackisch C. 2006; Petry 2008; Weide, Grass et al. 2004).

Abschließend sei noch angemerkt, dass die vergleichsweise kleine Gruppengröße die vorliegende Arbeit limitiert. Je nach Zusammensetzung des Kollektivs und der angewandten statistischen Verfahren variieren die Ergebnisse solcher Studien. Dennoch stellen die im klinischen Alltag routinemäßig bestimmten und von uns als signifikant ermittelten Prognosefaktoren (Menopausenstatus, Tumorhistologie, TNM-Klassifikation, Ort der Primärmetastase u.a.) eine gute Möglichkeit dar ohne teure Untersuchungsmethoden eine bessere Einschätzung der individuellen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientinnen vorzunehmen und sie können darüber hinaus bei der Wahl der Therapiekonzepte behilflich sein.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Angaben von 355 Patientinnen ausgewertet, die zwischen Januar 2000 und September 2007 aufgrund eines metastasierten Brustkrebses im onkologischen Fachzentrum Frankfurt Nord-Ost behandelt worden sind. Die 5-JÜR nach Kaplan-Meier liegt im untersuchten Kollektiv bei 76 %. Die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre nach Erstdiagnose einer Metastasierung überlebt zu haben beträgt 50 %. Die mittlere Überlebenszeit ab Metastasierung liegt bei 7,4 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit für metastasenfrees Überleben nach fünf bzw. zehn Jahren beträgt 60 % bzw. 44 %. Im univariaten Log-Rank-Verfahren weisen Patientinnen mit folgenden Charakteristika eine bessere Prognose hinsichtlich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit auf: Prämenopausaler Status bei ED, Ablatio mammae, CMF-Chemotherapie sowie operative und antihormonelle Therapie der Fernmetastasen. Als prognostisch ungünstig gelten: Positiver Nodalstatus, niedriger Differenzierungsgrad, invasiv duktaler oder lobulärer Tumortyp, höheres UICC-Stadium, Stadium  $\geq 2$  der St. Gallerer Risikoklassifikation, First-Line-Chemotherapie, R1-resezierte Tumoren, adjuvante Chemotherapie,  $\geq 3$  verschiedene Metastasenorte und zytostatische Metastasenentherapie. Die Lokalisation der Fernmetastasen ermöglicht eine differenziertere prognostische Einschätzung: Viszerale Metastasen, vor allem in der Leber und im ZNS, beeinflussen die Überlebenszeit negativ. Im Verlauf auftretende Metastasen im Abdomen/ Peritoneum gehen ebenfalls mit einer schlechteren Prognose einher. Bei ossärer Metastasierung hingegen kann mit einem benigneren Krankheitsverlauf gerechnet werden, ebenso bei Erstmanifestation der Metastasen in der Haut und/oder den Weichteilen. In der multivariaten Cox-Analyse übt die Leber als primärer Metastasierungsort den größten negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit aus. Auch eine hohe Anzahl befallener Lymphknoten, Metastasen an  $\geq 3$  verschiedenen Lokalisationen sowie ein positiver Resektionsrand führen zu signifikant schlechteren Überlebensraten. Bessere Prognosen besitzen Patientinnen, die zum Diagnosezeitpunkt prämenopausal gewesen sind und deren Metastasen im Verlauf antihormonell therapiert werden konnten. In der Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich das Grading und der Nodalstatus als unabhängige Prognoseparameter hinsichtlich des metastasenfrees Überlebens. Demnach gilt: Je schlechter der Differenzierungsgrad eines Tumors und je mehr Lymphknoten befallen sind, desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit nach zehn Jahren metastasenfrees überlebt zu haben.

## 7 Summary

The present doctoral thesis retrospectively analyzes different prognostic factors and survival of 355 patients with Metastatic Breast Cancer (MBC), who were treated in the community-based group practice at the Bethanien-Hospital, Frankfurt am Main, between January 2000 and September 2007. Based on the Kaplan-Meier method, the 5-year Overall Survival (OS) within the investigated collective is 76 %. The probability of survival 5 years after the diagnosis of primary metastasis amounts to 50 %. Median survival since metastasis is 7,4 years. The probability of progression-free survival after 5 (10) years is 60 (44) %. According to the univariate Log-Rank analysis, the following statistically significant parameters are suggesting an improved OS: premenopausal status at diagnosis, breast ablation, CMF-chemotherapy treatment as well as operational and antihormonal therapy of distant metastases. Lymph node metastases, low grading, histology invasive ductal or lobular, a higher UICC-stadium, stadium  $\geq 2$  of the St. Gallener risk classification, first-line-chemotherapy, R1-status, adjuvant chemotherapy, 3 or more localizations of metastasis and zytostatical therapy of metastasis seem to correlate with poorer survival. The localization of distant metastases has a particular prognostic value: visceral metastasis such as liver, brain and abdominal have a negative influence on survival. Metastases in abdomen/ peritoneum also correlate with a worse prognosis. Bone metastasis and skin as the primary metastatic site correlate with prolonged survival. The multivariate analysis (Cox regression) proves the liver as the primary metastatic localization to have the biggest negative influence on survival. A high number of lymph node metastases,  $\geq 3$  different metastatic sites and a R1-status also show significantly shorter OS rates. Factors correlating with a better prognosis are the premenopausal status at diagnosis and the possibility to receive an antihormonal treatment of metastasis. The multivariate Cox regression identifies Grading and lymph node metastases as independent prognostic factors regarding progression-free survival. Therefore it is a valid assumption that the worse the degree of differentiation of a tumor and the more lymph nodes are affected, the lower the probability of a 10 year progression-free survival.

