

Aus der Universitätsfrauenklinik
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Serban-Dan Costa

**Prognosen des Entscheidungsunterstützungssystems
Adjuvant-Online – eine valide Entscheidungshilfe für Magdeburger
Mammakarzinompatientinnen?**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

| | |
|---------------|-----------------|
| vorgelegt von | Dorothea Möller |
| aus | Berlin |
| Magdeburg | 2017 |

Ubi laeta duris mixta in ambiguo iacent,
incertus animus scire cum cupiat timet.

Lucius Annaeus Seneca

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Möller, Dorothea: Prognosen des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online – eine valide Entscheidungshilfe für Magdeburger Mammakarzinompatientinnen? – 2017. 150 Bl.: 27 Abb., 12 Tab., 1 Anh.

Kurzreferat:

Hintergrund: Entscheidungsunterstützungssysteme – Clinical Decision Support Systems (CDSS) – können i.S. prognostischer Werkzeuge bei klinischen Entscheidungsprozessen zur adjuvanten systemischen Mammakarzinomtherapie (AST) genutzt werden. Notwendige Voraussetzung dafür ist, dass sie den Erkrankungsverlauf und potenzielle Therapieeffekte hinreichend genau prognostizieren. Für das internetbasierte CDSS Adjuvant-Online (AO), das auf empirischen Daten U.S.-amerikanischer Patientinnen des SEER-9-Registers basiert, liegen zahlreiche Validierungsstudien vor. Ziel der Studie war es, die Frage zu beantworten, ob AO's Prognosen auf die prognostischen Merkmale der magdeburger Patientinnen zurückgeführt werden können, die in die Nutzeroberfläche von AO eingegeben werden müssen (Forschungsfrage 1). Weiterhin interessiert, ob das Outcome von Magdeburger Mammakarzinompatientinnen mithilfe von AO prognostiziert (Forschungsfrage 2) und verbessert werden könnte (Forschungsfrage 3). **Methodik:** Die prognoserelevanten Merkmale einer retrospektiven Stichprobe (n = 102) primärer Mammakarzinompatientinnen (T1-3, N0-1, M0) der Erstdiagnosejahre 2000 bis 2003 wurden mit linearen Regressionsmodellen multivariat auf statistische Signifikanz geprüft. Mit dem Likelihood-Ratio-Test wurden AO's Prognosen auf ihre Vorhersagefähigkeit für das beobachtete Outcome geprüft. Die prognostizierten Effekte einer benefitmaximierten AST wurden mit den für die real durchgeführte AST prognostizierten verglichen (T-Test für Matched-Pairs). **Ergebnisse:** Alle prognoserelevanten Merkmale sind signifikante Regressoren ($p < 0,05$) der AO-Prognosen. Das prognostizierte rezidivfreie Überleben (RFS), die Lateralität des Primärtumors, postoperative Metastasierung (M1) und die Zeit bis zum Rezidivaufreten (TTR) sind signifikante ($p < 0,05$), die prognostizierten Ereignisraten (Rezidiv und Versterben) sind keine signifikanten Prädiktoren des beobachteten Outcomes. Der Effekt der benefitmaximierten AST ist größer ($p < 0,001$) als derjenige der real durchgeführten AST. **Schlussfolgerungen:** Die Studie trägt zur Transparenz der Modellarchitektur AO's bei, das auf einem validen und evidenzbasierten Methodenmodell basiert, u.a. die Komorbidität primärer Mammakarzinompatientinnen differenziert berücksichtigt und eine individualisierte Eingabe möglichst aller prognoserelevanten Merkmale erfordert. Ein Designeffekt (Immortal-Time-Bias) erlaubt keine abschließende Beurteilung von AO. Klinische Entscheidungen in Kontexten konkurrierender Risiken sind mit Unsicherheit behaftet, die durch prognostische Werkzeuge reduziert werden kann. Dennoch bedarf eine handlungswissenschaftlich identifizierte Medizin neben praxisrelevanten Fragestellungen eines Bewusstseins hinsichtlich ihrer begrenzten Möglichkeiten, die Unsicherheit von Prognosen reduzieren zu können.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | FRAGESTELLUNG UND WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND..... | 1 |
| 1.1 | Fragestellung und Ziele der Arbeit..... | 1 |
| 1.1.1 | Forschungsfragen | 2 |
| 1.1.2 | Forschungshypothesen | 2 |
| 1.2 | Wissenschaftlicher Hintergrund..... | 3 |
| 1.2.1 | Das Mammakarzinom | 3 |
| 1.2.1.1 | <i>Definition einer heterogenen Erkrankung</i> | 3 |
| 1.2.1.2 | <i>Epidemiologie</i> | 4 |
| 1.2.1.3 | <i>Stadieneinteilung</i> | 6 |
| 1.2.1.4 | <i>Prognostische und prädiktive Faktoren</i> | 7 |
| 1.2.2 | Therapie des primären Mammakarzinoms | 12 |
| 1.2.2.1 | <i>Lokale Therapie</i> | 12 |
| 1.2.2.2 | <i>Medikamentöse systemische Therapie</i> | 14 |
| 1.2.3 | Prognose und Prädiktion als Grundlagen klinischer Entscheidungen | 19 |
| 1.2.3.1 | <i>Therapieentscheidungen</i> | 20 |
| 1.2.3.2 | <i>Entscheidungsunterstützungssysteme</i> | 22 |
| 2 | STUDIENDESIGN UND METHODEN..... | 25 |
| 2.1 | Studiendesign und Datenschutz | 25 |
| 2.1.1 | Ein- und Ausschlusskriterien..... | 25 |
| 2.1.2 | Untersuchungszeitraum und Studienendpunkte | 26 |
| 2.1.3 | Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0..... | 26 |
| 2.1.3.1 | <i>Datengrundlage, Methodik und Updates</i> | 27 |
| 2.1.3.2 | <i>Nutzeroberfläche und Input</i> | 28 |
| 2.1.3.3 | <i>Visualisierung und Output</i> | 31 |
| 2.1.4 | Operationalisierung der Komorbidität..... | 32 |
| 2.1.5 | Operationalisierung der adjuvanten systemischen Therapie | 32 |
| 2.1.6 | Datenerhebung und Datenerhebungsinstrumente | 35 |
| 2.1.6.1 | <i>Datenerhebungsphase I (Stichprobenrekrutierung)</i> | 35 |
| 2.1.6.2 | <i>Datenerhebungsphase II (Adjuvant-Online-Prognosen)</i> | 36 |
| 2.1.6.3 | <i>Datenerhebungsphase III (Follow-up)</i> | 37 |
| 2.1.6.4 | <i>Resultierende Stichprobe</i> | 37 |
| 2.2 | Statistische Analysen..... | 39 |
| 2.2.1 | Datenqualität und Follow-up..... | 39 |
| 2.2.2 | Deskriptive Analysen | 39 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 2.2.3 | Hypothesentestung | 40 |
| 2.2.3.1 | <i>Methodik Forschungshypothese 1</i> | 40 |
| 2.2.3.2 | <i>Methodik Forschungshypothese 2</i> | 41 |
| 2.2.3.3 | <i>Methodik Forschungshypothese 3</i> | 42 |
| 3 | ERGEBNISSE | 43 |
| 3.1 | Stichprobencharakterisierung, Adjuvant-Online-Prognosen und Outcome | 43 |
| 3.1.1 | Klinische und tumorbiologische Merkmale | 43 |
| 3.1.1.1 | <i>Alter und Menopausenstatus</i> | 43 |
| 3.1.1.2 | <i>Tumorgröße</i> | 46 |
| 3.1.1.3 | <i>Grading</i> | 46 |
| 3.1.1.4 | <i>Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten</i> | 46 |
| 3.1.1.5 | <i>Steroidhormonrezeptorstatus</i> | 48 |
| 3.1.1.6 | <i>Komorbidität</i> | 48 |
| 3.1.2 | Multimodale Therapie | 54 |
| 3.1.2.1 | <i>Operative Therapie und Bestrahlung</i> | 54 |
| 3.1.2.2 | <i>Adjuvante systemische Therapie</i> | 59 |
| 3.1.3 | Beobachtetes Outcome | 62 |
| 3.1.3.1 | <i>Studienendpunkt 1</i> | 62 |
| 3.1.3.2 | <i>Studienendpunkt 2</i> | 64 |
| 3.1.3.3 | <i>Zensierungsmuster</i> | 67 |
| 3.2 | Hypothesentestung | 69 |
| 3.2.1 | Ergebnisse Forschungshypothese 1 | 69 |
| 3.2.2 | Ergebnisse Forschungshypothese 2 | 73 |
| 3.2.3 | Ergebnisse Forschungshypothese 3 | 76 |
| 4 | DISKUSSION | 79 |
| 4.1 | Forschungsfrage 1 | 80 |
| 4.2 | Forschungsfrage 2 | 94 |
| 4.3 | Forschungsfrage 3 | 104 |
| 4.4 | Fazit und Ausblick | 108 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 112 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 113 |
| | Danksagung..... | X |
| | Erklärung..... | XII |
| | Lebenslauf..... | XIII |
| | Anhang | XIV |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AH | Aromatasehemmer |
| AHT | antihormonelle Therapie |
| ALNE | axilläre Lymphonodektomie |
| AO | Adjuvant-Online |
| ARR | absolute Risikoreduktion |
| ASA | American Society of Anaesthesiologists |
| AST | adjuvante systemische Therapie |
| BCSM | Breast Cancer Specific Mortality |
| BET | brusterhaltende Therapie |
| CDSS | Clinical Decision Support System |
| CEBM | Oxford Centre for Evidence-Based Medicine |
| CHT | Chemotherapie |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group |
| EBM | Evidenzbasierte Medizin |
| ED | Erstdiagnose |
| ER | Östrogenrezeptor |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| FUI | Follow-up-Index |
| G | Grading |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HR | Hazard Ratio |
| HER2 | Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor |
| IC | Informed Consent |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kaplan-Meier-Schätzer |
| KT | kombinierte Therapie |
| LK | Lymphknoten |
| LKex | entfernte axilläre Lymphknoten |
| LKpos | tumorinfiltrierte axilläre Lymphknoten |
| LoE | Levels of Evidence |
| LR | Lokalrezidiv |
| M | Fernmetastasierung |
| Max. | Maximum |
| Mill. | Million |
| Min. | Minimum |

| | |
|----------------|---|
| MME | modifizierte radikale Mastektomie |
| MP | Menopause |
| mRNA | mitochondriale Ribonukleinsäure |
| MW | Mittelwert |
| NAST | neoadjuvante systemische Therapie |
| NBCM | Non Breast Cancer Mortality |
| NSABP | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project |
| o.n.A. | ohne nähere Angaben |
| OP | Operation |
| OS | Overall Survival |
| PH | Proportional Hazards |
| PEF | Partizipative Entscheidungsfindung |
| PM | Personalisierte Medizin |
| PR | Progesteronrezeptor |
| PRO | Patient Reportet Outcome |
| R | Resektionsrand |
| R ² | Bestimmtheitsmaß |
| RCT | Randomised Controlled Trial |
| RFS | Relapse Free Survival |
| RLR | Relapse/ Recurrence Rate |
| RR | relatives Risiko |
| RRR | relative Risikoreduktion |
| SD | Standard Deviation |
| SDM | Shared Decision Making |
| SE | Standard Error |
| SEER | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program |
| SERM | Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator |
| SHR | Steroidhormonrezeptor |
| SLNE | Sentinel-Lymphonodektomie |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| TNM | Tumor-Node-Metastasis |
| TTR | Time-to-Recurrence |
| UFK | Universitätsfrauenklinik Magdeburg |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| VIF | Variance-Inflation-Factor |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: FIGO-Stadien des Mammakarzinoms | 7 |
| Abbildung 2: Screenshot Nutzeroberfläche Adjuvant-Online (Version Breast Cancer 8.0) | 31 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm zu den Datenerhebungsphasen I bis III | 38 |
| Abbildung 4: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Altersgruppen | 45 |
| Abbildung 5: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Altersgruppen | 45 |
| Abbildung 6: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Tumordifferenzierungsgrad | 47 |
| Abbildung 7: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Tumordifferenzierungsgrad | 47 |
| Abbildung 8: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Steroidhormonrezeptorstatus | 49 |
| Abbildung 9: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Steroidhormonrezeptorstatus | 49 |
| Abbildung 10: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Komorbiditätskategorien | 51 |
| Abbildung 11: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Komorbiditätskategorien | 51 |
| Abbildung 12: Komorbiditätskategorien für Altersgruppen | 53 |
| Abbildung 13: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – lokale Therapie | 57 |
| Abbildung 14: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – lokale Therapie | 57 |
| Abbildung 15: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – regionäres Staging | 58 |
| Abbildung 16: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – regionäres Staging | 58 |
| Abbildung 17: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Modus der adjuvanten systemischen Therapie | 61 |
| Abbildung 18: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Modus der adjuvanten systemischen Therapie | 61 |
| Abbildung 19: Überlebensfunktion für Studienendpunkt 1 (KM-Schätzer) | 63 |
| Abbildung 20: Überlebensfunktionen (Lateralität des Primärtumors) für Studienendpunkt 1 (KM-Schätzer) | 63 |
| Abbildung 21: Überlebensfunktion für Studienendpunkt 2 (KM-Schätzer) | 65 |
| Abbildung 22: Überlebensfunktionen (postoperative Fernmetastasierung) für Studienendpunkt 2 (KM-Schätzer) | 65 |
| Abbildung 23: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Studienendpunkt 1 | 66 |
| Abbildung 24: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Studienendpunkt 2 | 66 |
| Abbildung 25: Schema der beobachteten Zensierungsmuster | 68 |
| Abbildung 26: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Gegenüberstellung prognostizierter Therapieeffekte für eine benefitmaximierte (BM) und die real durchgeführte (UFK) AST | 77 |
| Abbildung 27: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Gegenüberstellung prognostizierter Therapieeffekte für eine benefitmaximierte (BM) und die real durchgeführte (UFK) AST | 77 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Relative 5-Jahres-Überlebensraten beim Mammakarzinom _____ | 5 |
| Tabelle 2: Anforderungen an prognostische und prädiktive Faktoren nach Decker et al.(2009) _____ | 9 |
| Tabelle 3: Prognostische und prädiktive Faktoren des primären Mammakarzinoms nach Wu und Sahin (2016) _____ | 9 |
| Tabelle 4: Antineoplastische Therapie – Adjuvant-Online-Evidenz und UFK-Schemata _____ | 32 |
| Tabelle 5: Antihormonelle Therapie – Adjuvant-Online-Evidenz und UFK-Therapien _____ | 34 |
| Tabelle 6: Klinische und tumorbiologische Merkmale der Stichprobe _____ | 44 |
| Tabelle 7: Nebenerkrankungsspektrum und Anzahl der Nebenerkrankungen je Patientin _____ | 53 |
| Tabelle 8: Merkmalsverteilung der multimodalen Therapie _____ | 55 |
| Tabelle 9: Vergleich der Länge der zensierten Beobachtungszeiten in Abhängigkeit des Erstdiagnosejahres _____ | 68 |
| Tabelle 10: Lineare Regressionsmodelle für die Adjuvant-Online-Prognosen RELAPSE _____ | 70 |
| Tabelle 11: Lineare Regressionsmodelle für die Adjuvant-Online-Prognosen MORTALITY _____ | 72 |
| Tabelle 12: Cox-Regressionsmodelle zur prognostischen Relevanz der Adjuvant-Online-Prognosen RELAPSE und MORTALITY _____ | 74 |

1 FRAGESTELLUNG UND WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

1.1 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Klinische Entscheidungen im Rahmen der multimodalen Behandlung primärer Mammakarzinompatientinnen werden an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg (UFK) bisher auf Basis einer individualisierten Risikobeurteilung unter Berücksichtigung evidenzbasierter prognostischer und prädiktiver Faktoren getroffen. Hierbei wird angestrebt, die letztendlich praktisch umzusetzende Behandlungsstrategie im Einvernehmen mit der jeweiligen Patientin zu formulieren. Ziel hierbei ist es, für jede Patientin ein individuelles Therapiekonzept zu erstellen, das sowohl einen Nutzen – d.h. einen Therapieeffekt im Sinne einer maximalen Rezidivprophylaxe und eines maximalen Überlebensbenefits – verspricht, als auch praktisch realisierbar ist. Die an der UFK bisher durchgeführten multimodalen Therapien sind das Ergebnis eines subjektiv individualisierten Therapiekonzeptes, das die externe Evidenz aus der aktuellen Fachliteratur ebenso berücksichtigt wie die interne Evidenz der behandelnden Ärztinnen und Ärzte.

In den zurückliegenden Jahren wurden zahlreiche Studien zu sog. klinischen Entscheidungsunterstützungssystemen – Clinical Decision Support Systems (CDSS) – veröffentlicht. Diese Publikationen führten zu der Frage, ob die Verwendung eines solchen prognostischen Werkzeugs im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse zur Mammakarzinomtherapie im institutionellen Kontext der Universitätsfrauenklinik Magdeburg (UFK) einen Mehrwert für die behandlungsbeauftragten Ärztinnen und Ärzte und ihre Patientinnen darstellen könnte. Dieser Mehrwert könnte einerseits darin bestehen, dass Mammakarzinompatientinnen der UFK infolge einer routinemäßigen Verwendung eines prognostischen Werkzeugs im Rahmen der multimodalen Mammakarzinomtherapie zukünftig ein besseres Outcome erzielen. Andererseits könnte es einen Mehrwert bedeuten, wenn durch die routinemäßige Verwendung eines CDSS die bisher subjektiv evidenzbasierten und individualisierten adjuvanten systemischen Therapien (AST) zukünftig nicht nur auf der besten verfügbaren externen Evidenz basierten, sondern der potenzielle Nutzen und die potenziellen Risiken einer AST vor Beginn einer solchen Behandlung visualisiert und dadurch für Patientinnen nachvollziehbar kommuniziert werden könnten. Ein diesen Anforderungen im Sinne eines potenziellen Mehrwertes gerecht werdendes klinisches Entscheidungsunterstützungssystem müsste infolgedessen nicht nur ein evidenzbasiertes und valides Instrument darstellen, sondern neben dem zu erwartenden Nutzen auch die potenziellen Risiken einer AST in einer für Patientinnen nachvollziehbaren Form darstellen. Folglich sollte die Wahl auf ein CDSS fallen, dessen externe und interne Validität bestätigt und dessen Nutzen für Mammakarzinompatientinnen bereits gezeigt werden konnte.

Adjuvant-Online (AO) ist ein 2001 erstveröffentlichtes (1) und seither mehrfach validiertes (2–14) Entscheidungsunterstützungssystem, das im Internet unentgeltlich zur Verfügung steht. Mithilfe von Adjuvant-Online können quantitative 10-Jahres-Prognosen (Ereignis- und Überlebensraten) zum

therapieunabhängigen und therapiespezifischen Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen berechnet werden. Die Verwendung von Adjuvant-Online wird von ausgewiesenen Expertengremien (15–17) empfohlen und erfordert die Eingabe klinischer und tumorbiologischer Merkmale, die an der UFK im Rahmen der Routinediagnostik primärer Mammakarzinompatientinnen erhoben werden.

1.1.1 Forschungsfragen

- Frage 1:** Können die Prognosen von AO mithilfe der klinischen, tumorbiologischen und therapiespezifischen Merkmale primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK berechnet werden, die in die Nutzeroberfläche von AO eingegeben werden müssen?
- Frage 2:** Kann der Erkrankungsverlauf (Outcome) primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK mithilfe der von AO berechneten Prognosen vorausgesagt werden?
- Frage 3:** Könnte das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK mithilfe von AO potenziell verbessert werden?

1.1.2 Forschungshypothesen

- Hypothese 1:** Wenn die prognostischen Faktoren primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK multivariat statistisch signifikante Regressoren der AO-Prognosen sind, dann ist AO dafür geeignet, quantitative Prognosen für primäre Mammakarzinompatientinnen der UFK zu berechnen.
- Hypothese 2:** Wenn die AO-Prognosen in einem multivariaten Modell der Survivalanalyse statistisch signifikante Prädiktoren des beobachteten Outcomes primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK sind, dann ist AO dafür geeignet, den Erkrankungsverlauf primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK zu prognostizieren.
- Hypothese 3:** Wenn der von AO prognostizierte Effekt für eine benefitmaximierte AST statistisch signifikant größer ist als der für die real durchgeführte AST prognostizierte Effekt, dann könnte das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK mithilfe von AO potenziell verbessert werden.

1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.2.1 Das Mammakarzinom

1.2.1.1 Definition einer heterogenen Erkrankung

Das Mammakarzinom – umgangssprachlich Brustkrebs (Breast Cancer) – wird definiert als ein (oder mehrere multizentrische oder multifokale) maligner Tumor im Bereich der Brustdrüse. Histologisch werden zwei Hauptentitäten unterschieden. Das invasiv-duktales Mammakarzinom, bei dem eine maligne Entartung der Epithelzellen der Milchgänge (Ductus lactiferi) vorliegt, kann mit 50- bis 80% aller invasiven Mammakarzinome insgesamt häufiger beobachtet werden als ein invasiv-lobuläres Mammakarzinom, bei dem eine maligne Entartung der Epithelzellen der Drüsenläppchen (Lobuli) vorliegt (18). Experimentelle Studien zur Karzinogenese (Onkogene) und Tumorbio­logie (prognostische und prädiktive Faktoren), dem Wachstumsverhalten (Malignität) und dem durch eine frühzeitige systemische Tumorzelldisseminierung gekennzeichneten Metastasierungsverhalten führten mit Etablierung der systemischen Therapie Ende der 1980er Jahre dazu, dass das Mammakarzinom als chronische systemische Erkrankung mit lokaler Komponente definiert wird (19, 20).

Fortschritte im Bereich immunhistochemischer Nachweismethoden und die Entwicklung von Genexpressionsprofilen (Genetic Sequencing) ermöglichten eine differenziertere Untersuchung von Mammakarzinomen auf molekularer und genetischer Ebene. Dies führte Anfang des 21. Jahrhunderts zur Entdeckung der sog. intrinsischen Subtypen (21). Bei diesen handelt es sich um eigenständige Entitäten der Erkrankung, die anhand von Genexpressionsprofilen und tumorbiologischen Eigenschaften evident werden und deren Gesamtheit im Sinne eines übergeordneten Konzeptes mit dem Begriff Mammakarzinom erfasst wird (22).

Die Infiltrierung des tumorumgebenden Brustdrüsengewebes (Stroma) und der regionären Lymphknoten mit Tumorzellen sind Merkmale klinischer Progredienz und definieren je nach Ausmaß das lokal begrenzte (T1-3, N0, M0) und regional fortgeschrittene (T1-3, N1-3, M0) Mammakarzinom. Sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen infolge hämatogener oder lymphogener Tumorzelldisseminierung in die bevorzugten Organe Skelettsystem, Lunge, Leber, Pleura, Nebennieren und Zentralnervensystem nachweisbar, handelt es sich um ein metastasiertes Mammakarzinom (T1-3, N1-3, M1). Ein primäres oder primär operables Mammakarzinom (Early Breast Cancer) liegt demgegenüber dann vor, wenn mittels bildgebender diagnostischer Verfahren keine makroskopische Tumorzelldisseminierung (Metastasierung) in Organen außerhalb der Brustdrüse nachgewiesen werden kann (T1-3, N0-3, M0).

1.2.1.2 Epidemiologie

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts ist das Mammakarzinom mit mehr als 20% aller Krebsneuerkrankungen nicht nur die häufigste maligne Erkrankung innerhalb der weiblichen Weltbevölkerung, sondern ebenso die weltweit führende Todesursache im Vergleich aller malignen Erkrankungen der Frau (23). Hierbei variieren die Erkrankungsraten (Inzidenz) weltweit um mehr als das Zehnfache. In Westeuropa und in den Vereinigten Staaten (USA) sind sie am höchsten. Die niedrigsten Erkrankungsraten werden in Afrika und Asien mit Ausnahme von Israel beobachtet, das die weltweit höchsten Erkrankungsraten aufweist. Die weltweit höchsten Sterberaten (Mortalität) werden bei afroamerikanischen Frauen, die niedrigsten bei Koreanerinnen beobachtet. Im Jahr 2012 erkrankten Schätzungen zufolge weltweit etwa 1,7 Mill. Frauen an einem Mammakarzinom, mehr als 0,5 Mill. verstarben aufgrund dieser Erkrankung. (24)

In Deutschland beträgt die durchschnittliche jährliche Fallzahl etwa 68.800 neuerkrankte Frauen, in Sachsen-Anhalt sind dies 1.746 Frauen und in der Stadt Magdeburg 193 neuerkrankte Frauen pro Jahr. Das Mammakarzinom (ICD-10: C50) ist sowohl deutschlandweit als auch in Sachsen-Anhalt die häufigste Krebsneuerkrankung der weiblichen Bevölkerung. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 64 Jahre – sowohl deutschlandweit als auch in Sachsen-Anhalt. Brustkrebs ist auch in Deutschland die häufigste Todesursache im Vergleich aller malignen Erkrankungen der Frau. Die durchschnittliche jährliche Fallzahl brustkrebsbedingt Versterbender beträgt deutschlandweit 17.800 Patientinnen. In Sachsen-Anhalt sind dies 540 Patientinnen, etwa 37 (7%) von ihnen versterben in der Stadt Magdeburg. Hierbei ist das durchschnittliche Sterbealter mit 75 gegenüber 74 Jahren in Sachsen-Anhalt etwas höher als bundesweit. (25)

Erkrankungsspezifische Überlebensraten sind epidemiologische Kennzahlen, anhand derer populationsbezogene Aussagen zum langfristigen Verlauf von potenziell tödlichen Erkrankungen formuliert werden. Absolute Überlebensraten – Overall Survival Rates (OSR) – stellen den Prozentanteil derjenigen erstdiagnostizierten Patientinnen dar, die ein definiertes Zeitintervall überleben. Relative Überlebensraten – Relative Survival Rate (RSR) – hingegen berücksichtigen, dass nur ein Teil der Sterblichkeit (Mortalität) dieser Patientinnen auf ihre Krebserkrankung zurückzuführen ist.

Für das Mammakarzinom werden üblicherweise 5- oder 10-Jahres-Überlebensraten angegeben. Diese variieren sowohl in Abhängigkeit etablierter Prognosefaktoren (siehe 1.2.1.4 ab S.7) als auch stadienabhängig (26). Außerdem variieren die relativen Überlebensraten in Deutschland in Abhängigkeit davon, ob Patientinnen städtischer oder ländlicher Meldegebiete untersucht werden. Hierbei werden bei Patientinnen aus städtischen Einzugsgebieten etwa 2,5% höhere relative Überlebensraten beobachtet (27). Tabelle 1 enthält die Ergebnisse aus den von Holleczeck (2013) und Nennecke et al. (2014) veröffentlichten Periodenanalysen (26, 27) und soll dazu dienen, diese Unterschiede zu verdeutlichen.

In Deutschland betrug die altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-RSR) in den 1980er Jahren 68% (28), in den Neuen Bundesländern fiel diese mit 66% geringfügig niedriger aus (25). Frauen, denen zwischen 1997 und 2006 ein Mammakarzinom erstdiagnostiziert wurde, haben eine altersstandardisierte 5-Jahres-RSR von 85% (27). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate (10-Jahres-RSR) betrug in Sachsen-Anhalt 50% in den 1970er und 57% in den 1980er Jahren. Ein Anstieg derselben auf etwa 80% konnte für die zwischen 2009 und 2011 erkrankten Frauen beobachtet werden. In den Neuen Bundesländern haben Frauen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 74 Jahre sind, gegenwärtig eine vergleichsweise schlechte Prognose. Sowohl ihre 5-Jahres-RSR als auch ihre 10-Jahres-RSR ist gut 10% niedriger als die der jüngeren Frauen, die mit einer 5-Jahres-RSR von annähernd 88% und einer 10-Jahres-RSR von etwa 83% eine vergleichsweise gute Prognose haben. (29)

Tabelle 1: Relative 5-Jahres-Überlebensraten beim Mammakarzinom nach Holleczeck (2013) und Nennecke et al. (2014) (26, 27)

| Merkmal | Subgruppen | 5-Jahres-RSR [%] |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| TNM-Stadien* | T1-3, N0, M0 | 97,8 |
| | T1-3, N1-3, M0 | 79,7 |
| Alter [Jahre]* | < 50 | 89,1 |
| | 51 bis 69 | 88,0 |
| | > 69 | 76,7 |
| Histologischer Subtyp* | invasiv-lobulär | 82,5 |
| | invasiv-duktral | 82,2 |
| | invasiv, sonstige | 80,5 |
| | invasiv, lobulär-duktral gemischt | 93,2 |
| Grading* | gut differenziert (G1) | 101,2 |
| | mäßig differenziert (G2) | 86,1 |
| | schlecht differenziert (G3) | 72,5 |
| HR-Status* | ER+ und PR+ | 87,7 |
| | ER+ oder PR+ | 81,8 |
| | ER- und PR- | 65,3 |
| Meldegebiet** | städtisch | 85,4 |
| | ländlich | 82,7 |

* Datengrundlage: Krebsregister Saarland, n = 8571, Alter 15 Jahre und älter, ED-Jahre 2000 - 2009, Periode 2002-2006

** Datengrundlage: 11 Krebsregister Deutschlands, n = 165.565, Alter 15 Jahre und älter, ED-Jahre 1997 - 2006, Periode 2002 - 2006

1.2.1.3 Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifizierung stellt eine international verbindliche Beschreibung der anatomischen Ausbreitung einer malignen Erkrankung dar und ermöglicht eine interdisziplinäre Kommunikation über das Erkrankungsausmaß. Hierbei steht T für die Ausdehnung und die Größe des Primums, N für das Ausmaß und die Beschaffenheit der Tumorzell dissemination (Metastasierung) in regionäre Lymphknoten und M für das Fehlen (M0), Vorhandensein (M1) oder die Nichtbeurteilbarkeit (MX) der systemischen Metastasierung in tumorferne Organe (Fernmetastasierung). Auf Basis der TNM-Klassifizierung können keine prädiktiven Aussagen formuliert werden. Jedoch können Patientinnen anhand der TNM-Klassifizierung drei prognostischen Risikogruppen (hohes, mittleres und geringes Risiko) zugeordnet werden. (30) Aus der TNM-Klassifizierung (UICC) ergeben sich mehr als dreißig Kombinationen der Kategorien T, N und M, die zu acht verschiedenen Stadien (FIGO 0, I, IIA, IIB, IIIA-IIIC, IV) zusammengefasst werden. Obwohl die TNM-Stadien neben dem Tumordifferenzierungsgrad (Grading) als stärkster prognostischer Faktor des Mammakarzinoms gelten (31), sind sie nur bedingt dafür geeignet, Mammakarzinompatientinnen prognostisch zu beurteilen. Diese Einschränkung rührt daher, dass sämtliche Stadien sowohl Patientinnen mit relativ günstiger als auch schlechter Prognose enthalten. Hervorzuheben ist außerdem, dass der prognostische Effekt der Erkrankungsstadien im zeitlichen Verlauf nicht konstant ist (32).

In Deutschland ist sowohl in der klinischen Behandlungsroutine als auch bei der Erfassung von Krebsregisterdaten die Einteilung primärer Mammakarzinome entsprechend der sog. FIGO-Stadien sowie anhand der TNM-Klassifikation nach UICC-Kriterien üblich. Abbildung 1 auf S.6 enthält eine schematische Darstellung der FIGO-Stadien des primären Mammakarzinoms, die studienrelevanten Stadien sind darin rot umrandet. Zwar kann bereits auf Basis des Erkrankungsstadiums (TNM) ein individualisiertes Behandlungskonzept erstellt werden. Anhand der TNM-Stadien kann jedoch weder eine Identifizierung von Patientinnen erfolgen, die eine derart günstige Prognose aufweisen, dass sich die Notwendigkeit einer adjuvanten systemischen Therapie (AST) erübrigt, noch berücksichtigt das System prädiktive Faktoren, die eine Aussage zum potenziellen Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung ermöglichen (33). Daher ist die TNM-Klassifikation nur bedingt dafür geeignet, die Tumorbiologie und die mit ihr verbundenen prognostischen und prädiktiven Informationen für eine individualisierte Therapieplanung zu erfassen (34).

| | | Regionäre Lymphknoten (N) | | | | | | | |
|-----------|-------|---------------------------|-----------|-----------|-----|------|---------|---------|----|
| | | N0 | N1 | N2a | N2b | N3b | N3c | jedes N | |
| Tumor (T) | T0 | FIGO 0 | | | | | | | |
| | Tis | | | | | | | | |
| | T1 | FIGO I | FIGO IIA | | | | | | |
| | T1mic | | | | | | | | |
| | T1a | | | | | | | | |
| | T1b | | | | | | | | |
| | T1c | | | FIGO IIIC | | | FIGO IV | | |
| | T2 | FIGO IIA | FIGO IIB | | | | | | |
| | T3 | FIGO IIB | FIGO IIIA | | | | | | |
| | T4 | FIGO IIIB | | | | | | | |
| | T4a | | | | | | | | |
| | T4b | | | | | | | | |
| | T4c | | | | | | | | |
| | T4d | | | | | | M0 | M1 | |
| | | Fernmetastasen (M) | | | | | | | |
| | | 0 | I | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | IV |
| | | FIGO-Stadien | | | | | | | |

Abbildung 1: FIGO-Stadien des Mammakarzinoms (studienrelevante Stadien rot umrandet)

1.2.1.4 Prognostische und prädiktive Faktoren

Wenngleich zunehmend Methoden und Konzepte der Personalisierten Medizin¹ propagiert werden, haben in der Routinediagnostik bewährte und evidenzbasierte klinische und tumorbiologische Merkmale ihren prognostischen und prädiktiven Stellenwert für die klinische Behandlungspraxis nicht verloren. Prognostische Faktoren sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verfügbare tumorbiologische oder klinische Merkmale der Erkrankung, die mit dem natürlichen Erkrankungsverlauf korrelieren und die Fähigkeit eines Tumors zur Proliferation, Invasion und Metastasierung wieder spiegeln. Prädiktive Faktoren sind zum selben Zeitpunkt vorliegende klinische oder tumorbiologische Merkmale, die entweder selbst Angriffspunkte der Therapie sind oder Epiphänomene der Therapiewirksamkeit oder der Therapieresistenz darstellen. Einzelne Faktoren können sowohl prognostisch als auch prädiktiv wirksam werden. Anforderungen, denen prognostische und prädiktive Faktoren gerecht werden sollten, enthält Tabelle 2 auf S.9. (36) Wie stark der Effekt eines prognostischen Faktors ist, wird in Form des relativen Risikos (RR) angegeben. Ein prognostischer Faktor kann sich hierbei stark ($RR > 2$), mäßig ($RR = 1,5$ bis 2) oder schwach ($RR < 1,5$) auswirken (37).

¹ Der Begriff *Personalisierte Medizin* (PM) beschreibt „die Berücksichtigung quantifizierbarer individueller Unterschiede in allen Phasen der medizinischen Forschung und Praxis, soweit dies sinnvoll und möglich ist“ (35).

Kritische Stimmen merken an, dass die Prognostic Factor Research zu Beginn des 21. Jahrhunderts durch Informationsüberfluss und eine Vielzahl wissenschaftlicher Studien gekennzeichnet ist, die auf Basis opportunistischer Annahmen durchgeführt werden (38, 39). Studienergebnisse aus diesem Forschungsbereich zu beurteilen und aus ihnen Empfehlungen für die klinische Praxis abzuleiten wird einerseits dadurch erschwert, dass unterschiedliche Nachweismethoden und Cut-off-Werte verwendet werden. Erschwerend kommt hinzu, dass die charakteristischen Merkmale der Stichproben mitunter stark variieren. Außerdem werden oftmals kleine Stichproben untersucht und das Studiendesign ist nicht selten ein retrospektives. Hinsichtlich der Beurteilung der prognostischen Relevanz einzelner prognostischer Faktoren ist es von Bedeutung, ob es sich um tatsächlich (d.h. auch multivariat) unabhängige Merkmale handelt. Dies ist bei prognoserelevanten klinischen Merkmalen nicht immer der Fall, da diese z.T. untereinander, aber auch mit Merkmalen der Therapie interkorrelieren (Multikollinearität) (40). Diese Problematik unterstreicht den Stellenwert eines angemessenen Studiendesigns (41) und einer geeigneten statistischen Methodik wie bspw. die Verwendung multivariater statistischer Modelle im Kontext von Prognose und Prognoseforschung (39).

Die aus den Studien zu prognostischen und prädiktiven Faktoren des primären Mammakarzinoms hervorgehende Evidenz² bedarf daher einer Hierarchisierung. Ein System zur Beurteilung der Evidenzstärke ist mit den sog. Levels of Evidence (LoE) gegeben.³ Die aus der Evidenzstärke ableitbaren Empfehlungen für die klinische Praxis können ebenfalls hierarchisiert werden.⁴ Tabelle 3 auf S.9 gibt einen Überblick über klinisch relevante prognostische und prädiktive Faktoren des primären Mammakarzinoms (34).

Tumorgröße, Nodalstatus bzw. die Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten (LKpos) und der Tumordifferenzierungsgrad (Grading) gelten als prognoserelevanteste Faktoren beim primären Mammakarzinom. Der Anzahl tumorinfiltrierter regionaler Lymphknoten bzw. dem Nodalstatus

² Der Begriff **Evidenz** beschreibt in der Medizin „mehr oder minder ein Fürwahr-Halten von Ergebnissen, Erfahrungen, Empfehlungen in der Literatur aus kontrollierten Studien und Konsensuskonferenzen – also letztlich ein abwägendes, faktengestütztes Ermessen“ (42). Unterschieden werden externe und interne Evidenz. Externe Evidenz bezeichnet die methodisch überprüften wissenschaftlichen Belege für die Effektivität einer Intervention. Sie dient der auf begründetes Handeln ausgerichteten Praxis zur Bildung handlungsleitender Überzeugungen und darlegungsfähiger Handlungsbegründungen. (43)

³ Hierzu wurde ein System zur Hierarchisierung der Evidenz medizinischer Forschungsergebnisse in Form der sog. **Levels of Evidence** (LoE) entwickelt, bei der zuvorderst das Studiendesign von maßgeblicher Bedeutung dafür ist, welche Wertigkeit die aktuell verfügbare externe Evidenz für einen dezidierten Faktor aufweist. Das Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) stellt eine Übersicht über die Levels of Evidence im Internet bereit (44).

⁴ Das **Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)** ist eine hierarchische Systematik, die dazu dient, die Stärke einer medizinischen Empfehlung – bspw. die Anwendung eines prognostischen Faktors in der klinischen Routine – einzustufen (45).

wird beim frühen Mammakarzinom (Early Stage Breast Cancer) die größte prognostische Bedeutung zugesprochen. (34) In klinischen Studien werden Patientinnen üblicherweise anhand der Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten stratifiziert, wobei von den nodalnegativen (0 LKpos) Patientinnen jene mit 1 bis 3 LKpos und 4 bis 9 bzw. > 4 LKpos abgegrenzt werden. Nodalnegative Patientinnen haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 92%. Die der nodalpositiven Patientinnen beträgt 81% wenn 1 bis 3 und 57% wenn ≥ 4 LKpos gezählt wurden. Der Nodalstatus ist ein zeitabhängiges prognostisches Merkmal und für eine sichere Abgrenzung von Risikogruppen allein nicht geeignet. (33)

Die Evidenzstärke für den unabhängigen prognostischen Faktor Tumorgröße ist groß (LoE: 1a), seine prognostische Relevanz wird den Oxford-Empfehlungsgraden zufolge in die Kategorie A eingestuft (46). Wie die Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten ist auch die Tumorgröße ein ausschließlich prognostischer Faktor (34). Ihr Einfluss auf das Überleben primärer Mammakarzinompatientinnen bleibt über die Zeit konstant (32). Die Tumorgröße korreliert mit dem Nodalstatus und der Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten (LKpos) (34).

Tabelle 2: Anforderungen an prognostische und prädiktive Faktoren nach Decker et al. (2009) (36)

| Kriterium | Anforderungen |
|---------------------------------------|--|
| Zugänglichkeit | <ul style="list-style-type: none"> - rasch und einfach bestimmbar i.R. der klinischen Routine - bei vertretbaren Kosten - Reproduzierbarkeit |
| Definition der klinischen Information | <ul style="list-style-type: none"> - Aussage ist prädiktiv oder prognostisch oder beides - reproduzierbar(e) Wert(e) für "günstige" oder "ungünstige" Aussage |
| Relevanz der klinischen Information | <ul style="list-style-type: none"> - prognostische/ prädiktive Information ist durch bereits vorliegende Faktoren nicht gegeben - die Information ermöglicht Therapieentscheidungen innerhalb einer durch andere Faktoren definierten Patientensubgruppe |

Tabelle 3: Prognostische und prädiktive Faktoren des primären Mammakarzinoms nach Wu und Sahin (2016) (34)

| Faktor | prognostisch | prädiktiv |
|------------------------------------|--------------|-----------|
| Nodalstatus | +++ | |
| Tumorgröße | +++ | |
| Lymphovaskuläre Invasion (LVI) | ++ | |
| Histologisches Grading | ++ | ++ |
| Histologischer Subtyp | + | + |
| Steroidhormonrezeptoren | + | +++ |
| HER2-Überexpression/ Amplifikation | + | +++ |

Der Tumordifferenzierungsgrad bzw. das histopathologische Grading (G) ist ein weiterer unabhängiger prognostischer Faktor, dessen Einfluss auf das Überleben primärer Mammakarzinompatientinnen zeitunabhängig ist. Verschiedene Gradingssysteme sind in den zurückliegenden Jahren verwendet worden, um Aussagen über den Malignitätsgrad eines Mammakarzinoms zu formulieren. Gegenwärtig ist das sog. Nottingham-Grading gebräuchlich. Berücksichtigt werden hierbei die Mitoserate, der Grad der Kernpleomorphie sowie der Prozentanteil des drüsenartig oder tubulär differenzierten Tumorgewebes. Ein starker unabhängiger Prognosefaktor ist der Tumordifferenzierungsgrad vor allem bei nodalnegativen Patientinnen, wobei sich die Prognose mit abnehmendem Differenzierungsgrad – G1, gut differenziert > G2, mäßig differenziert > G3, schlecht differenziert – verschlechtert. (47, 48)

Studien zum prognostischen und prädiktiven Stellenwert der beiden im Zellkern maligner Brusttumorzellen lokalisierten Steroidhormonrezeptoren (SHR) – dem Östrogen- (ER) und dem Progesteronrezeptor (PR) – werden seit mehr als 40 Jahren durchgeführt. Sie haben zu unterschiedlichen und teils widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Der Nachweis der Rezeptoren kann entweder über Verfahren der Ligandenbindung (immunhistochemisch) oder über den Nachweis der mRNA erbracht werden (49). Die Steroidhormonrezeptorexpression und ihre prognostische Relevanz variieren im zeitlichen Verlauf. ER-positive Patientinnen haben gegenüber ER-negativen Patientinnen vor allem in den ersten 3 bis 5 Jahren nach operativer Primärtherapie eine bessere Prognose (50, 51). Zu einem späteren Zeitpunkt können Patientinnen mit einem steroidhormonrezeptorpositiven (SHR-positiven) Mammakarzinom eine schlechtere Prognose aufweisen (52). Der prognostische Effekt des ER-Status variiert überdies in Abhängigkeit des Studienendpunktes (Rezidiv oder Versterben) (53). Die Interpretation von Studienergebnissen zum prognostischen Einfluss der Steroidhormonrezeptoren ist diffizil, da Unterschiede hinsichtlich der Prognose ER-positiver und ER-negativer Patientinnen im Falle antihormonell behandelter Stichproben sowohl auf das positive Ansprechen auf die antihormonelle Therapie (AHT) als auch auf die Tumorbioogie zurückgeführt werden können (54). Ein positiver SHR-Status – vor allem ein positiver ER-Status – ist ein prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit einer AHT.

Das Alter einer Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (ED) sollte bei Entscheidungen zur adjuvanten systemischen Therapie (AST) berücksichtigt werden (55). Der prognostische Effekt des Erkrankungsalters i.S. eines unabhängigen prognostischen Faktors ist umstritten, da er in Abhängigkeit anderer prognoserelevanter Merkmale wie dem intrinsischen Subtyp oder SHR-Status variiert (56, 57). Etwa 7% aller Mammakarzinompatientinnen erhalten diese Diagnose vor ihrem vollendeten 4. Lebensjahrzehnt (58). Einem Erstdiagnosealter von max. 35 (bzw. 40) Jahren wird unabhängig von anderen Faktoren eine ungünstige Prognose zugesprochen (56, 57). Studienergebnisse sprechen dafür, dass ein so junges Erkrankungsalter im Vergleich zu einem lebenszeitlich später

erstdiagnostizierten Mammakarzinom häufiger mit einem fortgeschrittenen Stadium, prognostisch ungünstigen tumorbiologischen Eigenschaften oder einem aggressiven intrinsischen Subtyp einhergeht (56). Demgegenüber werden bei Patientinnen mit einem Erstdiagnosealter jenseits des 6. Lebensjahrzehnts überwiegend Mammakarzinome mit einem günstigen Risikoprofil diagnostiziert. Dennoch fällt die Überlebensprognose der > 69-jährigen Mammakarzinompatientinnen vergleichsweise ungünstig aus, da ihr Überleben stärker durch ihre Komorbidität beeinflusst wird und sie weniger intensive Therapien erhalten. (59) Es bleibt daher offen, ob das Alter per se ein unabhängiger prognostischer Faktor oder ein Surrogatmerkmal für die genannten Eigenschaften ist (58).