## Literaturverzeichnis

- (1959). "INTERNATIONAL Union against Cancer. Clinical stage classification. Malignant tumours of the breast. 1960-1964." *Br J Radiol* 32: 824-6.
- Adams, G. P. and L. M. Weiner (2005). "Monoclonal antibody therapy of cancer." *Nat Biotechnol* 23(9): 1147-57.
- Albert U-S., H. A., V. Duda, J. Engel, M. Geraedts, S. Heywang-Köbrunner, D. Hölzel, E. Kalbheim, M. Koller, K. König, R. Kreienberg, T. Kühn, A. Lebeau, I. Naß-Griegoleit, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, R. Schulz-Wendtland, U. Wagner, I. Kopp (2008). "Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008." *Geburtsh Frauenheilk* 68: 251-61.
- Ali, S. M., H. A. Harvey, et al. (2003). "Metastatic breast cancer: overview of treatment." *Clin Orthop Relat Res*(415 Suppl): S132-7.
- Andre, F., K. Slimane, et al. (2004). "Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period." *J Clin Oncol* 22(16): 3302-8.
- Beutel B., e. a. (DGGG 2006). "Gibt es eine Verbesserung der Überlebensrate (ÜR) beim metastasierten Mammakarzinom? Ein Beitrag zur aktuellen Kontroverse." *Geburtsh Frauenheilk* 2006: 67: 1-200.
- Bijker, N., J. L. Peterse, et al. (2001). "Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853." *J Clin Oncol* 19(8): 2263-71.
- Blanchard, D. K., P. B. Shetty, et al. (2008). "Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients." *Ann Surg* 247(5): 732-8.
- Blech, J. (2004). "Giftkur ohne Nutzen." *Der Spiegel* 41: 160.
- Blichert-Toft, M., M. Nielsen, et al. (2008). "Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol." *Acta Oncol* 47(4): 672-81.
- Blichert-Toft, M., C. Rose, et al. (1992). "Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group." *J Natl Cancer Inst Monogr*(11): 19-25.
- Bloom HJ., R. W. (1957). "Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years." *Br J Cancer*. 11(3): 359-77.
- BMG (2008). "Gemeinsame Pressemitteilung: Nationaler Krebsplan vorgestellt - eine bessere Versorgung von Krebspatientinnen und -patientin ist das Ziel." Bundesministerium für Gesundheit; [http://www.bmg.bund.de/cln\\_109/nn\\_1168720/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2008/Presse-2-2008/pm-16-06-08.html](http://www.bmg.bund.de/cln_109/nn_1168720/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2008/Presse-2-2008/pm-16-06-08.html) (16. Juni 2008).
- Bonk, U. (1998). "Histopathology and biology of invasive mammary carcinoma." *Anticancer Res* 18(3C): 2165-6.
- Bonnier, P., S. Romain, et al. (1995). "Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features." *Int J Cancer* 62(2): 138-44.
- Braun, S., K. Pantel, et al. (2000). "Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer." *N Engl J Med* 342(8): 525-33.
- Brenner, H., A. Gondos, et al. (2007). "Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modeled period analysis." *J Clin Oncol* 25(22): 3274-80.

- Brenner H., C. S., H. Ziegler (2005). "Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten." *Dtsch Arztebl* 2005 102: A 2628-2633 [Heft 39].
- Burzykowski, T., M. Buyse, et al. (2008). "Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer." *J Clin Oncol* 26(12): 1987-92.
- Carter, C. L., C. Allen, et al. (1989). "Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases." *Cancer* 63(1): 181-7.
- Cazzaniga, M. E., L. Dogliotti, et al. (2006). "Diagnosis, management and clinical outcome of bone metastases in breast cancer patients: results from a prospective, multicenter study." *Oncology* 71(5-6): 374-81.
- Chang, J., G. M. Clark, et al. (2003). "Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor." *Cancer* 97(3): 545-53.
- Chapman, J. A., D. Meng, et al. (2008). "Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer." *J Natl Cancer Inst* 100(4): 252-60.
- Chia, S. K., C. H. Speers, et al. (2007). "The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer." *Cancer* 110(5): 973-9.
- Clarke, M. (2006). "Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview." *Ann Oncol* 17 Suppl 10: x59-62.
- Clarke, M., R. Collins, et al. (2005). "Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *Lancet* 366(9503): 2087-106.
- Cnossen J. A., V. H., D. Laessig, H. J. Stemmler (2008). "Long-term survival with metastatic breast cancer (MBC): Results of a retrospective, single-centre analysis from 2000-2005." *J Clin Oncol* 26: May 20 suppl; abstr 1128.
- Crowe, J. P., Jr., N. H. Gordon, et al. (1994). "Age does not predict breast cancer outcome." *Arch Surg* 129(5): 483-7; discussion 487-8.
- de la Rochefordiere, A., B. Asselain, et al. (1993). "Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma." *Lancet* 341(8852): 1039-43.
- Debonis, D., J. J. Terz, et al. (1991). "Survival of patients with metastatic breast cancer diagnosed between 1955 and 1980." *J Surg Oncol* 48(3): 158-63.
- Diedrich K., H. W., Jonat W., Schneider K.-T. M., Weiss M. (2007). *Gynäkologie & Geburtshilfe, 2.Auflage*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg: 267-290.
- Duffy, M. J., P. M. McGowan, et al. (2008). "Cancer invasion and metastasis: changing views." *J Pathol* 214(3): 283-93.
- Dunphy, F. R., G. Spitzer, et al. (1994). "Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support." *Cancer* 73(8): 2157-67.
- Dürr H. R., R. H. J. (1998). "The prognosis of skeletal metastases." *Der Orthopäde* 27, Number 5/ Mai 1998: 294-300.
- EB (2007). "Erneut Krebsregister gefordert." *Dtsch Arztebl* 104(36): A-2376 / B-2102 / C-2034.
- EBCTCG. (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *Lancet* 365(9472): 1687-717.