Der Menopausenstatus (MP-Status) ist ein prädiktiver Faktor für die antihormonelle Therapie (AHT). Eine möglichst genaue Kenntnis des Menopausenstatus ist nicht nur im Zusammenhang mit Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis von Bedeutung, sondern auch im Kontext klinischer Studien. Deren Ergebnisse können durch einen unzureichend definierten oder erhobenen MP-Status verzerrt werden. (60)

Das Nebenerkrankungsspektrum und der Schweregrad konkurrierender Erkrankungen (Komorbidität) sind ebenfalls prognostische Faktoren, wenn auch nicht im engeren Sinne der Definition. Valderas et al. (2009) legen anschaulich dar, in wie weit Risikofaktoren der Indexerkrankung und Risikofaktoren der Komorbidität miteinander im Zusammenhang stehen und Indexerkrankung und Komorbidität sich prinzipiell gegenseitig beeinflussen können (61). Edwards, Noon und Mariotto et al. (2014) zeigen anhand einer epidemiologischen Untersuchung, dass sich das Nebenerkrankungsspektrum älterer U.S.-amerikanischer Brustkrebspatientinnen kaum von demjenigen gleichaltriger Patientinnen unterscheidet, die sich aufgrund anderer (nicht onkologischer) Erkrankungen in ärztliche Behandlung begeben (62). Die genannten Autoren schlussfolgern, dass die Komorbidität ein prognostisch relevanter Faktor von Brustkrebspatientinnen ist. Die Nebenerkrankungen von Brustkrebspatientinnen beeinflussen das Ausmaß ihrer multimodalen Behandlung, die Therapieerksamkeit und die Compliance bzw. Adherence der Patientinnen negativ (55, 65).

Die Begriffe Compliance und Adherence werden häufig in unklarer Abgrenzung verwendet. Compliance meint, dass hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ein kooperatives Verhalten der Patientin vorausgesetzt wird (63). Demgegenüber steht bei dem Begriff Adherence die aktive Zusammenarbeit von Arzt und Patientin i. S. einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und Therapiezielvereinbarung im Vordergrund. Hierbei meint Non-Adherence, dass sich die Patientin nicht oder nur unvollständig an die ursprünglich vereinbarten Behandlungsabsprachen hält. (64)

1.2.2 Therapie des primären Mammakarzinoms

Kennzeichnend für eine zeitgemäße Brustkrebstherapie ist ein multimodaler und interdisziplinärer Behandlungsansatz. Die multimodale Behandlung von Brustkrebspatientinnen orientiert sich hierbei an den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien – Randomised Controlled Trials (RCTs) – und Metaanalysen.⁵ Andererseits wird angestrebt, die Therapie von Brustkrebspatientinnen im Sinne der personalisierten Medizin (PM) möglichst individualisiert sowohl an den interindividuell variierenden prognostischen und prädiktiven Faktoren, als auch an den persönlichen Erwartungen und Prämissen der jeweiligen Patientin zu orientieren (67). Barratt (2008) weist auf den Widerspruch hin, der durch eine zeitgleiche Orientierung an den individuellen Wertvorstellungen einer Patientin (Individualisierung) und evidenzbasierten Empfehlungen evoziert werden könne (68). Daneben sei die Mammakarzinomtherapie in Deutschland zu Beginn des 21. Jahrhunderts pekuniären Restriktionen und krisenhaften Entwicklungen des Gesundheitssystems ausgesetzt, die dem medizinischen Fortschritt potenziell hinderlich sein und eine adäquate Behandlung von Brustkrebspatientinnen im Sinne eines „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ erschweren können (69).

1.2.2.1 Lokale Therapie

Die lokale Therapie primärer Mammakarzinompatientinnen umfasst die operative Entfernung des Primärtumors (Tumorexirpation), der regionalen Lymphknoten (axilläres Staging) und ggf. eine Bestrahlung des Operationsgebietes einschließlich der Lymphabflussbahnen (Strahlentherapie). Das Ziel der operativen Therapie besteht in der vollständigen Entfernung des Primums mit tumorfreien Resektaträndern. Unterschieden werden mikroskopisch (R0-Resektion) und makroskopisch (R1-Resektion) tumorfreie Ränder. Im Falle einer R2-Resektion ist der Tumor randbildend und das Risiko für ein lokales Rezidiv (LR) gegenüber tumorfreien Rändern um mehr als das Zweifache erhöht (70).

Im Rahmen der operativen Entfernung des Primärtumors (Primum) werden eine modifizierte radikale Mastektomie (MME) und eine brusterhaltende Therapie (BET) unterschieden. Ob brusterhaltend operiert werden kann, ist größtenteils von der Tumor-Brustvolumen-Relation abhängig. Daneben ist für die Wahl des operativen Verfahrens entscheidend, ob eine Bestrahlung von Tumorbett und Restbrust vorgenommen werden kann. Liegen bspw. aufgrund der Komorbidität oder der adjuvanten systemischen Therapie (AST) Einschränkungen oder eine Kontraindikation für die BET vor, kann

⁵ Die Ergebnisse valider und voneinander unabhängiger klinischer Studien, die an vergleichbaren Studienpopulationen die Effekte vergleichbarer Interventionen untersuchen, können in Form von *Metaanalysen* (Overviews) zu einem konsolidierenden Gesamteffekt zusammengefasst werden. Wirkungen und Nebenwirkungen von Interventionen treten durch das Zusammenfassen mehrerer einzelner Studien klarer hervor und diskordante Studienergebnisse, deren Heterogenität auf Zufallseffekten beruht, werden methodisch konsistent integriert. Anzumerken ist, dass systematische Fehler der eingeschlossenen Studien oder in diesen unberücksichtigt gebliebene aber bedeutsame Sachverhalte durch eine Metaanalyse nicht kompensiert werden können. (66)

auch im Falle einer für die BET hinreichenden Tumor-Brustvolumen-Relation die Indikation für eine MME gegeben sein (71). Anfang des 21. Jahrhunderts werden mehr als die Hälfte aller primär operablen Brustkrebspatientinnen brusterhaltend operiert (72). Zahlreiche Studien sprechen dafür, dass die brusterhaltende Therapie und die modifizierte radikale Mastektomie mindestens gleichwertige Verfahren sind (73). Einigen Untersuchungen zufolge darf sogar angenommen werden, dass durch eine BET gegenüber der MME ein Überlebensvorteil erzielt werden kann (74, 75).

Eine adjuvante Bestrahlung von Tumorbett und Restbrust trägt entscheidend zum Überlebensbenefit bei, der durch eine BET erzielt werden kann (76). Dieser Überlebensvorteil – wie auch der durch eine adjuvante Strahlentherapie bei nodalpositiven mastektomierten Patientinnen zu erzielende – geht u.a. aus den Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) hervor (77–79). Dass eine adjuvante Strahlentherapie mit der Zunahme des brustkrebsunabhängigen Versterbens, kardialen Erkrankungen oder auch mit einem vergleichsweise höheren Risiko für ein Lungenkarzinom einhergehen kann, ist seit mehr als zwanzig Jahren bekannt (80). Wie aus einer mehr als 1.100 RCTs einschließenden Metaanalyse der Cochrane-Collaboration hervorgeht, spielt die Abfolge von antineoplastischer Therapie und Strahlentherapie (Sequenzierung) keine Rolle für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben primärer Mammakarzinompatientinnen sofern die adjuvante Bestrahlung in den ersten sieben postoperativen Monaten durchgeführt wird (81).

Eine hinreichend ausgedehnte lokale Therapie umfasst Leitlinien- und Konsensusempfehlungen zufolge ein axilläres Lymphknotenstaging, das entweder in Form einer axillären Lymphonodektomie (ALNE) bzw. Axilladisektion⁶ oder in Form einer Sentinel-Node-Entfernung (SLNE) erfolgen kann. Der gegenwärtigen Studienlage zufolge sind beide Formen des axillären Stagings in Bezug auf das Gesamtüberleben gleichwertige Prozeduren bei nodalnegativen Patientinnen (83). Bei der SLNE wird gegenüber der ALNE jedoch eine geringere postoperative Morbidität beobachtet (84).

Dem Prinzip der SLNE liegt die Beobachtung zugrunde, dass die ersten Lymphknoten innerhalb des Lymphabflussgebietes eines Quadranten der Brust jeweils diejenigen Lymphknoten sind, in denen Tumorinfiltrate zuerst nachgewiesen werden können. Deswegen werden sie auch Wächter- (bzw. Sentinel-) lymphknoten (SNLs) genannt. Der negative Vorhersagewert dafür, dass auch weitere Stationen des Lymphabflussgebietes keine Tumorinfiltrate enthalten sofern in den ersten Lymphknoten des Lymphabflussgebietes keine Tumorzellinfiltration nachgewiesen werden kann, beträgt

⁶ Eine *Lymphonodektomie* (LNE) der Level I und II beinhaltet die operative Entfernung der LK entlang des lymphatischen Hauptabflussgebietes der Brustdrüse am lateralen Rand des M. pectoralis (Level I) sowie die Entfernung der LK unterhalb des M. pectoralis minor (Level II). Das Ausmaß der chirurgischen Dissektion kann um die Entfernung der LK des Level III – d.h. der LK medial des M. pectoralis minor entlang der Fossa infraclavicularis – erweitert werden. Die Dissektion der Level I und II erlaubt in > 95% der Fälle ein ausreichendes Staging, eine Beschränkung auf das Level I führt in bis zu einem Viertel der Fälle zu einer Fehleinschätzung der axillären Situation. (82)

95%. Identifiziert werden SNLs dadurch, dass zunächst eine Anfärbung oder radioaktive Markierung (Tracer) des Primums erfolgt und anschließend geschaut wird, in welchen Lymphknoten ebenfalls Farbstoff bzw. Tracer nachgewiesen werden kann. Bei der SLNE werden dann nur noch jene Lymphknoten operativ entfernt, deren Anfärbung bzw. Tracer-Markierung dafür spricht, dass sie bereits mit Tumorzellen infiltriert sind. (85, 86) Im Unterschied dazu wird bei der ALNE eine Mindestanzahl axillärer Lymphknoten entfernt, die im Falle von Veränderungen, die auf Tumorzell-infiltration hindeuten, erweitert wird.

In den Erstdiagnosejahren (ED-Jahre) der vorliegenden Studie (2000 bis 2003) lag noch keine hinreichende Evidenz für die Gleichwertigkeit der SLNE vor, sodass an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg (UfK) in den damaligen Jahren routinemäßig eine ALNE bei primären Mammakarzinompatientinnen durchgeführt wurde. Den damals gültigen Empfehlungen zufolge sollte die individualisierte Planung der operativen Therapie berücksichtigen, welche topographischen Level⁷ in das axilläre Staging einzubeziehen (88, 89) und wie viele axilläre Lymphknoten zu entfernen sind. In den studienrelevanten ED-Jahren galt die Empfehlung, dass im Rahmen einer Axilladissektion mind. 10 axilläre Lymphknoten der Level I und II entfernt werden sollten (90).

1.2.2.2 Medikamentöse systemische Therapie

Die medikamentöse (systemische) Therapie ist neben der operativen (lokalen) Therapie ein wesentlicher Bestandteil des multimodalen Behandlungskonzeptes primärer Mammakarzinompatientinnen (91). Im Falle primär operabler – d.h. nicht metastasierter – Mammakarzinome wird sie als sog. adjuvante systemische Therapie (AST) in kurativer Indikation durchgeführt. Im Gegensatz zur neoadjuvanten systemischen Therapie (NAST) – die definitionsgemäß eine systemische Behandlung ist, die bereits vor der operativen Entfernung des Primums stattfindet – wird die AST erst nach abgeschlossener operativer Therapie begonnen. Ziel der AST und NAST ist die Eradizierung potenziell vorhandener systemischer Mikrometastasen (92) – d.h. einer mutmaßlich bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhandenen Tumorzellaussaat (Tumorzell-disseminierung) in brustferne Organe – die mittels apparativer Diagnostik bzw. bildgebender Verfahren noch nicht nachweisbar ist. Dieses

⁷ **Topographische Level der Axilla:** Klassischerweise enthält die Axilla fünf Lymphknotengruppen. Hierzu zählen 1.) die anterioren Pectorales-Lymphknoten (3 bis 5 LK), 2.) die posterioren Subscapulares-Lymphknoten (6 bis 7 LK), 3.) die lateralen Humerales-Lymphknoten (4 bis 6 LK), 4.) die zentralen Lymphknoten (3 bis 4 LK) und 5.) die subclavikulären apicalen Lymphknoten. Daneben gibt es zwei weitere Lymphknotengruppen, die sich nicht direkt in der Axilla befinden, aber aufgrund ihrer Nähe zu ihr von Bedeutung sind. Hierzu zählen die interpectoralen (sog. Rotter's) Lymphknoten (1 bis 4 LK) und die deltopectoralen Lymphknoten (1 bis 2 LK). Chirurgisch werden die axillären LK in Abhängigkeit ihrer Position zum Musculus pectoralis minor klassifiziert. Seitlich oder über der unteren Grenze des genannten Muskels liegende LK stellen das Level I dar. Somit gehören zum Level I die pectoralen (anterioren), subscapulären (posterioren) und die humeralen (lateralen) LK der Axilla. Die tiefer im Verhältnis zum M. pectoralis minor gelegenen LK – d.h. die zentralen und einige der apikalen LK – konstituieren das topographische Level II. Medial oder superior der oberen Grenze des M. pectoralis minor gelegenen LK konstituieren das Level III. (87)

Behandlungskonzept beruht auf der von B. Fisher in den 1960er Jahren postulierten Annahme, dass die Tumorzellaussaat des Mammakarzinoms bereits während der subklinischen Entwicklung der Erkrankung – und damit vor Diagnosestellung – stattfindet (93). Eine weitere der systemischen Therapie zugrunde gelegte Annahme ist die, dass sowohl die intrinsischen Merkmale des Primärtumors (prognostische Faktoren) als auch dessen potenzielles Ansprechen auf die systemische Behandlung (prädiktive Faktoren) mit den intrinsischen Eigenschaften und dem potenziellen Therapieansprechen der systemischen Tumorzell dissemination übereinstimmen (92).

Im Rahmen der AST werden im Wesentlichen zwei Modi unterschieden. Neben der adjuvanten endokrinen Therapie oder Hormontherapie – die ihren Wirkungsmechanismen zufolge eine anti-hormonelle Therapie (AHT) darstellt – steht die antineoplastische Chemotherapie (CHT) zur Auswahl, bei der zytotoxische Substanzen (Zytostatika) Anwendung finden. Es besteht die Möglichkeit, beide Therapiemodi in Form einer chemoendokrinen Therapie miteinander zu kombinieren (KT).

Die Wirksamkeit der AST kann nur durch Langzeitbeobachtungen überprüft werden. Hierbei stellen die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs⁸ oder die Rate der ein definiertes Zeitintervall rezidivfrei überlebenden Patientinnen⁹ und die Zeit bis zum Versterben¹⁰ bzw. die Rate der ein definiertes Zeitintervall überlebenden Patientinnen¹¹ oder die erkrankungsspezifische Sterberate¹² empirisch messbare Parameter zur Beurteilung des Effektes dar, den eine AST auf das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen ausübt. (92)

Die aus zahlreichen prospektiven randomisierten und kontrollierten Studien (RCTs) sowie Metaanalysen hervorgehende Evidenz zur Wirksamkeit der adjuvanten systemischen Therapie (AST) unterstreicht ihren relativen Nutzen für Brustkrebspatientinnen (94–100). Der absolute Nutzen (Net-

⁸ **Time-to-Recurrence** (TTR): Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und erstem Nachweis eines Rezidivs bzw. klinisch messbaren Symptomen (z.B. Metastasierung) der Erkrankung.

⁹ **Relapse-/ Recurrence-Free-Survival-Rate** (RFSR), **Disease-Free-Survival-Rate** (DFS): Absolute Rate (prozentualer Anteil) derjenigen Patientinnen, die ein definiertes Zeitintervall (bspw. 5 oder 10 Jahre) ohne klinischen Nachweis eines Rezidivs bzw. klinisch messbare Symptome (Metastasierung) der Erkrankung überleben.

¹⁰ **Time to Death** (TTD): Zeitintervall zwischen Erstdiagnosestellung und Versterben.

¹¹ **Overall-Survival-Rate** (OSR): Absolute Rate (prozentualer Anteil) derjenigen Patientinnen, die ein definiertes Zeitintervall (bspw. fünf oder zehn Jahre) überleben. **Breast-Cancer-Specific-Survival** (BCSS): Absolute Rate (prozentualer Anteil) derjenigen Patientinnen, die in einem definierten Zeitintervall (bspw. 5 oder 10 Jahre) nicht aufgrund des Mammakarzinoms verstorben sind (bzw. trotz des Mammakarzinoms überlebten).

¹² **Breast-Cancer-Specific-Mortality** (BCSM): Absolute Rate (prozentualer Anteil) derjenigen Patientinnen, die während eines definierten Zeitintervalls (bspw. 5 oder 10 Jahre) aufgrund des Mammakarzinoms verstorben sind. Ihr gegenüber wird die brustkrebsunabhängige Sterberate – **Non-Breast-Cancer-Mortality** (NBCM) – abgegrenzt, also die absolute Rate derjenigen Patientinnen, die in einem definierten Zeitintervall aufgrund anderer Ursachen als dem Mammakarzinom (bzw. der Indexerkrankung) verstirbt.

Benefit) einer systemischen Behandlung, der unter den Bedingungen der klinischer Routine zu erwarten ist,¹³ hängt stark vom Ausgangsrisiko einer Patientin ab und variiert in Abhängigkeit ihres Alters. Die Indikation zur adjuvanten systemischen Behandlung sollte daher risikoadaptiert auf Basis einer möglichst individualisierten Ausgangsprognose gestellt werden. Eine die Therapieplanung leitende Erkenntnis ist die, dass der Effekt einer systemischen Therapie umso größer ist, je größer das natürliche Risiko für ein negatives Outcome – das Wiederauftreten (Rezidiv) oder Fortschreiten (Metastasierung) der Erkrankung oder das erkrankungsbedingte Versterben – ausfällt: „Low absolute risk implies low absolute benefit“ (95). Entgegen der Annahme, dass die bei Brustkrebspatientinnen beobachtbaren Effekte der AST über die Zeit konstant sind, haben Jatoi et al. (2016) an neunzehn klinischen Studien des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP) aufzeigen können, dass die AST primärer Brustkrebspatientinnen zeitabhängige Effekte aufweist (102). Diese Beobachtung sollte den genannten Autoren zufolge im Hinblick auf Design, Auswertung, Darstellung und Interpretation klinischer Studien berücksichtigt werden.

Auf die adjuvante Chemotherapie (CHT) kann nur bei Patientinnen in der Niedrigrisikosituation verzichtet werden (92). Die CHT umfasst ein breites und äußerst heterogenes Spektrum von Medikamenten. Während in der allgemeinen Pharmakologie zumeist die Verbesserung von Organfunktionen oder die Linderung und Beseitigung von Symptomen angestrebt wird, besteht das Ziel der CHT darin, Tumorzellen vollständig zu zerstören. Für einige der konventionellen Zytostatika lässt sich zwar ein kritisches Zielmolekül identifizieren, jedoch fehlt ihnen häufig das Merkmal der Selektivität, d.h. sowohl gesunde Stammzellen als auch Tumorzellen weisen durch Zytostatika angreifbare Zielstrukturen auf. Aus dem breiten Spektrum der Wirkmechanismen sowie dem Mangel an karzinomspezifischer Selektivität resultiert das breite Spektrum der Nebenwirkungen der Zytostatika. Allgemein werden eine akute und eine chronische Toxizität unterschieden. (105) Die akute Toxizität beinhaltet zumeist Organtoxizitäten, die chronische Toxizität kann sich u.a. in Form der Kanzerogenität – d.h. der Induktion von Sekundärneoplasien (sekundären Tumorerkrankungen) – darstellen (103, 104). Die Wirkungsmechanismen der einzelnen Substanzklassen reichen von der Enzyminhibition während der DNA-Synthese bei den Antimetaboliten (Methotrexat und 5-Fluorouracil) über die interkalationsvermittelte Blockade der mRNA-Synthese (Anthrazykline) bis zur Induktion von DNS-Strangbrüchen mittels Zwischenstrangvernetzung, Interkalation oder Topoisomerasegiften bei den Anthrazyklinen (Doxorubicin und Epirubicin) und Alkylanzien (Cyclophos-

¹³ Bei der empirischen Untersuchung der Effekte therapeutischer Interventionen werden zweierlei Arten klinischer Studien unterschieden. Studien aus dem Bereich der *Efficacy Research* zeigen den Effekt einer Intervention unter quasiexperimentellen Bedingungen – die bspw. durch ein Studiendesign mit prospektiver Randomisierung und Verblindung gewährleistet werden – auf (Efficacy). Studien aus dem Bereich der *Effectiveness Research* werden auch pragmatische Studien genannt und untersuchen, welchen Effekt eine Intervention unter den Bedingungen der klinischen Anwendungsroutine erzielt (Effectiveness). (66, 101)

phamid). Die Alkylanzien entfalten ihre Wirkung außerdem über den Mechanismus der Proteinvernetzung. Die Wirkung der Taxane (Docetaxel) beruht überwiegend darauf, dass der Abbau des Spindelapparates gehemmt wird. (106)

Die in den 1980er Jahren gewonnenen Erkenntnisse zur adjuvanten antineoplastischen Mammakarzinomtherapie besagen, dass

- die adjuvante Chemotherapie (CHT) sowohl das erkrankungsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben nodalpositiver Brustkrebspatientinnen statistisch signifikant verlängert,
- dieser überlebenszeitverlängernde Effekt der CHT sowohl bei prämenopausalen als auch postmenopausalen Patientinnen mit schlecht differenzierten Karzinomen unabhängig vom Erkrankungsalter und der Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten,
- jedoch nicht für alle Patientinnen in gleichem Ausmaß zu beobachten ist

(107) und können bis in die heutige Zeit als leitende Erkenntnisse für die antineoplastische Therapie primärer Brustkrebspatientinnen angesehen werden. Dass die adjuvante CHT nicht bei allen Patientinnen im selben Ausmaß wirksam ist, kann u.a. auch auf das Phänomen der Zytostatikaresistenz¹⁴ zurückgeführt werden. Unter klinischen Gesichtspunkten wird von sog. Tumorresistenz gesprochen, wenn ein Tumor auf die Zytostatikatherapie nicht mit Größenabnahme oder gar mit Größenzunahme reagiert. Hierbei ist das Nettotumorwachstum größer als der Tumorzellverlust. Klinisch relevant ist in diesem Zusammenhang auch, dass mit zunehmender Tumorgröße auch die Zahl zytostatikaresistenter Subklone steigt. Hohe Mitoseraten gehen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für zusätzliche Mutationen einher. Wobei ein Zytostatikum den Selektionsdruck verstärken kann, sodass vermehrt zytostatikaresistente Zellen im Sinne einer sekundären Resistenz proliferieren. Außerdem kann ein Tumor neben einer einfachen auch eine mehrfache Resistenz aufweisen. (109) Eine Maßnahme, der potenziellen Zytostatikaresistenz entgegenzuwirken, ist die Kombination mehrerer Zytostatika in Form der sog. Polychemotherapie. Eine Übersicht über die in den studienrelevanten ED-Jahren in Deutschland gängigen Polychemotherapie-Schemata zur Behandlung des primären Mammakarzinoms befindet sich im Anhang (Tabelle A1).

¹⁴ Bei der *Zytostatikaresistenz* wird eine primäre (intrinsische) Resistenz von einer sekundären (erworbenen) Resistenz unterschieden. Erstere besteht bereits vor einer erstmaligen Applikation des Zytostatikums und ist – wie Goldie und Coldman Anfang der 1980er Jahre aufzeigen konnten (108) – vorwiegend genetisch determiniert. Letztere stellt den Empfindlichkeitsverlust einer Zelle gegenüber einem Zytostatikum nach Exposition dar. Daneben lässt sich eine permanente (zumeist genetisch bedingte) von einer temporären (durch entsprechende Stimuli aufhebbare) Resistenz unterscheiden. Eine Form der temporären Resistenz ist die in bestimmten Phasen des Zellzyklus auftretende sog. kinetische Resistenz (dormancy).

Die antihormonelle Therapie (AHT) ist eine der ältesten Formen der Krebsbehandlung. Sie entfaltet ihre Wirkung dadurch, dass sie in hormonell gesteuerte Regelkreise des Tumorwachstums eingreift. Endokrine Therapien sind daher in erster Linie bei solchen Malignomen wirksam, die sich aus hormonsensiblen Normalgewebe entwickeln und einen Grad der Tumorzeldifferenzierung beibehalten haben, der eine wenigstens partielle Wachstumskontrolle durch Hormone ermöglicht. Sowohl das Wachstum des normalen Brustdrüsengewebes als auch dasjenige mancher (endokrin sensibler) entarteter (maligner) Zellen der Brustdrüse kann durch Steroidhormone wie Östrogene stimuliert werden. Wird dieser Stimulus mittels iatrogenen Kastration in Form einer operativen, medikamentösen oder strahlentherapeutischen Funktionseliminierung der Ovarien (ovarielle Ablation) entzogen, kommt es zur Wachstumshemmung östrogensensibler Mammakarzinome. (109, 110)

Systematische Übersichtsarbeiten (111) und Metaanalysen (112) unterstreichen die Wirksamkeit der ovariellen Ablation bei prämenopausalen Patientinnen mit östrogensensiblen Mammakarzinom unabhängig davon, ob die ovarielle Ablation operativ, medikamentös oder strahlentherapeutisch induziert wird (113). Das grundlegende Funktionsprinzip der ovariellen Ablation besteht darin, den körpereigenen Östrogenspiegel prämenopausaler Frauen durch Entfernung der Ovarien bzw. Inaktivierung ihrer östrogenproduzierenden Funktion zu senken. Damit greift diese Form der antihormonellen Therapie nicht unmittelbar an der Tumorzelle selbst an, sondern entfaltet ihre Wirkung durch eine grundlegende Veränderung des hormonellen Milieus des gesamten Organismus einschließlich des tumorumgebenden Gewebes (114).

Mit der Entwicklung des selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulators (SERM) Tamoxifen zu Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die erste zielgerichtete Therapie (Targeted Therapy) für Brustkrebspatientinnen etabliert (115). Tamoxifen reduziert die 15-Jahres-Sterblichkeit beim ER-positiven Mammakarzinom um 30% und gilt als Goldstandard der adjuvanten endokrinen Therapie (97, 113). Der Mechanismus, auf dem die Wachstumsstimulation östrogensensibler Brustkrebszellen basiert, beruht auf dem Prinzip der Rezeptor-Liganden-Bindung, durch die eine Konformitätsänderung (Dimerisierung) des Rezeptors induziert wird (116). Tamoxifen entfaltet hierbei eine antiöstrogene Wirkung im Bereich des Brustdrüsengewebes, wirkt jedoch zugleich östrogen auf das Endometrium (117). Dadurch erklärt sich einerseits seine günstige Wirkung auf die Prognose von sowohl prä- als auch postmenopausalen Patientinnen mit östrogensensiblen Mammakarzinomen (97, 98, 116, 118). Andererseits erklärt die in Abhängigkeit des Zielgewebes östrogene oder antiöstrogene Wirkung auch das Nebenwirkungsspektrum des Tamoxifens (116, 119).

Die sog. Aromatasehemmer (AH) markieren einen Paradigmenwechsel innerhalb der Mammakarzinomtherapie (120). Die Aromatase ist ein Enzym der Cytochrom-P450-Enzymfamilie, dessen wesentliche Aufgabe in der Umwandlung von Androgenen in Östrogene (Aromatisierung) besteht, die bei postmenopausalen Frauen vornehmlich in der Haut, dem Fettgewebe und der Brust stattfindet

(121). Das Wirkungsprinzip der AH basiert – vergleichbar demjenigen der ovariellen Ablation – nicht auf einem direkten Angriff tumorzellspezifischer Zielstrukturen sondern auf einer gezielten Veränderung des hormonellen Milieus. Anhand ihrer biochemischen Struktur werden steroidale und nichtsteroidale Aromatasehemmer unterschieden. Die zwei nichtsteroidalen AH Anastrozole (Arimidex®) und Letrozole (Femara®) und das steroidale Exemestane (Aromasin®) sind als Vertreter der sog. dritten Generation der AH in der klinischen Anwendung gegenwärtig gebräuchlich (122). Aromatasehemmer werden entweder als Alternative zur Tamoxifen-Standardtherapie (20mg/dies, oral, für die Dauer von 5 Jahren) oder in Form einer Verlängerung der adjuvanten endokrinen Behandlung nach fünf Jahren Tamoxifen-Standardtherapie gegeben. Alternativ kann innerhalb der ersten fünf Jahre ein Wechsel auf einen Aromatasehemmer (Tamoxifen-AH-Switch) erfolgen. Bei postmenopausalen Patientinnen mit einem hormonsensiblen Mammakarzinom sind Aromatasehemmer die endokrine Therapie der ersten Wahl. (123)

Auch die antihormonelle Behandlung kann mit zahlreichen Nebenwirkungen einhergehen (124). So kommt es bspw. sowohl im Zusammenhang mit der Tamoxifen-Therapie als auch bei der Behandlung mit Aromatasehemmern zu einem gehäuften Auftreten von Endometriumkarzinomen (125, 126). Darüber hinaus ist auch im Zusammenhang mit der AHT das Phänomen der Resistenzentwicklung klinisch relevant. Primäre Resistenz beruht auf einem primären Mangel an Hormonrezeptoren. Bei der sekundären Resistenzentwicklung werden zahlreiche Mechanismen¹⁵ wirksam (127).

1.2.3 Prognose und Prädiktion als Grundlagen klinischer Entscheidungen

Der Krankheitsbegriff beschreibt nach Viehöver (2011) keinen Zustand sondern einen Prozess (128). Vorhersagen über den Verlauf einer Erkrankung werden Prognosen genannt (129). Beruhen Vorhersagen erkrankungsrelevanter Ereignisse auf Prämissen (theoretischen Annahmen) oder auf empirischen Beobachtungen in der Vergangenheit, sind sie theoretisch oder empirisch fundierte (bedingte) Vorhersagen zukünftiger Situationen in einem qualitativ oder quantitativ begrenzten Feld objektiver Möglichkeiten. Werden Aussagen zur Art und Richtung eines zukünftigen Verlaufs formuliert, handelt es sich um qualitative Prognosen. Wird ein numerischer Wert (Punktprognose) oder ein Intervall (Intervallprognose) angegeben, innerhalb dessen das Eintreten eines definierten Ereignisses mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, handelt es sich um quantitative Prognosen. Die kritische Prognosebeurteilung prüft, ob das prognostische Modell in sich konsistent und für die

¹⁵ Einer dieser *Mechanismen der sekundären Resistenzentwicklung* ist der Selektionsdruck, dem eine Population von Tumorzellen während der antihormonellen Behandlung unterliegt. Hierbei haben rezeptorarme bzw. rezeptornegative Tumorzellklone einen Selektionsvorteil, was dazu führen kann, dass sie zum vorherrschenden Anteil der Tumorzellpopulation heranwachsen. Daneben kann sich die Steroidhormonrezeptorexpression von Tumorzellen während der antihormonellen Behandlung vermindern und Mutationen können eine Störung der durch den Hormon-Rezeptor-Komplex vermittelten Transkriptionsaktivierung bewirken. (109)

Problemstellung geeignet ist. Ferner prüft sie, ob die Zeitstabilitätshypothese Gültigkeit hat. Diese besagt, dass Gesetzmäßigkeiten der Vergangenheit auch für die Zukunft unterstellt werden dürfen. Entscheidungsprognosen, die potenzielle Folgen alternativer Handlungen vorhersagen, können gegenüber Informationsprognosen abgegrenzt werden, die die Folgen schon realisierter Bedingungen vorhersagen sollen. Hervorzuheben ist das Kriterium der Unsicherheit – fehlt sie, handelt es sich um Scheinprognosen. (130, 131)

Die Prognose von Brustkrebspatientinnen wird von Faktoren wie der Ausdehnung der Erkrankung (Stadien), dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, dem Wachstumsverhalten des Tumors, der Immunkompetenz der Patientin, einer angemessenen Therapie und den Wechselwirkungen (dynamische Interaktionen) zwischen diesen Faktoren beeinflusst. Die Heterogenität der Erkrankung bringt es mit sich, dass ihr Verlauf zwischen Patientinnen ein- und derselben Risikogruppe variiert. Die Voraussage des individuellen Risikos für das klinisch manifeste Wiederauftreten der Erkrankung (Relapse bzw. Recurrence) und das erkrankungsbedingte Versterben dient beim Mammakarzinom im Wesentlichen dazu

- Patientinnen zu identifizieren, bei denen aufgrund einer guten Prognose eine systemische Therapie nicht zwingend erforderlich erscheint
- Patientinnen zu identifizieren, bei denen aufgrund einer vergleichsweise schlechten Prognose eine systemische Therapie indiziert erscheint
- Subgruppen von Patientinnen zu identifizieren, für die das Ansprechen auf konkrete Therapien vorausgesagt werden kann (132).

1.2.3.1 Therapieentscheidungen

Entscheidungsprozesse in der Medizin sind allgemein dadurch gekennzeichnet, dass sie durch eine Vielzahl entscheidungsrelevanter, unsicherer und mitunter konkurrierender Informationen aus unterschiedlichen Quellen erschwert werden können (133, 134). Entscheidungsprozesse im konkreten Kontext der systemischen Mammakarzinombehandlung zielen einerseits darauf ab, einer Überbehandlung (Overtreatment) vorzubeugen. Andererseits gilt es, die systemische Behandlung derjenigen Patientinnen, für die ein hinreichender Nutzen durch eine solche Behandlung zu erwarten ist, risikoadaptiert zu gestalten. (135, 136) Damit erfordern Entscheidungen im Rahmen der Mammakarzinomtherapie eine sensible Nutzen-Risiko-Abwägung. Eine solche kann außerdem dazu beitragen, dass schon vor Beginn der Behandlung sowohl ärztlicherseits als auch auf Seiten der Patientin realistische Erwartungen gegenüber der Therapie etabliert werden. Dazu ist es erforderlich, die aus der Fachliteratur hervorgehende externe Evidenz zur Wirksamkeit einzelner Therapien auf die zu behandelnde Patientin und ihren individuellen Behandlungskontext i.S. der sog. Rekontextualisierung zu übertragen (137). Neben einer zielgerichteten Literaturrecherche ist hierbei eine

kritische Beurteilung (Critical Appraisal)¹⁶ der externen Evidenz erforderlich. Wobei Therapieeffekte, die in den entsprechenden Studien in Form der absoluten (ARR) und relativen Risikoreduktion (RRR) angegeben werden, korrekt interpretiert werden müssen (Numeracy-Skills).¹⁷

Die Ergebnisse solcher Studien können bei gleichem Inhalt unterschiedlich formuliert und visualisiert werden (Framing), wodurch sie das Verhalten von Rezipienten unterschiedlich beeinflussen können (140, 141). Bei der Interpretation von Studienergebnissen zur Wirksamkeit der adjuvanten systemischen Therapie (AST) ist außerdem zu beachten, dass die unter quasiexperimentellen Bedingungen (Studiendesign der RCTs) ermittelten Therapieeffekte (Efficacy) sich von den im komplexen Bedingungsgefüge der klinischen Behandlungspraxis beobachtbaren Effekten (Effectiveness) unterscheiden können (101).¹⁸ Numeracy-Skills, die Fähigkeit zum Critical Appraisal und zur Rekontextualisierung externer Evidenz auf die zu behandelnde Patientin und ihren individuellen Behandlungskontext sind hierbei Merkmale der internen Evidenz¹⁹ behandlungsbeauftragter Ärztinnen und Ärzte.

Im Rahmen von Entscheidungsprozessen zur systemischen Mammakarzinomtherapie bedarf es darüber hinaus auch kommunikativer Kompetenzen. Das in Deutschland gesundheitspolitisch unterstützte (<http://www.patient-als-partner.de>) Modell der Arzt-Patient-Beziehung ist das der partizipativen Entscheidungsfindung bzw. des Shared-Decision-Makings (142). Das Modell des

¹⁶ Mit dem Begriff des *Critical Appraisal* wird ein Prozess beschrieben, der die sorgsame und systematische Recherche wissenschaftlicher Studien beinhaltet und deren Ziel es ist, die Glaubwürdigkeit, Relevanz und Wertigkeit der gefundenen Studienergebnisse zum interessierenden Sachverhalt und seinem klinischen Kontext kritisch zu bewerten (138). Diesen Prozess zu beherrschen, ist eine essentielle Voraussetzung für die praktische Tätigkeit von Medizinern, die ihr ärztliches Handeln an dem Primat der evidenzbasierten Medizin (EBM) ausrichten.

¹⁷ *Numeracy* nach Rothman (2008) ist „the ability to understand and use numbers in daily life“. Die Fähigkeit, Zahlenwerte korrekt zu interpretieren ist ein wichtiger Bestandteil der Gesundheitskompetenz und betrifft insbesondere die Interpretation von Risiken und Wahrscheinlichkeiten. (139).

¹⁸ Bei der empirischen Untersuchung der Effekte therapeutischer Interventionen werden zwei Arten klinischer Studien unterschieden. Studien aus dem Bereich der *Efficacy Research* werden auch explanatorische Studien genannt und zeigen den Effekt einer Intervention unter quasiexperimentellen Bedingungen – die bspw. durch ein Studiendesign mit prospektiver Randomisierung und Verblindung gewährleistet werden – auf (Efficacy). Studien aus dem Bereich der *Effectiveness Research* werden auch pragmatische Studien genannt und untersuchen demgegenüber, welchen Effekt eine Intervention innerhalb einer weniger homogenen Population unter den Bedingungen der klinischen Anwendungsroutine erzielt (Effectiveness). (66, 101) Singal, Higgins und Waljee (2014) erläutern aufschlussreich die Unterschiede und Schnittstellen beider Forschungsansätze im Hinblick auf Zielstellung, Studiendesign, Patientenpopulationen, sowie Auswertung und Darstellung der Ergebnisse (101).

¹⁹ *Interne Evidenz* bezeichnet das implizite Wissen, das aus Erfahrung wächst und erprobte praktische Fähigkeiten eines Arztes beinhaltet. Sie stellt die individuelle klinische Expertise dar und ist für professionelles ärztliches Handeln unverzichtbar. (43)

Shared-Decision-Making²⁰ ist insbesondere in solchen Kontexten von Bedeutung, in denen komplexe Entscheidungen vor dem Hintergrund unklarer Evidenz getroffen werden müssen (144). Die Anwendbarkeit dieses Konzeptes ist u.a. an die Voraussetzung geknüpft, dass mindestens zwei Entscheidungsoptionen zur Auswahl stehen (145). Im Zusammenhang mit Therapieentscheidungen beim Mammakarzinom wird diesem Konzept zunehmend Bedeutung beigemessen (146). Abhängig von Faktoren wie dem Alter oder dem Bildungsstand variiert die individuelle Fähigkeit von Patientinnen, entscheidungsrelevante Informationen für sich nutzen zu können – ihre sog. Gesundheitskompetenz (Health Literacy)²¹ – erheblich (148).

1.2.3.2 Entscheidungsunterstützungssysteme

Entscheidungsunterstützungssysteme – Clinical Decision Support Systems (CDSS) oder Decision Aids (DA) – können je nach Design und Anwenderfreundlichkeit (Usability) hilfreiche Werkzeuge darstellen um auch dann souveräne Therapieentscheidungen zu ermöglichen, wenn die Gesundheitskompetenz weniger gut ausgeprägt ist (149, 150). Seit Mitte der 1980er Jahre gewinnen computerbasierte Entscheidungsunterstützungssysteme in der Medizin zunehmend an Popularität (151–153). CDSS werden definiert als

„software that is designed to be a direct aid to clinical decision-making, in which the characteristics of an individual patient are matched to a computerized clinical knowledge base and patient-specific assessments or recommendations are then presented to the clinician or the patient for a decision“ (154).

Computerbasierte Entscheidungsunterstützungssysteme basieren zumeist auf Modellen,²² die die Komplexität entscheidungsrelevanter Informationen komprimieren und idealerweise so auf den

²⁰ *Partizipative Entscheidungsfindung* (PEF) oder *Shared Decision Making* (SDM) wird in der vorliegenden Arbeit nach Härter (2004) verstanden als „an interactional process in which the patient and the clinician aim to reach a decision together that is based on shared information and the best available evidence“ (143). Das Modell der partizipativen Entscheidungsfindung (PEF) wurde unter dem Begriff des Shared Decision Making (SDM) in den 1990er Jahren in angelsächsischen Publikationen geprägt, in denen der Begriff jedoch heterogen verwendet wurde (142).

²¹ Mit dem Begriff der *Health Literacy* (Gesundheitskompetenz) werden allgemein die Fähigkeiten und Fertigkeiten beschrieben, Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen, zu bewerten und für gesundheitsbezogene Entscheidungen anzuwenden (147).

²² Mit dem Begriff des *Modells* werden allgm. Strukturen und Beziehungen zwischen Variablen – empirisch messbaren Merkmalen – erfasst, als deren wesentliche Eigenschaften ihre Unabgeschlossenheit und Unvollständigkeit zu nennen sind. Modelle sind die vereinfachende Abbildung einer durch Komplexität gekennzeichneten Wirklichkeit (155). Nach Harrell (2001) ist ein Modell „a current approximation to complex relationships“ (156). Hierbei können mehrere und dabei inhaltlich wie auch methodisch unterschiedlich konzipierte Modelle geeignet sein, einen Sachverhalt approximativ zu beschreiben. Fuller und Flores (2015) plädieren für einen Modellpluralismus in der Medizin (157).

entscheidungsrelevanten Sachverhalt übertragen, dass Unsicherheit reduziert wird. Ein grundlegendes Ziel prognostischer Werkzeuge besteht darin, Entscheidungen zu unterstützen, die mit Unsicherheit verbunden sind (158).

Übersichtsarbeiten und Methodenpapiere verdeutlichen, was bei der Entwicklung und Validierung von CDSS zu berücksichtigen ist und welchen Anforderungen sie gerecht werden sollten (159–161). Mit welcher Einstellung Ärztinnen und Ärzte prognostische Werkzeuge (CDSS) antizipieren, welchen Nutzen sie von deren Verwendung haben und wie die klinische Praxis durch prognostische Werkzeuge beeinflusst wird, wurde ebenso untersucht (162–164) wie die Frage, wie sich CDSS auf den Informationsgewinn, die Entscheidungszufriedenheit und das Outcome von Patientinnen auswirken (165, 166).

Wie eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration darlegen konnte, können Clinical Decision Support Systems (CDSS) dazu beitragen, dass Unsicherheit reduziert wird und Patientinnen auf diejenige Art und Weise in klinische Entscheidungsprozesse einbezogen werden, die ihnen zusagt (149). Entscheidungshilfen sind jedoch nicht wertfrei, da sie Entscheidungsprozesse nicht nur unterstützen sondern auch moralisch formen, indem durch ihre Verwendung bereits während der Präsentation wissenschaftlicher Informationen Einfluss auf die Patientenautonomie genommen wird. Daher merken kritische Stimmen an, dass CDSS zwar dazu beitragen Behandlungen zu fördern, aber nicht unbedingt Patientinnen und Patienten unterstützen. (167, 168)

Für den Anwendungsbereich Brustkrebs existieren mittlerweile zahlreiche CDSS. Neben individualisierten prognostischen Aussagen auf Basis erkrankungsrelevanter Merkmale zielt eine Vielzahl von ihnen darauf ab, die operative oder systemische Behandlung von Mammakarzinompatientinnen zu individualisieren (169–171). Der Nottingham Prognostic Index (NPI) (172, 173) kann hierbei laut Decker (2009) als sog. Benchmark-Modell im Rahmen der Brustkrebsprognose angesehen werden (36). Vielfältig ist das Angebot internetbasierter CDSS, die online abgerufen werden können (174).

Adjuvant-Online (AO) ist ein internetbasiertes Entscheidungsunterstützungssystem in Form einer unentgeltlich nutzbaren Onlineapplikation (<http://www.adjuvantonline.com>), auf die im Zusammenhang mit der Therapieplanung beim primären Mammakarzinom zurückgegriffen werden kann. Das zentrale Anliegen Adjuvant-Onlines besteht darin, klinische Entscheidungsprozesse so unterstützen zu wollen, dass Entscheidungen zur adjuvanten systemischen Therapie (AST) in einem informierten Einverständnis – Informed Consent (IC)²³ – resultieren.