- Elkum, N., S. Dermime, et al. (2007). "Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: the Saudi Arabia experience." *BMC Cancer* 7: 222.
- Ellis, I. O., M. Galea, et al. (1992). "Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up." *Histopathology* 20(6): 479-89.
- Elston, C. W. (2005). "Classification and grading of invasive breast carcinoma." *Verh Dtsch Ges Pathol* 89: 35-44.
- Elston, C. W. and I. O. Ellis (2002). "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-410." *Histopathology* 41(3A): 151-2, discussion 152-3.
- Engel, J., R. Eckel, et al. (2003). "Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(5): 1186-95.
- Engel, J., R. Eckel, et al. (2003). "The process of metastatisation for breast cancer." *Eur J Cancer* 39(12): 1794-806.
- Er, O., D. K. Frye, et al. (2008). "Clinical course of breast cancer patients with metastases limited to the liver treated with chemotherapy." *Cancer J* 14(1): 62-8.
- Ernst, M. F., L. V. van de Poll-Franse, et al. (2007). "Trends in the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer diagnosed between 1975 and 2002." *Breast* 16(4): 344-51.
- Ertl I., V. H., I. Bauernfeind, M. Untch, D. Laessig, D. Nagel, D. Seidel, P. Stieber (2008). "Utility of tumor markers for the early detection of metastatic breast cancer." *J Clin Oncol* 26: May 20 suppl; abstr 1072.
- Fields, R. C., D. B. Jeffe, et al. (2007). "Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis." *Ann Surg Oncol* 14(12): 3345-51.
- Fodor, J., E. Mozsa, et al. (2005). "[Local relapse in young (< or = 40 years) women with breast cancer after mastectomy or breast conserving surgery: 15-year results]." *Magy Onkol* 49(3): 203, 205-8.
- Fowble, B. L., D. J. Schultz, et al. (1994). "The influence of young age on outcome in early stage breast cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(1): 23-33.
- GEKID, R. (2008). "Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends." Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und das Robert Koch- Institut (RKI), Saarbrücken. 6. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe.
- Gennari, A., P. Conte, et al. (2005). "Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies." *Cancer* 104(8): 1742-50.
- Ghersi, D., N. Wilcken, et al. (2005). "Taxane containing regimens for metastatic breast cancer." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD003366.
- Gibson, L. J., C. K. Dawson, et al. (2007). "Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD003370.
- Giordano, S. H., A. U. Buzdar, et al. (2004). "Is breast cancer survival improving?" *Cancer* 100(1): 44-52.
- Giordano, S. H., S. Fang, et al. (2008). "Use of intravenous bisphosphonates in older women with breast cancer." *Oncologist* 13(5): 494-502.



- Gondos, A., F. Bray, et al. (2008). "Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: A model-based period analysis from 12 cancer registries." *Eur J Cancer* 44(10): 1463-1475.
- Gonzalez-Angulo, A. M., B. T. Hennessy, et al. (2007). "Trends for inflammatory breast cancer: is survival improving?" *Oncologist* 12(8): 904-12.
- Graf, T. (2008). "Todesursachenstatistik 2006." Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn [destatis (BN)]
- Greene, F. L. and L. H. Sobin (2008). "The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal." *CA Cancer J Clin* 58(3): 180-90.
- Grossarth-Maticek, R. and R. Ziegler (2006). "Randomised and non-randomised prospective controlled cohort studies in matched-pair design for the long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador): a re-analysis." *Eur J Med Res* 11(11): 485-95.
- Haag P., N. H., M. Müller (2007/08). *Gynäkologie und Urologie*, 3.Auflage, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach: 90-97.
- Harris, L., H. Fritsche, et al. (2007). "American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer." *J Clin Oncol* 25(33): 5287-312.
- Hietanen, P., M. Miettinen, et al. (1986). "Survival after first recurrence in breast cancer." *Eur J Cancer Clin Oncol* 22(8): 913-9.
- Hill, K. (1996). "The demography of menopause." *Maturitas* 23(2): 113-27.
- Hobday T. J., P. J. S., T. R. Fitch, A. Jaslowski, B. LaPlant, M. M. Ames, M. P. Goetz, E. A. Perez (2008). "N0436: A phase II trial of irinotecan plus cetuximab in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline and/or taxane-containing therapy." *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1081).
- Hölzel D., E. J., Schmidt M., Sauer H. (2001). "Modell zur primären und sekundären Metastasierung beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung." *Strahlentherapie und Onkologie* 177(1): 10-24.
- Hortobagyi, G. N. (1994). "Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer." *Cancer* 74(1 Suppl): 416-23.
- Jackisch C., M. U., D. Chatsipriou, C. Lamparter, F. Overkamp, W. Lichtenegger, W. Rösberg, C. Thomssen, G. von Minckwitz (2006). "Das Mammakarzinom: Versorgungslage und Therapiequalität in Deutschland 2004." *Zentralbl Gynakol* 128: 352-361.
- Janni, W., S. Gastroph, et al. (2000). "Prognostic significance of an increased number of micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma." *Cancer* 88(10): 2252-9.
- Janni, W., B. Rack, et al. (2005). "The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk for recurrence." *Cancer* 103(5): 884-91.
- Jobsen, J. J., J. van der Palen, et al. (2001). "The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy." *Eur J Cancer* 37(15): 1820-7.
- Joensuu, H., P. L. Kellokumpu-Lehtinen, et al. (2006). "Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer." *N Engl J Med* 354(8): 809-20.
- Kato, I., R. K. Severson, et al. (2001). "Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data." *Cancer* 92(8): 2211-9.

- Kaufmann, M., W. Jonat, et al. (2007). "Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study." *J Clin Oncol* 25(19): 2664-70.
- Kaufmann M., L. S. (2005). "Mammakarzinom." *BasiswissenPraxis Urban & Vogel GmbH, München*: 9-75.
- Kim, K. J., S. J. Huh, et al. (2005). "Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy." *Jpn J Clin Oncol* 35(3): 126-33.
- Kreienberg R., I. K., U. Albert, H. H. Bartsch, M. W. Beckmann, D. Berg, U. Bick, A. du Bois, W. Budach, J. Dunst, J. Engel, B. Ernst, M. Geraedts, U. Henschler, D. Hölzel, C. Jackisch, K. König, H. Kreipe, T. Kühn, A. Lebeau, S. Leinung, H. Link, H.-J. Lück, H. Madjar, A. Maiwald, G. Maiwald, N. Marschner, M. Marx, G. von Minckwitz, I. Naß-Griegoleit, K. Possinger, A. Reiter, W. Sauerbrei, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, K.-D. Schulz, R. Souchon, C. Thomssen, M. Untch, U. Wagner, J. Weis, T. Zemmler (2008). "Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms." 1. Aktualisierung 2008 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering/ München.
- Largillier R., Ferrero J.-M., Doyen J., Barriere J., Namer M., Mari V., Courdi A., Hannoun-Levi J.M., Ettore F., Birtwisle-Peyrottes I., Balu-Maestro C., Marcy P.Y., Raoust I., Lallement M., Chamorey E. (2008). "Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer." *Ann Oncol* 2008; 19:210-219.
- Lévy C., O. S., J. Ollivier, D. Allouache, C. Delcambre, J. Génot, K. Gunzer, F. Toudic-Emily, C. Segura, T. Delozier (2008). "Prognostic factors for survival of metastatic breast cancer (MBC): A retrospective study from 4,233 women treated in a single institution." *J Clin Oncol* 26: May 20 suppl; abstr 1102.
- McKinlay, S. M. (1996). "The normal menopause transition: an overview." *Maturitas* 23(2): 137-45.
- Miles D., A. C., G. Romieu, L. Y. Dirix, J. Cortes, X. Pivot, P. Tomczak, T. Taran, N. Harbeck, G. G. Steger (2008). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO." *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA1011^).
- Miller, W. R. (2006). "Aromatase inhibitors and breast cancer." *Minerva Endocrinol* 31(1): 27-46.
- Morales-Vasquez, F., A. M. Gonzalez-Angulo, et al. (2007). "Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer." *Adv Exp Med Biol* 608: 1-22.
- Mouridsen, H., Y. Sun, et al. (2004). "Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability." *Oncologist* 9(5): 489-96.
- Nicolini, A., R. Giardino, et al. (2006). "Metastatic breast cancer: an updating." *Biomed Pharmacother* 60(9): 548-56.
- Nistico, C., F. Cuppone, et al. (2006). "Ten years of experience with weekly chemotherapy in metastatic breast cancer patients: multivariate analysis of prognostic factors." *Anticancer Drugs* 17(10): 1193-200.
- Pantel, K., R. J. Cote, et al. (1999). "Detection and clinical importance of micrometastatic disease." *J Natl Cancer Inst* 91(13): 1113-24.
- Patey, D. (1967). "A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943." *Br J Cancer*. 21: 260-9.

- Pavlakakis, N., R. Schmidt, et al. (2005). "Bisphosphonates for breast cancer." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD003474.
- Pentheroudakis, G., G. Fountzilas, et al. (2006). "Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women." *Breast Cancer Res Treat* 97(3): 237-44.
- Pereira, H., S. E. Pinder, et al. (1995). "Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma." *Histopathology* 27(3): 219-26.
- Petry, A. (2008). "Chemo zwischendurch oft möglich." *Rüsselsheimer Echo vom 03.01.2008*: S.20.
- Possinger, K. and W. Wilmanns (1993). "[Palliative therapeutic control of tumor progression in patients with metastatic breast cancer]." *Internist (Berl)* 34(4): 340-50.
- Preiß J., W. D., F.-G. Hamann, A. Schmieder (2004). *Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie, Onkologie 2004/05, 12. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München: 134-150.*
- Puric E., S. N. (2002). "Welchen Einfluss hatten die Resektionsränder bei Lumpektomie auf die Langzeitergebnisse?" *Onkologie* 25 (suppl 2): 2-39.
- Rakha, E. A., M. E. El-Sayed, et al. (2008). "Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma." *J Clin Oncol* 26(19): 3153-8.
- Ries LAG, M. D., Krapcho M., Stinchcomb DG., Howlader N., Horner MJ., Mariotto A., Miller BA., Feuer EJ., Altekruse SF., Lewis DR., Clegg L., Eisner MP., Reichman M., Edwards BK. (2007). *SEER Cancer Statistics Review 1975-2005*, National Cancer Institute, Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
- Ryberg, M., D. Nielsen, et al. (2001). "Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy." *Ann Oncol* 12(1): 81-7.
- Sahoo, S., W. M. Recant, et al. (2005). "Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience." *Breast J* 11(4): 242-7.
- Schlesinger-Raab A., E. R., Engel J., Sauer H., Löhns U., Molls M., Hölzel D. (2005). "Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren." *Dtsch Arztebl* 102: A2706-2714 (Heft 40).
- Schmidt M., G. C., Victor A., Munz W., Steiner E., Pilch H., Knapstein P.G. (2002). "Prognostische Bedeutung der Anzahl entnommener und befallener axillärer Lymphknoten beim Mammakarzinom." *Onkologie* 25 (suppl 2): 2-39.
- Schwegler N., P. E. (2002). "Axilläre Ausgangssituation, Risikofaktoren und ihre klinischen Langzeitverläufe." *Onkologie* 25 (suppl 2): 2-39.
- Seeber S., S. J., Freund M., Schmitz (2002). "Stellungnahme des Geschäftsführenden Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum "Disease Management Programm" Mammakarzinom." *InFoOnkologie*: 5:257.
- Sepulveda, C., A. Marlin, et al. (2002). "Palliative Care: the World Health Organization's global perspective." *J Pain Symptom Manage* 24(2): 91-6.
- Shen, Z. Z. (1991). "[Relation of tumor size, lymph node status and prognosis in breast cancer]." *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 29(9): 554-7, 589.
- Slamon, D. J., E. H. Romond, et al. (2006). "Advances in adjuvant therapy for breast cancer." *Clin Adv Hematol Oncol* 4(3): suppl 1, 4-9; discussion suppl 10; quiz 2 p following suppl 10.