²³ Mit dem Begriff des *Informed Consent* (IC) wird in der Medizin das Gebot der „Einwilligung nach Aufklärung“ beschrieben. Es beinhaltet, dass der Patient durch den Arzt bzw. die Ärztin persönlich über Ziel, Nutzen, Risiken und

Seit dem Release der Onlineversion wurden in Europa, Kanada, Asien und Amerika zahlreiche Studien mit Stichprobenumfängen von weniger als hundert (2, 182) bis mehr als tausend Patientinnen (5, 6, 11, 14) publiziert, deren Zielstellung in erster Linie der Vergleich prognostizierter und beobachteter Überlebens- oder Ereignisraten gewesen ist (2–7, 9, 11, 14, 180, 182, 183). Daneben wurde das Klassifizierungsvermögen (Sensitivität, Spezifität) von AO untersucht (3, 5, 7, 9, 12, 184–186). Neben jenen Studien, die eine hohe Übereinstimmung der Prognosen mit dem beobachteten Outcome bestätigen, finden sich solche, die keine hinreichende Übereinstimmung des prognostizierten mit dem beobachteten Outcome aufzeigen können. Insbesondere für die bei Diagnosestellung jünger als 35- bzw. jünger als 40-jährigen Patientinnen wird das Outcome – Overall Survival (OS), Breast Cancer Specific Survival (BCSS), Relapse Free Survival (RFS) bzw. Disease Free Survival (DFS) – von AO oftmals überschätzt (7, 9, 12, 14). Wie Glas et al. (2014) herausgearbeitet haben, werden die Überlebensraten 65-jähriger und älterer Patientinnen von AO ebenfalls überschätzt (5). Als Gründe für die Nichtübereinstimmung prognostizierter und beobachteter Outcomes werden u.a. Unterschiede hinsichtlich der ethnischen Zusammensetzung der Stichproben genannt (7, 182). Einige Autoren erklären die beobachtete Nichtübereinstimmung auch damit, dass AO prognostische Faktoren unberücksichtigt lässt, die in den von ihnen untersuchten Stichproben prognostisch relevante Faktoren darstellen (187). Plakhins et al. (2013) konnten darlegen, dass AO das Outcome von Patientinnen mit BRCA1-assoziierten Mammakarzinomen unterschätzt (188). Eine tabellarische Zusammenfassung der Validierungsstudien befindet sich im Anhang (Tabelle A4).

Laas et al. (2015) machen darauf aufmerksam, dass die Prognosen unterschiedlicher CDSS allgemein bis zu 30% variieren können und schreiben Adjuvant-Online den Stellenwert eines Goldstandards unter den webbasierten prognostischen Werkzeugen im Kontext des Mammakarzinoms zu (3). Hornberger et al. (2012) attestieren Adjuvant-Online in Anlehnung an die Kriterien von Simon, Paik und Hayes (2009) eine Evidenz des Levels II (180, 181).

Alternativen zu informieren ist, bevor er einem medizinischen Eingriff zustimmt. Der Informed Consent soll dem Schutz der individuellen Selbstbestimmung des Kranken dienen und ihm eine verantwortliche Beteiligung an der medizinischen Behandlung ermöglichen. Dem Gebot des IC wird insbesondere im Kontext der Teilnahme an klinischen Studien sowie im Zusammenhang mit dem Konzept des Shared Decision Making ein hoher Stellenwert beigemessen. (175, 176) Das Konzept des IC wird jedoch kontrovers diskutiert. Während Befürworter darin eine notwendige Grundvoraussetzung zur Wahrung der Persönlichkeitsrechte von Patienten sehen, sprechen Kritiker vom „Mythos des Informed Consent“, weil dieser Ansatz für die klinische Praxis nicht angemessen sei. Dies sei er deswegen nicht, da es eine Überforderung für Patienten darstellen könne, umfassend über sämtliche Risiken einer medizinischen Intervention aufgeklärt zu werden. (176–178)

2 STUDIENDESIGN UND METHODEN

2.1 Studiendesign und Datenschutz

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine reine Datenauswertung, das Studiendesign entspricht dem einer retrospektiven Beobachtungsstudie. Der Stichprobenumfang wurde durch die Fragestellung mit institutionellem Bezug limitiert. Alle Patientinnen, die den Einschlusskriterien entsprachen und anhand der Ausschlusskriterien nicht ausgeschlossen werden mussten, wurden in die Studie aufgenommen. Geltende Datenschutzmaßnahmen wurden gewahrt, indem eine Pseudonymisierung bereits i.R. der Datenerhebung erfolgte und die Datenauswertung anonymisiert durchgeführt wurde. Entsprechend den Ausführungen der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. stellen die zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2008) gültige Berufsordnung für Ärzte, § 15 (1) und § 16 (5), sowie die Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) für das Universitätsklinikum Magdeburg, Anstalt öffentlichen Rechts (A.ö.R.) i. d. a. F., den rechtlich verbindlichen Rahmen für die vorliegende Studie. Es wurde sichergestellt, dass aus den i.R. der vorliegenden Studie erhobenen und gespeicherten, nicht personenbezogenen und anonymisierten Daten keine Rückschlüsse auf bestimmte oder bestimmbar natürliche Personen gezogen werden können oder ein Personenbezug nur mit unverhältnismäßig hohem Aufwand hergestellt werden könnte.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Definierte Einschlusskriterien der Studie:

- Frauen mit histologisch gesichertem primärem Mammakarzinom der TNM-Klassifizierung pT1-3, pN0-1, M0 (IUCC)
- operative Primärtherapie an der UFK-Magdeburg zwischen 01.01.2000 und 31.12.2003
- maximaler Tumordurchmesser [cm] bekannt
- Anzahl axillärer Lymphknotenmetastasen dokumentiert
- Steroidhormonrezeptorstatus (ER- und PR-Status) bekannt
- Tumordifferenzierungsgrad, Grading (G) erfasst
- Operationsmethode (BET oder MME) bekannt
- Resektionsrand (R0 oder R1) vermerkt
- Angaben zu Schema, Dauer und Dosierung der AST vorhanden

Definierte Ausschlusskriterien der Studie:

- männliches Geschlecht
- Fernmetastasierung (M1) oder ein unzureichendes Staging (MX)
- pTx oder pT4 und fehlende Angaben zum max. Tumordurchmesser [cm]
- pN2 oder pN3 und fehlende Angaben zur absoluten Anzahl LKpos

- Alter bei ED < 35 Jahre
- Durchführung einer neoadjuvanten systemischen Therapie (NAST)
- adjuvante Therapie mit Trastuzumab (Herceptin ®)
- nicht ausschließlich an der UFK Magdeburg durchgeführte AST
- Operationsmethode nicht eindeutig dokumentiert
- fehlende Angaben zur Durchführung einer Nachresektion im Falle primärer R2-Resektion oder fehlende Angaben zum Resektionsrand infolge Nachresektion bei primärer R2-Resektion
- Tumorinfiltration von Lymphknoten der Mammaria-interna-Region oder Nachweis von Skip-Metastasen (tumorinfiltrierte Lymphknoten des Levels III)
- Bestrahlung der Brustdrüse vor operativer Tumorentfernung
- Follow-up im Falle adjuvanter antineoplastischer Therapie (Chemotherapie, CHT) kürzer als der Behandlungszeitraum der adjuvanten CHT

2.1.2 Untersuchungszeitraum und Studienendpunkte

Der Untersuchungszeitraum einschließlich des Follow-up währte vom 01.01.2000 bis 31.12.2009.

Ein im Untersuchungszeitraum dokumentiertes Rezidiv gilt als Studienendpunkt 1. Rezidiv wird in Anlehnung an die von Adjuvant-Online verwendete Definition für Relapse bzw. Recurrence hierbei definiert als Auftreten

- eines Lokalrezidivs (Rezidiv im primären Operationsgebiet) oder
- eines regionären Rezidivs (Rezidiv im regionären, bei der Primäroperation nicht berührten Lymphabflussgebiet) oder
- von Fernmetastasierung (M1) oder
- eines kontralateralen Mammakarzinoms.

Das im Untersuchungszeitraum dokumentierte Versterben markiert den Studienendpunkt 2.

2.1.3 Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0

Die Anwendung von Adjuvant-Online erfordert eine Nutzerauthentifizierung (Name und Passwort), wobei das Passwort dem zukünftigen Nutzer (User) im Zuge seiner Registrierung per E-Mail zugesendet wird. Obwohl die ausdrückliche Empfehlung lautet, dass die Eingabe prognostischer Merkmale zum Zweck individualisierter prognostischer Berechnungen nur von professionellen Nutzern vorgenommen werden sollte, bedarf es abgesehen von einer einmaligen Einverständniserklärung hinsichtlich der Nutzungsbedingungen keiner Authentifizierung der (vermeintlich) professionellen Identität des Nutzers.

2.1.3.1 Datengrundlage, Methodik und Updates

Sämtliche der hier dargestellten Informationen beruhen – sofern andere Autoren nicht explizit genannt werden – auf den in den sog. Help-Files der u.g. Homepage veröffentlichten Hintergrundinformationen, die über den Button „Access Help and Clinical Evidence“ der Version Breast Cancer 8.0 (www.adjuvantonline.com) abgerufen werden konnten.

Die Versionen Breast Cancer basieren auf den empirischen Daten primärer Mammakarzinompatientinnen der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank (SEER9-Public Registries Files). Damit basieren sie auf den Daten von mehr als 34.000 zwischen 1988 und 1992 behandelten Patientinnen mit einem invasiven, unilateralen, nicht inflammatorischen Mammakarzinom, die primär operiert und im Falle einer brusterhaltenden Therapie bestrahlt worden sind. Eingeschlossen wurden 20- bis 74-jährige Patientinnen, sofern die Tumorgroße und die Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten dokumentiert und ihnen im Rahmen des axillären Stagings mindestens 6 Lymphknoten entnommen worden sind. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (68,7%) war nodalnegativ. (1, 179) Im Rahmen der therapiespezifischen prognostischen Berechnungen werden neben den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien diejenigen der Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) zur adjuvanten systemischen Therapie berücksichtigt (98, 99). Mit Ravdin (2001) kann zur Methodik Adjuvant-Onlines ergänzt werden, dass den brustkrebspezifischen 10-Jahres-Sterbe- und Überlebensraten die im Zuge der Modellbildung ermittelten 5-Jahres-Sterbe- und Überlebensraten der SEER 9-Population zugrundeliegen, die durch eine Extrapolation auf 10 Jahre approximiert wurden (1).²⁴

Laut Ravdin (2001) enthielten die verwendeten SEER-Daten weder Angaben zur AST und zum Rezidivstatus, noch enthielten sie valide Informationen zur exakten Todesursache aller Patientinnen (1). Da jedoch davon auszugehen sei, dass die im SEER9-Register erfassten Patientinnen durchaus eine adjuvante systemische Behandlung erhalten hatten, seien in Abhängigkeit von Tumorgroße und Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten Annahmen hinsichtlich des mutmaßlich wirksam gewordenen Therapieeffektes formuliert worden. Um selbigen seien die Überlebens- bzw. Sterberaten der SEER9-Population dann korrigiert worden, um therapieunabhängige (Ausgangs-) Prognosen zu formulieren zu können. Vereinzelt fehlende Angaben (Missing Values) zum ER-Status oder Grading²⁵ seien eine Einschränkung der für Adjuvant-Online verwendeten empirischen Daten. Qualitative Einschränkungen der SEER9-Datengrundlage und eine z.T. geringe Aussagekraft

²⁴ Um einem altersabhängigen Bias vorzubeugen, seien die stadienabhängigen Prognosen ausschließlich auf Basis der Daten der 35- bis 59-jährigen Patientinnen des SEER9-Registers berechnet worden (1).

²⁵ ER-Status und Grading sind vom SEER-Register erst ab 1990 routinemäßig erfasst worden. (Help-Files Version 8.0)

einzelner von Adjuvant-Online berücksichtigter klinischer Studien zum Langzeiteffekt der AST seien neben Unsicherheiten hinsichtlich der prognostischen Faktoren und ihrer Wechselwirkungen laut Ravdin (2001) die Ursache dafür, dass von Adjuvant-Online keine Konfidenzintervalle ausgegeben werden (1). Abgesehen von den hier dargestellten methodischen Aspekten, die der Publikation von Ravdin (2001) und den Help-Files der Version 8.0 entnommen wurden, ist – wie auch andere Autoren anmerken (13) – eine detaillierte Beschreibung des von Adjuvant-Online verwendeten Methodenmodells bisher nicht veröffentlicht worden.

Bis zur Version 8.0 wurden in den regelmäßig veröffentlichten Updates aktualisierte Leitlinien- und Konsensusempfehlungen (ASCO, NCCN, St. Gallen-Konsensus) in die Evidenzgrundlage von AO aufgenommen. Im Zuge des Updates der Version 8.0 wurden hierbei auch Kommentare zur AST mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) veröffentlicht. Da die externe Evidenz zur Wirksamkeit von Trastuzumab bis zum Release der Version 8.0 für 10-Jahres-Prognosen noch unzureichend gewesen ist, können mit der Version 8.0 keine Prognosen für diese Behandlung berechnet werden. Seit 2009 erschien auf der Homepage Adjuvant-Onlines die Ankündigung der Breast Cancer Version 9.0, die mit der Einbeziehung des HER2-Status als zusätzlichem prognostischem und prädiktivem Faktor einschließlich prognostischer Aussagen zur Therapie mit Trastuzumab ein Update beinhalten sollte. Das Release der Version 9.0 erfolgte Anfang des Jahres 2017.

2.1.3.2 Nutzeroberfläche und Input

Adjuvant-Onlines Output beinhaltet kumulative Punktprognosen in Form von absoluten Raten für das Ende der ersten Dekade nach operativer Primärtherapie (10-Jahres-Punktprognosen). Um sie zu berechnen, müssen unter „Patient Information“ (Abbildung 2 auf S.31, links oben) folgende klinische und tumorbiologische Merkmale eingegeben werden (Input):

- Age (Alter ganzzahlig in Jahren)
- Comorbidity (Komorbidität)²⁶

²⁶ Als sog. **Default-Kategorie** wird von AO selbst die Kategorie „minor problems“ ausgewiesen. „Average for age“ entspreche den altersspezifischen Sterberaten der weiblichen Durchschnittsbevölkerung der USA. Hierzu konstatiert AO (Help-Files), dass selbige für die meisten Frauen überschätzt würden. Dass liege darin begründet, dass es in den USA unter den älteren Frauen solche gebe, deren altersabhängige Sterbewahrscheinlichkeit deutlich geringer (nur etwa ein Drittel) als die altersspezifische der weiblichen Durchschnittsbevölkerung ausfalle („perfect health“), sich im Verlauf von 10 bis 15 Jahren jedoch derjenigen der weiblichen Durchschnittsbevölkerung („average for age“) angleiche. Die Subgruppe „minor problems“ sei den brustkrebsunabhängigen Sterberaten in den EBCTCG-Übersichtsarbeiten vergleichbar und habe eine altersabhängige (brustkrebsunabhängige) Sterbewahrscheinlichkeit, die dem Durchschnittswert der Kategorien „perfect health“ und „average for age“ entspreche. Methodisch wird von AO in Abhängigkeit der einzelnen Komorbiditätskategorien eine unterschiedliche Anzahl zusätzlicher (Alters-) Jahre zum chronologischen Alter hinzuaddiert. Schwierig sei es, die Komorbidität für dezidierte Subgruppen wie BRCA1-assoziierte Mammakarzinompatientinnen zu adjustieren, deren Outcome zusätzlich von sekundären Krebserkrankungen beeinflusst werden könne. Hinweise dazu, in wie weit einzelne konkrete Nebenerkrankungen im Zusammenhang mit den von AO definierten Komorbiditätskategorien zu berücksichtigen sind, wurden von den Herausgebern dieses CDSS nicht veröffentlicht.

- perfect health, average for age, minor problems, major problems (+10), major problems (+20), major problems (+30)
- ER-Status (Östrogenrezeptorstatus)²⁷
 - positive, negative, undefined (im Falle eines negativen ER- und positiven PgR-Status wird empfohlen, die Kategorie „positive“ zu wählen)
- Tumor Grade (Tumordifferenzierungsgrad)²⁸
 - Grade 1, Grade 2, Grade 3, undefined
- Tumor Size (Tumorgröße, maximaler Tumordurchmesser)²⁹
 - 0 - 1,0 cm, 1,1 - 2,0 cm, 2,1 - 3,0 cm, 3,1 - 5,0 cm, $\geq 5,1$ cm
- Positive Nodes (Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten)³⁰
 - 0 positive nodes, 1 – 3 positive nodes, 4 – 9 positive nodes, ≥ 10 positive nodes

Auf Basis dieser sechs prognostischen Faktoren wird nach Auswahl von RELAPSE oder MORTALITY unter „Calculate for“ eine therapieunabhängige Prognose berechnet. Ihre drei kumulativen (Teil-) Prognosen werden in den Farben grün (RFS bzw. SURV), rot (RLR bzw. DBC) und blau (DOC1 bzw. DOC2) als oberstes der insgesamt vier querliegenden Balkendiagramme (Abbildung 2 auf S.31, rechts oben) dargestellt. Soll der individuell erzielbare Benefit einer AST berechnet werden, muss die entsprechende Therapie unter „Adjuvant Therapy Effectiveness“ ausgewählt werden (Abbildung 2 auf S.31, links unten).

Prognostische Berechnungen zum individuellen Therapieeffekt für eine antineoplastische Therapie (CHT) erfordern die Auswahl eines konkreten Chemotherapie-Regimes unter „Chemo“ (Abbildung 2 auf S.31, links unten). AO unterteilt Polychemotherapien in Abhängigkeit ihrer Wirkungsstärke in drei Generationen:

- 1st-Generation-Regime („generally modest toxicity“)
 - das CMF*6-Schema (Mailänder-Schema)

²⁷ Zum **ER-Status** (default: undefined) führt AO aus, dass der PgR-Status im Falle eines positiven ER-Status für die prognostischen Berechnungen von AO irrelevant sei. Im Falle eines negativen ER- und positiven PgR-Status könne die Kategorie „ER-positive“ gewählt werden.

²⁸ Default: undefined. Der Tumordifferenzierungsgrad sollte AO zufolge wann immer möglich exakt bestimmt und für die prognostischen Berechnungen AOs angegeben werden, da er in der SEER9-Datengrundlage ein prognostisch sehr relevanter Faktor ist.

²⁹ Hier sollte der maximale Tumordurchmesser berücksichtigt werden. Liegen eine invasive-duktales und eine invasive-lobuläre Komponente vor, sollte der Durchmesser der gesamten invasiven Komponente angegeben werden.

³⁰ AO geht von der Annahme aus, dass entweder mindestens 6 axilläre Lymphknoten der Level I und II entfernt wurden oder eine Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt worden ist. Eine pathologische Beurteilung der entnommenen Lymphknoten (LKex) sollte anhand einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung vorgenommen werden.

- das C(600)A(60)*4-Schema
- das FE(50)*6-Schema,
- 2nd-Generation-Regime („more toxic than 1st Generation Regimens“)
 - anthrazyklinhaltige Polychemotherapien, die mehr als vier Zyklen und mehr als zwei verschiedenen Zytostatika beinhalten
 - das C(600)A(60)*4-dann-T(175/225)*4(q3w)-Schema,
- 3rd-Generation-Regime („generally more toxic [...] need special support“)
 - alle gängigen taxanhaltigen
 - einschließlich dosisdichter Polychemotherapien.

Adjuvant-Online (AO) geht davon aus, dass ein CHT-Regime (Schema) der 1st-Generation das Rezidivrisiko primärer Mammakarzinompatientinnen um relative 20 bis 25 Prozent und deren Brustkrebsbedingte Sterbewahrscheinlichkeit um relative 14 bis 17 Prozent reduziert. Der Effekt der 2nd-Generation-Regime sei etwa 20 Prozent größer als der von 1st-Generation-Regimen. Die relative Wirkung der taxanhaltigen Polychemotherapien der 3rd-Generation-Regime hingegen sei etwa 20 Prozent größer als die der 2nd-Generation-Regime. Sämtliche von AO berücksichtigten Polychemotherapien werden in Tabelle 4 auf S.33 dargestellt.

Unter „Horm“ können folgende adjuvante endokrine Therapieoptionen gewählt werden:

- Tamoxifen-Standard-Therapie (20mg, oral, 1x täglich für 5 Jahre)
- (medikamentöse) Ovarielle Ablation
- (medikamentöse) Ovarielle Ablation plus Tamoxifen
- Tamoxifen-Aromatasehemmer-Switch
- Aromatasehemmer upfront

Ungeachtet dieser fünf Auswahlmöglichkeiten werden von AO zwei verschiedene Berechnungsgrundlagen zur absoluten Risikoreduktion infolge einer endokrinen adjuvanten Therapie berücksichtigt. Für die drei erstgenannten und für die beiden letztgenannten Auswahloptionen wird jeweils dieselbe relative Risikoreduktion veranschlagt. Neben den Ergebnissen der genannten EBCTCG-Metaanalysen berücksichtigt AO die Ergebnisse der ATAC-, FEMTA-, SOFT- und TEXT-Studien.

Adjuvant-Onlines prognostische Berechnungen für die chemoendokrine (kombinierte) Therapie (KT) beruhen auf der Annahme, dass die Effekte beider Therapiekomponenten additiv sind.

In der Version Breast Cancer 8.0 erscheinen beim Anklicken der antineoplastischen und endokrinen Therapieoptionen sog. Pop-Ups und informieren über die Evidenzgrundlagen der Auswahloptionen und über etwaige Einschränkungen wie bspw. die, dass ein Aromatasehemmer (AH) nur für postmenopausale Patientinnen gewählt werden sollte. Unter „Access Help and Clinical Evidence“ (in

Abbildung 2 rechts unten) können über die bereits erwähnten Help-Files Informationen zur Methodik, den zugrundeliegenden Studien und den Updates abgerufen werden.

Zusätzliche – d.h. dem Nutzer aus anderen Quellen vorliegende – prognostische Informationen können unter „Prognostic“ mithilfe des sog. Prognostic Factor Impact Calculators in die prognostischen Berechnungen der Version Breast Cancer 8.0 einbezogen werden.

Abbildung 2: Screenshot Nutzeroberfläche Adjuvant-Online (Version Breast Cancer 8.0)

2.1.3.3 Visualisierung und Output

Mithilfe von AO können in Abhängigkeit davon, ob in der Nutzeroberfläche unter „Calculate for“ RELAPSE oder MORTALITY gewählt wird, je Patientin zweimal vier Prognosen (no additional therapy, with hormonal therapy, with chemotherapy, with combined therapy) berechnet werden. Diese vier je Outcome berechneten Prognosen bestehen aus jeweils drei (therapieunabhängiges Outcome) bzw. vier (therapiespezifisches Outcome) absoluten Raten, die in der Summe 100 Prozent ergeben. Diese kumulativen Einzelprognosen werden für vier Situationen ausgegeben (Output):

- den therapieunabhängigen natürlichen Verlauf der Erkrankung
- eine ausschließlich antihormonelle adjuvante systemische Therapie (AHT)
- eine ausschließlich antineoplastische adjuvante systemische Therapie (CHT)
- eine aus beiden Modalitäten kombinierte (KT) chemoendokrine Therapie.

Die auf Basis der genannten prognostischen Faktoren individualisiert berechneten Prognosen können im PDF-Format (farbig oder schwarz-weiß) für RELAPSE und MORTALITY gesondert angefordert werden. Dieser Output enthält neben einer kurzen Zusammenfassung der eingegeben prognostischen Merkmale in Textform je ein kumulatives Balkendiagramm für die vier Prognosen je Outcome, die sich jeweils aus drei (therapieunabhängigen) bzw. vier (therapiespezifischen) kumulativen Einzelprognosen zusammensetzen.

Individualisierte Informationen zu den Nebenwirkungen (Risiken) der einzelnen Therapien werden im Output der AO-Version Breast Cancer 8.0 nicht explizit ausgewiesen oder hervorgehoben. Allgemeine – d.h. nicht individualisierte – Informationen zu den Nebenwirkungsprofilen der einzelnen Therapien können den Help-Files in Textform entnommen werden.

2.1.4 Operationalisierung der Komorbidität

Im Rahmen der klinischen Routinedokumentation wurde während der studienrelevanten ED-Jahre kein ausgewiesenes Messinstrument verwendet, um die Komorbidität der Patientinnen zu erfassen. Aufgrund des inhomogenen und inkonsistent dokumentierten Nebendiagnosespektrums sowie mangels retrospektiver Beurteilbarkeit des Schweregrades der dokumentierten Komorbidität wurde selbige in der vorliegenden Studie anhand der American-Society-of-Anaesthesiologists-Zuordnung (ASA) operationalisiert, die in den Anästhesieprotokollen anlässlich der primären operativen Therapie dokumentiert worden war.

Die ASA-Kategorien wurden den Adjuvant-Online-Comorbidity-Kategorien wie folgt zugeordnet:

- ASA 1 – Adjuvant-Online „perfect health“
- ASA 2 – Adjuvant-Online „minor problems“
- ASA 3 – Adjuvant-Online „major problems (+10)“
- ASA-Status nicht dokumentiert – Adjuvant-Online „average for age“.

2.1.5 Operationalisierung der adjuvanten systemischen Therapie

Adjuvant-Online (AO) fasst einzelne Polychemotherapien (Regimen) anhand von Generationen (Adjuvant-Online Eingabe) zusammen. Die Zuordnung eines Regimens zu einer der drei Generationen geschieht in Abhängigkeit der von AO berücksichtigten Evidenzgrundlage. Auf ihr basiert der Effekt (absolute Risikoreduktion), der für die jeweilige Polychemotherapie (Regimen) prognostiziert wird. Tabelle 4 auf S. 33 dient der Darstellung der an der UFK faktisch durchgeführten Polychemotherapien einschließlich der Dosierungen [mg/m^2 Körperoberfläche], wie sie in den Chemotherapieprotokollen (UFK Schema) dokumentiert worden sind. Dosis- oder Zyklenreduktionen wurden als gesonderte Variable in der Rohdatenmatrix erfasst.

Tabelle 5 auf S.34 gibt eine Übersicht darüber, für welche der an der UFK durchgeführten anti-hormonellen Therapien (UFK-Therapie Wirkstoff (Handelsname)) welche Eingabeoption (Adjuvant-Online Eingabe) gewählt wurde und auf Basis welcher Evidenzgrundlage (Adjuvant-Online Evidenzgrundlage) prädiktive Aussagen zum Effekt der jeweiligen AHT berechnet. Informationen zur Adherence wurden nicht erhoben.

Tabelle 4: Antineoplastische Therapie – Adjuvant-Online-Evidenz und UFK-Schemata

| Adjuvant-Online Eingabe | Adjuvant-Online Evidenzgrundlage | | UFK Schema | UFK Dosierung [mg/m ²] | | |
|--|---|----------------------------------|---|------------------------------------|----------------|------------|
| 1st Generation Regimens (CA*4, CMF, FE(50)C*6) | CMF-like (Overview 2000) / 1st Generation Regimens (CA*4, CMF, FE(50)C*6) | CMF*6 | CMF*6 | 600-40-600 | | |
| | | | Anthra. (Overview 2000) | CA*4 | EC*6 | 90-600 |
| | ET*6 | 90-175 60-175 | | | | |
| 2nd Generation Regimens (Anthra >4 Cycles, >2 agnts) (CA*4 then T*4) | 2nd Generation Regimens / Anthra. > 4 Cycles, > 2 agnts | FEC*6 FAC*6 CEF*6 CAF*6 | FEC*6 | 600-100-600 500-100-500 | | |
| | | | E*4 - CMF*4 | E*3 - CMF*3 | 100-750-60-600 | |
| | | | 2nd Generation Regimens / CA*4 then T*4 | CA*4 - T*4 (q3w) | EC*4 - T*4 | 90-600-175 |
| | | | | | E*4 - CD*4 | 90-600-100 |
| | TC*4 | CD*4 | 75-600 | | | |
| | | | 3rd Generation Regimens | 3rd Generation Regimens | TAC*6 | ECT*6 |
| | FEC*3 - T*3 | | | | | |
| CA*4-T*4 (q2w), dose-dense | CE*4 - T*4 | 2500-100-225 | | | | |
| FEC*4 - T*8 | | | | | | |
| CA*4 - T*12 | | | | | | |

C = Cyclophosphamid, D = Doxorubicin, E = Epirubicin, F = 5-Fluorouracil, M = Methotrexat, T = Doxetaxel

Tabelle 5: Antihormonelle Therapie – Adjuvant-Online-Evidenz und UFK-Therapien

| Adjuvant-Online Eingabe | Adjuvant-Online Evidenzgrundlage | UFK-Therapie Wirkstoff (Handelsname) |
|---|---|---|
| Aromataseinhibitor for 5 yrs | Aromataseinhibitor for 5 yrs/ Tam for 2-3 yrs, than AI for 2-3 yrs | Aromatasehemmer upfront: Anastrozol (Arimidex®) oder Exemestan (Aromasin®) oder Letrozol (Femara®) upfront |
| Tam for 2-3 yrs, than AI for 2-3 yrs | | Tamoxifen - Aromatasehemmer-Switch: 3 Jahre Tamoxifen, dann Anastrozol (Arimidex®) oder Exemestan (Aromasin®) oder Letrozol (Femara®) |
| Tamoxifen (Overview 2000) | Tamoxifen (Overview 2000)/ Ovarian Ablation/ Ov. Ablation + Tam (or other horm) | 5 Jahre Tamoxifen (Nolvadex®) |
| Ovarian Ablation | | Goserelin (Zoladex®) oder Ovarektomie |
| Ov. Ablation + Tam (or other horm) | | Tamoxifen (Nolvadex®) + Goserelin (Zoladex®) oder Tamoxifen (Nolvadex®) + Ovarektomie |

2.1.6 Datenerhebung und Datenerhebungsinstrumente

Die Datenerhebung gliederte sich in drei Phasen. Phase I beinhaltete die retrospektive Stichprobenrekrutierung und Erfassung der Primärdaten. In Phase II wurden anschließend unter Verwendung des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online je Patientin sechs Prognosen (RELAPSE und MORTALITY) für das therapieunabhängige Outcome sowie für das therapieabhängige Outcome infolge der real durchgeführten UFK-Therapien und für eine fiktive benefitmaximierte Therapie berechnet, die aus jeweils drei (therapieunabhängiges Outcome) bzw. vier (therapieabhängiges Outcome) kumulativen Einzelprognosen je Outcome bestehen. Während der Datenerhebungsphase III wurden die Follow-up-Daten der Patientinnen erhoben.

2.1.6.1 Datenerhebungsphase I (Stichprobenrekrutierung)

Datenerhebungsinstrumente zu Beginn der Stichprobenrekrutierung waren die Operationsdokumentationsbücher der Universitätsfrauenklinik (UFK) Magdeburg. Mit Hilfe dieser wurden sämtliche in den für die vorliegende Studie relevanten Erstdiagnosejahren im Bereich der Brustdrüse durchgeführten invasiven Eingriffe ermittelt und pseudonymisiert in einem Excel-Datensatz (Rohdatenmatrix) erfasst. Die Durchsicht der dazugehörigen Operationsberichte ergab, dass es sich dabei um Operationen gehandelt hatte, die neben solchen in kurativer Indikationsstellung auch rein diagnostische Eingriffe wie Probeexzisionen und Stanzbiopsien, rekonstruktive Operationen im Bereich der Brustdrüse und Tumornachresektionen gewesen waren. Die Operationsberichte wurden entweder den im Zentralen Aktenarchiv der Medizinischen Fakultät hinterlegten Krankenakten (Archivakten) oder den Ambulanzakten des Archivs der Universitätsfrauenklinik entnommen. Anschließend wurden sie einem Datenabgleich mit den in der Kliniksoftware MEDICO elektronisch abgelegten Operationsberichten unterzogen. Daraufhin wurden die Rohdaten derjenigen Patientinnen in der Rohdatenmatrix um die studienrelevanten Merkmale ergänzt, denen im Anschluss an den operativen Eingriff die histologisch gesicherte Diagnose eines primären Mammakarzinoms gestellt worden war. Detaillierte Information zu klinischen und tumorbiologischen Merkmalen sowie zur Art und Dosierung der adjuvanten systemischen Therapie wurden den Ambulanz- und Archivakten entnommen. In der Kliniksoftware MEDICO elektronisch abgelegte Epikrisen dienten der sekundären Verifizierung und Vervollständigung der Rohdaten.

Der histopathologische Befund (Journal-Nr.) diente als Erhebungsinstrument für

- das histopathologische Grading (G)
- den histologische Subtyp
- den Steroidhormonrezeptorstatus (ER- und PR-Status: negativ/ positiv)
- die HER2-Rezeptorexpression (INR = 0 bis 3+)
- den maximale Tumordurchmesser in cm
- die absolute Anzahl tumorinfiltrierter (LKpos)

- die Anzahl entnommener axillärer Lymphknoten (LKex)
- das TNM-Stadium
- die erkrankte Seite (Lateralität)
- den Resektionsrand (R).

Die anlässlich der operativen Primärtherapie dokumentierte Anamnese (Anamnesebögen in den Krankenakten) diente der Erhebung

- des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. operativen Primärtherapie (Alter)
- des klinischen Menopausenstatus (MP-Status: prä- oder postmenopausal)
- des Alters zum Zeitpunkt der Menarche
- der eigenanamnestischen Anzahl der Schwangerschaften, Lebendgeburten und Aborte
- von Angaben zur oralen Kontrazeption sowie
- Angaben zur peri- und postmenopausalen Hormonersatztherapie.

Das operative Verfahren der primären Tumorextirpation sowie Angaben zum axillären Lymphknotenstaging – Anzahl entnommener axillärer Lymphknoten (LKex) – wurden den Operationsberichten entnommen. Angaben zum Ausmaß des regionären Lymphknotenstaging in den histopathologischen Befundberichten (Journal-Nr.) dienten der Verifizierung der in den Operationsberichten dokumentierten Angaben. Die im Zusammenhang mit der operativen Primärtherapie verfassten Epikrisen dienten der Erhebung der abschließenden (p)TNM-Klassifizierung. Die in den Archiv- und Ambulanzakten nach Abschluss der adjuvanten systemischen Behandlung dokumentierten Befunde der klinischen Verlaufs- und Abschlussuntersuchungen wurden als verbindliche Informationsquelle zur Durchführung oder Nichtdurchführung einer adjuvanten Strahlentherapie herangezogen, da nur ein Teil der Archivakten Strahlentherapieprotokolle enthielt.

Eine Pseudonymisierung erfolgte zum Zeitpunkt der Stichprobenerhebung (Rohdatenmatrix). Abschließend wurde eine Plausibilitätskontrolle der erhobenen Rohdaten mit den im Tumorregister Magdeburg hinterlegten Daten vorgenommen.

2.1.6.2 Datenerhebungsphase II (Adjuvant-Online-Prognosen)

Im Anschluss daran wurden für jede Patientin jeweils acht Prognosen mit Adjuvant-Online (Breast Cancer Version 8.0) berechnet und als metrisch skalierte Variablen in die Rohdatenmatrix aufgenommen. Eine Plausibilitätskontrolle der AO-Prognosen erfolgte, indem die in der Rohdatenmatrix erfassten Prognosen in einem zweiten Kontrolldurchgang mit den durch erneute Eingabe der individuellen klinischen, tumorbiologischen und therapiespezifischen Merkmale je Patientin ein zweites Mal berechneten AO-Prognosen verglichen und gegebenenfalls korrigiert wurden. Die für jede Patientin individualisiert erstellten Prognosen wurden in Form der von AO ausgegebenen PDF-Files in einem gesonderten Dateordner pseudonymisiert und passwortverschlüsselt abgelegt.

2.1.6.3 Datenerhebungsphase III (Follow-up)

Erhebungsinstrumente i. R. der Follow-up-Datenerhebung waren neben den institutionsinternen Informationsquellen (Archiv- und Ambulanzakten) das klinische Tumorregister Magdeburg, das Sterbe- und Einwohnermelderegister des Standesamtes der Stadt Magdeburg, sowie Anschreiben und telefonische Anfragen an die ambulant behandelnden Gynäkologen und Hausärzte.

2.1.6.4 Resultierende Stichprobe

Aus den Operationsbüchern der UFK gingen 718 in den Jahren 2000 bis einschließlich 2003 im Bereich der Brustdrüse durchgeführte invasive Eingriffe hervor (Abbildung 3 auf S.38). Anhand der Operationsberichte wurde deutlich, dass es sich bei den 718 operativen Eingriffen an insgesamt 502 Patientinnen neben solchen in kurativer Indikationsstellung auch um ausschließlich diagnostische Eingriffe (Probeexzisionen und Stanzbiopsien), rekonstruktive Operationen und Tumornachresektionen gehandelt hatte. Aus den im Zentralen Aktenarchiv hinterlegten Krankenakten und den in der UFK hinterlegten Ambulanzakten dieser 502 an der Brustdrüse operierten Frauen ging hervor, dass 190 von ihnen im Anschluss an den dokumentierten operativen Eingriff die histologisch gesicherte Diagnose „primäres Mammakarzinom“ gestellt wurde. Von diesen 190 Patientinnen erfüllten 125 die Einschlusskriterien. Anhand der Ausschlusskriterien reduzierte sich die Anzahl um weitere 8 Patientinnen. Nach einem ersten Datenabgleich der aus den genannten Datenquellen erhobenen Befunde mit der Kliniksoftware MEDICO enthielt die Rohdatenmatrix 117 studienrelevante primäre Mammakarzinompatientinnen (T1-3, N0-1, M0). Zwei Patientinnen waren beidseits erkrankt und wurden als jeweils ein Fall in den Datensatz aufgenommen. Hierbei wurde dasjenige der beiden Karzinome in die Analysen einbezogen, das den größeren max. Tumordurchmesser aufwies.

Unter Verwendung klinikinterner Dokumentation (Ambulanz- und Krankenakten, MEDICO) konnte das Follow-up für 55 Patientinnen (53,9% der Gesamtstichprobe) erhoben werden. Das Follow-up für weitere 47 Patientinnen (46,1% der Gesamtstichprobe) konnte unter Zuhilfenahme klinikexterner Informationsquellen erhoben werden. Bei einer Rücklaufquote von 45% gingen die Follow-up-Daten für 28 Patientinnen (27,5% der Gesamtstichprobe) aus Anschreiben und Telefonaten mit den ambulant behandelnden ärztlichen Kolleginnen und Kollegen hervor. Durch das Klinische Tumorregister Magdeburg konnte das Follow-up für weitere 11 Patientinnen (10,8% der Gesamtstichprobe) komplettiert werden. Sterberegisterdaten und Einwohnermeldekarteien des Standesamtes der Stadt Magdeburg ermöglichten es, das Follow-up weiterer 8 Patientinnen (7,8% der Gesamtstichprobe) zu vervollständigen. Keine verbindliche Aussage zum Krankheitsverlauf konnte für 15 demnach „Lost-to-Follow-up“ (LFU) deklarierte Patientinnen erhoben werden, sodass letztendlich für $n = 102$ Patientinnen der postoperative Erkrankungsverlauf vorlag. Für keine der verstorbenen Patientinnen lagen Informationen zur definitiven Todesursache vor. Die $n = 15$ LFU-deklarierten Patientinnen wurden nach Abschluss der Datenerhebungsphase III aus der Studie ausgeschlossen.

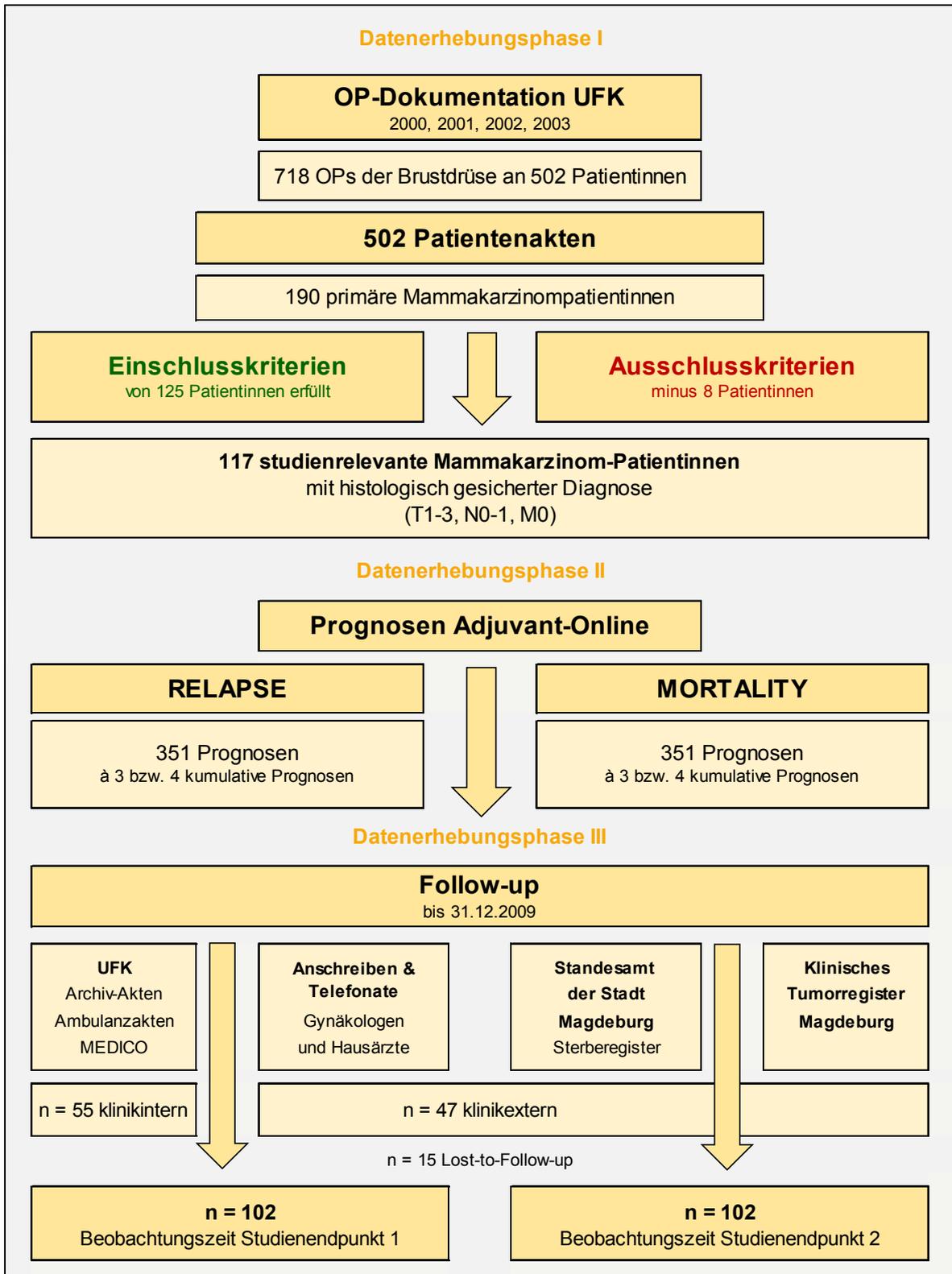


Abbildung 3: Flussdiagramm zu den Datenerhebungsphasen I bis III

2.2 Statistische Analysen

Die pseudonymisierte Rohdatenmatrix wurde mit Microsoft-Excel (Windows Office 2000) erstellt und die statistischen Analysen mit SPSS (Statistic Package for the Social Sciences) 16.0 und 19.0 durchgeführt.

Für die inferenzstatistischen Analysen (Forschungshypothesen) wurde festgelegt, dass bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$ die Nullhypothese abgelehnt bzw. die Alternativhypothese angenommen wird. Ermittelte Testwerte auf einem Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ wurden dementsprechend als statistisch signifikante Ergebnisse interpretiert. Es wurden 95%-Konfidenzintervalle (95%KI) berechnet.

Für die explorative Datenanalyse wurde dasselbe Signifikanzniveau festgelegt. Wurden zu einem Sachverhalt in explorativer Zielstellung mehrere Hypothesentests – bspw. mehrere bivariate Korrelationen – durchgeführt, wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni adjustiert.

2.2.1 Datenqualität und Follow-up

Vor Beginn der Datenauswertung wurden alle im SPSS-Datensatz erfassten Merkmale entsprechend den von Schendera (2007) formulierten Empfehlungen zur Überprüfung grundlegender Kriterien der Datenqualität auf Vollständigkeit, Einheitlichkeit, Doppelte, Missings, Ausreißer und Plausibilität kontrolliert und aufbereitet (189). Daneben wurden Dummy-Variablen für Interaktionseffekte und Subgruppenspezifizierungen erstellt und polyvariante Merkmale in bivariate Variablen zerlegt. Kreuztabellierungen dienten neben der Formulierung semantischer Verknüpfungen der quantitativen und qualitativen Plausibilitätskontrolle.

Die mediane Nachbeobachtungszeit wurde mit dem reversen Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt und anhand der von Schemper und Smith (1996) empfohlenen Verteilungen beurteilt (190). Daneben wurde der Follow-up-Index (FUI) nach Clark (2002) berechnet (191).

2.2.2 Deskriptive Analysen

Für metrisch skalierte Merkmale wurden die Lage- und Verteilungsmaße, für kategoriale Merkmale die prozentualen Häufigkeiten der Merkmalsausprägungsstufen berechnet. Auf Normalverteilung wurde sowohl graphisch als auch – in Abhängigkeit von der Fallzahl innerhalb der analyserelevanten Subgruppen entweder mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ($n \geq 50$) oder dem Shapiro-Wilk-Test ($n < 50$) – inferenzstatistisch geprüft. In explorativer Zielstellung wurden bivariate Korrelationsanalysen – Rangkorrelation (Kendall's Tau b) für kategoriale Variablen und der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) für metrisch skalierte normalverteilte Variablen – berechnet, um sachlogisch plausible Zusammenhänge zwischen Merkmalen bzw. einzelnen Merkmalsausprägungsstufen

hinsichtlich ihrer Richtung und Stärke zu untersuchen und auf potenzielle Interaktionen schließen zu können. Gleichfalls in explorativer Zielstellung angewandte Verfahren der univariaten Survivalanalyse (Kaplan-Meier-Schätzer und univariate Cox-Regression) dienen dazu, Zusammenhänge zwischen klinischen, tumorbiologischen und therapiespezifischen Merkmalen und dem beobachteten Outcome zu identifizieren. Hierbei wurden zunächst die Überlebensfunktionen für die Merkmalsausprägungsstufen hinsichtlich testmodellspezifischer Annahmen überprüft. Anschließend wurde das jeweilige Merkmal mit dem Log-Rang-Test oder dem Likelihood-Ratio-Test univariat auf statistische Signifikanz geprüft.