- Thurlimann, B., A. Keshaviah, et al. (2005). "A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer." *N Engl J Med* 353(26): 2747-57.
- Todd, M., M. Shoag, et al. (1983). "Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980." *J Clin Oncol* 1(6): 406-8.
- Truong, P. T., C. M. Yong, et al. (2005). "Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy." *J Am Coll Surg* 200(6): 912-21.
- Tumorregister-München (2006). "Mammakarzinom, Literaturvergleich Cancer 2004;100;44-52." <http://www.tumorregister-muenchen.de>.
- Tumorzentrum-München (2007). "Datenbankstand Dezember 2007." <http://www.tumorregister-muenchen.de>.
- Vargas, C., L. Kestin, et al. (2005). "Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(5): 1514-21.
- Verdecchia, A., S. Francisci, et al. (2007). "Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data." *Lancet Oncol* 8(9): 784-96.
- Veronesi, U., N. Cascinelli, et al. (2002). "Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer." *N Engl J Med* 347(16): 1227-32.
- Voogd, A. C., M. Nielsen, et al. (2001). "Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials." *J Clin Oncol* 19(6): 1688-97.
- Weide, R., J. Grass, et al. (2004). "Outpatient therapy in metastatic breast cancer. A retrospective study of 90 patients treated in an oncology group practice." *Onkologie* 27(4): 380-4.
- Westenend, P. J., C. J. Meurs, et al. (2005). "Tumour size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguishes early and late metastasis." *J Clin Pathol* 58(2): 196-201.
- Wilcken, N., J. Hornbuckle, et al. (2003). "Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002747.
- Wunder, J. S., P. C. Ferguson, et al. (2003). "Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results." *Clin Orthop Relat Res*(415 Suppl): S187-97.
- Würschmidt F., S. A., Eiermann W., Feldmann H.J., Molls M. (2002). "Einfluss des Resektionsstatus und des Zeitintervalls zwischen brusterhaltender Operation und Strahlentherapie beim invasiven Mammakarzinom." *Onkologie* 25 (suppl 2): 2-39.
- Yavas, O., M. Hayran, et al. (2007). "Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis." *Tumori* 93(6): 580-6.
- Ziegler A., L. S., Bender R. (2002). "Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode." *Dtsch Med Wochenschr* 127: T14-T16.
- Ziegler A., L. S., Bender R. (2004). "Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test." *Dtsch Med Wochenschr* 129: T4-T6.
- Ziegler A., L. S., Bender R. (2004). "Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression." *Dtsch Med Wochenschr* 129: T1-T3.
- Zylka-Menhorn, V. (2007). "Brustkrebs: Neuerkrankungsrate ist rückläufig." *Dtsch Arztebl* 2007 104(51-52): A-3509 / B-3093 / C-2985.

## Anhang

Parameter	Beschreibung
Patienten ID-Nr.	Patientenidentifikationsnummer aus ALBIS
Geburtsjahr	Geburtsjahr
Überweisende Fachrichtung	1= Allgemeinmedizin 2= Onkologie 3= Gynäkologie 4= Chirurgie 5= Radiologie 6= Innere 7= Orthopädie 9= unbekannt
Studienteilnahme	0= keine Teilnahme 1= Teilnahme 9= unbekannt
Datum der ED	Jahr der ED
Alter in Jahren (Zeitpunkt der ED)	Alter bei ED
ED - Altersgruppen	1= 20 - 40 Jahre 2= 41 - 60 Jahre 3= 61 - 80 Jahre 4= 81 - 100 Jahre
Menopausenstatus (zum Zeitpunkt der ED)	1= postmenopausal (> 50 Jahre) 2= prämenopausal 3= perimenopausal
Einseitig/ beidseitig	1= einseitig 2= beidseitig
Histologie	0= Duktales Carcinoma in situ (DCIS) 1= Invasiv duktales Karzinom (IDC) 2= Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) 3= Invasiv lobuläres Karzinom (ILC) 4= Mischform (invasives duktulo-lobuläres Karzinom) 5= Inflammatorisches Karzinom 6= Szirrhöses Karzinom 7= Medulläres Karzinom 8= Siegelringzellkarzinom (Unterform des ILC) 9= unbekannt 10= Sekretorisches Karzinom 11= Muzinöses Karzinom 12= Tubulo-lobuläres Karzinom 13= Tubuläres Karzinom 14= Adenoid-zystisches Karzinom
pTNM (gemäß der 6. Auflage, 2002)	0= Tis (Carcinoma in situ = nicht infiltrierendes intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor) 1: < 2,0 cm Tumorgroße 1mic: < 0,1 cm 1a: > 0,1-0,5 cm 1b: > 0,5-1,0 cm 1c: > 1,0-2,0 cm 2: > 2,0-5,0 cm 3: > 5,0 cm 4: Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in Brustwand/ Haut 4a: in Brustwand

	<p>4b: in Haut mit Ödem/ Ulzeration/ Satellitenknötchen          4c: 4a + 4b          4d: Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom          5: Tx= nicht beurteilbar          6: Tm= multifokal und/oder multizentrisch          9: keine Angaben zur TumorgroÙe</p>
pTNM	<p>0= keine regionären LK-Metastasen          1mi= Mikrometastase (&gt; 0,2mm aber &lt; 0,2cm)          1= Metastase(n) in 1- 3 ipsilateralen axillären LK und/oder im ipsilateralen Sentinel-LK mit Lokalisation an der A. mammaria interna, letzteres durch klinische Untersuchung nicht erkannt          2= Metastasen in 4 - 9 ipsilateralen axillären LK oder in LK der ipsilateralen A. mammaria interna, klinisch bekannt oder makroskopisch sichtbar, in Abwesenheit von axillären LK-Metastasen          3a= Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären oder infraklavikulären LK          3b= Klinisch bekannte Metastase in A.mammaria interna-LK mit axillären LK-Metastasen oder Metastasen in mehr als 3 axillären LK und Sentinel-LK-Metastase mit Lokalisation im Bereich der A. mammaria interna          3c= Metastase(n) in supraklavikulären LK          9= unbekannt</p>
pTNM	<p>0= keine Fernmetastasen          1= Fernmetastase(n)          9= Vorhandensein nicht beurteilbar</p>
UICC Stadiengruppierung (6.Auflage)	<p>0= TisN0M0          1= T1N0M0          2a= T0/1N1M0 und T2N0M0          2b= T2N1M0 und T3N0M0          3a= T0/1/2N2M0 und T3N1/2M0          3b= T4N0-2M0          3c= alle N3M0          4= alle M1          9= unbekannt          Anmerkung: T1 schließt T1mic ein.</p>
Östrogenrezeptorstatus	<p>0= kein Nachweis eines Östrogenrezeptors, negativ          1= schwach positiv (IRS 1 – 4)          2= mäßig positiv (IRS 5 – 8)          3= stark positiv (IRS 8 – 12)          9= unbekannter Rezeptorstatus</p>
Progesteronrezeptorstatus	<p>0= kein Nachweis eines Progesteronrezeptors, negativ          1= schwach positiv (IRS 1 – 4)          2= mäßig positiv (IRS 5 – 8)          3= stark positiv (IRS 8 – 12)          9= unbekannter Rezeptorstatus</p>
Her2/neu-Rezeptorstatus (MaÙ der Überexpression)	<p>1= einfach positiv          2= zweifach positiv          3= dreifach positiv          4= negativ          5= unbekannter Rezeptorstatus</p>
St.Gallen Konsensuskonferenz, Risikoklassifikation 2007	<p>1= low-risk-Mammakarzinom          2= medium-risk-Mammakarzinom          3= high-risk-Mammakarzinom          4= Einteilung unbekannt bzw. nicht einteilbar</p>



Tumormarkererhöhung bei ED	0= Normbereich 1= CEA 2= CA 15-3 3= 1 und 2 erhöht 9= unbekannt
Tumormarker im Verlauf nach Metastasierung	0= Normbereich 1= CEA 2= CA 15-3 3= 1 und 2 erhöht 9= unbekannt
Primärtherapie	1= OP 2= Bestrahlung 3= Chemotherapie 4= Hormontherapie 5= Targeted Therapy 6= 2 und 3 7= 2 und 4 8= 3 und 5
OP-Verfahren (Brust)	0= keine OP 1= BET 2= Ablatio mammae (eingeschränkt radikale Mastektomie) 3= Skin-Sparing-Mastektomie (SSM) 4= Subkutane Mastektomie 5= Palliative OP 6= Wiederaufbau der Brust 7= Quadrantenresektion 8= Nachresektion
Datum der OP	Datum der OP
OP-Verfahren (Axilla)	0= keine Axilla OP 1= klassische Axilla-Dissektion 2= Sentinel-Lymphonodektomie 9= unbekannt
OP-Verfahren (Metastasen)	0= keine OP 1= Metastasen-Biopsie 2= Metastasen-Entfernung 3= 1 und 2
Resektionsrest	0= keine OP durchgeführt 1= R0 (Resektionsrand tumorfrei) 2= R1 (Tumor reicht bis Resektionsrand; Resektion nicht im Gesunden) 3= unbekannt
Adjuvante Hormontherapie	0= keine Hormontherapie 1= GnRH-Analoga 2= Antiöstrogene 3= Östrogenrezeptorantagonisten 4= Aromatasehemmer 5= Gestagene 6= 1 und 2
Neoadjuvante Hormontherapie	0= keine Hormontherapie 1= GnRH-Analoga 2= Antiöstrogene 3= Östrogenrezeptorantagonisten 4= Aromatasehemmer 5= Gestagene 6= 1 und 2