2.2.3 Hypothesentestung

2.2.3.1 Methodik Forschungshypothese 1

Unter Verwendung multivariater linearer Regressionsmodelle wurde geprüft, ob die in die Eingabemaske Adjuvant-Onlines einzugebenden (Input) klinischen, tumorbiologischen und therapiespezifischen Merkmale als statistisch signifikante Regressoren der AO-Prognosen (Kriteriumsvariable) bestätigt werden können. Im Rahmen der Modellspezifizierungen wurden sämtliche der für AO prognostisch relevanten Merkmale im Sinne potenziell modellrelevanter Regressoren für das jeweilige Regressionsmodell ausgewählt (Methode Einschluss [ENTER]). Bei den Regressionsmodellen, die für die prognostizierten Therapieeffekte (ARR) berechnet wurden, wurden zusätzlich zu den klinischen und tumorbiologischen Merkmalen jene Variablen als Regressoren in die Modelle aufgenommen, die für die an der UFK durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien kodieren. Abschließend wurden die Modellregressoren mittels zweier automatisierter Verfahren (Vorwärts [FORWARD], Rückwärts [BACKWARD] nach Signifikanz der F-Wahrscheinlichkeit [PIN 0.05; POUT 0.10]) verwendet.

Visuell (Matrixstreudiagramme) wurde anschließend geprüft, ob eine lineare Beziehung zwischen Regressoren Kriteriumsvariable zu erkennen ist. Im Falle nicht gegebener Linearität wurde unter Verwendung der Kurvenanpassungsfunktion [CURVEFIT] die Funktion ermittelt, die den Zusammenhang beider Variablen am besten erklärt und eine entsprechende Modellanpassung vorgenommen. Mithilfe von Histogrammen (Häufigkeit der Kriteriumsvariablen [DEPENDNT] auf Regression Standardisiertes Residuum [ZRESID]) und Normalverteilungsdiagrammen der standardisierten Residuen (erwartete kumulative Wahrscheinlichkeit auf beobachtete kumulative Wahrscheinlichkeit) wurden die Residuen auf das Vorliegen von Normalverteilung geprüft. Partielle Regressionsdiagramme für die ermittelten Residuen und jeden im Modell enthaltenen Regressor dienen der Prüfung der Modellannahmen für die einzelnen Regressoren. Streudiagramme für die jeweilige Kriteriumsvariable (Regression standardisiertes Residuum [ZRESID] auf Regression standardisierter geschätzter Wert [ZPRED] und der Kriteriumsvariable [DEPENDNT] auf Regression Standardisierter geschätzter Wert [ZPRED]) dienen der Beurteilung der Unab-

hängigkeit der Residuen (Normalität, Linearität) sowie der Homogenität der Varianzen (Homoskedastizität). Ausreißer in Form von Hebelwerten im Bereich der Residuen wurden anhand von Streudiagrammen ermittelt und aus der abschließenden Modellspezifizierung ausgeschlossen. Auf Multikollinearität wurden die Modelle anhand ihrer Kollinearitätsstatistiken – Toleranzen und Varianzinflationsfaktoren (VIF) – untersucht.

2.2.3.2 Methodik Forschungshypothese 2

Unter Verwendung multivariater Cox-Regressionsmodelle wurden Hazard-Rates berechnet und mit dem Likelihood-Ratio-Test geprüft, ob die AO-Prognosen als statistisch signifikante Prädiktoren des beobachteten Outcomes bestätigt werden können. Hierbei wurde für beide Studienendpunkte ein multivariates zeitunabhängiges Cox-Regressionsmodell spezifiziert (Modell I und Modell III). Anschließend wurden in ein zweites Cox-Regressionsmodell je Studienendpunkt (Modell II, IV) weitere mutmaßlich prognoserelevante (klinische, tumorbiologische und therapiespezifische) Merkmale aufgenommen, die keine von AO berücksichtigten (prognoserelevanten) Merkmale darstellen. Anhand von ausgewiesenen Modellgütekriterien wie der Signifikanz des Likelihood-Ratio-Tests, der Chi-Quadrat-Statistik und dem Bestimmtheitsmaß (R^2) für Cox-Regressionsmodelle (192) wurden abschließend beide je Studienendpunkt spezifizierten Modelle (Modelle I und II für die beobachtete Rezidivrate, Modelle III und IV für die beobachtete Sterberate) miteinander verglichen.

Im Vorfeld der Modellbildung wurden bivariate Korrelationsanalysen (Pearson'scher Korrelationskoeffizient r für metrischskalierte, Rangkorrelation Kendall's tau b für ordinalskalierte Variablen, 2-seitig) durchgeführt, um statistisch signifikante bivariate Zusammenhänge zwischen den zensierten Beobachtungszeiten und den studienrelevanten Merkmalen zu prüfen. Statistisch signifikante Testergebnisse wurden als Hinweis für das Vorliegen informativer Zensierungen (Non-Random-Censoring) angesehen.

Alle modellrelevanten Merkmale (Variablen) wurden hinsichtlich der Gültigkeit der Proportionalitätsannahme (Proportional-Hazards-Assumption) wie von Schendera (2014) beschrieben geprüft (u.a. visuell anhand von Log-Minus-Log-Diagrammen und Schoenfeld-Plots) (193).

Die Auswahl der Modellprädiktoren für die Modelle II und IV gliederte sich in zwei Phasen. Die erste Phase beinhaltete eine theorie- und datengestützte Auswahl, wobei zunächst für sämtliche im Rahmen der Studie erhobenen Merkmale Überlebensfunktionen (KM-Schätzer) visualisiert wurden (Überlebensdiagramme). Anschließend wurden multivariate Cox-Regressionsmodelle berechnet, die hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz und Plausibilität, den o.g. Modellgütekriterien und anhand der Breite der 95%-Konfidenzintervalle (95%KI) und Höhe der Standardfehler (SE) der Modellkoeffizienten ($\text{Exp}(B)$) beurteilt und miteinander verglichen wurden. Aufgrund dessen, dass keine zufallszensierten Beobachtungen (Non-Random-Censoring) vorlagen, wurden geschichtete Modelle

berechnet (Schichtvariable: ED-Jahre 2000 und 2001 versus ED-Jahre 2002 und 2003). Das Ausmaß der im jeweiligen Modell enthaltenen Konfundierungseffekte wurde anhand der Korrelationsmatrizen beurteilt. Abschließend wurden automatisierte Verfahren der Modellbildung verwendet. Mithilfe der Methoden Vorwärts ([FOREWARD WALD], Signifikanzniveau [PIN 0.05 und POUT 0.1]; 20 Iterationen) und Rückwärts ([BACK-WARD WALD], Signifikanzniveau [PIN 0.05 und POUT 0.1]; 20 Iterationen) wurden hierbei letztendlich nur noch diejenigen der vorher manuell identifizierten Kovariaten als Prädiktoren in das abschließende Modell aufgenommen, die anhand der definierten Signifikanzgrenzen (Wald-Statistik) als modellrelevante bestätigt werden konnten.

2.2.3.3 Methodik Forschungshypothese 3

Zunächst (Datenerhebungsphase II) wurden für jede Patientin der Stichprobe Modus (AHT, CHT, KT) und konkretes Schema (CHT-Regimen/ Generation und Art der AHT) einer sog. benefit-maximierten adjuvanten systemischen Therapien (BM) im sog. Trial-and-Error-Verfahren ermittelt. Hierbei wurde für jede Patientin der Gesamtstichprobe diejenige adjuvante systemische Therapie (AST) ermittelt, für die Adjuvant-Online die individuell jeweils maximal mögliche absolute Risikoreduktion (ARR RELAPSE und ARR MORTALITY) prognostizierte.

Nach Prüfung der Normalverteilungsannahme anhand von Normalverteilungsdiagrammen und Prüfung der Varianzenhomogenität (Levene-Test) wurde mit dem T-Test für verbundene Stichproben (Matched Pairs) die Nullhypothese geprüft, dass die von Adjuvant-Online für die benefit-maximierte adjuvante systemische Therapie (BM) prognostizierten Effekte nicht größer sind als die von AO für die real durchgeführte adjuvante systemische Therapie (UFK) prognostizierten Effekte.

3 ERGEBNISSE

3.1 Stichprobencharakterisierung, Adjuvant-Online-Prognosen und Outcome

3.1.1 Klinische und tumorbiologische Merkmale

Eine zusammenfassende Darstellung der Merkmalsausprägungen aller erhobenen klinischen und tumorbiologischen Merkmale enthält Tabelle 6 auf S.44. Die Verteilungen studienrelevanter Merkmale werden nachfolgend erläutert, wobei kumulative Balkendiagramme der vergleichenden Darstellung der AO-Prognosen in Abhängigkeit ausgewählter Merkmalsausprägungsstufen dienen.

3.1.1.1 Alter und Menopausenstatus

Angaben zum Alter bei ED lagen vollständig vor (0% Missings). Die Magdeburger Patientinnen waren bei Diagnosestellung durchschnittlich 58,0-jährig (95%-KI 55,7 – 60,3; Min. 35,0; Max. 83,0; SD 11,7). Ein Drittel (28%) von ihnen war max. 50-jährig. Mehr als die Hälfte (56%) aller Patientinnen wurde zwischen 51 und 69 Jahren erstdiagnostiziert und 16% aller Patientinnen waren bei Diagnosestellung älter als 69 Jahre. Aus Abbildung 4 (Prognose RELAPSE) und Abbildung 5 (Prognose MORTALITY) auf S.45 geht hervor, dass sich die therapieunabhängig prognostizierten rezidivfreien und Gesamtüberlebensraten der max. 69-jährigen Patientinnen von denen der älteren Patientinnen deutlich unterscheiden. Patientinnen, die bei Erstdiagnose (ED) > 69 Jahre waren, haben eine deutlich schlechtere therapieunabhängige Prognose als die max. 69-jährigen, deren therapieunabhängig prognostizierte rezidivfreie Überlebens- und Gesamtüberlebensraten annähernd doppelt so groß sind. Auch die den max. 69-jährigen Patientinnen prognostizierten Therapieeffekte sind gegenüber denjenigen, die AO den > 69-jährigen Patientinnen prognostiziert, deutlich größer. Den > 69-jährigen Patientinnen prognostiziert AO jedoch eine deutlich höhere brustkrebsunabhängige Sterberate.

Der Menopausenstatus (MP-Status) wurde in Form des MP-Status erfasst, der im Rahmen der Anamnese anlässlich der operativen Primärtherapie dokumentiert worden war. Für n = 4 Patientinnen konnte keine Information zum klinischen MP-Status erhoben werden (4% Missings). AO definiert den MP-Status altersabhängig (prämenopausal: bei ED max. 50 Jahre; postmenopausal: bei ED älter als 50 Jahre). Die Mehrheit (67%) aller Patientinnen war klinisch postmenopausal, 29% aller Patientinnen war klinisch prämenopausal. Entsprechend dem von AO definierten MP-Status waren 72% aller Patientinnen post- und 28% aller Patientinnen prämenopausal. Der klinische und der von AO systemintern altersabhängig definierte MP-Status korrelieren statistisch signifikant ($b = 0,747$; $p < 0,001$).

Tabelle 6: Klinische und tumorbiologische Merkmale der Stichprobe

| Merkmal | Kategorien | Gesamtstichprobe (n = 102) | | Subgruppen nach Studienendpunkt | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------|---------------------------------|---------|---------------------|---------|
| | | Anzahl | Prozent | Rezidiv (n = 15) | | Verstorben (n = 18) | |
| | | | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| Alter [Jahre] | maximal 50 | 29 | 28,4 | 4 | 26,7 | 2 | 11,1 |
| | 51 bis 69 | 57 | 55,9 | 7 | 46,7 | 7 | 38,9 |
| | älter als 69 | 16 | 15,8 | 4 | 26,7 | 9 | 50,0 |
| MP-Status (klinisch) | prämenopausal | 30 | 29,4 | 4 | 26,7 | 2 | 11,1 |
| | postmenopausal | 68 | 66,7 | 10 | 66,7 | 15 | 83,3 |
| | fehlend | 4 | 3,9 | 1 | 6,7 | 1 | 5,6 |
| Tumorgröße [cm] | 0,1 bis 1,0 | 13 | 12,7 | 2 | 13,3 | 3 | 16,7 |
| | 1,1 bis 2,0 | 45 | 44,1 | 4 | 26,7 | 7 | 38,9 |
| | 2,1 bis 3,0 | 28 | 26,5 | 6 | 40,0 | 5 | 27,8 |
| | 3,1 bis 5,0 | 13 | 12,7 | 2 | 13,3 | 2 | 11,1 |
| | > 5,0 | 3 | 2,9 | 1 | 6,7 | 1 | 5,6 |
| pT | pT1a | 1 | 1,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | pT1b | 15 | 14,7 | 3 | 20,0 | 4 | 22,2 |
| | pT1c | 39 | 38,2 | 1 | 6,7 | 4 | 22,2 |
| | pT2 | 41 | 40,2 | 10 | 66,7 | 9 | 50,0 |
| | pT3 | 4 | 4,6 | 1 | 6,7 | 1 | 5,6 |
| Anzahl LKpos | 0 pN0 | 64 | 62,7 | 7 | 46,7 | 7 | 38,9 |
| | 1 bis 3 | 18 | 17,6 | 1 | 6,7 | 2 | 11,1 |
| | 4 bis 9 | 13 | 12,7 | 4 | 26,7 | 6 | 33,3 |
| | > 9 | 7 | 6,9 | 3 | 20,0 | 3 | 16,7 |
| Grading (G) | gut differenziert (G1) | 13 | 12,7 | 1 | 6,7 | 1 | 5,6 |
| | mäßig differenziert (G2) | 70 | 68,6 | 11 | 73,7 | 13 | 72,2 |
| | schlecht differenziert (G3) | 19 | 18,6 | 3 | 20,0 | 4 | 22,2 |
| FIGO- Stadien | FIGO I | 44 | 43,1 | 4 | 26,7 | 7 | 38,9 |
| | FIGO IIA | 35 | 34,3 | 3 | 20,0 | 2 | 11,1 |
| | FIGO IIB | 13 | 12,7 | 4 | 26,7 | 5 | 27,8 |
| | FIGO IIIA | 10 | 9,8 | 4 | 26,7 | 4 | 22,2 |
| SHR-Status | ER-positiv und PR-positiv | 60 | 58,8 | 7 | 46,7 | 10 | 55,6 |
| | positiv ER-positiv, PR-negativ | 14 | 13,7 | 2 | 13,3 | 2 | 11,1 |
| | ER-negativ, PR-positiv | 3 | 2,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | negativ ER-negativ und PR-negativ | 25 | 24,5 | 6 | 40,0 | 6 | 33,3 |
| HER2- Expression | überexprimierend INR \geq 2+ | 21 | 20,6 | 4 | 26,7 | 4 | 22,2 |
| | nicht überexprimierend INR < 2+ | 75 | 73,5 | 9 | 60,0 | 12 | 66,7 |
| | fehlend | 6 | 5,9 | 2 | 13,3 | 2 | 11,1 |
| Intrinsischer Subtyp | TNBC/ Basaltyp | 16 | 15,7 | 3 | 20,0 | 4 | 22,2 |
| | HER2-überexprimierend, HR-negativ | 8 | 7,8 | 3 | 20,0 | 2 | 11,1 |
| | luminaler Subtyp | 78 | 76,5 | 9 | 60,0 | 12 | 66,7 |
| Histologischer Subtyp | invasiv-duktral | 70 | 68,6 | 9 | 60,0 | 12 | 66,7 |
| | invasiv-lobulär | 20 | 19,6 | 2 | 13,3 | 3 | 16,7 |
| | invasiv gemischt (duktral + lobulär) | 5 | 4,9 | 1 | 6,7 | 1 | 5,6 |
| | invasiv, sonstige | 7 | 6,9 | 3 | 20,0 | 3 | 16,7 |
| | mit DCIS-/ CLIS-Anteil | 9 | 8,8 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Komorbidität | perfect health | 16 | 15,7 | 0 | 0,0 | 1 | 5,6 |
| | minor problems | 48 | 47,1 | 4 | 26,7 | 3 | 16,7 |
| | major problems (+10) | 12 | 11,8 | 4 | 26,7 | 5 | 27,8 |
| | average for age | 26 | 25,5 | 7 | 46,7 | 9 | 50,0 |
| Lateralität | rechte Brust | 41 | 40 | 12 | 80,0 | 10 | 55,6 |
| | linke Brust | 61 | 60 | 3 | 20,0 | 8 | 44,4 |
| | beidseits | 2 | 1,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

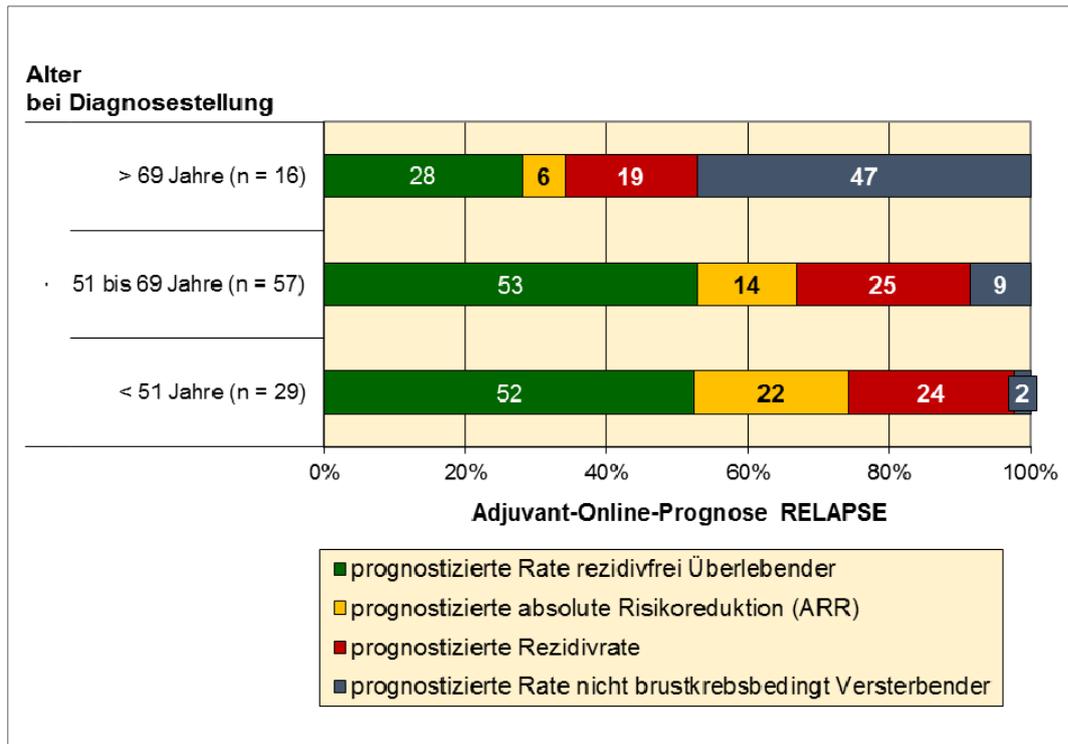


Abbildung 4: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Altersgruppen

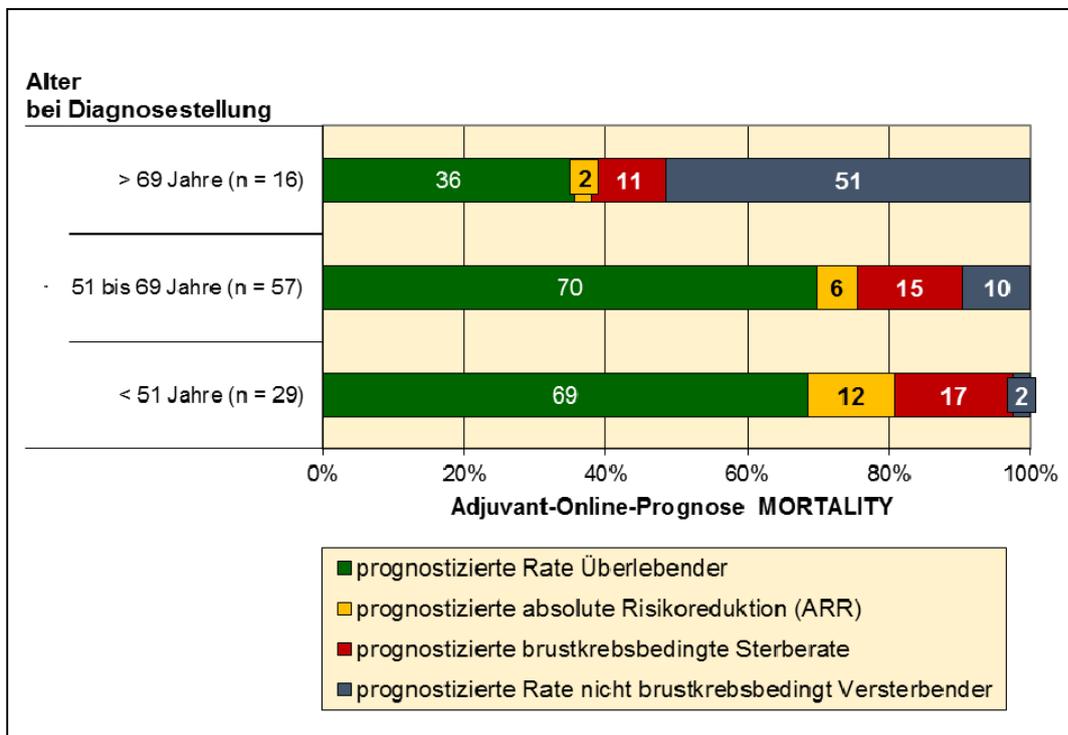


Abbildung 5: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Altersgruppen

3.1.1.2 Tumorgröße

Bei allen Patientinnen der untersuchten Stichprobe wurde die Tumorgröße in Form des maximalen Tumorquerdurchmessers (in cm, 1 Dezimalstelle) erfasst (0% Missings). Hierbei wurde eine durchschnittliche Tumorgröße von 2,1 (95%KI 1,9 – 2,3; Min. 0,1; Max. 6,5; SD 1,1) cm beobachtet. Wird die Tumorgröße entsprechend der von AO verwendeten Kategorien erfasst, so wurde bei der Mehrheit (44%) aller Patientinnen ein 1,1 bis 2,0 cm messender Primärtumor entnommen. Die zweithäufigste Kategorie (27%) bilden Tumore der Größe 2,1 bis 3,0 cm. Maximal 1,0 cm große und 3,1 bis 5,0 cm messende Tumore wurden mit 13% bzw. 14% zu annähernd gleichen Anteilen beobachtet. Den kleinsten Anteil (3%) nehmen die > 5,0 cm messenden Tumore ein. Wird die pT-Einteilung berücksichtigt, entfallen 57% aller Mammakarzinome der Gesamtstichprobe auf die pT1-, 38% auf die pT2- und 5% auf die pT3-Kategorie.

3.1.1.3 Grading

Der Anteil gut differenzierter Karzinome (G1) beträgt 13%. Mäßig differenzierte Karzinome (G2) wurden bei 69% aller Patientinnen beobachtet. Bei 19% aller Patientinnen war ein schlechter (G3) Tumordifferenzierungsgrad dokumentiert worden (0% Missings). Das Grading lag für alle Patientinnen vor (0% Missings). Abbildungen 6 und 7 auf S.47 lassen erkennen, dass die AO-Prognosen in Abhängigkeit des Gradings deutlich variieren. Im Vergleich zu der für die schlecht differenzierten (G3) Karzinome prognostizierten rezidivfreien Überlebens- und Gesamtüberlebensrate ist die für die gut differenzierten (G1) Karzinome von AO prognostizierte rezidivfreie Überlebens- und Gesamtüberlebensrate annähernd verdoppelt. Der von AO prognostizierte Therapieeffekt steigt, je schlechter das Grading ist.

3.1.1.4 Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten

In der untersuchten Stichprobe wurden durchschnittlich 2,1 (95%-KI 1,2 – 2,9; Min. 0,0; max. 26,0; SD 4,4) tumorinfiltrierte axilläre Lymphknoten (LKpos) je Patientin gezählt (0% Missings). Nodalnegativ waren 63% aller Patientinnen. Werden die AO-Kategorien verwendet, entfallen 18% aller Patientinnen auf die Kategorie „1 bis 3 LKpos“, 13% auf die Kategorie „4 bis 9 LKpos“ und 7% auf die Kategorie „mehr als 9 LKpos“. Die Anzahl LKpos korreliert statistisch signifikant mit der Tumorgröße ($r = 0,366$; $p = 0,0002$). Wird den Patientinnen anhand der HER2-Expression, des ER- und PR-Status retrospektiv der intrinsische Subtyp „triplenegativ“ (TNBC) zugewiesen, kann bei den $n = 16$ (siehe Tabelle 6 auf S.47) sog. triplenegativen Patientinnen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Anzahl LKpos beobachtet werden ($r = -0,098$; $p = 0,719$). Bei den verbleibenden $n = 86$ nicht triplenegativen Patientinnen nimmt die Stärke dieses Zusammenhangs hingegen zu ($r = 0,407$; $p = 0,0001$).

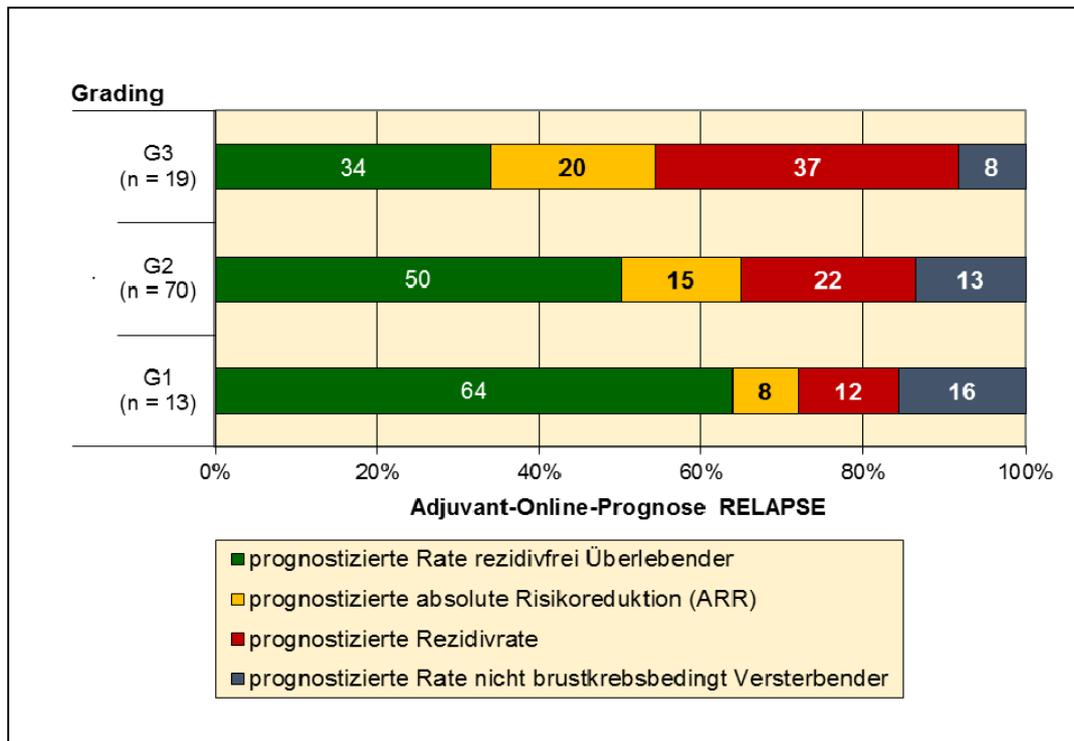


Abbildung 6: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Tumordifferenzierungsgrad

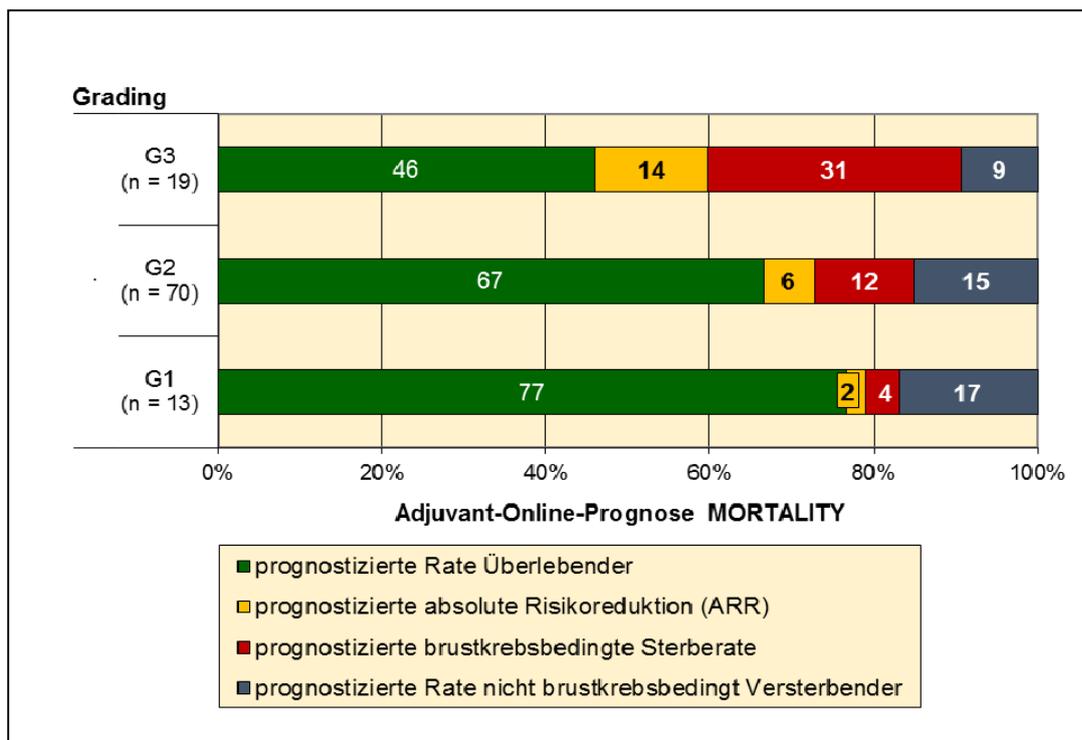


Abbildung 7: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Tumordifferenzierungsgrad

3.1.1.5 Steroidhormonrezeptorstatus

Bei 76% aller Patientinnen lag ein positiver Östrogen- (ER+) oder positiver Progesteronrezeptorstatus (PR+) oder ein für beide Rezeptoren positiver Befund vor (SHR-positiv). Mehr als der Hälfte (59%) aller Mammakarzinome waren für beide Rezeptoren positiv (ER+ und PR+). Ein ausschließlich ER-positives Mammakarzinom lag bei 14% aller Patientinnen, ein ausschließlich PR-positives bei 3% aller Patientinnen vor. Der Anteil sowohl ER- als auch PR-negativer Mammakarzinome beträgt 24%. Zwischen dem SHR-Status und dem Tumordifferenzierungsgrad besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($b = -0,300$; $p = 0,002$), wobei ein SHR-positives Karzinom mit zunehmendem Tumordifferenzierungsgrad korreliert (Tumordifferenzierung: $G3 < G2 < G1$). Die Abbildung 8 (RELAPSE) auf S.49 lässt erkennen, dass die von AO therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate für SHR-positive Patientinnen 10% kleiner ausfällt als für SHR-negative Patientinnen. Aus der Abbildung 9 (MORTALITY) darunter geht hervor, dass die von AO therapieunabhängig prognostizierte brustkrebssbedingte Sterberate SHR-negativer Patientinnen (24%) doppelt so groß ist wie diejenige der SHR-positiven Patientinnen (12%). Die von AO prognostierten Therapieeffekte und das prognostizierte brustkrebsunabhängige Versterben beider Subgruppen sind annähernd gleich groß.

3.1.1.6 Komorbidität

Die Komorbidität wurde anhand des ASA-Status operationalisiert, dem die Patientinnen anlässlich ihrer operativen Primärtherapie zugeordnet worden sind. Für die prognostischen Berechnungen mit AO wurde der ASA-Status den von AO definierten Komorbiditätsklassen zugeordnet (siehe 2.1.6 auf S. 32). Bei gut einem Viertel aller ($n = 102$) Patientinnen konnte den Erhebungsinstrumenten kein ASA-Status entnommen werden (26% Missings). Für diese Patientinnen wurden AO-Prognosen unter Verwendung der Auswahloption „average for age“ berechnet. Bei der Mehrheit (47%) aller Patientinnen der untersuchten Stichprobe wurde entsprechend ihrer ASA-2-Einstufung die Kategorie „minor problems“ verwendet. Ein vergleichsweise geringer Anteil (12%) der Stichprobe entfällt infolge seiner präoperativen ASA-3-Einstufung auf die AO-Kategorie „major problems (+10)“. Geringfügig größer (15%) fällt der prozentuale Anteil der Gesamtstichprobe aus, für den AO-Prognosen unter Verwendung der Auswahloption „perfect health“ (ASA 1) berechnet wurden (siehe Tabelle 6 auf S.44).

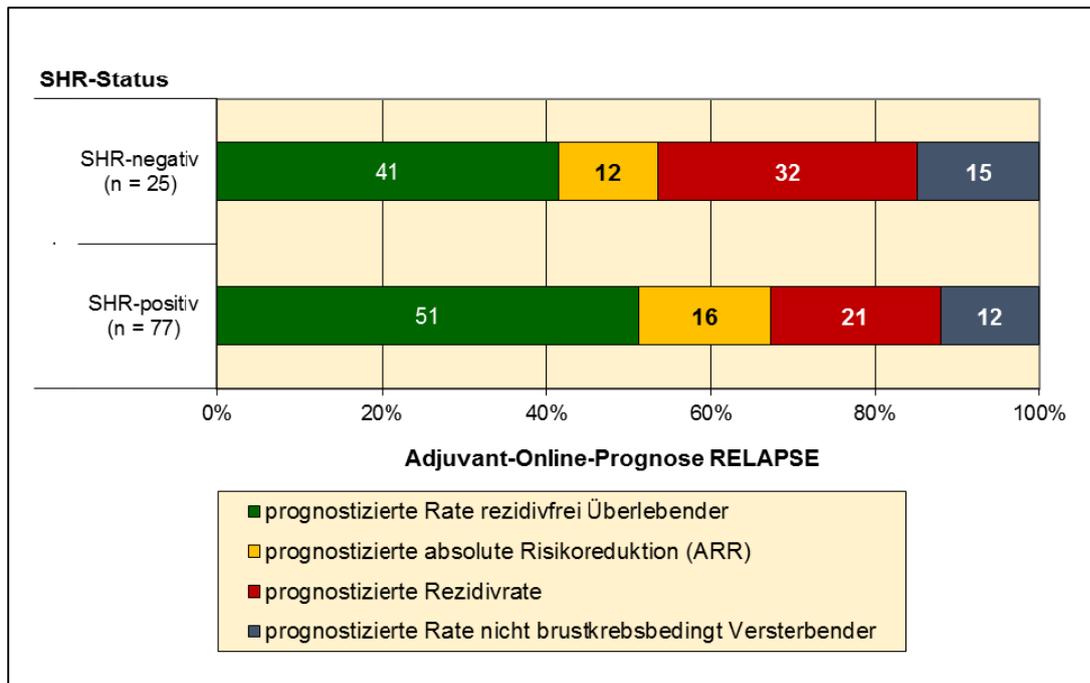


Abbildung 8: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Steroidhormonrezeptorstatus

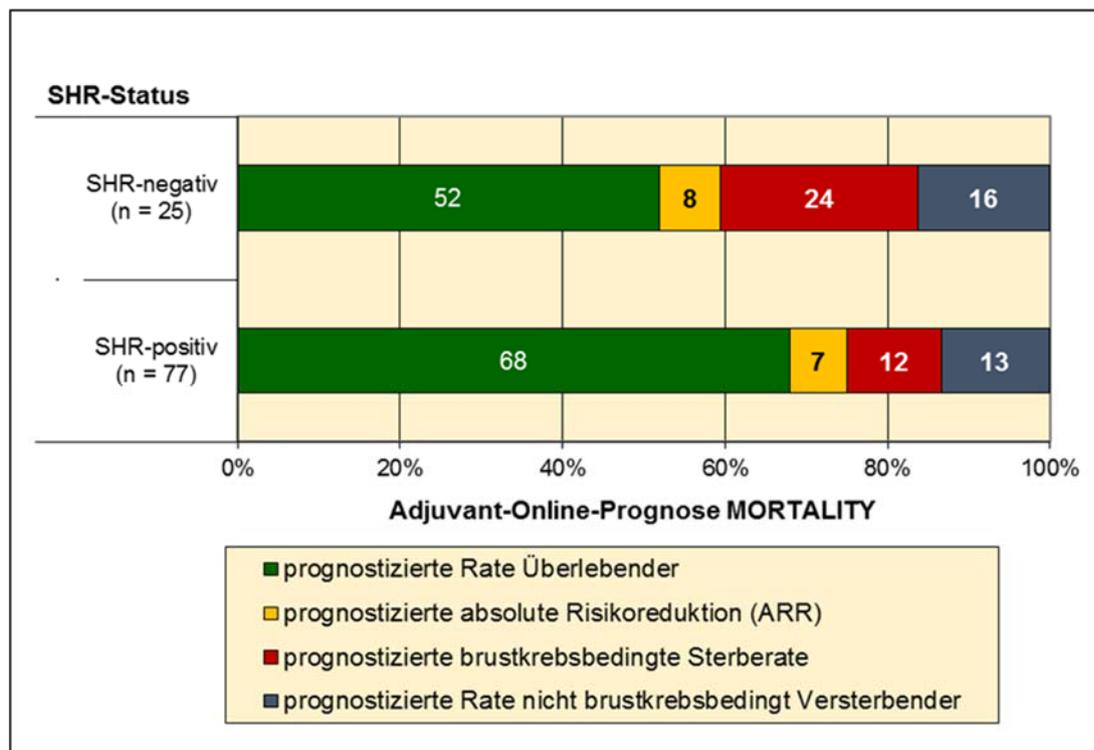


Abbildung 9: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Steroidhormonrezeptorstatus

Die Verteilung der AO-Prognosen für die komorbiditätsabhängig gebildeten Subgruppen ist der Abbildung 10 (RELAPSE) und Abbildung 11 (MORTALITY) auf der S.51 zu entnehmen. Beide Abbildungen lassen erkennen, dass AO den Patientinnen der Komorbiditätskategorie „major problems (+10)“ eine mehr als fünfmal so große Brustkrebsunabhängige Sterberate prognostiziert wie den Patientinnen der drei anderen Kategorien. Außerdem variieren die von AO therapieunabhängig prognostizierten rezidivfreien Überlebens- und Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit der Komorbiditätskategorien. Für Patientinnen der Kategorie „major problems (+10)“ ist das therapieunabhängig prognostizierte rezidivfreie Überleben (20%) und Gesamtüberleben (27%) nur halb so groß wie das für die Komorbiditätskategorie „average for age“ prognostizierte rezidivfreie Überleben (42%) und Gesamtüberleben (60%). Daneben unterscheiden sich auch die von AO prognostizierten Effekte der AST für Patientinnen dieser beiden Kategorien erheblich. Den Patientinnen der Komorbiditätskategorie „average for age“ prognostiziert AO eine mehr als doppelt so hohe (20%) Rezidivrisikoreduktion (ARR) wie den Patientinnen der Kategorie „major problems (+10)“ (8%). Der von AO für Patientinnen der Kategorie „average for age“ hinsichtlich der Brustkrebsbedingten Sterberate prognostizierte Therapieeffekt (11%) ist sogar fast dreimal so groß wie der für die Kategorie „major problems (+10)“ (4%) prognostizierte. Die Prognosen der Kategorie „perfect health“ unterscheiden sich von denen der Kategorie „minor problems“ weniger stark.

Aus dem kumulierten Balkendiagramm der Abbildung 12 auf S.53 geht hervor, dass die prozentuale Verteilung der Patientinnen über die AO-Komorbiditätskategorien in Abhängigkeit des Alters stark variiert. Der mit 35% im Vergleich größte Anteil der Komorbiditätskategorie „average for age“ ist in der Altersgruppe der max. Fünfzigjährigen zu finden. Diese Komorbiditätskategorie wird zu 25% bei den 51- bis 69-jährigen Patientinnen und zu 13% bei den Patientinnen beobachtet, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 69-jährig waren. Bei den > 69-jährigen Patientinnen wird der vergleichsweise größte Anteil der Komorbiditätskategorie „major problems (+10)“ beobachtet, wobei ein relativ starker bivariater Zusammenhang zwischen dieser Komorbiditätskategorie und dem klinischen Merkmal „älter als 69 Jahre“ beobachtet werden kann ($b = 0,512$; $p < 0,001$). Der im Vergleich der drei Altersgruppen größte Anteil „perfect health“ klassifizierter Patientinnen (35%) ist bei den max. Fünfzigjährigen zu finden. Patientinnen, die bei Diagnosestellung 51- bis 69-jährig waren, wurden mit 65% im Vergleich aller drei Alterskategorien am häufigsten der Kategorie „minor problems“ zugeordnet. Ein ED-Alter zwischen 51 und 69 Jahren korreliert statistisch signifikant ($b = 0,234$; $p = 0,005$) mit der Kategorie „minor problems“. In dieser Altersgruppe konnte im Vergleich aller drei Altersgruppen der kleinste Anteil (4%) „major problems (+10)“ klassifizierter Patientinnen beobachtet werden.