<p>Neoadjuvante Chemotherapie</p>	<p>0= keine präoperative Chemotherapie  1= Alkylantien (Cyclophosphamid, Cisplatin, Carboplatin)  2= Zytostatika (Anthrazykline, Bleomycin, Actinomycin D, Mitomycin)  3= Mitosehemmer (Taxane: Docetaxel, Paclitaxel / Topoisomerasehemmstoffe: Topotecan, Etoposid / Vincaalkaloide: Vincristin, Vinorelbin)  4= Antimetabolite (MTX, Capecitabin, 5-Fluorouracil, Cytosin-Arabinosid, Gemcitabin / Purinanaloga: Azathioprin, 6-Mercaptopurin)  5= AK-Therapie (Trastuzumab, Eporhilon)  6= sonstige  7= 1,2  8= 1,3  9= unbekannt  10= 1,2,3  11= 1,2,4  12= 1,3,4  13= 1,2,3,4  14= 3,4  15= 3,5</p>
<p>Adjuvante Chemotherapie</p>	<p>0= keine postoperative Chemotherapie  1= Alkylantien (Cyclophosphamid, Cisplatin, Carboplatin)  2= Zytostatika (Anthrazykline, Bleomycin, Actinomycin D, Mitomycin)  3= Mitosehemmer (Taxane: Docetaxel, Paclitaxel / Topoisomerasehemmstoffe: Topotecan, Etoposid / Vincaalkaloide: Vincristin, Vinorelbin)  4= Antimetabolite (MTX, Capecitabin, 5-Fluorouracil, Cytosin-Arabinosid, Gemcitabin / Purinanaloga: Azathioprin, 6-Mercaptopurin)  5= AK-Therapie (Trastuzumab, Eporhilon)  6= sonstige  9= unbekannt</p>
<p>Chemotherapie-Behandlungsschemata</p>	<p>0= keine Chemotherapie  1= EC (Epirubicin, Cyclophosphamid)  2= AC (Doxorubicin, Cyclophosphamid)  3= CMF (Cyclophosphamid, MTX, 5-Fluorouracil)  4= EC-CMF (Epirubicin, Cyclophosphamid-Cyclophosphamid, MTX, 5-Fluorouracil)  5= TAC-Schema (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid)  6= FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)  7= anderes Schema  8= 3 und 7  9= unbekannt  10= 1 und 7</p>
<p>Targeted Therapy/ neue Zytostatika</p>	<p>0= keine AK-Therapie  1= Trastuzumab  2= Eporhilon  3= Lapatinib  4= Bevacizumab</p>
<p>Targeted Therapy/ neue Zytostatika im Verlauf</p>	<p>0= keine AK-Therapie  1= Trastuzumab  2= Eporhilon  3= Lapatinib  4= Bevacizumab</p>



Radiatio	1= Keine Bestrahlung 2= Postoperative Bestrahlung (adjuvant) 3= Bestrahlung der Metastase(n) 4= Postoperative und Metastasenbestrahlung 5= Bestrahlung des Rezidivs u./o. Bestrahlung der Metastase(n) u./o. postoperative Bestrahlung
Rezidiv	0= kein Rezidiv 1= Lokalrezidiv 2= Lokoregionäres Rezidiv 3= sonstige Rezidive 4= kontralaterales Rezidiv 9= unbekannt
ED des ersten Rezidivs	ED Rezidiv
Anzahl der Rezidive	Anzahl der Rezidive
Metastase(n)	0= keine Metastasen 1= Metastase(n)
ED der Fernmetastasen	ED der Fernmetastasen
Lokalisation der Fernmetastasen ED	1= Knochenmark 2= Knochen 3= Pleura 4= Lunge 5= Haut/Weichteile 6= Leber 7= ZNS und/oder Meningen 8= Ovarien und/oder Adnexen 9= Uterus 10= Nebennieren 11= Magen 12= Mediastinum 13= Abdomen und/oder Peritoneum 14= LK zervikal und/oder jugulär
Metastasenfreie Überlebenszeit seit ED	in Jahren
Weitere Lokalisationen der Fernmetastasen	0= keine weiteren Fernmetastasen 1= Knochenmark 2= Knochen 3= Pleura 4= Lunge 5= Haut/Weichteile 6= Leber 7= ZNS und/oder Meningen 8= Ovarien und/oder Adnexen 9= Uterus 10= Nebennieren 11= Magen 12= Mediastinum 13= Abdomen und/oder Peritoneum 14= LK zervikal oder jugulär
Gesamtzahl Fernmetastasen	Anzahl Fernmetastasen 1- 6
Metastasentherapie	0= keine Therapie 1= OP 2= Bestrahlung 3= Chemotherapie 4= Hormontherapie 5= sonstige 6= AK-Therapie 7= Laserinduzierte Thermotheapie (LITT)

<p>Wirkstoffklassen der Metastasentherapie</p>	<p>0= keine Therapie  1= Bisphosphonate  2= Hormontherapie  2a= GnRH-Analoga  2b= Antiöstrogene  2c= Östrogenrezeptorantagonisten  2d= Aromatasehemmer  2e= Gestagene  3= Chemotherapie  3a= Alkylantien (Cyclophosphamid, Cisplatin, Carboplatin)  3b= Zytostatika (Anthrazykline, Bleomycin, Actinomycin D, Mitomycin)  3c= Mitosehemmer (Taxane: Docetaxel, Paclitaxel / Topoisomerasehemmstoffe: Topotecan, Etoposid / Vincaalkaloide: Vincristin, Vinorelbin)  3d= Antimetabolite (MTX, Capecitabin, 5-Fluorouracil, Cytosin-Arabinosid, Gemcitabin / Purinanaloga: Azathioprin und 6-Mercaptopurin)  3e= AK-Therapie/ neue Zytostatika (Trastuzumab, Epothilon, Rituximab, Bevacizumab)  4= Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)</p>
<p>Anzahl der verschiedenen Wirkstoffklassen der Medikamente, die bei der Therapie eingesetzt wurden</p>	<p>1= 0 - 2 Wirkstoffklassen  2= 3 - 5 Wirkstoffklassen  3= mehr als 5 verschiedene Wirkstoffklassen</p>
<p>Risikofaktoren</p>	<p>0= keine Risikofaktoren  1= Adipositas  2= Nikotinabusus  3= Alkoholabusus  4= erhöhte Strahlenbelastung  5= genetische Vorbelastung  6= Hormonsubstitution  9= unbekannt</p>