Tabelle 7 auf S.53 enthält eine Übersicht über das Nebenerkrankungsspektrum und eigenanamnestische Operationen im Vorfeld der Erstdiagnose eines primären Mammakarzinoms. Am häufigsten (42%) wurden Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei den Magdeburger Patientinnen beobachtet. Schilddrüsener-

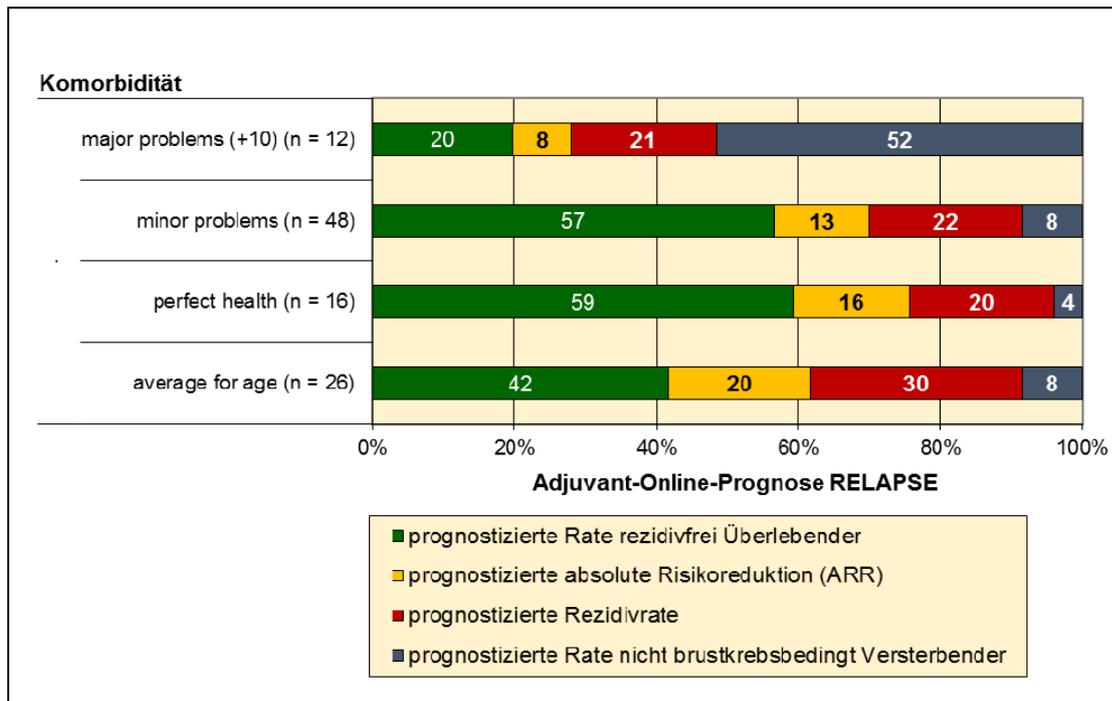


Abbildung 10: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Komorbiditykategorien

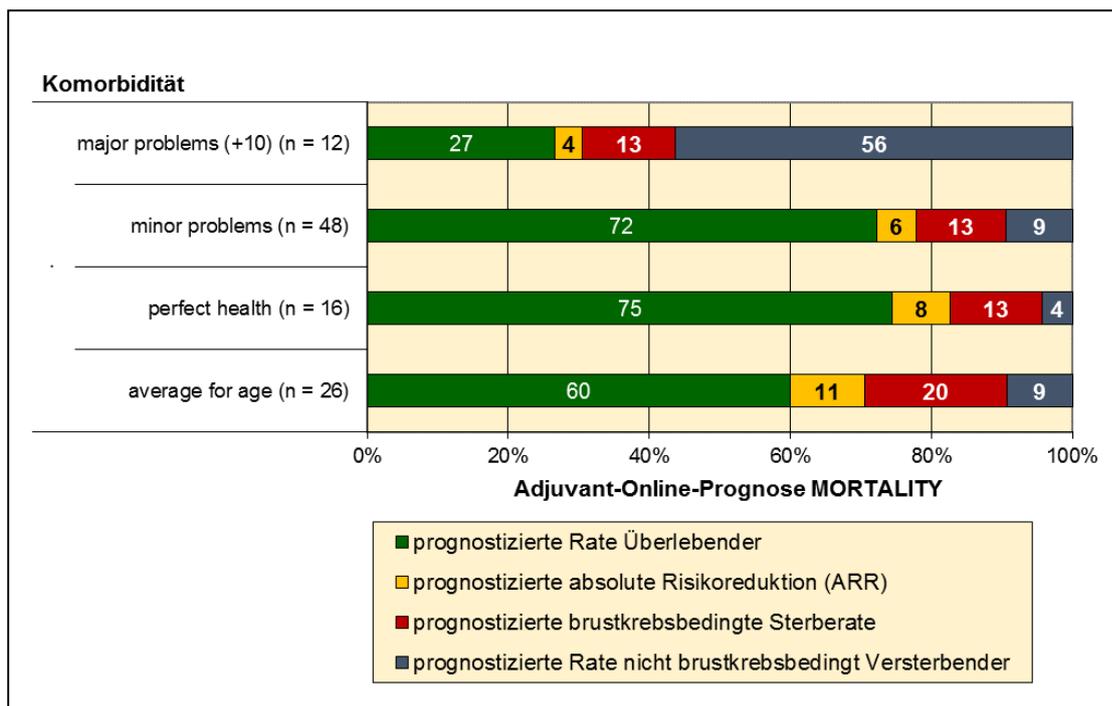


Abbildung 11: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Komorbiditykategorien

krankungen waren bei 17% aller Magdeburger Patientinnen in der Eigenanamnese vermerkt worden. Ein Zehntel aller Patientinnen war an einem Diabetes mellitus erkrankt. Bei gleichfalls einem Zehntel aller Patientinnen war eine benigne Brustdrüsenerkrankung (Carcinoma-in-situ, Mastopathie, Zystische Fibrose) im Vorfeld des Mammakarzinoms festgestellt worden, wobei 3% aller Patientinnen bereits in den Jahren vor ihrer Mammakarzinomerstdiagnose mind. einmal an der Brustdrüse operiert worden waren. Bei 6% aller Patientinnen war das Mammakarzinom eigenanamnestisch bereits die zweite maligne Erkrankung. Eine Leber- oder Nierenerkrankung ging bei 13% aller Magdeburger Patientinnen aus der Eigenanamnese hervor. Cholezystektomiert (CCE) worden waren 17% und hysterektomiert und/oder ovariectomiert worden waren 16% aller Magdeburger Patientinnen.

Im Vergleich zur Gesamtstichprobe findet sich bei den ($n = 15$) Patientinnen, bei denen im Untersuchungszeitraum ein Rezidiv beobachtet werden konnte, ein je doppelt so großer Anteil diabetologisch (20%) und neurologisch (13%) erkrankter Mammakarzinompatientinnen. Außerdem ist bei den Rezidivpatientinnen der Anteil derer, für die das Mammakarzinom bereits die zweite maligne Erkrankung darstellt (13%) gegenüber diesem Anteil in der Gesamtstichprobe verdoppelt. Vergleichbare Anstiege der prozentualen Anteile gegenüber der Gesamtstichprobe können in der Subgruppe der ($n = 18$) im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patientinnen beobachtet werden (siehe Tabelle 7 auf S. 53).

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, war ein Fünftel aller Patientinnen eigenanamnestisch nebenerkrankungsfrei. Bei der Mehrheit (41%) aller Patientinnen waren zwei bis drei Nebenerkrankungen in der Eigenanamnese dokumentiert worden. Bei gut einem Sechstel (17%) aller Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Mammakarzinomdiagnosestellung mind. 4 Nebenerkrankungen bekannt. Bei den ($n = 15$) Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum ein Mammakarzinomrezidiv erlitten, beträgt der Anteil 4 oder mehr Nebenerkrankungen aufweisender Patientinnen 27% und bei den ($n = 18$) im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patientinnen beträgt dieser Anteil 28%.

In explorativer Zielstellung durchgeführte Korrelationsanalysen ergaben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl der Nebenerkrankungen ($r = 0,489$; $p < 0,0001$). Ein invers gerichteter Zusammenhang kann zwischen der Anzahl der Nebenerkrankungen und der AO-Kategorie „perfect health“ ($b = -0,342$; $p < 0,001$) beobachtet werden, ein gleichgerichteter zwischen der Anzahl der Nebenerkrankungen und der Kategorie „major problems (+10)“ ($b = 0,263$; $p = 0,001$). Weiterhin können zwischen einzelnen Komorbiditätskategorien und einzelnen Nebenerkrankungen statistisch signifikante bivariate Zusammenhänge beobachtet werden. Die Kategorie „perfect health“ korreliert statistisch signifikant mit kardialer Gesundheit ($b = 0,259$; $p = 0,009$). Ein vergleichsweise starker Zusammenhang besteht zwischen einem Diabetes mellitus in der Eigenanamnese und der Komorbiditätskategorie „major problems (+10)“ ($b = 0,391$; $p < 0,0001$). Außerdem besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Leber- oder Nierenerkrankung in der Eigenanamnese und einem SHR-negativen Mammakarzinom ($b = 0,261$; $p = 0,009$).

Tabelle 7: Nebenerkrankungsspektrum und Anzahl der Nebenerkrankungen je Patientin

| Eigenanamnese | Prozentuale Häufigkeit | | |
|---|-------------------------------|----------------------|-------------------------|
| | Gesamtstichprobe (n = 102) | Rezidive (n = 15) | Verstorbene (n = 18) |
| Nebenerkrankungen | | | |
| Kardiale Erkrankungen | 42,2 | 53,3 | 50,0 |
| Schilddrüsenerkrankung | 16,7 | 20,0 | 27,8 |
| Leber- oder Nierenerkrankung | 12,7 | 13,3 | 16,7 |
| Diabetes mellitus | 9,8 | 20,0 | 22,2 |
| Benigne Brustkrankung | 9,8 | 0,0 | 5,6 |
| Neurologische Erkrankung | 5,9 | 13,3 | 11,1 |
| Mammakarzinom ist Zweitmalignom | 5,9 | 13,3 | 16,7 |
| Gerinnungsstörung/ Thrombophilie | 4,9 | 6,7 | 5,6 |
| Depression/ andere psychische Erkrankung | 3,9 | 6,7 | 5,6 |
| Operationen | | | |
| Z. n. Brustoperation | 2,9 | 6,7 | 11,1 |
| Z.n. Hysterektomie oder Ovarektomie | 15,7 | 6,7 | 11,1 |
| Z.n. Cholezystektomie | 16,7 | 20,0 | 22,2 |
| Anzahl der Nebenkrankungen pro Patientin | | | |
| keine | 19,6 | 13,3 | 11,1 |
| 1 | 22,5 | 20,0 | 16,7 |
| 2 bis 3 | 41,2 | 40,0 | 44,4 |
| 4 oder mehr | 16,6 | 26,6 | 27,8 |
| MW (SD) | 1,9 (1,5) | 2,4 (1,6) | 2,5 (1,5) |

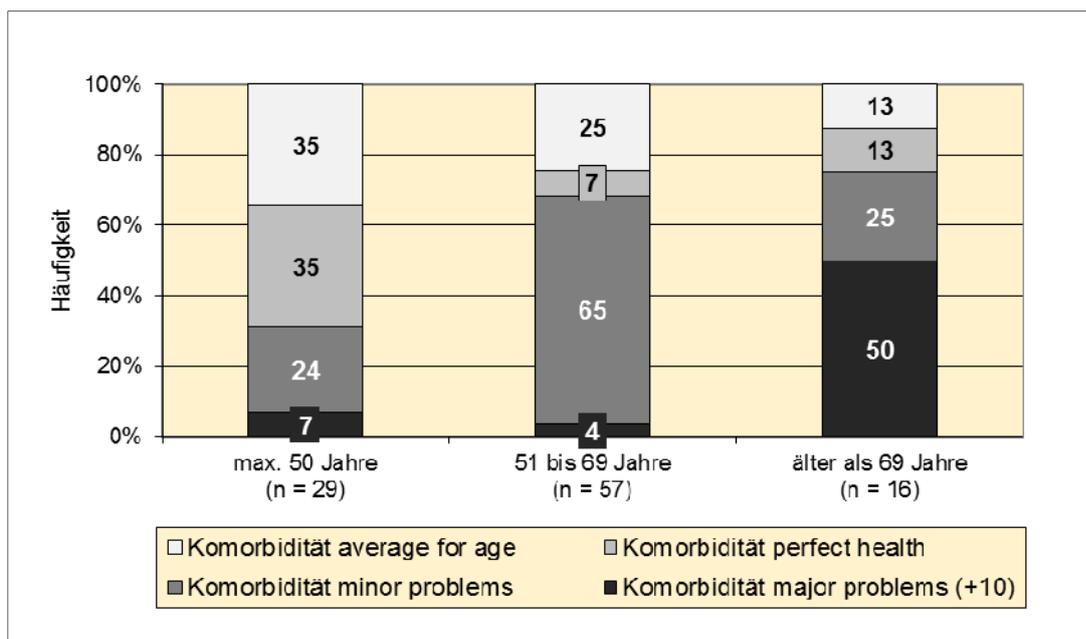


Abbildung 12: Komorbiditätskategorien für Altersgruppen

3.1.2 Multimodale Therapie

Eine Übersicht über die Verteilung der Gesamtstichprobe ($n = 102$) über die zwei Operationsmethoden – brusterhaltende Therapie (BET) oder modifizierte radikale Mastektomie (MME) – und das Ausmaß des axillären Stagings, das anhand der Anzahl der entnommenen axillären Lymphknoten (LKex) operationalisiert wurde, enthält Tabelle 8 auf S.55. Neben dem Ergebnis der operativen Therapie, das anhand des Resektionsrandes (R0 oder R1) operationalisiert wurde, enthält Tabelle 8 außerdem die Verteilung der Patientinnen über die Modi der adjuvanten systemischen Therapie (AST). Wobei entweder keine AST, eine ausschließlich antihormonelle (AHT), eine ausschließlich antineoplastische (CHT) oder eine chemoendokrine Kombinationstherapie (KT) durchgeführt wurde.

3.1.2.1 Operative Therapie und Bestrahlung

Die Mehrheit (65%) aller Patientinnen war brusterhaltend (BET) operiert worden. Bei gut einem Drittel (35%) aller Patientinnen wurde der Primärtumor im Rahmen einer modifizierten radikalen Mastektomie (MME) entfernt. Eine adjuvante Strahlentherapie hatten 80% aller brusterhaltend operierten Patientinnen erhalten (BET + Bestrahlung). Bei 20% aller brusterhaltend operierten Patientinnen war den Erhebungsinstrumenten keine Aussage zur Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie zu entnehmen gewesen (BET o.n.A.). Von den mastektomierten Patientinnen sind die Hälfte adjuvant bestrahlt worden (MME + Bestrahlung). Bei den verbleibenden 50% aller mastektomierten Patientinnen konnten den Erhebungsinstrumenten keine Angaben zur etwaigen Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie entnommen werden (MME o.n.A.). Die Operationsmethode konnte für alle Patientinnen der Stichprobe erhoben werden (0% Missings). Bei 75% aller Patientinnen war ein mikroskopisch tumorfreies Resektat (R0) dokumentiert worden, makroskopisch tumorfreie Ränder (R1) waren bei 25% aller Patientinnen dokumentiert worden (0% Missings). Die Ursache dafür, dass bei $n = 31$ Patientinnen keine Information zur Strahlentherapie hinterlegt war, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Ein – wenngleich schwacher – bivariater Zusammenhang ($b = 0,196$; $p = 0,024$) konnte allerdings zwischen dem Merkmal „Depression oder andere psychische Erkrankung“ und fehlenden Angaben zur Durchführung einer Strahlentherapie festgestellt werden.

Die in Abhängigkeit der lokalen Therapie berechneten Prognosen (Abbildung 13 und Abbildung 14 auf S.57) lassen erkennen, dass die brusterhaltend operierten und bestrahlten Patientinnen (BET + Bestrahlung) die im Vergleich aller Subgruppen der lokalen Therapie jeweils beste therapieunabhängige Überlebensprognose (57% RELAPSE und 72% MORTALITY) aufweisen. Die vergleichsweise größte Rezidivrate (40%) und größte brustkrebsbedingte Sterberate (29%) prognostiziert AO den mastektomierten und bestrahlten Patientinnen (MME + Bestrahlung). Deren Rezidivrate ist doppelt so groß und deren brustkrebsbedingte Sterberate ist sogar dreimal so groß wie die den Patientinnen der drei anderen Subgruppen prognostizierten Raten. Gleichmaßen prognostiziert AO diesen Patientinnen den

Tabelle 8: Merkmalsverteilung der multimodalen Therapie

| Therapiemerkmal | | Gesamtstichprobe (n = 102) | | Subgruppen nach Outcome | | | |
|---|---|-------------------------------|---------|-------------------------|-------------|----------------------|-------------|
| | | Anzahl | Prozent | Rezidive (n = 15) | | Verstorbene (n = 18) | |
| | | | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| Lokale Therapie (OP und Bestrahlung) | BET + Bestrahlung | 53 | 52,1 | 3 | 20,0 | 4 | 22,2 |
| | BET o.n.A. | 13 | 12,7 | 3 | 20,0 | 3 | 16,7 |
| | MME + Bestrahlung | 18 | 17,6 | 6 | 40,0 | 7 | 38,9 |
| | MME o.n.A. | 18 | 17,6 | 3 | 20,0 | 4 | 22,2 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 15 | 100,0 | 18 | 100,0 |
| Resektionsrand (R) | pR0 | 76 | 75,5 | 12 | 80,0 | 13 | 72,2 |
| | pR1 | 26 | 24,5 | 3 | 20,0 | 5 | 27,8 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 15 | 100,0 | 18 | 100,0 |
| Axilläres Staging (ALNE) | < 10 LKex | 8 | 7,8 | 3 | 20,0 | 3 | 16,7 |
| | 10 bis 20 LKex | 66 | 64,7 | 4 | 26,7 | 7 | 38,9 |
| | > 20 LKex | 28 | 27,5 | 8 | 53,3 | 8 | 44,4 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 15 | 100,0 | 18 | 100,0 |
| Modalität der adjuvanten systemischen Therapie (AST) | keine | 4 | 3,9 | 2 | 13,3 | 2 | 11,1 |
| | AHT | 25 | 24,5 | 5 | 33,3 | 6 | 33,3 |
| | CHT | 26 | 25,5 | 2 | 13,3 | 3 | 16,7 |
| | KT | 47 | 46,1 | 6 | 40,0 | 7 | 38,9 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 15 | 100,0 | 18 | 100,0 |
| Antihormonelle Therapie (AHT) | Tamoxifen / Ov. Ablation / Tamoxifen + Ov. Ablation | 58 | 56,8 | 8 | 53,3 | 10 | 56,6 |
| | Aromatasehemmer (AH), upfront oder Switch | 15 | 14,7 | 3 | 20,0 | 3 | 16,7 |
| | <i>Summe</i> | 37 | 71,5 | 11 | 73,3 | 13 | 72,2 |
| Antineoplastische Therapie (CHT) | 1 st Generation | 48 | 47,0 | 5 | 33,3 | 7 | 38,9 |
| | 2 nd Generation | 20 | 19,6 | 3 | 20,0 | 3 | 16,7 |
| | 3 rd Generation | 4 | 3,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | <i>Summe</i> | 72 | 70,5 | 8 | 53,3 | 10 | 55,5 |
| Modifizierung der CHT | dosisreduziert | 10 | 9,8 | 1 | 6,7 | 1 | 5,6 |
| | zyklenreduziert | 5 | 4,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | <i>Summe</i> | 15 | 14,7 | 1 | 6,7 | 1 | 5,6 |

im Vergleich größten Therapieeffekt (ARR) für die adjuvante systemische Therapie (AST). Die von AO prognostizierte brustkrebsunabhängige Sterberate für die brusterhaltend operierten Patientinnen ohne Information zur Bestrahlung (BET o.n.A.) ist mit 25% (RELAPSE) bzw. 28% (MORTALITY) deutlich größer als die den drei anderen Subgruppen prognostizierten Raten brustkrebsunabhängig Versterbender (8% bis 16%).

Weder ist die Operationsmethode noch die Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung ein prognose-relevantes Merkmal für das Entscheidungsunterstützungssystem Adjuvant-Online (AO). Daher lassen die o.g. Ergebnisse darauf schließen, dass zwischen den in Abhängigkeit der lokalen Therapie gebildeten Subgruppen und (mindestens) einem der für AO prognoserelevanten Merkmale ein Zusammenhang beobachtet werden kann. Vor dem Hintergrund dieser Annahme explorativ durchgeführte Korrelationsanalysen ergaben, dass ein mäßig starker bivariater Zusammenhang zwischen der Komorbiditäts-

kategorie „average for age“ und der Durchführung einer MME ($b = 0,321$; $p = 0,001$) beobachtet werden kann. Ein geringfügiger bivariater Zusammenhang kann zwischen der Tumorgröße und der Operationsmethode MME gegenüber BET beobachtet werden ($b = 0,209$; $p = 0,033$).

Das Ausmaß des axillären Stagings (Anzahl LKex) wurde anhand einer metrisch skalierten und einer kategorialen Variable untersucht. Durchschnittlich wurden 17,4 (95%-KI 16,1 – 18,7; Min. 6,0; Max. 44,0; SD 6,63) LKex je Patientin entfernt. Wird das axilläre Staging in Form von drei Kategorien erfasst (siehe Tabelle 8 auf S. 55: < 10 LKex, 10 bis 20 LKex, > 20 LKex), waren bei 65% aller Patientinnen 10 bis 20 LKex dokumentiert worden. Bei 28% aller Patientinnen waren > 20 LKex und bei 8% aller Patientinnen < 10 LKex dokumentiert worden. Ein axilläres Staging, bei dem < 10 LKex dokumentiert wurden, korreliert mit Fernmetastasierung (M1) im Beobachtungszeitraum ($b = 0,233$; $p = 0,019$).

Die Aufmerksamkeit des Lesers sei an dieser Stelle auf die in den Abbildungen 15 und 16 auf S. 58 dargestellten Prognosen gelenkt. Hervorzuheben ist, dass AO für die Patientinnen, bei denen < 10 LKex dokumentiert wurden, eine im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen schlechtere Prognose hinsichtlich des therapieunabhängig prognostizierten rezidivfreien Überlebens (32% gegenüber 50% und 51%) und des Gesamtüberlebens (48% gegenüber 65% und 66%) berechnet hat. Übereinstimmend damit sind auch die von AO diesen Patientinnen therapieabhängig prognostizierte Rezidivrate (31% gegenüber 22%) und die brustkrebsbedingte Sterberate (20% gegenüber 14% bzw. 15%) größer als die den beiden anderen Subgruppen von AO prognostizierten Ereignisraten. Die Anzahl entfernter axillärer Lymphknoten (LKex) ist im Gegensatz zur Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten (LKpos) kein prognoserelevantes Merkmal von AO. Somit lassen die AO-Prognosen für die in Abhängigkeit der Anzahl LKex gebildeten Subgruppen vermuten, dass die ($n = 8$) Patientinnen der Subgruppe < 10 LKex im Vergleich zu den ($n = 94$) Patientinnen der beiden anderen Subgruppen des axillären Stagings ein prognostisch schlechteres Profil der für AO prognoserelevanten Merkmale aufweisen.

Unter diesem Verdacht durchgeführte Analysen ergaben, dass diese Patientinnen mit durchschnittlich 2,7 cm großen Tumoren (gegenüber durchschnittlich 2,1 cm großen Tumoren bei den Patientinnen mit ≥ 10 LKex) etwas größere Karzinome aufwiesen. Weiterhin waren 75% der Patientinnen der Gruppe < 10 LKex nodalpositiv (34% nodalpositiv bei ≥ 10 LKex). Bei den Patientinnen der Gruppe < 10 LKex wurden durchschnittlich 3,0 LKpos gefunden (gegenüber 2,0 LKpos in der Gruppe ≥ 10 LKex). Der Anteil an Patientinnen der Komorbiditätskategorie „major problems (+10)“ ist in der Gruppe < 10 LKex mit 25% mehr als doppelt so groß wie der Anteil dieser Komorbiditätskategorie (11%) bei den $n = 94$ Patientinnen der Gruppe ≥ 10 LKex. Die Patientinnen der Gruppe < 10 LKex waren durchschnittlich 7,2 Jahre älter als die Patientinnen der Gruppe ≥ 10 LKex und hatten vergleichsweise häufiger (88% gegenüber 67%) mäßig differenzierte (G2) Karzinome. Der Anteil gut differenzierter Karzinome (G1) ist in beiden Gruppen gleich groß (13%), schlecht differenzierte Karzinome wurden zu 0% in der Gruppe < 10 LKex (gegenüber 20% in der Gruppe ≥ 10 LKex) beobachtet.

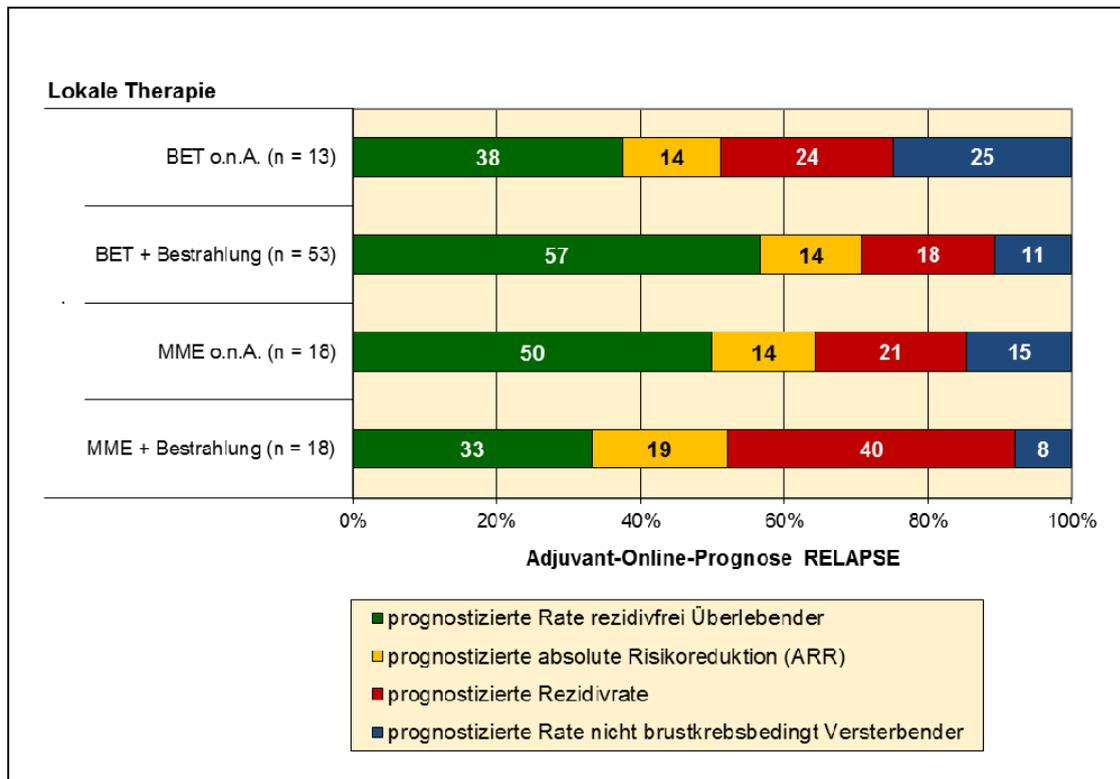


Abbildung 13: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – lokale Therapie

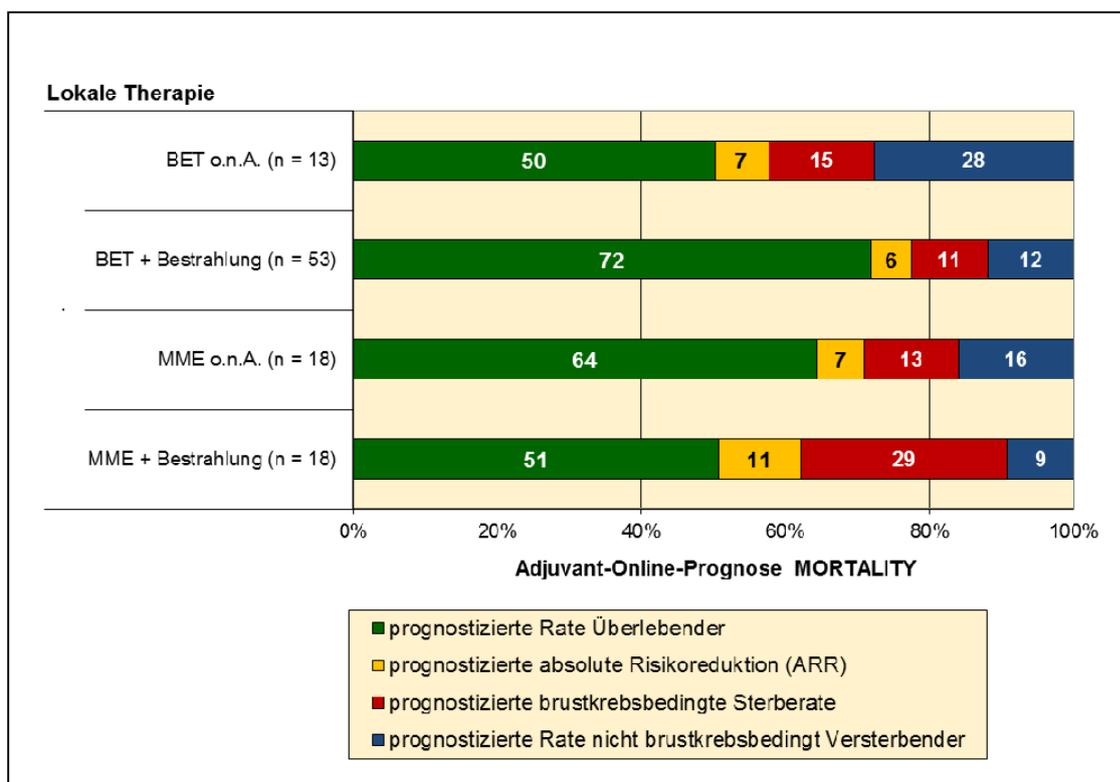


Abbildung 14: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – lokale Therapie

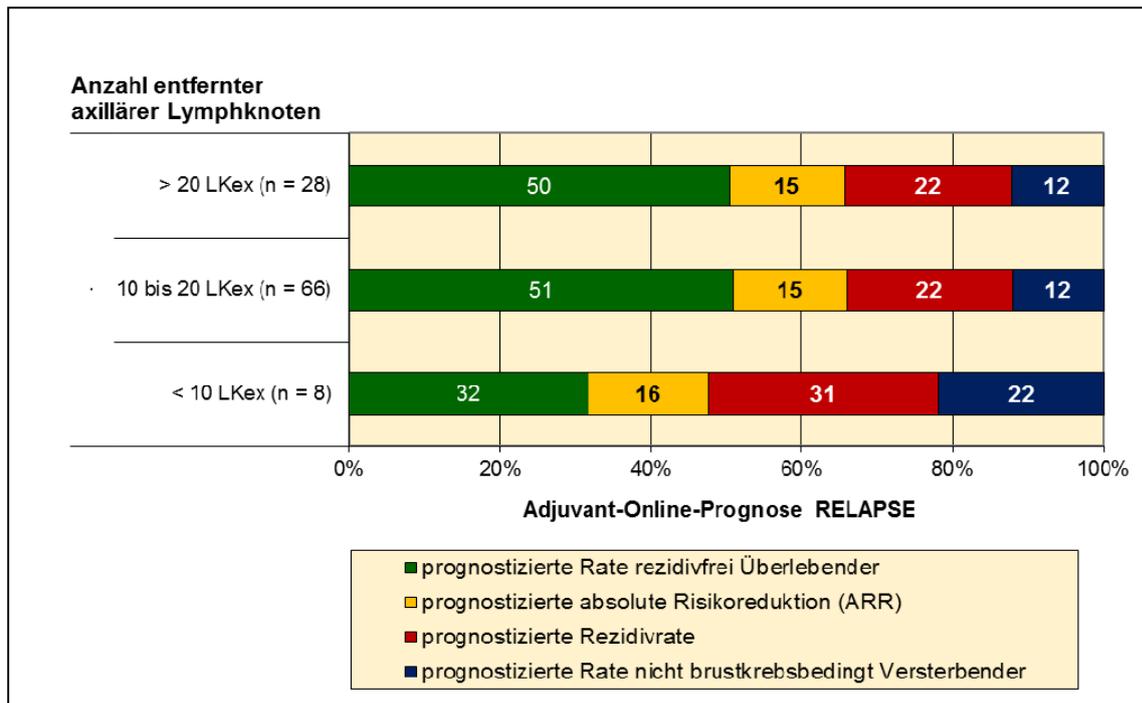


Abbildung 15: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – regionäres Staging

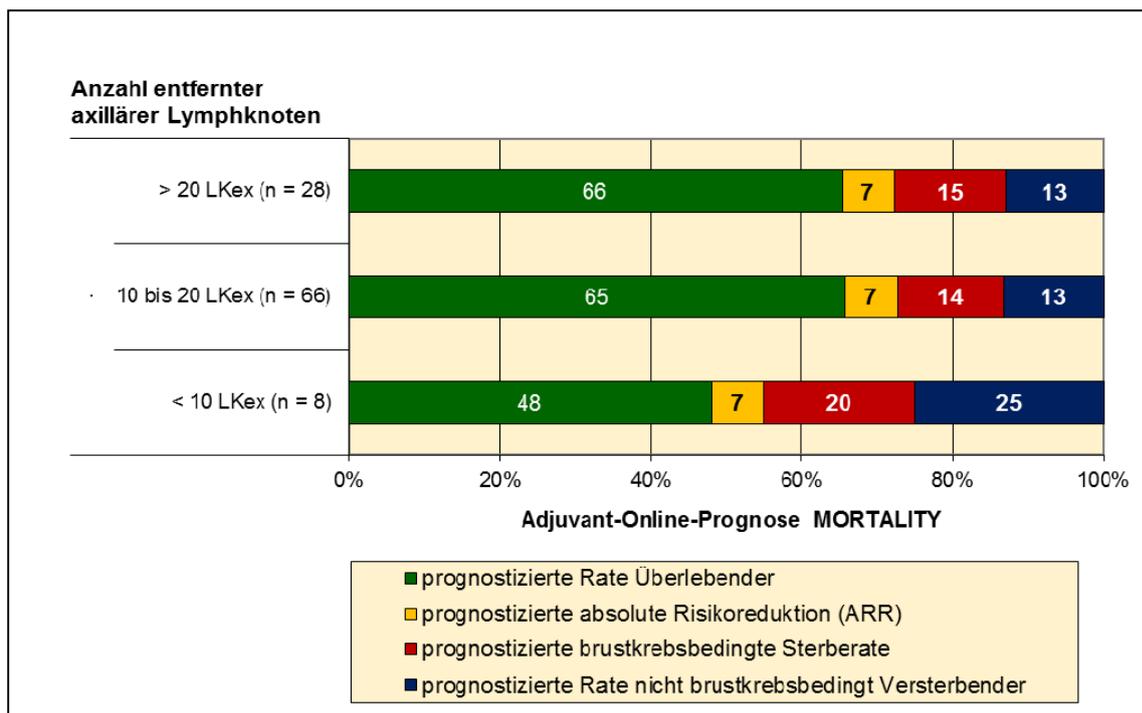


Abbildung 16: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – regionäres Staging

3.1.2.2 Adjuvante systemische Therapie

Bei vier Patientinnen der Stichprobe konnte den Erhebungsinstrumenten keine Information zur Durchführung einer adjuvanten systemischen Therapie (AST) entnommen werden. Ein Viertel ($n = 25$) aller Patientinnen war ausschließlich antineoplastisch (CHT) und ebenfalls ein Viertel ($n = 26$) war ausschließlich antihormonell (AHT) behandelt worden. Annähernd die Hälfte ($n = 47$) aller Patientinnen der Magdeburger Stichprobe hatte eine chemoendokrine – kombinierte (KT) – Therapie erhalten.

Die Mehrheit (79%) aller $n = 73$ entweder ausschließlich oder im Rahmen einer chemoendokrinen Kombinationstherapie antihormonell behandelten Patientinnen hatte entweder ausschließlich Tamoxifen oder eine ovarielle Ablation³¹ oder eine Kombination dieser beiden Behandlungen (Tamoxifen + ovarielle Ablation) erhalten (57% der Gesamtstichprobe). Ein vergleichsweise geringer Anteil (17%) aller ($n = 52$) postmenopausalen und SHR-positiven Patientinnen hatte einen Aromatasehemmer (AH)³² – upfront oder als Tamoxifen-AH-Switch – erhalten. Bei 22% aller ($n = 77$) SHR-positiven Patientinnen war keine antihormonelle Therapie (AHT) dokumentiert worden, wobei zwischen der Nichtdurchführung einer AHT und einer Gerinnungsstörung bzw. Thrombophilie ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($b = 0,260$; $p = 0,005$) beobachtet werden kann. Demgegenüber war bei 52% der ($n = 25$) SHR-negativen (ER- und PR-negativen) Patientinnen eine AHT dokumentiert worden. Der Anteil antihormonell behandelter SHR-positiver Patientinnen steigt geringfügig mit zunehmendem Alter, wobei 76% der max. 50-jährigen, 78% der 51- bis 69-jährigen und 83% der >69-jährigen Patientinnen antihormonell behandelt wurden. Mehr als die Hälfte (67%) aller SHR-positiven Patientinnen waren klinisch postmenopausal.

Von den $n = 72$ entweder ausschließlich (nur CHT) oder im Rahmen einer kombinierten adjuvanten systemischen Therapie (KT) antineoplastisch behandelten Patientinnen hatten 67% ein Polychemotherapie-Regimen der 1st Generation erhalten (47% der Gesamtstichprobe). Knapp ein Drittel (28%) aller antineoplastisch behandelten Patientinnen sind mit einer CHT der 2nd Generation behandelt worden (20% der Gesamtstichprobe). Nur 6% aller antineoplastisch behandelten Patientinnen wurde mit einer CHT der 3rd Generation behandelt (4% der Gesamtstichprobe). Ein Fünftel (21%) aller ($n = 38$) nodalpositiven Patientinnen wurde nicht antineoplastisch behandelt. Demgegenüber wurden zwei Drittel (66%) aller ($n = 64$) nodalnegativen Patientinnen antineoplastisch behandelt. Die Durchführung einer adjuvanten antineoplastischen Behandlung (CHT) korreliert statistisch signifikant mit dem Alter ($b = -0,215$; $p = 0,009$), wobei 86% der max. 50-jährigen, 68% der 51- bis 69-jährigen und nur 50% der

³¹ Die **ovarielle Ablation** erfolgte entweder medikamentös mittels des GnRH-Analogons Goserelin (Zoladex®) oder operativ (Ovarektomie).

³² An der UFK-Magdeburg in den studienrelevanten Jahren (2000 bis 2003) verabreichte **Aromatasehemmer** waren Anastrozol (Arimidex®), Exemestan (Aromasin®) und Letrozol (Femara®).

> 69-jährigen Patientinnen antineoplastisch behandelt wurden. Ein axilläres Staging, bei dem < 10 LKex dokumentiert wurden, korreliert gegenüber einem axillären Staging, bei dem mindestens 10 LKex entfernt wurden, mit der Nichtdurchführung einer antineoplastischen Behandlung ($b = 0,293$; $p = 0,003$). Die Nichtdurchführung einer CHT korreliert auch mit der Anzahl der Nebenerkrankungen ($b = 0,230$; $p = 0,005$), einer Leber- oder Nierenerkrankung ($b = 0,269$; $p = 0,003$) und ebenso mit einer Depression bzw. anderen psychischen Erkrankungen ($b = 0,202$; $p = 0,021$) in der Eigenanamnese.

Eine chemoendokrin kombinierte Therapie (KT) haben die Patientinnen der drei Altersgruppen zu unterschiedlichen prozentualen Anteilen erhalten. Am häufigsten (55%) wurden die 51- bis 69-jährigen Patientinnen kombiniert behandelt. Eine KT haben 34% aller max. 50-jährigen und nur 11% der älter als 69-jährigen Patientinnen erhalten. Eine chemoendokrine KT korreliert statistisch signifikant mit der Komorbiditätskategorie „average for age“ ($b = 0,317$; $p = 0,001$). SHR-negativ waren 13% ($n = 6$) aller ($n = 47$) chemoendokrin behandelten Patientinnen.

Bei einem Fünftel (21%) aller chemoendokrin kombiniert (KT) oder ausschließlich antineoplastisch behandelten (CHT) Patientinnen war eine modifizierte (entweder dosis- oder zyklusreduzierte) Behandlung dokumentiert wurde. Die Mehrheit (75%) dieser Patientinnen war hierbei dosisreduziert behandelt worden (14% aller antineoplastisch behandelten Patientinnen) und 25% aller modifiziert behandelten Patientinnen hatten eine verminderte Zyklusanzahl erhalten (7% aller antineoplastisch behandelten Patientinnen). Die Durchführung einer dosisreduzierten CHT korreliert statistisch signifikant mit einer Schilddrüsenerkrankung in der Eigenanamnese ($b = 0,295$; $p = 0,002$).

Wie aus den AO-Prognosen RELAPSE (Abbildung 17) und MORTALITY (Abbildung 18) auf S.61 hervorgeht, variieren die prognostizierten Überlebensraten in Abhängigkeit davon, welche Form (AHT, CHT oder KT) der adjuvanten systemischen Behandlung an der UFK durchgeführt wurde vergleichsweise wenig, wenngleich der prognostizierte Therapieeffekt mit 19% (RELAPSE) bzw. 9% (MORTALITY) in der Gruppe der chemoendokrin (KT) behandelten Patientinnen im Vergleich aller Gruppen am stärksten ist. Die therapieunabhängig prognostizierten Rezidivraten und die brustkrebsbedingten Sterberaten weisen erhebliche Unterschiede in Abhängigkeit der Modalitäten der AST auf. Den $n = 47$ chemoendokrin behandelten Patientinnen prognostiziert AO die höchste Rezidivrate (43%) und die höchste mammakarzinombedingte Sterberate (25%). Den ($n = 4$) adjuvant systemisch unbehandelten Patientinnen prognostizierte AO die geringste Rezidivrate und ebenso die geringste brustkrebsbedingte Sterberate, demgegenüber jedoch die höchste brustkrebsunabhängige Sterberate.

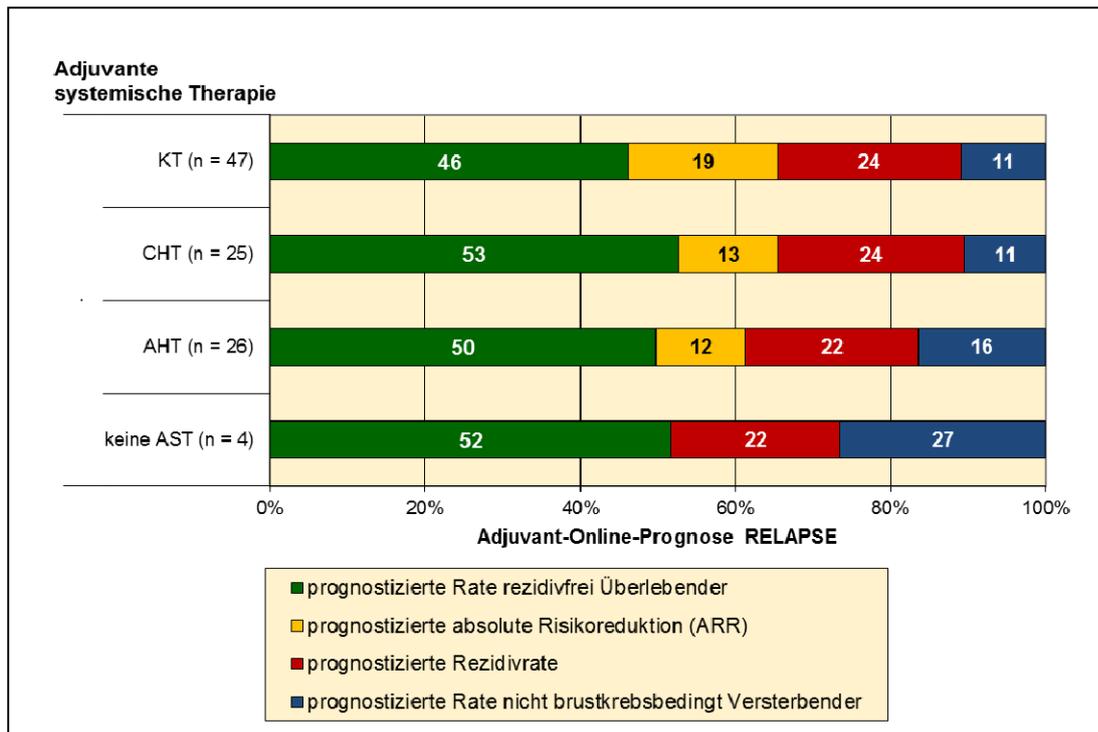


Abbildung 17: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Modus der adjuvanten systemischen Therapie

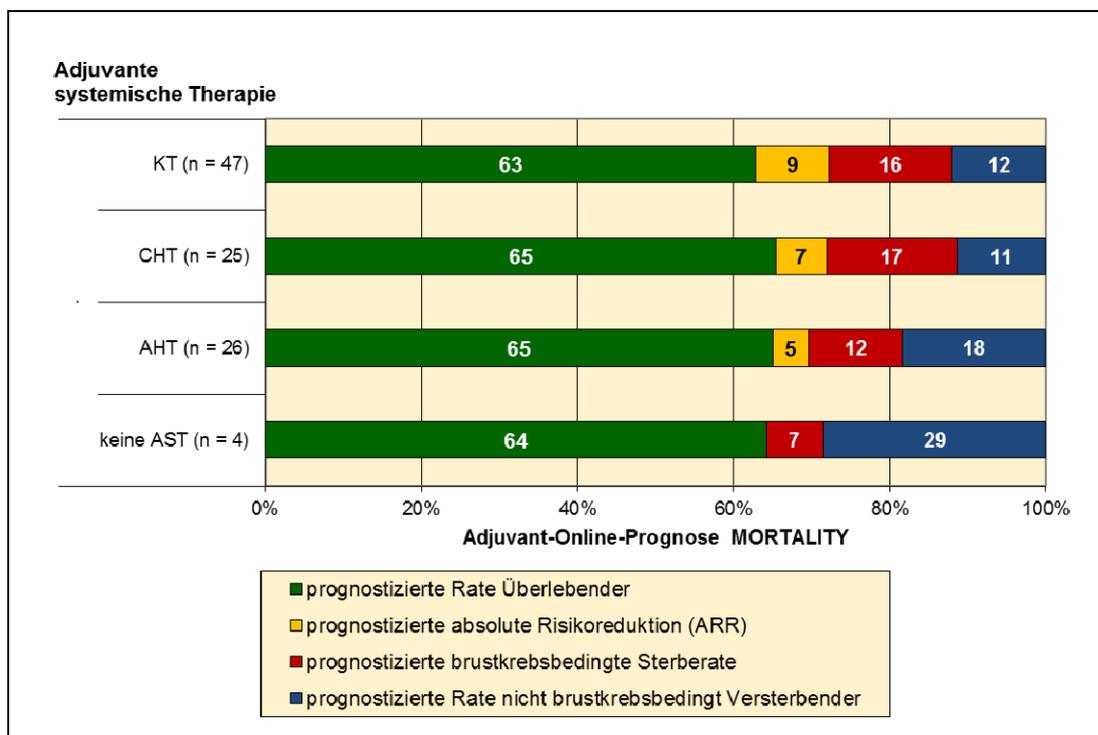


Abbildung 18: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Modus der adjuvanten systemischen Therapie

3.1.3 Beobachtetes Outcome

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren (SE 0,16, 95%-KI: 5,97 – 6,61) beträgt der Follow-up-Index (FUI) 75%. Er besagt, dass für 75% aller Patientinnen der Gesamtstichprobe die im Untersuchungszeitraum maximal mögliche Nachbeobachtungszeit erreicht wurde.

Bei $n = 15$ Patientinnen wurde ein Rezidiv beobachtet, $n = 18$ Patientinnen verstarben während des Untersuchungszeitraums.

Bei $n = 3$ Patientinnen wurde im Untersuchungszeitraum ein Zweitmalignom erstdiagnostiziert (Akute Myeloische Leukämie, Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom). Keine dieser drei Patientinnen erlitt ein Mammakarzinomrezidiv (LR oder M1), eine dieser Patientinnen verstarb im Untersuchungszeitraum.

3.1.3.1 Studienendpunkt 1

Der Mittelwert der geschätzten (KM-Schätzer) rezidivfreien Überlebenszeit beträgt 7,9 Jahre (95%KI 7,32 – 8,39; SE 0,272) und das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben beträgt 82,8%. Eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit kann nicht angegeben werden, da bis zum Studienende bei weniger als der Hälfte der Patientinnen ein Rezidiv beobachtet werden konnte. Das erste Rezidiv wurde 0,3 Jahre und das letzte 4,4 Jahre nach der Operation beobachtet. Die Überlebensfunktion (KM-Schätzer, Abbildung 19 auf S.63) verläuft zunächst fallend bis zum 5. postoperativen Jahr, ab dem sie bei einem kumulativen rezidivfreien Überleben von 82,8% stagniert. Ab diesem Zeitpunkt ist eine deutliche Häufung der Zensierungen zu beobachten.

Bei $n = 13$ (72% aller verstorbenen) Patientinnen war im Vorfeld ihres Versterbens ein Rezidiv aufgetreten, wobei es sich bei einer Patientin um ein Lokalrezidiv (LR) und bei $n = 12$ (67% aller verstorbenen) Patientinnen um Fernmetastasierung (M1) handelte. Fünf Patientinnen verstarben ohne davor ein Rezidiv erlitten zu haben (28% aller Verstorbenen). Zwei der insgesamt $n = 3$ Patientinnen, bei denen ein Lokalrezidiv (LR) beobachtet werden konnte, haben den Untersuchungszeitraum überlebt. Auffallend ist, dass 100% der Lokalrezidive (LR) und 75% der Fernmetastasierung (M1) bzw. 80% aller Rezidive (LR + M1) bei Patientinnen mit einem Mammakarzinomen der rechten Brust auftraten.

Abbildung 20 auf S. 63 enthält die Kurvenverläufe der Überlebensfunktionen, die für Patientinnen mit einem Mammakarzinom der rechten Brust und Patientinnen mit einem Mammakarzinom der linken Brust abgetragen wurden. Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit (KM-Schätzer) im Falle eines Mammakarzinoms der rechten Brust ($n = 41$) beträgt 6,52 Jahre (95%KI 5,62 – 7,42; SE 0,459) und ist damit signifikant kürzer (Log-Rang-Test: $p = 0,003$) als im Falle eines Mammakarzinoms der linken Brust ($n = 61$), wo sie 8,56 Jahre (95%KI: 8,08 – 9,04; SE 0,246) beträgt. Die absolute Rezidivrate (LR und M1) beträgt 29% für Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der rechten und 5% für Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der linken Brust.

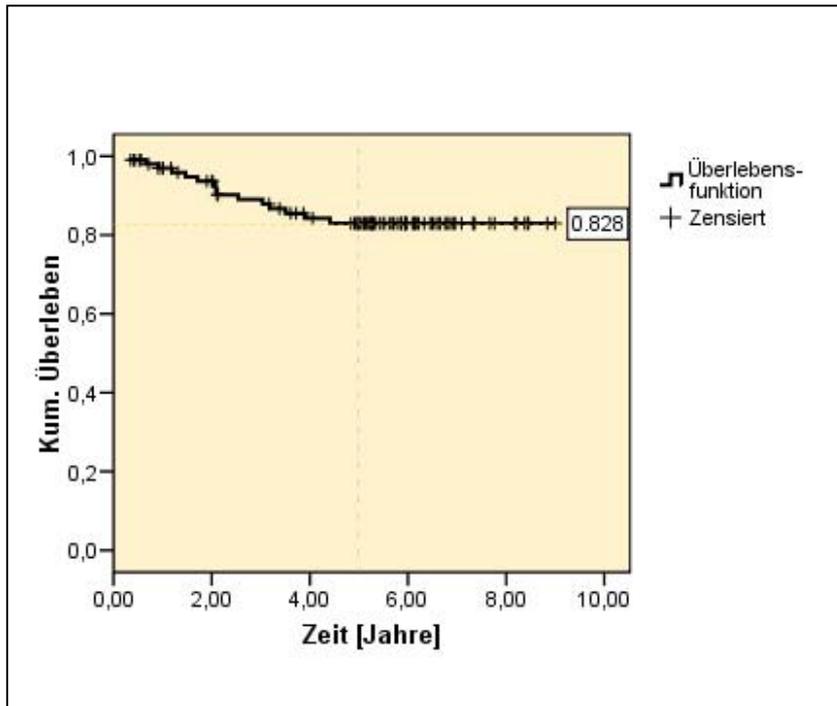


Abbildung 19: Überlebensfunktion für Studienendpunkt 1 (KM-Schätzer)

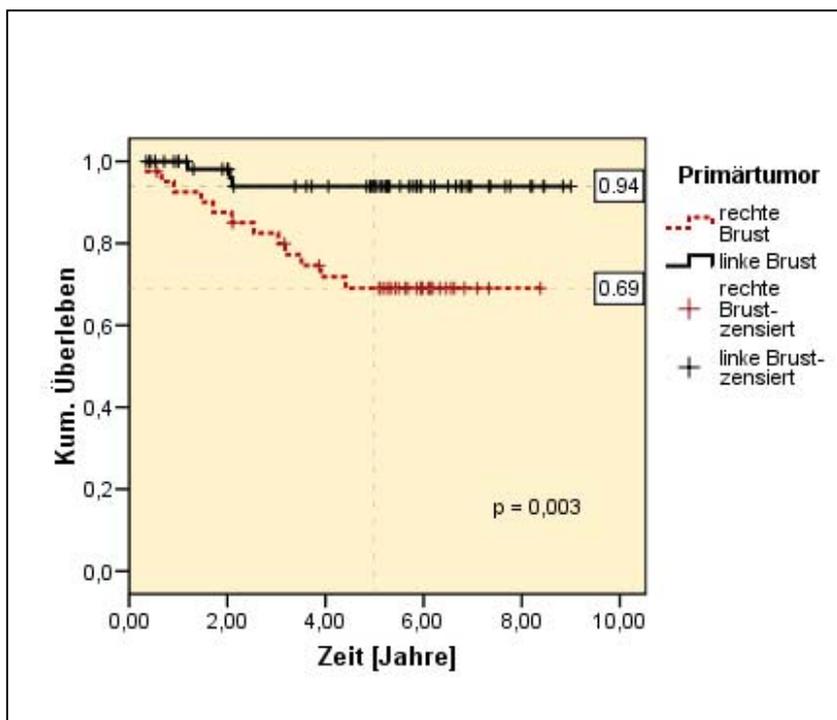


Abbildung 20: Überlebensfunktionen (Lateralität des Primärtumors) für Studienendpunkt 1 (KM-Schätzer)

3.1.3.2 Studienendpunkt 2

Der Mittelwert der geschätzten Überlebenszeit beträgt 8,3 Jahre (95%KI 7,82 - 8,74; SE 0,234) und das 5-Jahres-Überleben 89,2%. Eine mediane Gesamtüberlebenszeit kann nicht angegeben werden, da bis zum definierten Studienende weniger als die Hälfte aller Patientinnen verstorben waren. Das früheste Versterben wurde 1,1 Jahre, die letzte 8,9 Jahre nach der Operation beobachtet. Die Überlebensfunktion (KM-Schätzer, Abbildung 21 auf S.65) hat einen kontinuierlich fallenden Kurvenverlauf, wobei ab dem 5. postoperativen Jahr eine deutliche Häufung der Zensierungen zu erkennen ist. Die Beobachtungszeit von fünf Patientinnen endete, bevor das erste Versterben innerhalb der Gesamtstichprobe beobachtet wurde. Abbildung 22 auf S.65 enthält die Kurvenverläufe der Überlebensfunktionen, die für den Befund am Studienendpunkt 1 (M1/ M0) abgetragen wurden. Patientinnen, bei denen Fernmetastasierung (M1) während des Nachbeobachtungszeitraums aufgetreten war, haben mit 4,05 Jahren (95%KI: 2,91 – 5,17; SE 0,572) gegenüber 8,99 Jahren (95%KI: 8,69 – 9,29; SE 0,154) bei den metastasierungsfrei gebliebenen Patientinnen eine statistisch signifikant (Log-Rang-Test: $p < 0,00001$) kürzere Gesamtüberlebenszeit. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit postoperativer Fernmetastasierung beträgt 25% und 99% für die metastasierungsfrei gebliebenen Patientinnen.

Mehr als die Hälfte (56%) aller verstorbenen Patientinnen war an einem Mammakarzinom der rechten Brust erkrankt. Die absolute Sterberate beträgt 24% bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der rechten Brust und 13% bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der linken Brust.

Werden die AO-Prognosen in Abhängigkeit der Studienendpunkte in kumulativen Balkendiagrammen abgetragen (Abbildung 23 und Abbildung 24 auf S.66), werden plausible Gruppenunterschiede deutlich. Die von AO den ($n = 87$) rezidivfrei gebliebenen Patientinnen prognostizierte Rezidivrate ist mit 21% die niedrigste im Vergleich aller drei Gruppen. Ihr folgt mit 26% diejenige der Patientinnen mit einem Lokalrezidiv (LR). Den Patientinnen, bei denen Fernmetastasierung (M1) während des Nachbeobachtungszeitraums auftrat, prognostiziert AO die im Vergleich größte Rezidivrate (35%). Andererseits prognostiziert AO den ($n = 84$) überlebenden Patientinnen mit 69% eine höhere therapieunabhängige Gesamtüberlebensrate als den im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patientinnen (47%), wobei sich der prognostizierte Effekt für die adjuvante systemische Therapie (AST) beider Subgruppen (6% versus 7%) kaum unterscheidet. Die von AO für die adjuvante systemische Therapie prognostizierten Effekte (ARR) lassen darauf schließen, dass

- Patientinnen mit einem Lokalrezidiv (LR) die im Vergleich effektivste AST erhalten haben
- Patientinnen mit Fernmetastasierung (M1) die im Vergleich ungünstigste therapieunabhängige (Ausgangs-) Prognose aufweisen
- die verstorbenen gegenüber den überlebenden Patientinnen sowohl ein höheres brustkrebsbedingtes Sterberisiko als auch ein höheres Risiko dafür, mammakarzinomunabhängig zu versterben, aufweisen.

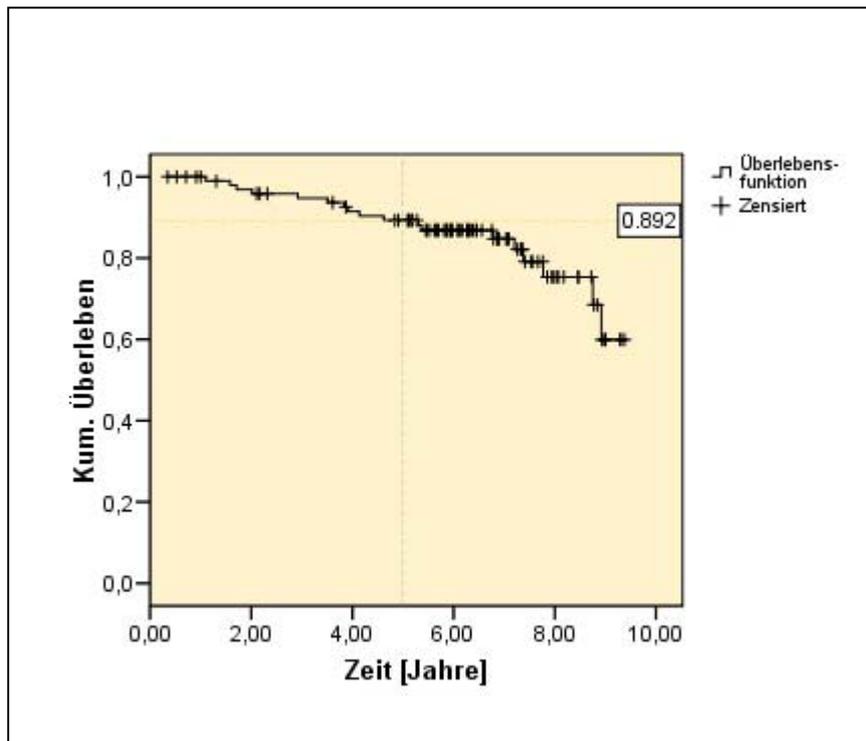


Abbildung 21: Überlebensfunktion für Studienendpunkt 2 (KM-Schätzer)

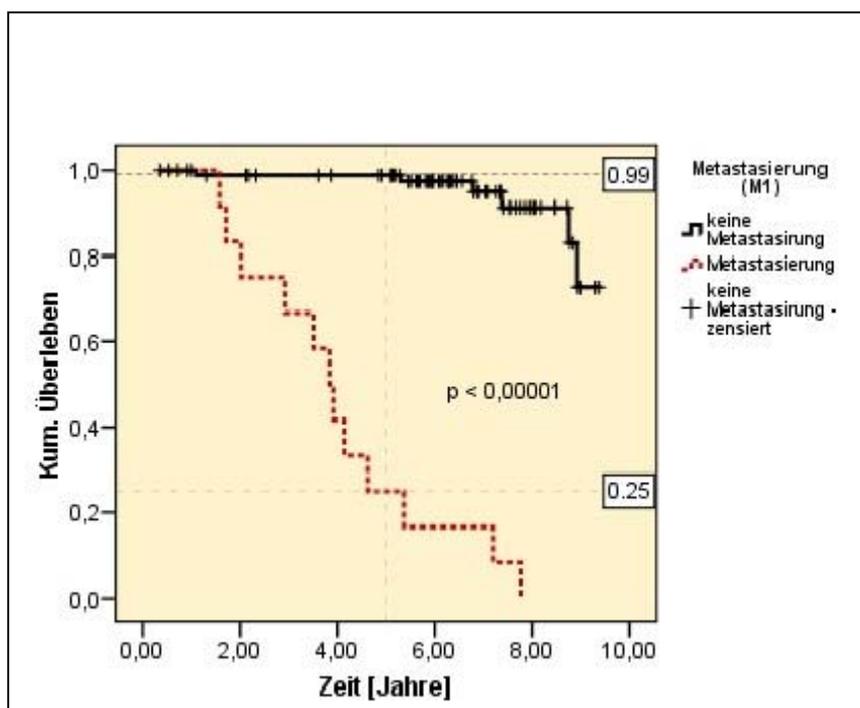


Abbildung 22: Überlebensfunktionen (postoperative Fernmetastasierung) für Studienendpunkt 2 (KM-Schätzer)

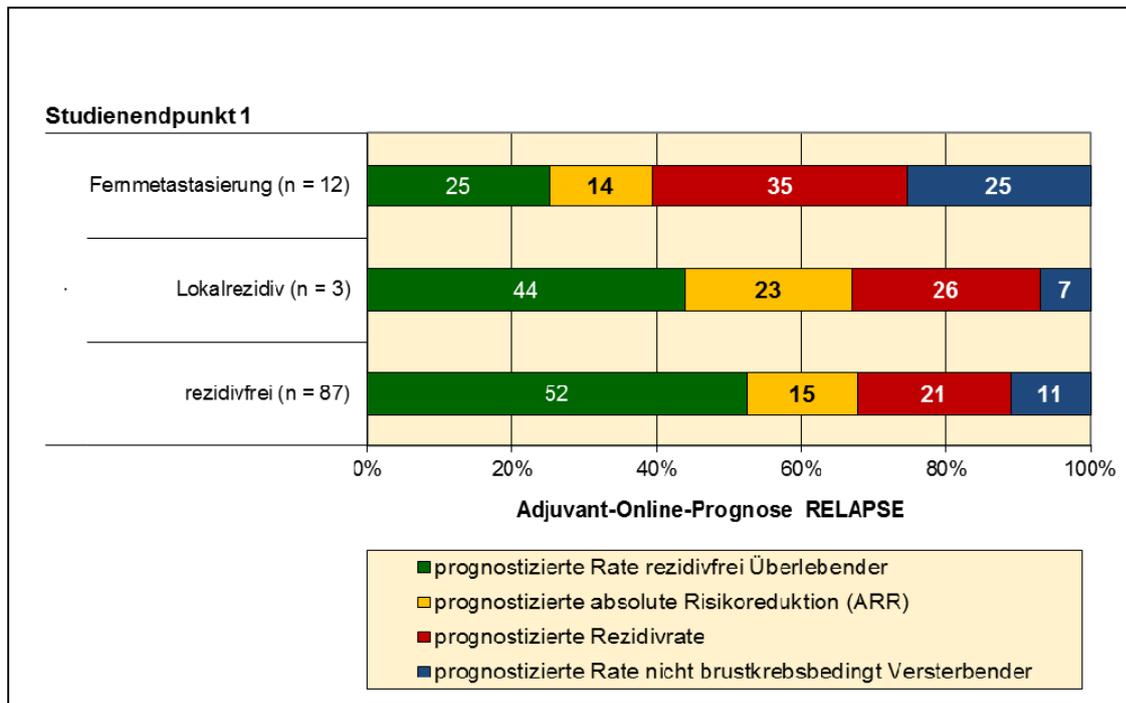


Abbildung 23: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Studienendpunkt 1

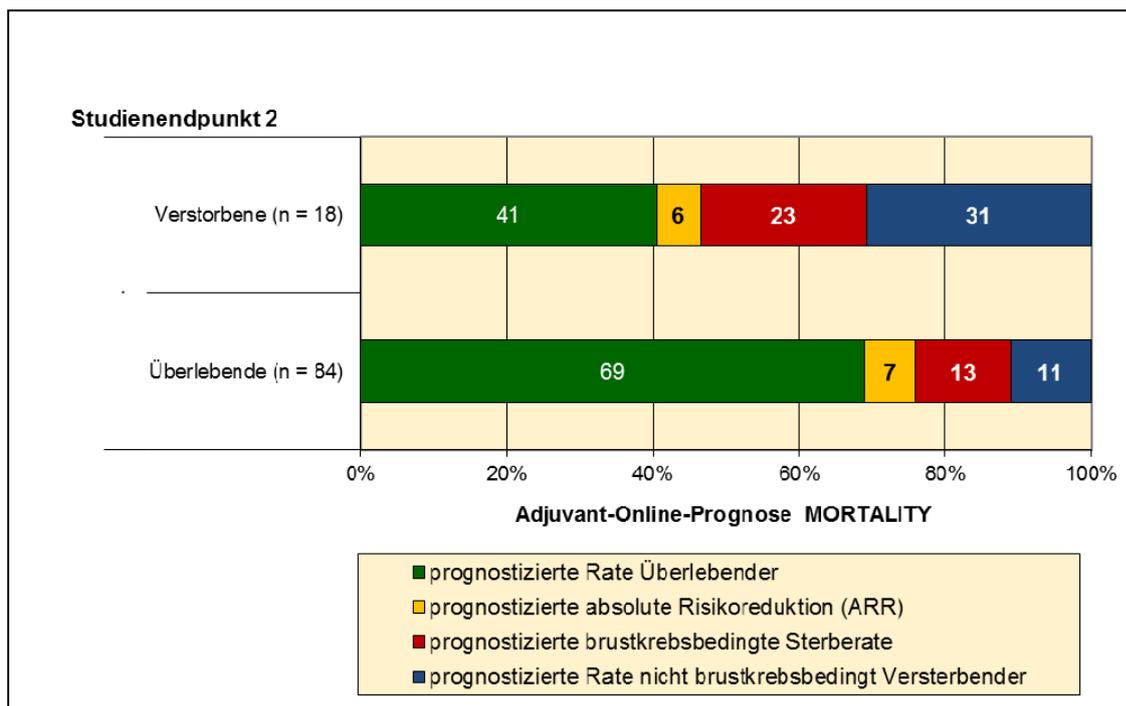


Abbildung 24: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Studienendpunkt 2

3.1.3.3 Zensierungsmuster

Abbildung 25 auf S.68 enthält eine schematische Darstellung der beobachteten Zensierungsmuster. Hierbei wurden die Zensierungen für beide Studienendpunkte (Rezidiv und Versterben) gemeinsam abgetragen. Wie aus Abbildung 25 hervorgeht, handelt es sich um rechtszensierte Beobachtungen. Neben den $n = 13$ Patientinnen, die für beide Studienendpunkte unzensierte Beobachtungszeiten aufweisen (87% aller Rezidive, 72% aller Verstorbenen: RV – Bspl. Pat.-ID 5) können $n = 82$ Patientinnen gezählt werden, deren Beobachtungszeiten für beide studienrelevanten Endpunkte zensiert wurden (80 % aller Patientinnen: Z(R+V) – Bspl. Pat.-ID 3). Bei $n = 2$ Patientinnen wurde ein Rezidiv (Studienendpunkt 1 unzensiert) ohne anschließendes Versterben (Studienendpunkt 2 zensiert) beobachtet (13% aller Rezidive, 2% aller Patientinnen: R, Z(V) – Bspl. Pat.-ID 1). Bei $n = 5$ Patientinnen konnte im Vorfeld des Versterbens (Studienendpunkt 2 unzensiert) kein Rezidiv (Studienendpunkt 1 zensiert) beobachtet werden (28% aller Verstorbenen, 5% aller Patientinnen: Z(R), V – Bspl. Pat.ID 6). Bei keiner Patientin, die bis zum definierten Studienende verstarb, war im Vorfeld ihres Versterbens kein weiterer (rezidivfreier) Untersuchungsbefund dokumentiert worden (V, Z(R) – Bspl. Pat.-ID 2). Bei $n = 15$ Patientinnen konnte nach der operativen Primärtherapie kein weiterer Untersuchungsbefund erhoben werden (LFU – Bspl. Pat.-ID 4).

Werden in Abhängigkeit des ED-Jahres – 2000 und 2001 gegenüber 2002 und 2003 – zwei Teilstichproben gebildet, unterscheiden sich sowohl deren für den Studienendpunkt 1 (Rezidiv) als auch deren für den Studienendpunkt 2 (Versterben) zensierte Beobachtungszeiten statistisch signifikant (Tabelle 9 auf S.68). Von den insgesamt $n = 87$ Patientinnen, deren Nachbeobachtungszeit für den Studienendpunkt 1 zensiert wurde, sind $n = 39$ Patientinnen in den Jahren 2000 und 2001 operiert worden. Diese $n = 39$ Patientinnen haben eine statistisch signifikant ($p < 0,001$) längere zensierte Beobachtungszeit (MW = 7,2 [95%KI 6,5 – 7,9]; SD 2,1 Jahre) als die $n = 48$ Patientinnen der ED-Jahre 2002 und 2003, deren für den Studienendpunkt 1 zensierte Nachbeobachtungszeit (MW = 5,3 [95%KI 4,8 – 5,9]; SD 1,9) statistisch signifikant ($p < 0,001$) kürzer ist. Bei den $n = 35$ in den Jahren 2000 und 2001 erstdiagnostizierten (aller $n = 84$ für den Studienendpunkt 2 zensierten) Patientinnen beträgt die zensierte Nachbeobachtungszeit durchschnittlich 7,3 ([95%KI 6,7 – 8,0]; SD 1,9) Jahre. Die $n = 49$ für den Studienendpunkt 2 zensierten Patientinnen, die in den Jahren 2002 und 2003 erstdiagnostiziert wurden, haben eine Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 5,3 ([95%KI 4,8 – 5,9]; SD 1,9) Jahren. Auch die für den Studienendpunkt 2 zensierten Beobachtungszeiten beider Gruppen sind statistisch signifikant verschieden ($p < 0,001$).

Somit handelt es sich bei den zensierten Beobachtungszeiten für beide Studienendpunkte nicht um Zufallszensierungen (Random Censoring), sondern um sog. informative Zensierungen (Non Random Censoring).

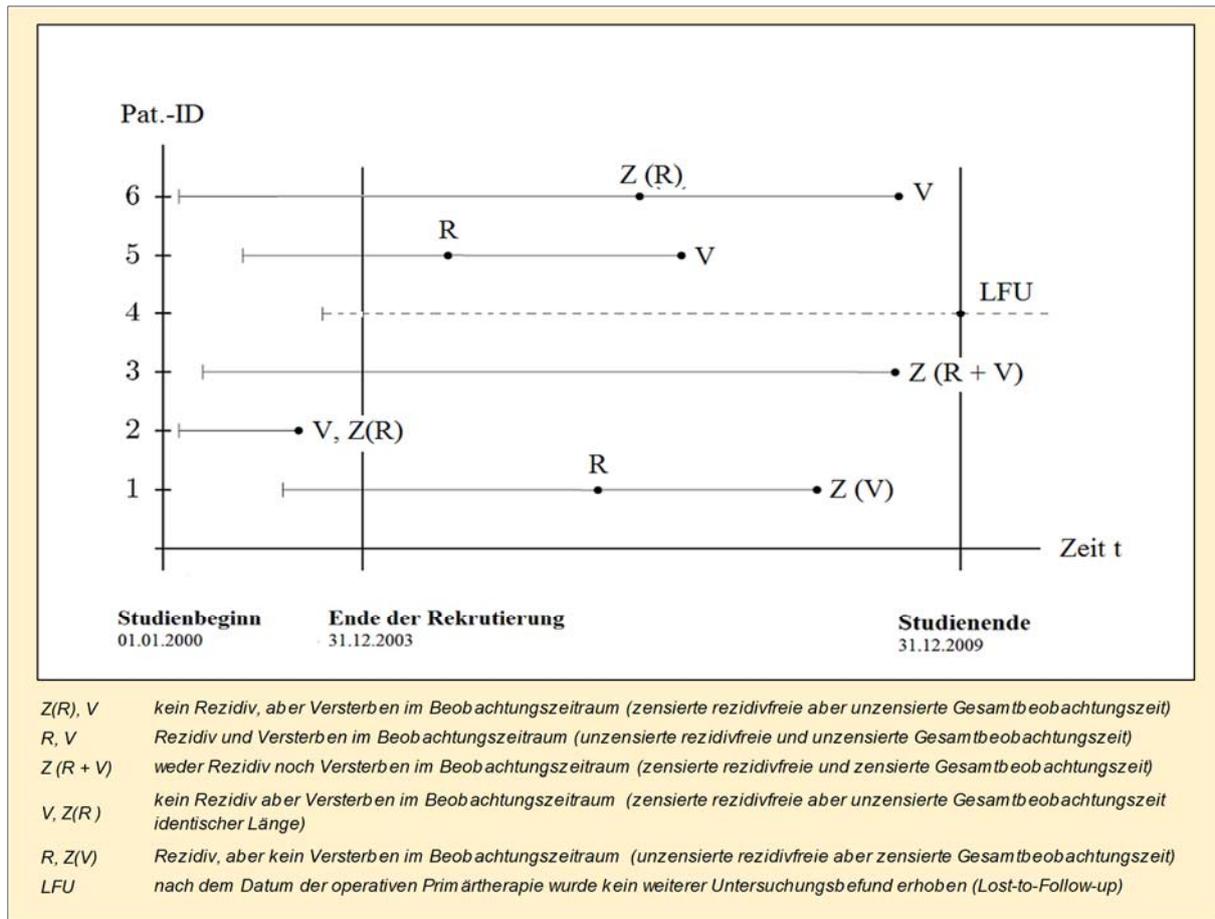


Abbildung 25: Schema der beobachteten Zensierungsmuster

Tabelle 9: Vergleich der Länge der zensierten Beobachtungszeiten in Abhängigkeit des Erstdiagnosejahres

| | | Zensierte Nachbeobachtungszeit [Jahre] | | | | | | | | | | | |
|---------|----------------|--|------|--------|------|-------------|---------|-------------------|------|--------|------|-------------|---------|
| | | Studienendpunkt 1 | | | | | | Studienendpunkt 2 | | | | | |
| Merkmal | Subgruppe | n | MW | Median | SD | 95% KI | p-Wert | n | MW | Median | SD | 95% KI | p-Wert |
| Jahr | 2000 oder 2001 | 39 | 7,20 | 7,85 | 2,10 | 6,52 - 7,88 | < 0,001 | 35 | 7,34 | 7,85 | 1,88 | 6,70 - 8,00 | < 0,001 |
| | 2002 oder 2003 | 48 | 5,31 | 5,89 | 1,93 | 4,75 - 5,87 | | 49 | 5,34 | 5,92 | 1,93 | 4,79 - 5,90 | |

Studienendpunkt 1: Rezidiv im Beobachtungszeitraum
Studienendpunkt 2: Versterben im Beobachtungszeitraum
Signifikanztest: Mann-Whitney-U-Test, 2-seitig

3.2 Hypothesentestung

3.2.1 Ergebnisse Forschungshypothese 1

Tabelle 10 auf S.70 enthält die multivariaten linearen Regressionsmodelle für die AO-Prognose RELAPSE. Da sämtliche der für AO prognoserelevanten Merkmale der Magdeburger Patientinnen statistisch signifikante Prädiktoren der RELAPSE-Prognosen sind, ist die AO Breast Cancer Version 8.0 dafür geeignet, Prognosen für Magdeburger Mammakarzinompatientinnen zu erstellen.

Das für die therapieunabhängig prognostizierte Rate rezidivfreie Überlebender – Relapse-Free-Survival (RFS) – effektstärkste prognostische Merkmal ist eine Komorbidität der Kategorie „major problems (+10)“, gefolgt von der Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten (LKpos), dem Alter bei Diagnosestellung, der Tumorgöße und einem schlechten Tumordifferenzierungsgrad (G3). Den im Vergleich schwächsten Einfluss auf diese AO-Prognose übt eine Komorbidität der Kategorie „average for age“ aus. Die von AO therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate – Relapse Rate (RLR) – wird durch die Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten (LKpos) und die Tumorgöße (T) erhöht. Ein zunehmendes Alter und ein gut differenziertes Karzinom (G1) wirken sich hingegen vermindern auf die von AO therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate aus. Die Tumorgöße (T) wirkt effektverstärkend auf den von AO prognostizierten Effekt – absolute Risikoreduktion (ARR) – einer adjuvanten systemischen Therapie. Einen gleichsinnigen (positiven) Effekt haben ein schlechter Tumordifferenzierungsgrad (G3) und ein positiver Steroidhormonrezeptorstatus auf den von AO prognostizierten Therapieeffekt (ARR). Das Alter hingegen ist ein klinisches Merkmal, das den von AO prognostizierten Effekt einer AST senkt. Von den fünf auf der Nutzeroberfläche von AO zur Auswahl gestellten Therapieoptionen (AHT 1, AHT 2, CHT 1, CHT 2, CHT 3) ist eine aromatasemehmerhaltige antihormonelle Therapie (AHT 2) diejenige adjuvante systemische Therapie, die die prognostizierte Rezidivrate am stärksten reduziert. Stärker als jede antineoplastische Therapie (CHT 1, CHT 2, CHT 3) senken auch eine Tamoxifen-Standardtherapie, eine ovarielle Ablation oder die Kombination dieser beiden antihormonellen Behandlungsmöglichkeiten (AHT 1) die von AO prognostizierte Rezidivrate. Eine Polychemotherapie der 2nd Generation (CHT 2) reduziert im Vergleich aller drei von AO definierten CHT-Generationen die prognostizierte Rezidivrate am stärksten. Den stärksten positiven Effekt auf die von AO prognostizierte Rate mammakarzinomunabhängig Versterbender – Non Breast Cancer Mortality (NBCM) – üben das Alter und eine Komorbidität der Kategorie „major problems (+10)“ aus. Eine Komorbidität der Kategorie „perfect health“ reduziert die prognostizierte Rate mammakarzinomunabhängig Versterbender geringfügig und eine Komorbidität der Kategorie „average for age“ hat den vergleichsweise kleinsten Einfluss auf diese Prognose.

Tabelle 10: Lineare Regressionsmodelle für die Adjuvant-Online-Prognosen RELAPSE

| Prognose | R ² | Prädiktor | B | SE | Beta | 95%-KI für B | | T | Signifikanz | VIF |
|----------|----------------|-------------|-------------|------|--------------|--------------|--------------|--------|--------------|-----|
| RFS | 0,864 | (Konstante) | 109,74 | 5,37 | | 99,07 | 120,4 | 20,44 | < 0,001 | |
| | | Komorb. mp | -34,08 | 3,07 | -0,49 | -40,19 | -27,98 | -11,09 | < 0,001 | 1,3 |
| | | LKpos | -2,63 | 0,30 | -0,43 | -3,23 | -2,02 | -8,69 | < 0,001 | 1,6 |
| | | Alter | -0,60 | 0,08 | -0,31 | -0,77 | -0,44 | -7,15 | < 0,001 | 1,3 |
| | | T | -5,83 | 0,85 | -0,30 | -7,52 | -4,14 | -6,86 | < 0,001 | 1,3 |
| | | G3 | -11,23 | 2,43 | -0,20 | -16,06 | -6,40 | -4,62 | < 0,001 | 1,2 |
| | | Komorb. afa | -5,98 | 2,20 | -0,11 | -10,35 | -1,61 | -2,72 | 0,034 | 1,2 |
| RLR | 0,868 | (Konstante) | 37,32 | 4,25 | | 28,87 | 45,77 | 8,77 | < 0,001 | |
| | | LKpos | 3,22 | 0,24 | 0,58 | 2,75 | 3,69 | 13,63 | < 0,001 | 1,3 |
| | | T | 6,67 | 0,76 | 0,39 | 5,16 | 8,19 | 8,75 | < 0,001 | 1,4 |
| | | Alter | -0,33 | 0,07 | -0,20 | -0,46 | -0,20 | -5,11 | < 0,001 | 1,0 |
| | | G1 | -8,18 | 2,31 | -0,14 | -12,76 | -3,61 | -3,55 | < 0,001 | 1,1 |
| ARR | 0,735 | (Konstante) | 12,33 | 3,36 | | 5,65 | 19,00 | 3,67 | < 0,001 | |
| | | T | 3,27 | 0,47 | 0,41 | 2,35 | 4,20 | 7,02 | < 0,001 | 1,1 |
| | | Alter | -0,28 | 0,04 | -0,38 | -0,37 | -0,19 | -6,36 | < 0,001 | 1,1 |
| | | G3 | 5,40 | 1,41 | 0,24 | 2,60 | 8,19 | 3,84 | < 0,001 | 1,2 |
| | | SHR-Status | 3,39 | 1,28 | 0,17 | 0,85 | 5,93 | 2,65 | 0,010 | 1,2 |
| | | AHT 2 | 10,94 | 1,63 | 0,45 | 7,70 | 14,17 | 6,72 | < 0,001 | 1,4 |
| | | AHT 1 | 4,79 | 1,20 | 0,27 | 2,40 | 7,18 | 3,99 | < 0,001 | 1,5 |
| | | CHT 2 | 5,03 | 1,45 | 0,23 | 2,15 | 7,91 | 3,48 | < 0,001 | 1,4 |
| | | CHT 1 | 3,26 | 1,18 | 0,19 | 0,90 | 5,61 | 2,75 | 0,007 | 1,5 |
| CHT 3 | 10,08 | 3,62 | 0,17 | 2,88 | 17,29 | 2,78 | 0,006 | 1,2 | | |
| NBCM | 0,973 | (Konstante) | -2,92 | 0,11 | | -3,14 | -2,69 | -25,87 | < 0,001 | |
| | | Alter | 0,08 | 0,00 | 0,83 | 0,08 | 0,09 | 43,83 | < 0,001 | 1,3 |
| | | Komorb. mp | 0,91 | 0,06 | 0,27 | 0,78 | 1,04 | 14,11 | < 0,001 | 1,2 |
| | | Komorb. ph | -0,30 | 0,06 | -0,10 | -0,42 | -0,19 | -5,25 | < 0,001 | 1,2 |
| | | Komorb. afa | 0,12 | 0,05 | 0,05 | 0,02 | 0,21 | 2,50 | 0,014 | 1,2 |

| | | |
|-------------|---|---|
| RFS | prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (Relapse-Free-Survival-Rate) | } Adjuvant-Online-Prognosen |
| RLR | prognostizierte Rezidivrate (Relapse-Rate) | |
| ARR | prognostizierte absolute Risikoreduktion für adjuvante systemische Therapie (AST) | |
| NBCM | prognostizierte Rate brustkrebsunabhängig Versterbender (Non-Breast-Cancer-Mortality) | |
| Alter | Alter bei ED [Jahre] | } von Adjuvant-Online abgefragte klinische und tumorbiologische (prognostische und prädiktive) Faktoren |
| T | Tumorgroße [cm] | |
| LKpos | Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten | |
| SHR-Status | Steroidhormonrezeptorstatus | |
| G1 | "gut differenziert" | |
| G3 | "schlecht differenziert" | Grading |
| CHT 1 | CHT 1st Generation | } Adjuvant-Online-Auswahlkategorien für antineoplastische Therapie (CHT) |
| CHT 2 | CHT 2nd Generation | |
| CHT 3 | CHT 3rd Generation | |
| AHT 1 | Tamoxifen/ Ovarielle Ablation/ Tamoxifen + Ovarielle Ablation | } Adjuvant-Online-Auswahlkategorien für antihormonelle Therapie (AHT) |
| AHT 2 | Aromatasehemmer (upfront oder Tamoxifen-AH-Switch) | |
| Komorb. afa | Adjuvant-Online Comorbidity "average for age" | } Adjuvant-Online-Komorbiditätskategorien |
| Komorb. ph | Adjuvant-Online Comorbidity "perfect health" | |
| Komorb. mp | Adjuvant-Online Comorbidity "major problems (+10)" | |
| VIF | Varianzinflationsfaktor | |

Tabelle 11 auf S.72 enthält die multivariaten linearen Regressionsmodelle für die AO-Prognose MORTALITY. Da sämtliche der für AO prognoserelevanten Merkmale der Magdeburger Patientinnen statistisch signifikante Prädiktoren der MORTALITY-Prognosen sind, ist die AO Breast Cancer Version 8.0 dafür geeignet, Prognosen für Magdeburger Mammakarzinompatientinnen zu erstellen.

Wie im Modell der von AO prognostizierten rezidivfreien 10-Jahres-Überlebensrate (RFS) ist die Komorbiditätskategorie „major problems (+10)“ auch im Modell des von AO therapieunabhängig prognostizierten Gesamtüberlebens – Overall Survival (OS) – das effektstärkste Merkmal aller für AO prognoserelevanten Merkmale. Auch hinsichtlich der Hierarchie ihrer Modellrelevanz stimmen die in den Modellen RFS und OS enthaltenen prognostischen Merkmale – Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten, Alter bei Diagnosestellung, Tumorgröße, schlechtes Grading (G3) und Komorbidität „average for age“ – überein. Im Gegensatz dazu, dass der Steroidhormonrezeptorstatus (SHR-Status) kein modellrelevantes prognostisches Merkmal des rezidivfreien Überlebens (RFS) ist, hat ein positiver SHR-Status einen statistisch signifikanten Effekt auf die von AO prognostizierte Überlebensrate (OS). Die von AO prognostizierte Rate brustkrebsbedingt Versterbender – Breast Cancer Specific Mortality (BCSM) – wird übereinstimmend mit der von AO prognostizierten Rezidivrate (RLR) am stärksten durch die Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten (LKpos) und die Tumorgröße (T) erhöht. Ebenfalls wirken sich ein zunehmendes Alter und ein guter Tumordifferenzierungsgrad (G1) reduzierend auf die von AO prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate aus. Im Gegensatz zum Modell RLR, für das dieses prognostische Merkmal nicht modellrelevant ist, erhöht ein schlechtes Grading (G3) die prognostizierte brustkrebsbedingten Sterberate (BCSM) statistisch signifikant. Ein positiver SHR-Status reduziert die prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (BCSM). Der prognostizierte Effekt – absolute Risiko-reduktion (ARR) – einer adjuvanten systemischen Therapie (AST) wird durch die Tumorgröße (T) am stärksten erhöht. Ein schlechter Tumordifferenzierungsgrad (G3) und ein positiver SHR-Status haben ebenfalls einen effektverstärkenden Einfluss auf den von AO prognostizierten Therapieeffekt. Mit zunehmendem Alter verringert sich der von AO prognostizierte Therapieeffekt. Von den fünf auf der Nutzeroberfläche von AO zur Auswahl gestellten Therapieoptionen ist eine aromatasemhemmerhaltige Therapie (AHT 2) diejenige adjuvante systemische Therapie, die den prognostizierten Therapieeffekt am stärksten erhöht. Weniger stark aber stärker als jedwede antineoplastische Therapie (CHT) wirken sich eine Tamoxifen-Standardtherapie, eine ovarielle Ablation oder die Kombination dieser beiden antihormonellen Therapien (AHT 1) auf den von AO prognostizierten Therapieeffekt aus. Im Vergleich aller drei von AO definierten CHT-Generationen ist eine CHT der 3rd Generation die effektstärkste. Die prognostizierte Rate brustkrebsunabhängig Versterbender – Non Breast Cancer Mortality (NBCM) – wird am stärksten durch das Alter und die Komorbiditätskategorie „major problems (+10)“ erhöht.