## **Danksagungen**

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Familie bedanken und hier insbesondere bei meinem Bruder. Er hat sowohl beim Umgang mit Excel, als auch bei der graphischen Umsetzung der Tabellen und Diagramme geholfen und somit maßgeblich zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Als nächstes bedanke ich mich bei der Ehrwürdigen Schwester Susanna für ihren geistigen Beistand. Schließlich gilt mein herzlicher Dank meiner Mutter und Gerhard für das Korrekturlesen und die grammatikalische Beratung. Natürlich seien auch Daniel, meine Großeltern, mein Vater und meine Freunde erwähnt, die mir das Schreiben auf die eine oder andere Weise erleichtert haben und mich moralisch unterstützten. Des Weiteren gilt meine Danksagung auch Frau Rak, an die ich mich jederzeit mit all meinen Fragen wenden konnte. Meinem Doktorvater Herrn Prof. Tesch danke ich für das Überlassen des Dissertationsthemas, das wertvolle Feedback während des gesamten Entstehungsprozesses und für das Vertrauen, das er mir entgegen gebracht hat. An dieser Stelle sei auch das ganze Team der Gemeinschaftspraxis und der Tagesklinik erwähnt, das mir bei der Datenerhebung half. Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank noch Herrn Dr. Ackermann, dem ich die aussagekräftigen Ergebnisse meiner statistischen Berechnungen verdanke.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Metastasiertes Mammakarzinom – univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse von Patientinnen der onkologischen Gemeinschaftspraxis am Bethanien-Krankenhaus“ im onkologischen Zentrum Frankfurt Nord-Ost unter Leitung von Prof. Dr. Hans Tesch mit Unterstützung durch die biomathematische Abteilung der Johann Wolfgang Goethe-Universität ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt, den 04. Juni 2009



## Lebenslauf

**Name:** Katharina Golka  
**Anschrift:** Mönchbruchstr. 9  
65428 Rüsselsheim  
**Geburtsdatum:** 08.06.1982  
**Geburtsort:** Rüsselsheim  
**Familienstand:** Ledig  
**Nationalität:** Deutsch  
**Konfession:** Katholisch  
**Telefon:** 06142-2201820  
**Mobil:** 0174-3220690  
**E-Mail:** katharinagolka@gmx.de

## Schulischer Werdegang und Studium

---

1988 – 1994 Albrecht-Dürer-Schule Rüsselsheim, Grundschule und Förderstufe  
1994 – 2001 Immanuel-Kant-Gymnasium Rüsselsheim, Abitur 06/ 2001 (Note 1,4)  
WS'01 - SS'02 Studium an der Fachhochschule Darmstadt,  
Studiengang Online-Journalismus  
WS'02 - SS'03 Studentin an der Johann Goethe-Universität Frankfurt  
Sportwissenschaften, Sportmedizin, Psychoanalyse auf Magister  
ab WS'03 Studentin an der Johann Goethe Universität Frankfurt  
Studiengang Medizin  
09/ 2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2,0)  
11/07 – 06/09 Dissertation am Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt zum Thema: „Metastasiertes Mammakarzinom – univariate und multivariate Überlebenszeitanalyse von Patientinnen der onkologischen Gemeinschaftspraxis am Bethanien-Krankenhaus“

- 08/ 2008 1. Tertial des praktischen Jahres an der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main; Wahlfach Neurologie
- 12/ 2008 Erste Hälfte des chirurgischen Tertials am Hospital zum Heiligen Geist, Frankfurt am Main. Zweite Hälfte des chirurgischen Tertials am Spital Saanen, Universität Bern, Schweiz
- 04/ 2009 3. Tertial des praktischen Jahres, Innere Medizin, am Spital Saanen, Universität Bern, Schweiz
- 11/ 2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2,0)

### **Sprachkenntnisse**

---

- Deutsch: Muttersprache
- Englisch: Fließend in Wort und Schrift
- Französisch: Grundkenntnisse in Wort und Schrift

### **Praktika & Studienbegleitende Tätigkeiten**

---

- 06/ 2003 Krankenpflegepraktikum, Stadtkrankenhaus Rüsselsheim
- 07/ 2005 Teilnahme an der Frankfurter Medizin-Sommerschule 2005, Aigen, Österreich
- 01/ 2006 Exkursion zum Thema „Prävention und Rehabilitation rheumatologischer Erkrankungen“, Bad Gastein
- 03/ 2006 Famulatur an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Abteilung Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie
- 08/ 2006 Famulatur am China-Japan-Friendship Hospital, Peking, Abteilung Neurologie/Akupunktur
- 02/ 2007 Famulatur in dem medizinischen Fachzentrum für Hämatologie und Onkologie Prof. Dr. H. Tesch, Prof. Dr. W. Knauf, Dr. Th. Klippstein, PD Dr. R. Grunewald
- 06/ 2007 Blockseminar Naturheilverfahren, Bad Camberg
- 01/ 2008 Ganztagesultraschallkurs, Bad Mergentheim

04/ 2008 Famulatur an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am  
Main, Abteilung Neurologie

### **Zusatzqualifikationen**

---

04/ 1998 Stenografenverein Rüsselsheim e.V.

Fortbildungskurs Tastenschreiben am PC

2003 Ausbildung zur Sportheilpraktikerin an der Paracelsus Schule in Mainz

Frankfurt, den 02.12. 2009