Tabelle 11: Lineare Regressionsmodelle für die Adjuvant-Online-Prognosen MORTALITY

| Prognose | R ² | Prädiktor | B | SE | Beta | 95%-KI für B | T | Signifikanz | VIF | | | | | | | |
|-------------|---|-------------|--------|------|-------|-----------------|--------|-------------|---|--|--|--|--|--|--|--|
| OS | 0,898 | (Konstante) | 118,47 | 5,55 | | 107,44 - 129,50 | 21,35 | < 0,001 | | | | | | | | |
| | | Komorb. mp | -44,82 | 3,56 | -0,51 | -51,90 - -37,73 | -12,58 | < 0,001 | 1,4 | | | | | | | |
| | | LKpos | -3,10 | 0,29 | -0,47 | -3,67 - -2,53 | -10,83 | < 0,001 | 1,6 | | | | | | | |
| | | Alter | -0,59 | 0,08 | -0,28 | -0,76 - -0,43 | -7,04 | < 0,001 | 1,3 | | | | | | | |
| | | T | -4,97 | 0,83 | -0,23 | -6,62 - -3,33 | -6,01 | < 0,001 | 1,3 | | | | | | | |
| | | G3 | -12,07 | 2,50 | -0,20 | -17,04 - -7,11 | -4,83 | < 0,001 | 1,4 | | | | | | | |
| | | SHR-Status | 5,20 | 2,28 | 0,09 | 0,67 - 9,73 | 2,28 | 0,025 | 1,3 | | | | | | | |
| | | Komorb. afa | -4,50 | 2,08 | -0,08 | -8,64 - -0,36 | -2,16 | 0,034 | 1,2 | | | | | | | |
| BCSM | 0,930 | (Konstante) | 13,76 | 3,50 | | 6,80 - 20,72 | 3,93 | < 0,001 | | | | | | | | |
| | | LKpos | 3,64 | 0,20 | 0,63 | 3,25 - 4,03 | 18,50 | < 0,001 | 1,4 | | | | | | | |
| | | T | 6,20 | 0,55 | 0,37 | 5,11 - 7,30 | 11,24 | < 0,001 | 1,3 | | | | | | | |
| | | SHR-Status | -6,53 | 1,45 | -0,14 | -9,40 - -3,65 | -4,51 | < 0,001 | 1,2 | | | | | | | |
| | | G1 | -5,00 | 1,67 | -0,09 | -8,32 - -1,67 | -2,99 | 0,004 | 1,1 | | | | | | | |
| | | G3 | 4,84 | 1,73 | 0,10 | 1,41 - 8,27 | 2,80 | 0,006 | 1,4 | | | | | | | |
| | | Alter | -0,12 | 0,05 | -0,07 | -0,22 - -0,03 | -2,50 | 0,014 | 1,0 | | | | | | | |
| ARR | 0,789 | (Konstante) | 4,88 | 1,69 | | 1,51 - 8,25 | 2,88 | 0,005 | | | | | | | | |
| | | T | 2,14 | 0,26 | 0,44 | 1,62 - 2,67 | 8,10 | < 0,001 | 1,2 | | | | | | | |
| | | G3 | 4,33 | 0,73 | 0,32 | 2,87 - 5,79 | 5,90 | < 0,001 | 1,2 | | | | | | | |
| | | Alter | -0,13 | 0,02 | -0,31 | -0,18 - -0,09 | -5,74 | < 0,001 | 1,1 | | | | | | | |
| | | LKpos | 0,32 | 0,09 | 0,22 | 0,15 - 0,49 | 3,75 | < 0,001 | 1,3 | | | | | | | |
| | | AHT 2 | 3,97 | 0,85 | 0,28 | 2,27 - 5,67 | 4,65 | < 0,001 | 1,4 | | | | | | | |
| | | AHT 1 | 2,35 | 0,59 | 0,24 | 1,18 - 3,53 | 3,98 | < 0,001 | 1,4 | | | | | | | |
| | | CHT 3 | 7,55 | 1,79 | 0,22 | 3,99 - 11,11 | 4,22 | < 0,001 | 1,1 | | | | | | | |
| | | CHT 2 | 2,06 | 0,75 | 0,16 | 0,57 - 3,54 | 2,76 | 0,007 | 1,3 | | | | | | | |
| | | CHT 1 | 1,52 | 0,61 | 0,15 | 0,32 - 2,73 | 2,51 | 0,014 | 1,5 | | | | | | | |
| NBCM | 0,978 | (Konstante) | -2,79 | 0,10 | | -2,99 - -2,59 | -27,95 | < 0,001 | | | | | | | | |
| | | Alter | 0,08 | 0,00 | 0,84 | 0,08 - 0,08 | 49,34 | < 0,001 | 1,3 | | | | | | | |
| | | Komorb. mp | 0,90 | 0,06 | 0,27 | 0,79 - 1,02 | 15,83 | < 0,001 | 1,2 | | | | | | | |
| | | Komorb. ph | -0,32 | 0,05 | -0,10 | -0,42 - -0,21 | -6,16 | < 0,001 | 1,2 | | | | | | | |
| | | Komorb. afa | 0,16 | 0,04 | 0,06 | 0,08 - 0,25 | 3,92 | < 0,001 | 1,2 | | | | | | | |
| OS | prognostizierte Rate Überlebender (Overall-Survival-Rate) | | | | | | | | | | | | | | | |
| BCSM | prognostizierte Rate brustkrebsbedingt Versterbender (Breast-Cancer-Specific-Mortality) | | | | | | | | | | | | | | | |
| ARR | prognostizierte absolute Risikoreduktion für adjuvante systemische Therapie (AST) | | | | | | | | | | | | | | | |
| NBCM | prognostizierte Rate brustkrebsunabhängig Versterbender (Non-Breast-Cancer-Mortality) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alter | Alter bei ED [Jahre] | | | | | | | | | | | | | | | |
| T | Tumorgroße [cm] | | | | | | | | | | | | | | | |
| LKpos | Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten | | | | | | | | | | | | | | | |
| SHR-Status | Steroidhormonrezeptorstatus | | | | | | | | | | | | | | | |
| G1 | } Grading | | | | | | | | | | | | | | | |
| G3 | | | | | | | | | "gut differenziert" | | | | | | | |
| G3 | "schlecht differenziert" | | | | | | | | | | | | | | | |
| CHT 1 | } Adjuvant-Online-Auswahlkategorien für antineoplastische Therapie (CHT) | | | | | | | | | | | | | | | |
| CHT 2 | | | | | | | | | CHT 1st Generation | | | | | | | |
| CHT 3 | | | | | | | | | CHT 2nd Generation | | | | | | | |
| AHT 1 | } Adjuvant-Online-Auswahlkategorien für antihormonelle Therapie (AHT) | | | | | | | | | | | | | | | |
| AHT 2 | | | | | | | | | AHT 3rd Generation | | | | | | | |
| Komorb. afa | } Adjuvant-Online-Komorbiditätskategorien | | | | | | | | | | | | | | | |
| Komorb. ph | | | | | | | | | Tamoxifen/ Ovarielle Ablation/ Tamoxifen + Ovarielle Ablation | | | | | | | |
| Komorb. mp | | | | | | | | | Aromatasehemmer (upfront oder Tamoxifen-AH-Switch) | | | | | | | |
| VIF | Adjuvant-Online Comorbidity "average for age" | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Adjuvant-Online Comorbidity "perfect health" | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Adjuvant-Online Comorbidity "major problems (+10)" | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Varianzinflationsfaktor | | | | | | | | | | | | | | | |

3.2.2 Ergebnisse Forschungshypothese 2

Tabelle 12 auf S.74 fasst die Ergebnisse multivariaten Survivalanalyse zusammen. Mittels der Cox-Regressionsmodelle I und II wurde die Hazard-Rate für die Rezidivwahrscheinlichkeit und mittels der Cox-Regressionsmodelle III und IV wurde die Hazard-Rate für das Versterben der Magdeburger Patientinnen modelliert. Hierbei wurde geprüft (Likelihood-Ratio-Test), ob das beobachtete Outcome der Magdeburger Mammakarzinompatientinnen mithilfe der AO-Prognosen prognostiziert werden kann. Es wurden sog. geschichtete Cox-Regressionsmodelle (Schichtvariable: ED-Jahr, bivariat) berechnet, wobei für die n = 43 Patientinnen der ED-Jahre 2000 und 2001 gegenüber den n = 55 Patientinnen der ED-Jahre 2002 und 2003 jeweils gesonderte Hazard-Raten je Studienendpunkt berechnet wurden. Die Exp(B) der statistisch signifikanten Prädiktoren wurden entsprechend der Empfehlung von Schendera (2008) interpretiert.³³

Die von AO therapieunabhängig prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (RFS) ist ein statistisch signifikanter Prädiktor der Rezidivwahrscheinlichkeit der Magdeburger Patientinnen (**Modell I**). Mit jedem Prozent, um das sich die Rate der von AO prognostizierten rezidivfrei Überlebenden erhöht, reduziert sich die Hazard-Rate (Rezidivwahrscheinlichkeit) der Magdeburger Patientinnen um 4,0% (95%KI: 1,6 – 6,4; p = 0,001). Wird das Modell um die Lateralität (Primärtumor in der rechten oder linken Brust) erweitert (**Modell II**), steigt die prognostische Güte des Modells ($R^2_{\text{Modell II}} > R^2_{\text{Modell I}}$). Die von AO therapieunabhängig prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (RFS) ist auch in diesem Modell ein statistisch signifikanter Prädiktor der beobachteten Rezidivwahrscheinlichkeit, die laut dem Modell II je therapieunabhängig prognostiziertem Prozent rezidivfrei Überlebender (RFS) um 3,8% (95%KI: 1,3 – 6,2; p = 0,003) reduziert wird. Für Patientinnen mit einem Mammakarzinom der rechten Brust beträgt die Hazard-Ratio (HR) 4,7% (95%KI: 1,3 – 17,0; p = 0,020). Das heißt, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom der rechten Brust eine annähernd 5-fach höhere Rezidivwahrscheinlichkeit haben als Patientinnen mit einem Mammakarzinom der linken Brust.

Weder die von AO therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate (RLR) noch der von AO für die adjuvante systemische Therapie (AST) prognostizierte Effekt (ARR) sind statistisch signifikante Prädiktoren für die Rezidivwahrscheinlichkeit der Magdeburger Patientinnen.

³³ Schendera (2008) empfiehlt zur *Interpretation der Regressionskoeffizienten* metrisch skalierten Kovariaten die Formel $(\text{Exp}(B) - 1) \cdot 100 = \text{prozentualer Anstieg der Hazard-Rate infolge Zunahme der Prädiktorvariable um eine Einheit}$. Die Exp(B) von dichotomisierten kategorialen Variablen werden als Hazard-Ratio (HR) i.S. einer relativen Zunahme des Hazards (Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des zensierungsrelevanten Ereignisses = Studienendpunkt) gegenüber der Referenzgruppe interpretiert. (194) Beachtet werden muss, dass die Regressionskoeffizienten B bzw. die standardisierten Regressionskoeffizienten Exp(B) für die Hazard-Rate berechnet werden, also im vorliegenden Falle für die Wahrscheinlichkeit (Hazard) des Eintretens der Studienendpunkte 1 und 2 (Rezidiv und Versterben). Bei der Interpretation in Bezug auf das positive Outcome – rezidivfreies und Gesamtüberleben – kehren sich die Vorzeichen von B um.

Tabelle 12: Cox-Regressionsmodelle zur prognostischen Relevanz der Adjuvant-Online-Prognosen RELAPSE und MORTALITY

| Modell | n | Modell-Signifikanz | -2 Log-Likelihood (0) | -2 Log-Likelihood (1) | Chi-Quadrat | R ² | Modell-Prädiktoren | B | SE | Wald | Exp(B) | 95%KI Exp(B) | Signifikanz Exp(B) |
|--------|----|--------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|----------------|--------------------|--------|-------|--------|--------|----------------|--------------------|
| I | 98 | 0,001 | 111,116 | 96,438 | 17,649 | 0,105 | RFS | -0,041 | 0,013 | 10,250 | 0,960 | 0,936 - 0,984 | 0,001 |
| | | | | | | | RLR | 0,008 | 0,014 | 0,579 | 1,008 | 0,980 - 1,036 | 0,579 |
| | | | | | | | ARR | -0,027 | 0,032 | 0,391 | 0,973 | 0,915 - 1,036 | 0,391 |
| II | 98 | 0,00004 | 111,116 | 89,665 | 25,480 | 0,157 | RFS | -0,039 | 0,013 | 8,790 | 0,962 | 0,938 - 0,987 | 0,003 |
| | | | | | | | RLR | 0,001 | 0,014 | 0,004 | 1,001 | 0,974 - 1,029 | 0,952 |
| | | | | | | | ARR | -0,019 | 0,032 | 0,380 | 0,981 | 0,922 - 1,043 | 0,537 |
| | | | | | | | Lateralität | 1,540 | 0,660 | 5,455 | 4,666 | 1,281 - 16,997 | 0,020 |
| III | 96 | 0,0001 | 122,069 | 105,829 | 22,062 | 0,132 | BCSM | 0,044 | 0,016 | 7,106 | 1,045 | 1,012 - 1,079 | 0,008 |
| | | | | | | | ARR | -0,087 | 0,074 | 1,388 | 0,917 | 0,794 - 1,059 | 0,239 |
| | | | | | | | NBCM | 0,028 | 0,009 | 10,072 | 1,029 | 1,011 - 1,047 | 0,002 |
| IV | 96 | < 0,00000001 | 122,069 | 60,488 | 103,949 | 0,770 | BCSM | 0,029 | 0,027 | 1,164 | 1,029 | 0,977 - 1,085 | 0,281 |
| | | | | | | | ARR | -0,077 | 0,104 | 0,554 | 0,926 | 0,756 - 1,134 | 0,456 |
| | | | | | | | NBCM | 0,005 | 0,011 | 0,214 | 1,005 | 0,984 - 1,027 | 0,643 |
| | | | | | | | TTR | -0,050 | 0,014 | 11,809 | 0,952 | 0,925 - 0,979 | 0,001 |
| | | | | | | | M1 | 2,563 | 0,717 | 12,771 | 12,971 | 3,181 - 52,891 | < 0,001 |

RFS: prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (Relapse-Free-Survival-Rate)
 RLR: prognostizierte Rezidivrate (Relapse-Rate)
 ARR: prognostizierte absolute Risikoreduktion
 BCSM: prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (Breast-Cancer-Specific-Mortality)
 NBCM: prognostizierte Rate nicht brustkrebsbedingt Versterbender (Non-Breast-Cancer-Mortality)
 Lateralität: Tumor in der rechten Brust (Referenzkategorie: Tumor in der linken Brust)
 TTR: Time-to-Recurrence (Monate)

Modelle I - V sind sog. geschichtete Modelle. Mittels einer dichotomen kategorialen Dummy-Variablen "ED-Jahr" (Schichtvariable) wurde die Gesamtstichprobe in zwei Subgruppen unterteilt, sodass je Modell jeweils zwei verschiedene Hazard-Raten (Patientinnen der ED-Jahre 2000 und 2001 gegenüber Patientinnen der ED-Jahre 2002 und 2003) berechnet wurden. Für die Modelle I und II, die mit der Zensierungsvariable "Studienendpunkt 1" (Rezidiv) berechnet wurden, beträgt der Anteil zensierter Fälle 81% für die (n = 43) Patientinnen der ED-Jahre 2000 und 2001 und 87% für die (n = 55) Patientinnen der ED-Jahre 2002 und 2003. Für die Modelle III - V, die mit der Zensierungsvariable "Studienendpunkt 2" (Versterben) berechnet wurden, beträgt der Anteil zensierter Fälle 74% für die (n = 46) Patientinnen der ED-Jahre 2000 und 2001 und 88% für die (n = 50) Patientinnen der ED-Jahre 2002 und 2003.

Dem **Modell III** ist zu entnehmen, dass sowohl die von AO therapieunabhängig prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (BCSM) als auch die von AO prognostizierte brustkrebsunabhängige Sterberate (NBCM) multivariat statistisch signifikante Prädiktoren der Sterbewahrscheinlichkeit (bzw. der Hazard-Rate für das beobachtete Versterben) sind. Steigt die von AO prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (BCSM) um einen Prozent, wird die Hazard-Rate des beobachteten Versterbens um 4,5% (95%KI: 1,2 – 7,9; $p = 0,008$) erhöht. Mit jedem Prozent, um das die die von AO prognostizierte brustkrebsunabhängige Sterberate (NBCM) erhöht wird, steigt die Hazard-Rate um 2,9% (95%KI: 1,1 – 4,7; $p = 0,002$). Die von AO für die adjuvante systemische Therapie prognostizierten Effekte (ARR) sind kein statistisch signifikanter Prädiktor für die Hazard-Rate des beobachteten Versterbens.

Wird das Cox-Regressionsmodell um die Dauer bis zum Rezidivauftreten bzw. die Zeitspanne zwischen Operation und der letzten im Untersuchungszeitraum dokumentierten Nachsorgeuntersuchung (TTR)³⁴ in Monaten und das Merkmal Fernmetastasierung (M1) erweitert (**Modell IV**), steigt dessen prognostische Güte enorm ($R^2_{\text{Modell IV}} > R^2_{\text{Modell III}}$). Gleichzeitig verliert die von AO prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (BCSM: $p = 0,281$) ebenso wie die von AO prognostizierte brustkrebsunabhängige Sterberate (NBCM: $p = 0,643$) ihre prognostische Relevanz. Die TTR im Modell IV ist so zu interpretieren, dass mit jedem Monat, um den die TTR erhöht wird, die Hazard-Rate des beobachteten Versterbens um 4,8% (95%KI: 2,1 – 7,5; $p = 0,001$) reduziert wird. Mit anderen Worten: Je länger eine Patientin rezidivfrei bleibt, desto größer ist auch ihre Überlebenswahrscheinlichkeit (bzw. desto kleiner ist ihre Sterbewahrscheinlichkeit). Die Hazard-Ratio (HR) von Patientinnen, bei denen ein Rezidiv in Form von Fernmetastasierung auftrat (M1), beträgt $HR = 12,97$ (95%KI: 3,18 – 52,89; $p = 0,001$). Damit haben Patientinnen mit systemischer Metastasierung (M1) eine annähernd 13-fach höhere Sterbewahrscheinlichkeit als metastasierungsfrei (M0) gebliebene Patientinnen. Die von AO-prognostizierten Therapieeffekte (ARR) sind auch im Modell IV kein statistisch signifikanter Prädiktor des beobachteten Versterbens.

Zusammenfassend ergibt sich aus den dargestellten Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass das beobachtete Outcome der Magdeburger Patientinnen mithilfe der AO-Breast-Cancer-Version 8.0 nicht prognostiziert werden kann.

³⁴ **Time-to-Recurrence (TTR)** meint die rezidivfreie Nachbeobachtungszeit, also das Zeitintervall (in Monaten) zwischen dem Datum der Diagnosestellung (Tag der Operation) und dem Datum des letzten im Untersuchungszeitraum dokumentierten rezidivfreien Untersuchungsbefundes (im Falle rezidivfrei gebliebener Patientinnen) bzw. das Zeitintervall (in Monaten) zwischen dem Datum der Diagnosestellung und dem Datum des Rezidivbefundes (im Falle eines Rezidivs).

3.2.3 Ergebnisse Forschungshypothese 3

Wie in Abbildung 26 auf S.77 dargestellt, beträgt der für die real durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien (UFK) prognostizierte Therapieeffekt (ARR RELAPSE) durchschnittlich 15% (95%KI 12,9 – 16,9; Min. 0,0; Max. 48,0; SD 10,1). Der für die im Trial-and-Error-Verfahren ermittelten benefitmaximierten adjuvanten systemischen Therapien (BM) prognostizierte Therapieeffekt (ARR) beträgt durchschnittlich 22% (95%KI 19,4 – 24,0; Min. 1,0; Max. 57,0; SD 11,9). Damit fällt der für die real durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien (UFK) prognostizierte Therapieeffekt 7% (95%KI 5,5 – 8,1; SD 6,6; $p < 0,0001$) kleiner aus als der für die benefitmaximierten adjuvanten systemischen Therapien (BM) prognostizierte.

Die von AO therapieunabhängig prognostizierte Wahrscheinlichkeit, die ersten zehn postoperativen Jahre rezidivfrei zu überleben, beträgt durchschnittlich 49% (95%KI 44,5 – 53,3; Min. 1,0; Max. 81,0; SD 22,5). Laut den Prognosen von AO sich das rezidivfreie Überleben infolge der real durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien (UFK) auf 64% (95%KI 9,6 – 68,1; Min. 2,0; Max. 94,0; SD 21,8). Durch eine benefitmaximierte adjuvante systemische Therapie (BM) hingegen könnte ein Anstieg der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit auf 71% (95%KI 66,3 – 74,9; min. 3,0; Max. 95,0; SD 22,1) erzielt werden.

Die von AO therapieunabhängig prognostizierte Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zehn postoperativen Jahre ein Rezidiv zu erleiden, beträgt durchschnittlich 38% (95%-KI 34,2 – 42,5; Min. 6,0; Max. 94,0; SD 21,1). Sie reduziert sich infolge der real durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien (UFK) auf durchschnittlich 23% (95%KI: 20,3 – 26,4; Min. 3,0; Max. 80,0; SD 15,48) und würde durch eine benefitmaximierte adjuvante Therapie (BM) auf 17% (95%KI 14,0 – 19,3; Min. 3,0; Max. 80,0; SD 13,5) reduziert werden.

Das relative Risiko (RR) dafür, in den ersten zehn postoperativen Jahren ein Rezidiv zu erleiden, beträgt den Prognosen Adjuvant-Onlines zufolge für die real durchgeführte UFK-Therapie 61% des Rezidivrisikos, das Adjuvant-Online den Magdeburgerinnen therapieunabhängig prognostiziert. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion RRR = 39%.

Das relative Risiko für ein Rezidiv beträgt den Prognosen Adjuvant-Onlines zufolge für die benefitmaximierte Therapie (BM) 74% des für die UFK-Therapie prognostizierten Rezidivrisikos, was einer relativen Risikoreduktion RRR = 26% entspricht.

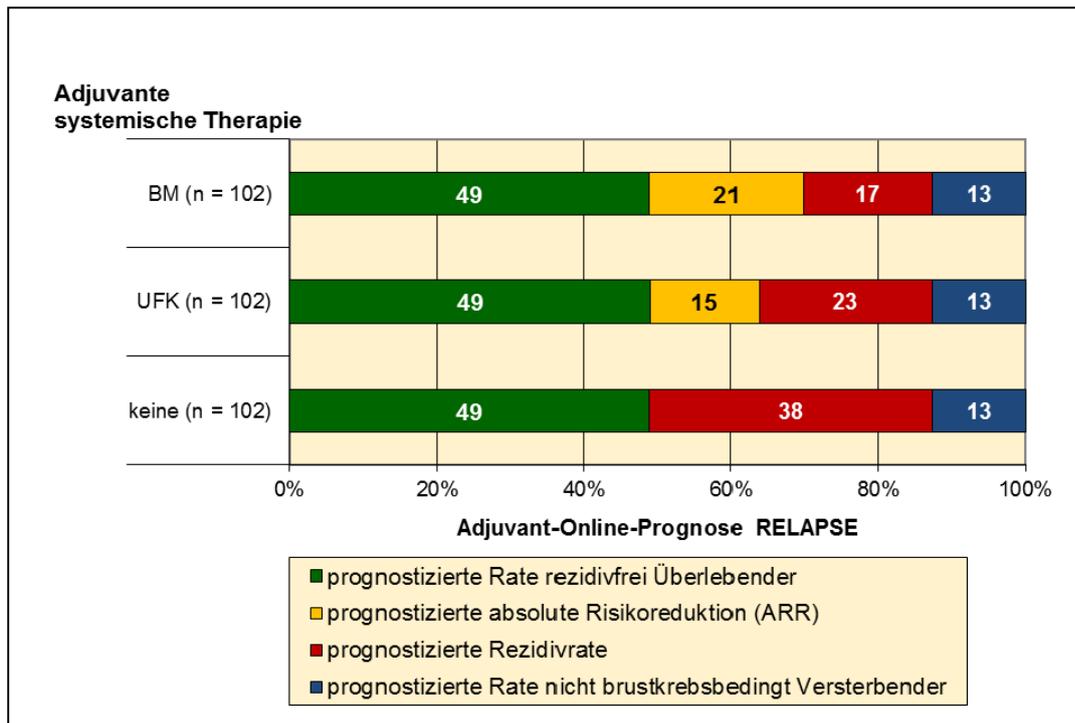


Abbildung 26: Adjuvant-Online-Prognose RELAPSE – Gegenüberstellung prognostizierter Therapieeffekte für eine benefitmaximierte (BM) und die real durchgeführte (UFK) AST

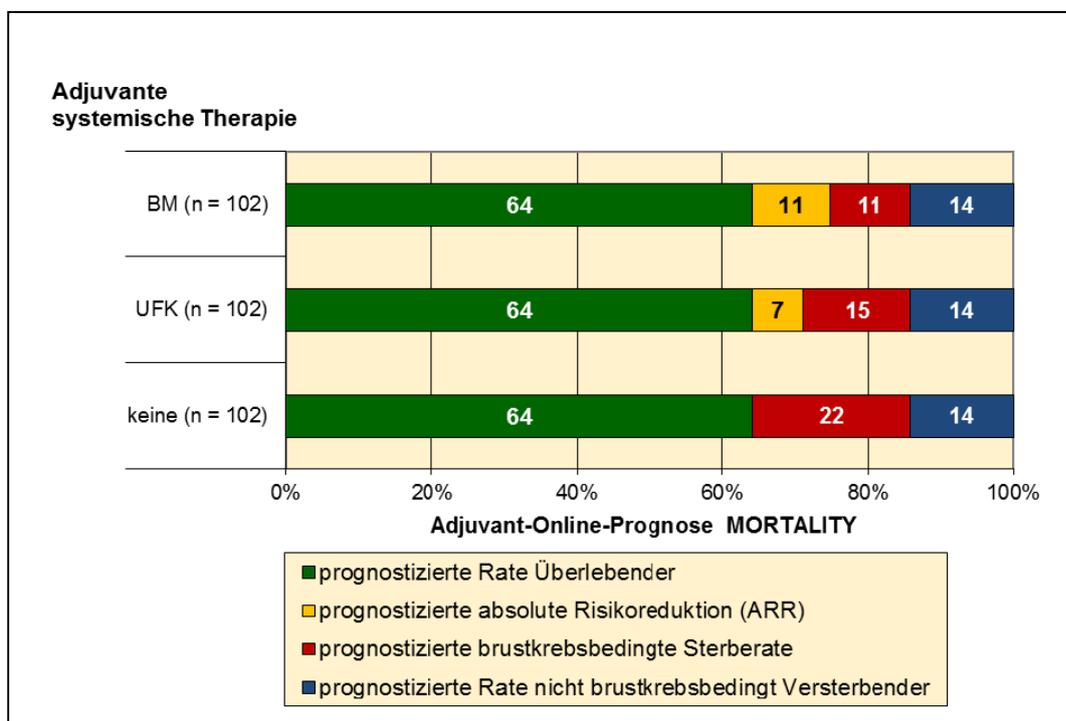


Abbildung 27: Adjuvant-Online-Prognose MORTALITY – Gegenüberstellung prognostizierter Therapieeffekte für eine benefitmaximierte (BM) und die real durchgeführte (UFK) AST

Wie in Abbildung 27 auf S.77 dargestellt, prognostiziert AO für die real durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien eine absolute Risikoreduktion von durchschnittlich 7,1% (95%KI 5,6 – 8,5; Min. 0,0; Max. 40,0; SD 7,3). Der für die an der UFK durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien prognostizierte Effekte (ARR) ist statistisch signifikante 4% (96%KI 2,7 – 4,4; SD 4,2; $p < 0,0001$) kleiner als der für die benefitmaximierten adjuvanten systemischen Therapien (BM) von AO prognostizierte in Höhe von durchschnittlich 11% (95%KI 8,9 – 12,4; Min. 0,0; Max. 41,0; SD 9,0).

Die therapieunabhängig prognostizierte Overall-Survival-Rate (Gesamtüberlebendwahrscheinlichkeit) beträgt durchschnittlich 64% (95%KI 59,2 – 69,0; Min. 1,0; Max. 96,0; SD 25,0). Den prognostischen Berechnungen von AO zufolge steigt die Überlebendwahrscheinlichkeit durch den Effekt der an der UFK real durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien auf 71% (95%-KI 66,6 – 75,7; Min. 2,0; Max. 98,0; SD 23,2). Eine benefitmaximierte adjuvante systemische Therapie (BM) hätte demgegenüber einen Anstieg der Überlebendwahrscheinlichkeit auf 75% (95%-KI 70,2 – 79,3; Min. 2,0; Max. 100,0; SD 23,1) zur Folge

Die therapieunabhängig von AO prognostizierte Wahrscheinlichkeit, innerhalb der ersten zehn Jahre aufgrund des Mammakarzinoms zu versterben, beträgt durchschnittlich 22% (95%KI 17,2 – 25,9; Min. 0,0; Max. 93,0; SD 20,7). Sie verringert sich durch den für die an der UFK real durchgeführten adjuvanten systemischen Therapien prognostizierten Effekt auf durchschnittlich 15% (95%KI 11,7 – 17,8; Min. 0,0; Max. 79,0; SD 15,4) und würde sich durch eine benefitmaximierte adjuvante systemische Therapie (BM) auf 11% (95%KI 8,4 – 13,9; Min. -20,0; Max. 79,0; SD 14,0) reduzieren.

Das relative Risiko (RR) dafür, in den ersten zehn postoperativen Jahren aufgrund des Mammakarzinoms zu versterben, beträgt für die real durchgeführten UFK-Therapie laut Adjuvant-Online durchschnittlich 68% der den Magdeburgerinnen therapieunabhängig prognostizierten mammakarzinombedingten Sterbewahrscheinlichkeit. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion $RRR = 32\%$.

Das relative Risiko, mammakarzinombedingt zu versterben, beträgt den Prognosen Adjuvant-Onlines zufolge für die benefitmaximierte Therapie (BM) 73% der für die UFK-Therapie prognostizierten Wahrscheinlichkeit. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion $RRR = 27\%$.

4 DISKUSSION

Der vorliegenden Studie liegt eine praxisrelevante Fragestellung zugrunde. Darüber hinaus wurde sie von der Motivation getragen, bisher unbeantwortete Fragen zur Validität und zur Anwendung des internetbasierten Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online zu beantworten. Studien, die die externe Validität bzw. prognostische Güte unterschiedlicher Adjuvant-Online (AO) Breast Cancer Versionen geprüft haben, führten u.a. zu dem Ergebnis, dass Adjuvant-Online für ausgewiesene Stichproben keine validen Prognosen berechnet (siehe Tabelle A4). Als mögliche Ursachen für diese Nichtübereinstimmung werden in den entsprechenden Publikationen vor allem die spezifischen Charakteristika der verwendeten Validierungsstichproben diskutiert.

Durch diese Studien nahezu unbeantwortet blieb die Frage, welche konkrete prognostische Relevanz die einzelnen in die Nutzeroberfläche von Adjuvant-Online einzugebenden klinischen, tumorbiologischen und therapiespezifischen Merkmale (Input) für die prognostischen Aussagen (Output) dieses Entscheidungsunterstützungssystems haben. Diese Frage wurde bisher nur von einer Forschergruppe anhand drei fiktiv konstruierter Beispielpatientinnen beantwortet, wobei Ozanne et al. (2009) mittels univariater Sensitivitätsanalyse (One-Way-Sensitivity-Analysis) (195) untersuchten, wie sich Veränderungen des Inputs auf den Output von Adjuvant-Online auswirken (13). Der in der eigenen Studie unter Verwendung der Daten von $n = 102$ realen Patientinnen verfolgte Forschungsansatz zur Prüfung der prognostischen Relevanz des Adjuvant-Online-Inputs (1. Forschungsfrage) ist somit innovativ.

Gleichfalls konnte bisher nur eine Studie in der Fachliteratur gefunden werden, die untersuchte, ob die einzelnen Adjuvant-Online-Prognosen i.S. prognostischer bzw. prognoserelevanter Faktoren anstelle von evidenzbasierten prognostischen und prädiktiven Faktoren des primären Mammakarzinoms (siehe 1.2.1.4 ab S.7) in ein multivariates Modell der Survivalanalyse eingesetzt werden können um das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen vorauszusagen. Das methodische Vorgehen von Jankowitz et al. (2011) – die Adjuvant-Online-Prognosen als Prädiktoren in multivariate Cox-Regressionsmodelle einsetzen (185) – inspirierte zum methodischen Vorgehen im Rahmen der 2. Forschungsfrage. Jankowitz et al. (2011) verwendeten hierbei die Daten einer U.S.-amerikanischen Stichprobe. Adjuvant-Online mit dem geschilderten methodischen Ansatz anhand der Daten einer deutschen Stichprobe auf seine externe Validität zu überprüfen (2. Forschungsfrage), darf daher ebenfalls als innovativ bezeichnet werden.

Abschließend galt es die Frage zu beantworten, ob durch die routinemäßige Verwendung dieses internetbasierten CDSS im Rahmen von Entscheidungsprozessen zur adjuvanten systemischen Therapie (AST) das Outcome von Mammakarzinompatientinnen – von denen 7% aller derzeit jährlich in Sachsen-Anhalt versterbenden Patientinnen Einwohnerinnen der Stadt Magdeburg sind – verbessert werden könnte (3. Forschungsfrage).

4.1 Forschungsfrage 1

Die statistische Prüfung der 1. Forschungshypothese führte zu dem Ergebnis (siehe Tabelle 10 auf S.70 und Tabelle 11 auf S.72),

- dass sämtliche der in die Nutzeroberfläche von Adjuvant-Online (Breast Cancer Version 8.0) einzugebenden Merkmale der Magdeburger Patientinnen statistisch signifikante prognostische Faktoren (Prädiktoren) der Adjuvant-Online-Prognosen RELAPSE und MORTALITY sind.

Für potenzielle Anwender des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online und kritische Leser der Adjuvant-Online-Validierungsstudien mag es darüber hinaus von Interesse sein, welchen Stellenwert die einzelnen prognoserelevanten Merkmale für die AO-Prognosen haben und welche Konsequenzen sich daraus für die klinische Verwendung von AO ableiten lassen.

Ozanne et al. (2009) haben dargelegt, dass die **Komorbidität** und die Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten (LKpos) diejenigen Merkmale des Adjuvant-Online-Inputs sind, die den Output dieses Entscheidungsunterstützungssystems am stärksten beeinflussen (13). Abgesehen von den Studien von Glas et al. (2014) (5) und Mojir Sheibani et al. (2013) (196) wurde die Komorbidität bei der Mehrheit der Adjuvant-Online-Validierungsstudien für alle Patientinnen der jeweiligen Stichprobe einheitlich definiert (2, 4, 6, 7, 11, 12, 14, 182, 183, 186, 197). Aus einigen Publikationen geht nicht hervor, ob und wie die Komorbidität der untersuchten Patientinnen für die prognostischen Berechnungen mit Adjuvant-Online operationalisiert wurde (3, 9, 185, 187). In Übereinstimmung mit den von Ozanne et al. (2009) berichteten Studienergebnissen unterstreichen die Ergebnisse der Magdeburger Studie den hohen Stellenwert, den die Komorbidität i.S. eines prognoserelevanten Faktors für die Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 einnimmt. Abgesehen von der Komorbiditätskategorie „minor problems“ sind alle in der vorliegenden Studie verwendeten Komorbiditätskategorien (siehe 2.1.4 auf S.32) statistisch signifikante Prädiktoren der Adjuvant-Online-Prognosen RELAPSE und MORTALITY (siehe Tabelle 10 auf S. 70 und Tabelle 11 auf S.72).

Die Studie von Glas et al. (2014) verdeutlicht, dass eine Verwendung unterschiedlicher bzw. individualisierter Komorbiditätskategorien dazu beitragen kann, dass Adjuvant-Online Prognosen für primäre Brustkrebspatientinnen berechnet, die mit deren real beobachtetem Outcome übereinstimmen (5). Dies ist bei Glas et al. (2014) beim erkrankungsfreien Überleben – Disease-Free-Survival (DFS) – der Fall. Demgegenüber beobachteten die genannten Autoren, dass die Verwendung individualisierter Komorbiditätskategorien dazu führen kann, dass die Adjuvant-Online-Prognose für das Gesamtüberleben (OS) zu niedrig ausfällt. Die Verwendung einer für alle Patientinnen einheitlich als „average for age“ definierten Komorbidität führte bei der von Glas et al. (2014) verwendeten Stichprobe dazu, dass die Adjuvant-Online-Prognose für das Gesamtüberleben zu hoch ausfiel. (5) Die Ergebnisse der genannten Studie wie auch die eigenen Ergebnisse sprechen einerseits dafür, dass Adjuvant-Onlines Prognosen

aufgrund der brustkrebsunabhängigen Morbidität (Komorbidität) von primären Mammakarzinompatientinnen von deren real beobachtbarem Outcome abweichen können. Andererseits sprechen sowohl die eigenen als auch die Ergebnisse der zitierten Studie dafür, dass es für die Prognosen von Adjuvant-Online von Bedeutung ist, die brustkrebsunabhängige Morbidität einer Mammakarzinompatientin den von Adjuvant-Online definierten Komorbiditätskategorien möglichst korrekt zuzuordnen.

Eine solche Zuordnung ist schwierig, da von den Herausgebern Adjuvant-Onlines keine konkreten Kriterien formuliert wurden, anhand derer eine solche Zuordnung erfolgen könnte. Aus den im Zusammenhang mit der 1. Forschungsfrage berechneten multivariaten linearen Regressionsmodellen geht hervor, dass die Komorbiditätskategorie „average for age“ die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierten Überlebensraten (RFS und OS) mäßig verringert („average for age“ in RFS: Beta = -0,11; p = 0,034 und „average for age“ in OS: Beta = -0,08; p = 0,034). Im Gegensatz dazu werden die von Adjuvant-Online prognostizierten brustkrebsunabhängigen Sterberaten (NBCM) durch diese Komorbiditätskategorie mäßig erhöht („average for age“ in NBCM für RELAPSE: Beta = 0,05; p = 0,014 und „average for age“ in NBCM für MORTALITY: Beta = 0,06; p < 0,001). Es ist daher zu fragen, ob die in den entsprechenden Validierungsstudien einheitlich allen Patientinnen einer Stichprobe zugewiesene Komorbiditätskategorie „average for age“ eine mögliche Ursache für die in diesen Studien (2, 5, 7, 183, 186) beobachtete Nichtübereinstimmung von beobachtetem und prognostiziertem Outcome sein könnte.

Daneben konnte anhand der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass sich die Komorbiditätskategorie „major problems (+10)“ besonders einflussreich (effektstark) auf einzelne der Adjuvant-Online-Prognosen auswirkt. Diese Komorbiditätskategorie ist hierbei dasjenige aller prognoserelevanten Merkmale, welches sowohl das von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte rezidivfreie Überleben („major problems (+10)“ für RFS: Beta = -0,49; p < 0,001) als auch das von Adjuvant-Online prognostizierte Gesamtüberleben („major problems (+10)“ für OS: Beta = -0,51; p < 0,001) am stärksten reduziert. Die prognostizierte Rate brustkrebsunabhängig Versterbender (NBCM) wird durch diese Komorbiditätskategorie („major problems (+10)“ in NBCM für RELAPSE und MORTALITY: Beta = 0,27; p < 0,001) demgegenüber vergleichsweise stark erhöht.

Die Komorbiditätskategorie „perfect health“ hingegen reduziert die prognostizierte Rate der brustkrebsunabhängig Versterbenden („perfect health“ in NBCM für RELAPSE und MORTALITY: Beta = -0,10; p < 0,001).

Die von zahlreichen Adjuvant-Online-Validierungsstudien als sog. Default-Kategorie verwendete Komorbiditätskategorie „minor problems“ (6, 11, 12, 14, 182, 196) hingegen wurde mangels statistischer Signifikanz in keines der multivariaten linearen Regressionsmodelle aufgenommen. Für die praktische Anwendung der Breast Cancer Version 8.0 kann daraus geschlussfolgert werden, dass die

Komorbiditätskategorie „minor problems“ am ehesten dafür geeignet ist, als sog. Default-Kategorie verwendet zu werden. Damit kann die in den Help-Files der Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 formulierte Empfehlung, die Komorbiditätskategorie „minor problems“ als Default-Kategorie zu verwenden (Fußnote 26 auf S.28), bestätigt werden.

Das klinische Merkmal Komorbidität wurde in der vorliegenden Studie anhand der anästhesiologischen Beurteilung in Form des American Society of Anesthesiologists' Physical Status Classification Systems (ASA-Klassifizierung) operationalisiert. Aus einer Metaanalyse geht hervor, dass die ASA-Klassifizierung dafür geeignet ist, die postoperative Mortalität in einem Setting vorherzusagen, das durch eine verhältnismäßig niedrige postoperative Mortalität gekennzeichnet ist (198). Wie Giannice et al. (2004) konstatieren, weisen siebzigjährige und ältere gynäkologische Patientinnen der ASA-Klassen III und IV ungeachtet ihrer Indexerkrankung eine postoperative Mortalität in Höhe von 3% auf (199). Die Patientinnen der Magdeburger Stichprobe gehörten ausschließlich den ASA-Klassen I bis III an. Die Frage zu beantworten, ob die ASA-Klassifizierung ein Messinstrument darstellt, das für die Einstufung der Komorbidität anhand der von Adjuvant-Online definierten Komorbiditätskategorien geeignet ist, war nicht Zielstellung der vorliegenden Studie. Alternativ zur Operationalisierung der Komorbidität anhand der ASA-Klassifizierung stehen verschiedene Messinstrumente zur Auswahl, um die Komorbidität von Brustkrebspatientinnen standardisiert zu erfassen (200–202). Wie unter 3.1.1.6 auf S.52 dargestellt, korrelieren einzelne der von Adjuvant-Online definierten Komorbiditätskategorien mit der Anzahl der Nebenerkrankungen, sodass eine Zuordnung von Patientinnen zu den Adjuvant-Online-Komorbiditätskategorien möglicherweise auch anhand der Anzahl der Nebenerkrankungen möglich wäre.

Die Frage, ob die Komorbidität ein prognostisch relevantes Merkmal primärer Mammakarzinompatientinnen ist, wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Einige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Komorbidität das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen negativ beeinflusst (201, 203–205). Warum es klinisch relevant sein kann, das Merkmal Komorbidität im Zuge klinischer Entscheidungen zur Mammakarzinomtherapie zu berücksichtigen, legen zahlreiche Autoren dar (55, 65, 206, 207). Einerseits beeinflusst die Komorbidität von Mammakarzinompatientinnen deren brustkrebsunabhängige Sterbewahrscheinlichkeit. Andererseits sollten Zeitpunkt, Ausmaß und Aggressivität einer adjuvanten systemischen Therapie nicht ungeachtet der Komorbidität einer Patientin gewählt werden, da die Komorbidität sich auch auf die Compliance einer Patientin auswirken kann (65, 206). Zahlreiche Autoren weisen daher darauf hin, dass die Komorbidität im Zuge klinischer Entscheidungen zur Mammakarzinomtherapie berücksichtigt werden sollte (62, 201, 203). Jung et al. (2012) weisen darauf hin, dass die Komorbidität von „decision making support programs“ berücksichtigt werden sollte (208). Die Breast Cancer Version 8.0 des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online wird dieser Forderung gerecht.

Die **Tumorgröße** ist ein evidenzbasierter (LoE: 1a) prognostischer Faktor des primären Mammakarzinoms (siehe Tabelle 3 auf S.9). Da der prognostische Effekt der Tumorgröße ein zeitunabhängiger ist, ist dieses klinische Merkmal für prognostische Aussagen, die für ein längeres Zeitintervall – wie bspw. 10-Jahres-Prognosen im Falle Adjuvant-Onlines – formuliert werden, besonders gut geeignet. Die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierten Überlebensraten (T in RFS: Beta = -0,30 und T in OS: Beta = -0,23) werden durch die Tumorgröße statistisch signifikant ($p < 0,001$) reduziert (siehe Tabelle 10 auf S.70 und Tabelle 11 auf S.72). Die von Adjuvant-Online der Tumorgröße beigemessene prognostische Relevanz wird auch durch den jeweils statistisch signifikanten Effekt abgebildet, den dieses Merkmal auf die therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate (T in RLR: Beta = 0,39) und die therapieunabhängig prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (T in BCSM: Beta = 0,37) ausübt. Im Zusammenhang mit den von Adjuvant-Online prognostizierten Therapieeffekten (ARR) ist die Tumorgröße das jeweils efforstärkste aller im jeweiligen Regressionsmodell enthaltenen klinischen Merkmale (T in ARR für RELAPSE: Beta = 0,41; $p < 0,001$ und T in ARR für MORTALITY: Beta = 0,44; $p < 0,001$). Da der Regressionskoeffizient (Beta) in diesen beiden Modellen ein positives Vorzeichen hat, wirkt sich die Tumorgröße therapieeffektverstärkend aus. Damit liegt der Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 die Annahme zugrunde, dass der Effekt einer AST bei großen Tumoren größer ist als bei kleineren Tumoren.

Bei den im Zusammenhang mit der 1. Forschungshypothese berechneten multivariaten Modellen handelt es sich um lineare Regressionsmodelle. Damit liegt der statistischen Signifikanzprüfung die Annahme zugrunde, dass zwischen den Adjuvant-Online-Prognosen und den modellrelevanten prognostischen Merkmalen ein gerichteter linearer Kausalzusammenhang besteht (194). Diese Annahme wurde im Vorfeld der Hypothesentestung geprüft und konnte für die modellrelevanten Merkmale bestätigt werden. Aus den hohen Beträgen des Bestimmtheitsmaßes (R^2) der linearen Regressionsmodelle kann überdies geschlussfolgert werden, dass auch das von Adjuvant-Online verwendete Methodenmodell, das bisher nicht veröffentlicht wurde, eine lineare Abhängigkeit der Prognosen von den prognoserelevanten Merkmalen unterstellt.

Ob diese Annahme für die Tumorgröße uneingeschränkt gerechtfertigt ist, ist kritisch zu hinterfragen. Wo et al. (2011) haben – basierend auf Daten von $n = 50.949$ zwischen 1990 und 2002 primäroperierten Patientinnen des SEER-Registers – feststellen können, dass ein vergleichsweise kleiner Tumor nicht notwendigerweise mit einem besseren Outcome einhergeht (209). In der von Wo et al. (2011) untersuchten Stichprobe hatten nodalpositive (N2-) Patientinnen mit T1a-Tumoren ein statistisch signifikant schlechteres Outcome – höheres brustkrebspezifisches Versterben (BCSM) – als die nodalpositiven (N2) Patientinnen mit T1b-Tumoren. Diese Ergebnisse der zitierten Studie widersprechen der o.g. Adjuvant-Online zugrundeliegenden Annahme, deren Angemessenheit auch von anderen Autoren angezweifelt wird. Ein tumorchronologischer Zusammenhang, bei dem eine zunehmende Tumorgröße

mit einer abnehmenden Prognose korreliert, kann laut Foulkes (2012) nicht für alle Mammakarzinome angenommen werden (210). So schlussfolgerten bspw. auch Wo et al. (2011) aus ihren Ergebnissen, dass ein kleiner Primärtumor im Falle extensiver regionaler Lymphknoteninfiltrierung eventuell i. S. eines Surrogatmerkmals³⁵ für eine aggressive Tumorbiologie zu interpretieren ist (209). Yu et al. (2012) stellten fest, dass vergleichsweise große Tumoren ohne axilläre Lymphknoteninfiltration auf eine für Fernmetastasierung (M1) indolente Tumorbiologie hinweisen können (211). Wie u.a. Comen, Norton und Massague (2011) darlegen (212), könnte die sog. Self-Seeding-Hypothese³⁶ erklärend dafür sein (184, 213), dass bei manchen vergleichsweise großen Primärtumoren keine oder nur eine vergleichsweise geringe Tumorzellinfiltrierung regionaler Lymphknoten beobachtet werden kann. Wie diese Forschergruppe und auch Foulkes (2012) erörtern (212, 210), sind sowohl die Tumorgröße als auch die axilläre Lymphknoteninfiltrierung klinische Merkmale, anhand derer nicht nur – wie historisch rückblickend lange Zeit angenommen – das anatomische Ausmaß der Erkrankung beurteilt und daraus eine Prognose abgeleitet werden kann. Die zwischen diesen beiden Merkmalen zu beobachtende Wechselwirkung sei den zitierten Autoren zufolge darüber hinaus ein Indikator (Surrogatmerkmal) für die Tumorbiologie und das Metastasierungsverhalten primärer Mammakarzinome.

Die Ergebnisse dieser Studien sprechen dafür, dass die Tumorgröße nicht nur ein Merkmal der Tumorchronologie ist und im Zusammenhang mit zusätzlichen Merkmalen der Tumorbiologie interpretiert werden sollte. Ein prognostisches Modell wie Adjuvant-Online sollte optimalerweise demnach auch berücksichtigen, dass die Tumorgröße nicht bei allen Subgruppen primärer Mammakarzinompatientinnen die Überlebensprognose linear und unabhängig von tumorbiologischen Merkmalen beeinflusst. Die Annahme einer linearen Beziehung zwischen Tumorgröße und brustkrebsspezifischem Outcome im prognostischen Modell Adjuvant-Online kann für Patientinnen einzelner Subgruppen unangemessen sein und dazu führen, dass Adjuvant-Online für diese Patientinnen keine validen Prognosen berechnet.

Die **Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten (LKpos)** gilt ebenfalls als unabhängiger prognostischer Faktor beim primären Mammakarzinom (siehe Tabelle 3 auf S.9). Für die Adjuvant-Online-Prognosen der Breast Cancer Version 8.0 konnte die Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten als effektstärkstes prognostisches Merkmal der therapieunabhängig prognostizierten Rezidivrate (LKpos in RLR: Beta = 0,58; $p < 0,001$) und der therapieunabhängig prognostizierten Rate brustkrebs-

³⁵ Ein sog. *Surrogatmerkmal* ist ein Merkmal A, dem unterstellt wird, dass es in einem solchen Zusammenhang mit einem anderen Merkmal B steht, dass A anstatt B gemessen und i.S.v. B interpretiert werden kann.

³⁶ Der *Self-Seeding-Hypothese* liegt die Annahme zugrunde, dass systemisch zirkulierende Tumorzellen – *Circulating Tumor Cells (CTCs)* – sich nicht nur in Organen fern des Primums absiedeln und so die Entstehung von Fernmetastasen induzieren können, sondern ebenso auch an den Ort des Primums zurückkehren und durch Zellteilung zum Wachstum des Primärtumors beitragen können (184, 213).

bedingt Versterbender (LKpos in BCSM: Beta = 0,63; $p < 0,001$) identifiziert werden. Weiterhin wirkt sich die Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten vermindern auf die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (LKpos in RFS: Beta = -0,43; $p < 0,001$) und die therapieunabhängig prognostizierte Gesamtüberlebensrate (LKpos in OS: Beta = -0,47; $p < 0,001$) aus. Diese Ergebnisse sprechen i.S. der Ergebnisse von Ozanne et al. (2009) dafür, dass die Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten eine hohe prognostische Relevanz für die Prognosen von Adjuvant-Online besitzt (13).

Es soll auch im Zusammenhang mit diesem prognoserelevanten Merkmal nicht unerwähnt bleiben, dass ein linearer und unabhängiger Zusammenhang zwischen der Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten und dem Outcome primärer Brustkrebspatientinnen – wie er vom Methodenmodell Adjuvant-Onlines den Ergebnissen der eigenen Untersuchung zufolge unterstellt wird – eine Approximation ist. Adjuvant-Online ist ein prognostisches Modell (siehe Fußnote 22 auf S.22) und damit „a current approximation to complex relationships“ (156). Zwar gelten der Nodalstatus (pN) bzw. das Ausmaß der axillären Lymphknoteninfiltration (Anzahl LKpos) als stärkste prognostische Faktoren des Mammakarzinoms, aber es ist, wie bereits erwähnt, unklar, ob sie das chronologische Alter des Tumors oder Merkmale der Tumorbiologie widerspiegeln (212, 214). Die nodalnegativen Brustkrebspatientinnen haben gegenüber den nodalpositiven Brustkrebspatientinnen einiger Studien ein besseres Outcome (214, 215). Was den zitierten Autoren zufolge möglicherweise darauf zurückgeführt werden kann, dass der Nodalstatus bzw. das Ausmaß der axillären Lymphknoteninfiltration beim primären Mammakarzinom ein Merkmal der Tumorbiologie ist (214, 215). Die Vorstellung, dass tumorinfiltrierte axilläre Lymphknoten demgegenüber ein Merkmal der Tumorchronologie darstellen, geht auf das von William Steward Halsted geprägte Paradigma zurück, demnach sich die systemische Ausbreitung der Erkrankung vom Primärtumor zunächst über die regionalen und später über weiter distal befindliche Lymphknoten in die sekundär infiltrierten Organe (Fernmetastasierung) vollzieht (212, 216, 217). Auf diesem Paradigma basiert nicht nur das Konzept der Sentinel-Lymphknotenentfernung (SNLB), sondern ebenso die Annahme, dass infolge einer frühzeitigen Diagnosestellung und frühzeitigen operativen Entfernung möglichst kleiner Primärtumoren die Prognose von Brustkrebspatientinnen verbessert werden kann. Smeets et al. (2013) haben untersucht, welchen Einfluss Merkmale der Tumorbiologie und Tumorchronologie darauf haben, ob eine Tumorzellinfiltration axillärer Lymphknoten vorliegt oder nicht (214). Sie untersuchten retrospektiv $n = 3.002$ in den Jahren 2001 bis 2009 primäroperierte Brustkrebspatientinnen und kommen zu dem Schluss, dass sowohl Merkmale der Tumorbiologie als auch Merkmale der Tumorchronologie einen Einfluss auf das Ausmaß der axillären Lymphknoteninfiltration ausüben.

Als Merkmale der Tumorbiologie gelten u.a. der Tumordifferenzierungsgrad (Grading), die Lymphovaskuläre Invasion (LVI), der Steroidhormonrezeptorstatus (ER- und PR-Status) und die Expression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors HER2 (214). Patani et al. (2007) zeigen anhand einer

Metaanalyse, dass der Nodalstatus beim Mammakarzinom mit tumorbiologischen Merkmalen korreliert (218). Andere Studien haben darlegen können, dass die Stärke des zwischen Tumorgröße und axillärem Lymphknotenbefall zu beobachtenden Zusammenhangs in Abhängigkeit der intrinsischen Subtypen variiert (209, 210, 212, 219). Bei Patientinnen mit einem triplenegativen Mammakarzinom (TNBC) bspw. scheint weniger das Ausmaß der axillären Tumorerkrankung (Anzahl LKpos) von prognostischer Bedeutung zu sein, als die Frage nach dem Nodalstatus (nodalnegativ oder nodalpositiv) (210, 219). Der bei den Magdeburger Patientinnen beobachtete statistisch signifikante Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten wird ebenfalls durch das tumorbiologische Merkmal TNBC beeinflusst (siehe 3.1.1.4, S.46).

Sowohl die zitierten Studien als auch die statistisch signifikanten Ergebnisse der explorativ durchgeführten Korrelationsanalyse weisen darauf hin, dass das Ausmaß der axillären Lymphknoteninfiltration beim Mammakarzinom kein ausschließlich tumorchronologisches Merkmal ist, sodass dessen prognostischer Effekt auf das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen somit nicht uneingeschränkt als ein linearer interpretiert werden kann. Weiterhin sprechen die dargestellten Ergebnisse dafür, dass ein prognostisches Modell wie Adjuvant-Online optimalerweise auch Interaktionen (Wechselwirkungen) zwischen prognoserelevanten Merkmalen erfassen und modellieren (bspw. in Form von Interaktionsfaktoren) sollte.

An dieser Stelle sei noch einmal aufgegriffen, dass ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten axillären Lymphknoten (LKex) und den Adjuvant-Online-Prognosen beobachtet werden konnte (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16 auf S.58). Obwohl die Anzahl der operativ entfernten axillären Lymphknoten (LKex) kein prognoserelevantes Merkmal der Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 ist, prognostiziert Adjuvant-Online den ($n = 8$) Patientinnen der Subgruppe „weniger als 10 LKex“ (< 10 LKex) ein schlechteres Outcome als den Patientinnen, bei denen ≥ 10 LKex dokumentiert wurden. Hierbei ist nicht nur die von Adjuvant-Online prognostizierte brustkrebsunabhängig Sterberate der Patientinnen mit < 10 LKex doppelt so groß wie die den Patientinnen mit ≥ 10 LKex prognostizierte. Auch die prognostizierten Ereignisraten (Rezidiv und brustkrebsbedingtes Versterben) sind in der Gruppe der Patientinnen mit < 10 LKex höher als in der Gruppe der Patientinnen, bei denen mind. 10 LKex dokumentiert wurden. Die von Adjuvant-Online prognostizierten Therapieeffekte hingegen sind vergleichsweise identisch. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Patientinnen der Gruppe < 10 LKex ein im Vergleich beider Gruppen prognostisch ungünstigeres Profil der von Adjuvant-Online berücksichtigten prognostischen Faktoren aufweisen.

Detaillierte Subgruppenanalysen ergaben, dass 75% der Patientinnen der Gruppe < 10 LKex gegenüber 34% in der Gruppe ≥ 10 LKex nodalpositiv waren, wobei in der Gruppe < 10 LKex durchschnittlich 3,0 LKpos und in der Gruppe ≥ 10 LKex durchschnittlich 2,0 LKpos festgestellt wurden. Dieses Ergebnis ist kontraintuitiv. Es wäre zu erwarten gewesen, dass in der Gruppe < 10 LKex weniger LKpos gefunden

wurden und der Anteil nodalnegativer Patientinnen mind. annähernd gleich groß ist wie in der Gruppe ≥ 10 LKex. Diese Erwartung basiert auf der Annahme, dass bei den Patientinnen der Magdeburger Stichprobe mutmaßlich eine intraoperative Beurteilung der entnommenen axillären Lymphknoten vorgenommen wurde, infolge derer das Ausmaß des axillären Stagings erhöht wurde, falls in den bereits entnommenen axillären Lymphknoten Metastasierung nachgewiesen werden konnte. Daten zu der Frage, ob eine intraoperative Beurteilung des Ausmaßes der axillären Lymphknoteninfiltrierung vorgenommen wurde und in welcher Form diese erfolgte, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erhoben. Das o.g. Ergebnis der deskriptiven Datenanalyse legt den Verdacht nahe, dass bei den $n = 8$ Patientinnen der Gruppe < 10 LKex eventuell eine unzureichende Anzahl axillärer Lymphknoten entfernt wurde, sodass diese Patientinnen hinsichtlich ihres axillären Stagings (pN) nicht korrekt klassifiziert wurden (Understaging).

Wie unter 1.2.2.1 auf S.14 dargestellt, galt in den studienrelevanten ED-Jahren die Empfehlung, dass im Rahmen einer Axilladisektion mind. 10 axilläre Lymphknoten der Level I und II entfernt werden sollten (90, 220). Ein prognostisches Modell (wie Adjuvant-Online) kann nur dann realistische Prognosen erstellen, wenn die von diesem Modell unterstellten Annahmen erfüllt werden. Die prognostischen Aussagen der Breast Cancer Version 8.0 basieren auf den empirischen Daten von mehr als 34.000 zwischen 1988 und 1992 primärbehandelten Patientinnen des SEER-Registers, denen im Rahmen eines konventionellen axillären Stagings (ALNE) mind. 6 axilläre Lymphknoten entnommen wurden. Die Empfehlung der Herausgeber lautet, dass Adjuvant-Online nur für solche Patientinnen verwendet werden sollte, bei denen ebenfalls mind. 6 axilläre Lymphknoten entfernt oder bei denen eine Sentinel-Lymphknotenentfernung (SLNE) durchgeführt wurde (siehe Fußnote 30 auf S.29). Mojir-Sheibani et al.(2013) beobachteten, dass bei Patientinnen, denen nur 4 bis 10 LKex entnommen wurden der Unterschied zwischen dem von Adjuvant-Online prognostizierten und dem beobachteten Disease-Free-Survival (DFS) am geringsten ausfiel (196). Dennoch legt die in Abhängigkeit der Anzahl LKex bei den Magdeburger Patientinnen beobachtete Variabilität der Adjuvant-Online-Prognosen nahe, dass für die Prognosen der Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 im Falle einer ALNE mind. 10 axilläre Lymphknoten entfernt worden sein sollten um einer Verzerrung (Bias) der Adjuvant-Online-Prognosen durch Stage-Shifting vorzubeugen.

Auch der **Steroidhormonrezeptorstatus** (SHR-Status) ist ein statistisch signifikantes tumorbiologisches Merkmal für einzelne der Adjuvant-Online-Prognosen. Ob ihm von Adjuvant-Online die Rolle eines prognostischen oder prädiktiven Faktors zugesprochen wird, hängt vom prognostizierten Outcome ab (RELAPSE oder MORTALITY). Der SHR-Status ist weder ein statistisch signifikanter (modellrelevanter) prognostischer Faktor für die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (RFS) noch für die therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate (RLR) (siehe Tabelle 10 auf S.70). Demgegenüber ist der SHR-Status jedoch ein statistisch signifikanter

prädiktiver Faktor für den von Adjuvant-Online prognostizierten Effekt – absolute Risikoreduktion (ARR) der Rezidivrate – der adjuvanten systemischen Therapie (SHR-positiv in ARR für RELAPSE: Beta = 0,17; $p = 0,010$). Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass der SHR-Status für das von Adjuvant-Online prognostizierte Outcome RELAPSE kein prognostischer sondern ein prädiktiver Faktor ist. Hinsichtlich der MORTALITY-Prognosen verhält es sich umgekehrt (siehe Tabelle 11 auf S.72). Hier ist der SHR-Status ein statistisch signifikanter prognostischer Faktor des therapieunabhängig prognostizierten Überlebens (SHR-Status in OS: Beta = 0,09; $p = 0,025$), das für SHR-positive Patientinnen gegenüber SHR-negativen Patientinnen größer ist (positives Vorzeichen von Beta). Daneben ist der SHR-Status auch ein statistisch signifikanter prognostischer Faktor für die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (SHR-Status in BCSM: Beta = -0,14; $p < 0,001$), die für SHR-positive gegenüber SHR-negativen Patientinnen vermindert ist (negatives Vorzeichen von Beta). Der SHR-Status ist hingegen kein prädiktiver Faktor für den in Bezug auf das Gesamtüberleben von Adjuvant-Online prognostizierten Therapieeffekt (siehe Tabelle 11 auf S.72).

Wie eingangs erwähnt, gilt ein positiver SHR-Status als prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit einer antihormonellen Therapie (118). Dass der SHR-Status bei den Therapieentscheidungen an der UFK berücksichtigt wurde, lässt der statistisch signifikante bivariate Zusammenhang zwischen einem positiven SHR-Status und der Durchführung einer antihormonellen Therapie (AHT) erkennen ($b = 0,265$; $p = 0,004$). Der vergleichsweise kleine Betrag des Korrelationskoeffizienten hängt damit zusammen, dass bei 22% aller SHR-positiven Patientinnen der Magdeburger Stichprobe keine AHT dokumentiert und demgegenüber bei 52% aller SHR-negativen Patientinnen eine antihormonelle Behandlung durchgeführt worden war (siehe 3.1.2.2, S.59). Von einigen der Adjuvant-Online-Validierungsstudien, die ebenfalls die Breast Cancer Version 8.0 verwendeten, wurden fehlende Werte (Missings) für den SHR-Status berichtet (4–7, 11, 12), wobei der Anteil fehlender Werte für den SHR-Status in diesen Studien bis zu 42% (12) beträgt. Der Anteil antihormonell behandelter Patientinnen variiert in diesen Studien zwischen 31% (12, 14) und 73% (7). In der von Rejali (2015) untersuchten Stichprobe prognostizierte Adjuvant-Online den Patientinnen mit fehlenden Angaben zum SHR-Status ein 18,9% ($p = 0,01$) zu niedriges Overall-Survival (4). Auch Mook et al. (2009) stellten fest, dass im Falle fehlender Angaben für den SHR-Status das Overall-Survival (OS) von Adjuvant-Online geringfügig unterschätzt wird, allerdings war die von dieser Studie berichtete Abweichung nicht statistisch signifikant (12). Sowohl Glas et al. (2014) wie auch Jung et al. (2013) konnten feststellen, dass Adjuvant-Online ein statistisch signifikant ($p < 0,05$) zu hohes Overall-Survival (OS) für Patientinnen ohne Angaben zum SHR-Status prognostiziert (5, 6). In der von Jung et al. (2013) untersuchten Stichprobe überschätzte Adjuvant-Online für diese Patientinnen auch das Relapse-Free-Survival (RFS) um signifikante 7,4% ($p = 0,039$). Bei den von Glas et al. (2014) untersuchten Patientinnen ohne Angaben zum SHR-Status war außerdem die von Adjuvant-Online prognostizierte Rezidivrate (RLR) 13,4% höher als die beobachtete Rezidivrate ($p < 0,0001$). Wenngleich auch bei Bhoo-Pathy et al. (2012) und Campbell et al. (2009) das Overall-

Survival (OS) für Patientinnen ohne Angaben zum SHR-Status von Adjuvant-Online um 4,9% bzw. 3,0% überschätzt wurde, waren die in diesen beiden Studien aufgetretenen Abweichungen zwischen prognostiziertem und beobachtetem Outcome nicht statistisch signifikant (7, 11). Die zitierten Studienergebnisse unterstreichen die prognostische Relevanz des SHR-Status für die prognostischen Aussagen des CDSS Adjuvant-Online, die durch die vorliegende Studie teststatistisch evident wird.

Auch der **Tumordifferenzierungsgrad** (Histologisches Grading) ist ein evidenzbasierter prognostischer Faktor (siehe Tabelle 3 auf S.9) – Decker (2013) zufolge ist er sogar der wichtigste intrinsische Faktor des primären Mammakarzinoms (33) – und den Herausgebern Adjuvant-Onlines zufolge in den diesem CDSS zugrundeliegenden SEER-Daten ein sehr prognoserelevantes klinisches Merkmal (siehe Fußnote 28 auf S.29). Mit abnehmendem Tumordifferenzierungsgrad verschlechtert sich die Prognose. Übereinstimmend damit sind auch die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierten Überlebensraten für schlecht differenzierte Karzinome (G3) niedriger als die für mäßig differenzierte (G2) Mammakarzinome prognostizierten, die wiederum niedriger ausfallen als die für die gut differenzierten (G1) Karzinome prognostizierten (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7 auf S.47). Ein schlechtes Grading (G3) wirkt sich statistisch signifikant negativ auf das von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte rezidivfreie Überleben (G3 in RFS: Beta = -0,20; $p < 0,001$) und das therapieunabhängig prognostizierte Gesamtüberleben aus (G3 in OS: Beta = -0,20; $p < 0,001$). Die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate wird durch das Merkmal G3 erhöht (G3 in BCSM: Beta = 0,10; $p = 0,006$). Ein guter Tumordifferenzierungsgrad (G1) vermindert die therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate (G1 in RLR: Beta = -0,14; $p < 0,001$) und die therapieunabhängig prognostizierte Rate brustkrebsbedingt Verstorbender (G1 in BCSM: Beta = -0,09; $p = 0,004$). Diese Ergebnisse sind plausibel und sprechen dafür, dass die Breast Cancer Version 8.0 die Evidenz für diesen prognostischen Faktor berücksichtigt. Dass Adjuvant-Online den Effekt des Gradings auch im Sinne eines prädiktiven Faktors für die prognostizierten Therapieeffekte (ARR) berücksichtigt, lassen die jeweils positiven Vorzeichen der standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta) für das tumorbiologische Merkmal G3 (schlechtes Grading) in den beiden Modellen des prognostizierten Therapieeffekts (ARR) erkennen (siehe Tabelle 10 auf S.70 und Tabelle 11 auf S.72). Damit wird die Breast Cancer Version 8.0 der externen Evidenz gerecht, die besagt, dass Mammakarzinompatientinnen in Abhängigkeit des Gradings unterschiedlich stark von einer adjuvanten systemischen Therapie profitieren (48).

Einzelne der Adjuvant-Online-Validierungsstudien, die ebenfalls die Breast Cancer Version 8.0 verwendeten, berichteten zwischen 10% bis 41% fehlende Werte (Missing Data) für den Tumordifferenzierungsgrad (5–7, 11, 12, 183, 196). In der von Glas et al. (2014) verwendeten Stichprobe prognostizierte Adjuvant-Online für Patientinnen mit unbekanntem Grading ein 6,8% ($p = 0,02$) zu hohes Overall-Survival (OS) und eine 11,6% ($p < 0,001$) zu hohe Rezidivrate (RLR) (5). Mojir-Sheibani

et al. (2013) verglichen das prognostizierte und beobachtete 5-Jahres-DFS von $n = 368$ iranischen Patientinnen, wobei 75% der beobachteten Rezidive in dieser Stichprobe in den ersten 5 postoperativen Jahren auftraten. Für die 41% der Stichprobe, bei denen Angaben zum Grading fehlten, prognostizierte Adjuvant-Online ein 10% höheres als beobachtetes 5-Jahres-DFS. (196) Bei den 31% der von Jung et al. (2013) untersuchten Patientinnen, bei denen Angaben zum Grading fehlten, schätzte Adjuvant-Online das Overall-Survival (OS) 8,1% ($p = 0,016$) zu hoch ein und auch das Relapse-Free-Survival (RFS) wurde von Adjuvant-Online für diese Patientinnen 6,5% ($p = 0,056$) zu hoch prognostiziert (6). In der von Yao-Lung et al. (2012) untersuchten Stichprobe fehlten Angaben zum Grading bei 25% der Patientinnen der High-Risk-Gruppe, für die Adjuvant-Online das Überleben um 4% ($p = 0,016$) überschätzte (183). Campbell et al. (2009) konnten in der Subgruppe der (23%) Patientinnen mit unbekanntem Grading keine Abweichung zwischen beobachtetem und prognostiziertem Überleben feststellen (11). Auch in der niederländischen Studie von Mook et al. (2009), die mit $n = 5.380$ die größte Stichprobe im Vergleich aller Validierungsstudien untersuchten (siehe Anhang, Tabelle A4), konnte kein Missing-Data-bedingter Bias beobachtet werden (12). Gleichermäßen ergab die von Bhoo-Pathy et al. (2012) durchgeführte Sensitivitätsanalyse, dass die (25%) fehlenden Angaben für diesen prognostischen Faktor keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie hatten (7).

Auch das **Alter** einer Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte im Rahmen von Therapieentscheidungen berücksichtigt werden (221, 222), obwohl sein klinischer Stellenwert i.S. eines unabhängigen prognostischen Faktors umstritten ist (58, 223). Für Adjuvant-Online ist das Alter nicht nur das effektstärkste prognostische Merkmal (Alter in NBCM für RELAPSE: Beta = 0,83; $p < 0,001$ und Alter in NBCM für MORTALITY Beta = 0,84; $p < 0,001$) für das prognostizierte brustkrebsunabhängige Versterben (NBCM). Das Alter ist gleichermaßen ein effektstarker und statistisch signifikanter prognostischer Faktor für das von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte rezidivfreie Überleben (Alter in RFS: Beta = -0,31; $p < 0,001$) und die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte Rate brustkrebsbedingt Versterbender (Alter in BCSM: Beta = -0,28; $p < 0,001$).

Es ist bekannt, dass ältere – d.h. studienabhängig definiert als > 65 - oder ≥ 69 -jährige – Patientinnen tendenziell weniger aggressiv adjuvant systemisch behandelt werden (59, 221, 224) bzw. die Effekte (Überlebensbenefit) der adjuvanten systemischen Therapien (AST) älterer Patientinnen geringer ausfallen als bei jüngeren Patientinnen (225). Diese Unterschiede sind einerseits darauf zurückzuführen, dass bei älteren Patientinnen vergleichsweise häufiger Mammakarzinome erstdiagnostiziert werden, die ein vergleichsweise günstiges Risikoprofil (prognostische Faktoren) aufweisen (224). Von Bedeutung für die dennoch vergleichsweise ungünstige Prognose älterer – in der vorliegenden Studie definiert als „älter als 69-jährige“ – Patientinnen ist, dass Therapieentscheidungen für diese Patientinnen in besonderem Ausmaß von der Komorbidität dieser Patientinnen beeinflusst werden (59, 224, 226). Neben dem Ausmaß der Komorbidität ist das Alter ein klinisches Merkmal, dass die Höhe der erkrankungs-

unabhängigen Lebenserwartung beeinflusst, sodass bei älteren Brustkrebspatientinnen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten negativer brustkrebsbedingter Ereignisse (Rezidiv oder Versterben) mit der brustkrebsunabhängigen Mortalität (NBCM) konkurriert.

Diese Prognose (NBCM) fällt für die >69-jährigen Patientinnen der Magdeburger Stichprobe laut Adjuvant-Online deutlich höher aus als die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden oder aufgrund des Mammakarzinoms zu versterben (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5 auf S.45). In den beiden anderen Altersgruppen ist ein umgekehrtes Verhältnis zu beobachten. Hier sind die prognostizierten erkrankungsspezifischen Ereignisraten (Rezidivrate und Rate der brustkrebsbedingt Versterbenden) jeweils höher als die Rate der brustkrebsunabhängig Versterbenden. Hierbei ist die von Adjuvant-Online den bei Diagnosestellung > 69-jährigen Patientinnen (n = 16) im Vergleich zu der den 51- bis 69-jährigen Patientinnen (n = 57) prognostizierte brustkrebsunabhängige Sterberate (NBCM) fünfmal höher. Sie ist sogar annähernd 25-mal höher als die den max. 50-jährigen Patientinnen (n = 29) prognostizierte. Demgegenüber sind die für die > 69-jährigen Patientinnen von Adjuvant-Online prognostizierte Rezidivrate mit 19% (gegenüber 25% bzw. 24%) und die Rate brustkrebsbedingt Versterbender mit 11% (gegenüber 15% bzw. 17%) kleiner als die entsprechenden Raten, die Adjuvant-Online den jüngeren Patientinnen prognostiziert.

Aus Abbildung 4 und Abbildung 5 auf S.45 geht auch hervor, dass die älteren (> 69-jährigen) Magdeburger Patientinnen eine adjuvante systemische Therapie (AST) erhalten haben, deren prognostizierter Effekt (ARR) deutlich geringer ausfällt, als derjenige, den Adjuvant-Online den jüngeren der Magdeburger Patientinnen prognostiziert. Kann daraus geschlussfolgert werden, dass die >69-jährigen Magdeburgerinnen im Vergleich zu den max. 69-jährigen Patientinnen der Magdeburger Stichprobe „unterbehandelt“ (Undertreatment) wurden? Nein.

Der Effekt einer adjuvanten systemischen Therapie ist beim Mammakarzinom umso größer, je größer die therapieunabhängige Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bzw. Fernmetastasierung oder das brustkrebsbedingte Versterben ist – d.h. im Umkehrschluss: „Low absolute risk implies low absolute benefit“ (95). Diese Erkenntnis impliziert, dass bei der Wahl bzw. Indikationsstellung zur AST die bei älteren Patientinnen stärker mit der brustkrebsbedingten Sterbewahrscheinlichkeit (BCSM) konkurrierende nicht brustkrebsbedingte Sterbewahrscheinlichkeit (NBCM) in die Nutzen-Risiko-Kalkulation einbezogen werden muss. Denn ist die brustkrebsunabhängige Sterbewahrscheinlichkeit altersbedingt größer als die brustkrebsbedingte Sterbewahrscheinlichkeit (bzw. die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden), dann ist vor dem Hintergrund der o.g. Erkenntnis auch der zu erwartende Effekt ein- und derselben Therapie bei älteren Patientinnen kleiner als bei jüngeren Patientinnen. Dass Adjuvant-Online diese Erkenntnis im Zusammenhang mit seinen für die AST prognostizierten Effekten berücksichtigt, wird u.a. daran deutlich, dass das Alter ein statistisch signifikantes Merkmal für den von Adjuvant-Online prognostizierten Effekt einer adjuvanten systemischen Therapie (AST) ist. Das negative Vor-

zeichen der Regressionskoeffizienten (Beta) für dieses klinische Merkmal (Alter in ARR für RELAPSE: Beta = -0,38; $p < 0,001$ und Alter in ARR für MORTALITY: Beta = -0,31; $p < 0,001$) lässt erkennen, dass den prognostischen Berechnungen von Adjuvant-Online die Annahme zugrunde liegt, dass der Effekt der adjuvanten systemischen Therapie (AST) mit zunehmendem Alter abnimmt.

Werden die von Adjuvant-Online therapieabhängig prognostizierten brustkrebsbedingten Ereignisraten nun ins Verhältnis zum prognostizierten brustkrebsunabhängigen Versterben (NBCM) gesetzt, dann haben die max. 69-jährigen Patientinnen trotz ihrer laut Adjuvant-Online im Vergleich effektstärkeren adjuvanten systemischen Therapie ein 2,8-mal höheres Rezidivrisiko und ein 4,1-mal höheres Risiko, brustkrebsbedingt zu versterben als die bei Diagnosestellung > 69 -Jährigen.

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass in beiden multivariaten linearen Regressionsmodellen der von Adjuvant-Online prognostizierten brustkrebsunabhängigen Mortalität – Non-Breast-Cancer-Mortality (NBCM) – keine prognostischen oder prädiktiven Faktoren des primären Mammakarzinoms enthalten sind (NBCM für RELAPSE in Tabelle 10 auf S.70 und NBCM für MORTALITY in Tabelle 11 auf S.72). Da die brustkrebsunabhängige Sterbewahrscheinlichkeit (NBCM) definitionsgemäß ein von der Indexerkrankung (Brustkrebs) unabhängiges Risiko darstellt (Fußnote 12, S.15), spricht dieses Ergebnis für die interne Validität des Adjuvant-Online zugrundeliegenden Methodenmodells.

Die Anzahl tumorinfiltrierter axillärer Lymphknoten (LKpos) hat keinen Einfluss auf den von Adjuvant-Online **prognostizierten Effekt einer adjuvanten systemischen Therapie**, mit dem diese die prognostizierte Rezidivrate senkt. Stattdessen ist der SHR-Status für diese Adjuvant-Online-Prognose ein modellrelevantes Merkmal i.S. eines prädiktiven Faktors (SHR-Status in ARR für RELAPSE: Beta = 0,17; $p = 0,010$). Für den von Adjuvant-Online prognostizierten Effekt, mit dem eine adjuvante systemische Therapie das brustkrebsbedingte Versterben senkt, ist die Anzahl LKpos hingegen ein statistisch signifikanter prädiktiver Faktor (LKpos in ARR für MORTALITY: Beta = 0,22; $p < 0,001$), der SHR-Status jedoch nicht.

Daraus kann geschlossen werden, dass der Breast Cancer Version 8.0 die Annahme zugrundeliegt, dass eine antihormonelle Therapie (AHT) für die Reduktion des Rezidivrisikos von größerer Bedeutung ist als die antineoplastische Therapie (CHT). Die antineoplastische Therapie (CHT) hingegen ist dem prognostischen Modell von Adjuvant-Online zufolge für die Reduktion der brustkrebsbedingten Sterberate von größerer Bedeutung als die antihormonelle Therapie (AHT).

Die Stärke des von Adjuvant-Online prognostizierten Effekts, mit dem die drei Polychemotherapiegenerationen – 1st Generation (CHT1: B = 0,19; $p = 0,007$), 2nd Generation (CHT2: B = 0,23; $p < 0,001$) und 3rd Generation (CHT3: B = 0,17; $p = 0,006$) – die therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate senken, entspricht nicht der Hierarchisierung, die Adjuvant-Online den drei CHT-Generationen unterstellt (Effekt CHT1 $<$ Effekt CHT2 $<$ Effekt CHT3). Demgegenüber entsprechen dieser

Hierarchisierung die von Adjuvant-Online prognostizierten Effekte, mit denen die drei Polychemotherapiegenerationen – 1st Generation (CHT1: $B = 0,15$; $p = 0,014$), 2nd Generation (CHT2: $B = 0,16$; $p = 0,007$) und 3rd Generation (CHT3: $B = 0,22$; $p < 0,001$) – die therapieunabhängig prognostizierte Rate der brustkrebsbedingt Versterbenden senken. Sinngemäß entspricht diese Hierarchisierung auch den Ergebnissen einschlägiger Metaanalysen zum Effekt der Polychemotherapie (97, 99, 227).

Der prognostizierte Effekt, mit dem eine Tamoxifen-Standardtherapie oder die ovarielle Ablation bzw. die Kombination dieser beiden Therapien (AHT1) die prognostizierte Rezidivrate reduziert, ist kleiner ($Beta = 0,27$; $p < 0,001$) als der Effekt ($Beta = 0,45$; $p < 0,001$), mit dem eine aromatasemmerhaltige antihormonelle Therapie (AHT2) die prognostizierte Rezidivrate reduziert. Ebenso ist der Effekt, mit dem eine Tamoxifen-Standardtherapie oder die ovarielle Ablation bzw. die Kombination dieser beiden antihormonellen Therapien (AHT1) die therapieunabhängig prognostizierte mammakarzinombedingte Sterberate reduziert, kleiner ($B = 0,24$; $p < 0,001$) als der Effekt, mit dem eine aromatasemmerhaltige antihormonelle Therapie (AHT 2) die von Adjuvant-Online prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate senkt ($B = 0,28$; $p < 0,001$). Somit liegt der Breast Cancer Version 8.0 offenbar die Annahme zugrunde, dass eine antihormonelle Therapie mit einem Aromatasemmer (AH) effektstärker ist als eine Tamoxifen-Standardtherapie, ovarielle Ablation oder die Kombination aus Tamoxifen plus ovarieller Ablation. Damit entsprechen die von Adjuvant-Online für die adjuvante antihormonelle Therapie (AHT) prognostizierten Effekte sinngemäß den Ergebnissen klinischer Studien und Metaanalysen, die für das postmenopausale primäre Mammakarzinom einen stärkeren Effekt für eine aromatasemmerhaltige Therapie gegenüber einer Tamoxifen-Standardtherapie aufzeigen können (94, 125).

Die im Zusammenhang mit der 1. Forschungsfrage diskutierten Ergebnisse der Adjuvant-Online-Validierungsstudien lassen erkennen, dass der Einfluss fehlender Werte auf die Adjuvant-Online-Prognosen u.a. in Abhängigkeit des Stichprobenumfangs einer Validierungsstichprobe variiert. Die eigenen Ergebnisse – statistisch signifikante Effekte aller für die Breast Cancer Version 8.0 des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online prognoserelevanten Merkmale – verdeutlichen, dass für den klinisch relevanten Einzelfall sämtliche der in die Nutzeroberfläche von Adjuvant-Online einzugebenden Merkmale (Input) berücksichtigt werden müssen, damit valide Prognosen mit diesem CDSS erstellt werden können. Hierbei ist es i.S. einer Stärke der eigenen Untersuchung hervorzuheben, dass für die Magdeburger Stichprobe sämtliche der für Adjuvant-Online prognoserelevanten Merkmale vollständig erhoben wurden (0% Missing Data).

4.2 Forschungsfrage 2

Ob mithilfe des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online das Outcome primärer Mamma-karzinompatientinnen der UFK prognostiziert werden kann, wurde im Rahmen der 2. Forschungsfrage untersucht. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,3 (95%KI: 5,97 – 6,61) Jahren und einem Follow-up-Index von 75% wurde ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 83,3% beobachtet. Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit beträgt 8,2 Jahre (95%-KI: 7,7 – 8,8). Alle Rezidive ereigneten sich innerhalb der ersten 5 Jahre, wobei 75% der Fernmetastasierung (M1) und sämtliche Lokalrezidive (LR) bei Patientinnen mit einem Karzinom der rechten Brust beobachtet wurden. Unter Verwendung geschichteter multivariater Cox-Regressionsmodelle (siehe Tabelle 12 auf S.74)

- konnten die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (RFS: HR = 0,96; 95%KI: 0,938 – 0,987; p = 0,003)
- und die Lateralität des Primärtumors (rechte Brust: HR = 4,67; 95%KI: 1,281 – 16,997; p = 0,020) als statistisch signifikante Prädiktoren der Rezidivwahrscheinlichkeit (Hazard-Rate) bestätigt werden.

Demgegenüber

- konnten weder die von Adjuvant-Online therapieunabhängig prognostizierte Rezidivrate (RLR)
- noch der von Adjuvant-Online prognostizierte Effekt der adjuvanten systemischen Therapie (ARR) als statistisch signifikante Prädiktoren der Rezidivwahrscheinlichkeit (Hazard-Rate) bestätigt werden.

Jankowitz et al. (2011) haben bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,3 Jahren anhand ihrer n = 265 Patientinnen umfassenden Stichprobe aus den ED-Jahren 1990 bis 1999 festgestellt, dass die von Adjuvant-Online prognostizierte Rezidivrate (RLR) im multivariaten Cox-Regressionsmodell ein statistisch signifikanter Prädiktor (HR = 1,42; 95%KI: 1,16 – 1,24; p = 0,0007) der beobachteten Rezidivrate ist (185). Im Unterschied zum Modell II, das für den Studienendpunkt 1 (Rezidiv) – definiert als Lokalrezidiv (LR), lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung (M1) – modelliert wurde, definierten Jankowitz et al. (2011) „Recurrence“ ausschließlich als Auftreten von Fernmetastasierung (M1). Neben der von Adjuvant-Online prognostizierten RLR beinhaltete das multivariate Cox-Regressionsmodell der zitierten Forschergruppe anstelle konventioneller prognostischer Faktoren den sog. Breast-Cancer-Index (BCI), der auf einer Gen-Expressions-Signatur (228) basiert, die ihrerseits ein eigenständiges prognostisches Modell darstellt. Die Lateralität des Primärtumors (rechte oder linke Brust) war in der Studie von Jankowitz et al. (2011) kein studienrelevantes klinisches Merkmal.

Eine naheliegende Erklärung für den bei den Magdeburgerinnen beobachteten prognostischen Effekt der Lateralität schien zunächst die zu sein, dass ein sog. **Designeffekt** – auf den die Häufung der Zensierungen am Ende der Überlebensfunktionen hindeutet (229) – vorliegt. Ein Designeffekt – der

einen sog. **Immortal-Time-Bias** hervorrufen kann – liegt vor, wenn die Studienzeit zu kurz bemessen war, sodass jenen Fälle, die später als andere in die Studie aufgenommen wurden, während des Follow-up nicht genügend Zeit zur Verfügung stand, um das Zielereignis (Studienendpunkte) zu erreichen (230). Ein solcher Immortal-Time-Bias, der Folge des beschriebenen Designeffekts ist, muss bei der Interpretation der zur 2. Forschungsfrage erzielten Ergebnisse berücksichtigt werden. Wobei zwar kein Unterschied hinsichtlich der Länge der zensierten Beobachtungszeiten in Abhängigkeit der erkrankten Seite (Lateralität), jedoch in Abhängigkeit des ED-Jahres festgestellt werden konnte (siehe Tabelle 9 auf S.68). Demnach liegen keine Zufallszensierungen sondern informative Zensierungen (Non-Random-Censoring) vor. Wenngleich der auf die Datenerhebung zurückzuführende Effekt eines solchen Bias mittels statistischer Raffinesse im Nachhinein nicht mehr beseitigt werden kann, wurden aufgrund der durchschnittlich längeren zensierten Beobachtungszeiten der Patientinnen aus den ED-Jahren 2000 und 2001 gegenüber den durchschnittlich kürzeren ($p < 0,001$) zensierten Beobachtungszeiten der Patientinnen der ED-Jahre 2002 und 2003 geschichtete Cox-Regressionsmodelle modelliert. Dieses methodische Vorgehen impliziert, dass für beide Subgruppen eine jeweils eigene Hazard-Rate je Cox-Regressionsmodell berechnet wurde, wodurch die in der informativen Zensierung enthaltene Information indirekt in die multivariaten Cox-Regressionsmodelle einfließt.

Im Zusammenhang mit der Interpretation des klinischen Merkmals Lateralität naheliegend erschien weiterhin, dass dieses Merkmal einen **Selektions-Bias** anzeigt, da in der Magdeburger Stichprobe ungleiche Anteile rechts- (40%) und linksseitig (60%) erkrankter Patientinnen vorlagen. Eine höhere Inzidenz linksseitiger versus rechtsseitiger Mammakarzinome – angegeben in Form der Left-Right- oder Laterality-Ratio (LRR) – berichten auch zahlreiche andere Autoren (231–235), was einen Bias allerdings nicht ausschließt. Sughrue (2014) untersuchte 1,2 Millionen zwischen 1973 und 2010 in den USA erstdiagnostizierte Brustkrebspatientinnen des SEER-Datenregisters (231). Hierbei kam der Autor zu dem Ergebnis, dass das Häufigkeitsverhältnis linksseitiger zu rechtsseitiger Mammakarzinome in der U.S.-amerikanischen Population von der Geburtsregion abhängt. In der SEER-Population beträgt die LRR 1,04 (231). Demgegenüber wurde bei den Magdeburger Patientinnen der untersuchten Stichprobe eine LRR in Höhe von 1,5 beobachtet. Auch Weiss, Devesa und Brinton (1996) geben für U.S.-amerikanische Patientinnen des SEER-Registers eine verhältnismäßig kleine LRR (1,01) an (236). Perkins et al. (2004) stellten fest, dass die LRR in Abhängigkeit des Quadranten der weiblichen Brustdrüse variiert (235). Wobei im oberen äußeren Quadranten diagnostizierte Mammakarzinome gleich häufig in der linken wie der rechten Brust diagnostiziert werden, während bei den Mammakarzinomen, die in den beiden unteren Quadranten auftreten, ein Überwiegen linksseitiger Mammakarzinome beobachtet werden kann. (235) Insgesamt werden im oberen äußeren Quadranten am häufigsten Karzinome diagnostiziert (237, 238) und Patientinnen mit einem Mammakarzinom im inneren unteren Quadranten scheinen im Vergleich zu einer Lokalisation in den drei anderen Quadranten eine deutlich schlechtere Prognose zu haben (239, 240). Daten zu der Frage, in welchem Quadrant der jeweiligen

Brust die Mammakarzinome der Magdeburgerinnen lokalisiert waren, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erhoben.

Sughrue (2014) berichtet, dass ein statistisch signifikanter Anstieg der LRR mit dem Alter beobachtet werden kann (231). Ähnliche Beobachtungen machten auch Zeneeldin et al. (2013) (233). Bei den Patientinnen der Magdeburger Stichprobe überwiegen linksseitige Mammakarzinome in allen drei Altersgruppen (LRR = 1,9 bei den max. 50-jährigen, LRR = 1,4 bei den 51- bis 69-jährigen und LRR = 2,2 bei den > 69-jährigen Patientinnen). Die im Vergleich zur LRR der Magdeburger Patientinnen deutlich kleinere LRR von U.S.-amerikanischen Patientinnen des SEER-Registers (231, 235, 236) deutet möglicherweise darauf hin, dass die Magdeburger Stichprobe eine andere Grundgesamtheit repräsentiert als die von Adjuvant-Online verwendeten empirischen Daten des SEER-Registers.

Ungeachtet der Ursachen für die bei den Magdeburgerinnen beobachtete LRR bleibt zu fragen, warum die erkrankte Seite (Lateralität) ein prognostisch relevanter Faktor für die Magdeburger Patientinnen ist. Dass die Patientinnen mit einem Mammakarzinom der rechten Brust ein 5-fach höheres Rezidivrisiko haben (HR = 4,7; 95%KI: 1,3 – 17,0; p = 0,020) als die mit einem Mammakarzinom der linken Brust, widerspricht den Studien, die feststellen konnten, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom der rechten Brust ein besseres Outcome haben (233, 234, 241, 242). Daneben liegen Studien vor, die keinen statistisch signifikanten Effekt der erkrankten Seite auf das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen beobachten konnten (243, 244). Fatima et al. (2013) haben an n = 384 zwischen 2009 bis 2011 erstdiagnostizierte primären Mammakarzinompatientinnen aus Pakistan eine höhere Inzidenz linksseitiger Mammakarzinome (LRR = 1,44) beobachtet (232). Die linksseitig erkrankten Pakistani der von Fatima et al. (2013) untersuchten Stichprobe haben übereinstimmend mit den linksseitig erkrankten Magdeburgerinnen ein besseres Outcome als die rechtsseitig erkrankten. Hierbei sprechen die prognostischen Faktoren der Pakistani für eine ungünstigere Prognose im Falle einer rechtsseitigen Erkrankung. Die pakistanischen Patientinnen mit rechtsseitiger Erkrankung waren jünger als diejenigen mit linksseitiger Erkrankung, was auf die Magdeburger Patientinnen nicht zutrifft. Gleichmaßen ist bei den Magdeburgerinnen kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des prozentualen Anteils SHR-positiver Patientinnen in Abhängigkeit der erkrankten Seite festzustellen. Im Gegensatz zu den Pakistani – bei denen die Tumoren der rechten Brust mit durchschnittlich 3,43 cm statistisch signifikant (p < 0,0001) kleiner waren als diejenigen der linken Brust mit durchschnittlich 4,15 cm – konnte bei den Magdeburgerinnen kein statistisch signifikanter Unterschied der Tumorgröße in Abhängigkeit der erkrankten Seite beobachtet werden. In der von Fatima et al. (2013) untersuchten Stichprobe wurde die Inzidenz von Knochenmetastasen (Studienendpunkt) im postoperativen Verlauf untersucht. Mit einer absoluten Inzidenzrate in Höhe von 33% gegenüber 24% (p = 0,068) konnten selbige tendenziell häufiger bei den rechtsseitig erkrankten Pakistani beobachtet werden. Die ereignisfreie Überlebenszeit linksseitig erkrankter Pakistani war wie diejenige der Magdeburger Patientinnen (p = 0,003) statistisch

signifikant ($p < 0,05$) größer als diejenige der rechtsseitig erkrankten Pakistani. (232) Daten dazu, welche Organe im Falle von Fernmetastasierung (M1) betroffen waren, wurden bei den Magdeburger Patientinnen nicht erhoben.

Um den bei der Magdeburger Stichprobe statistisch signifikanten prognostischen Effekt des Merkmals Lateralität aufzuklären, wurden die klinischen, tumorbiologischen und therapiespezifischen Merkmale rechts- und linksseitig erkrankter Patientinnen gegenübergestellt (siehe Anhang, Tabelle A2 und Tabelle A3). Diese Gegenüberstellung legt den Verdacht nahe, dass sich die prognostischen Merkmale der rechts- und linksseitig erkrankten Patientinnen unterscheiden. Die Adjuvant-Online-Prognosen lassen kaum einen Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen (siehe Anhang, Abbildung A1 und Abbildung A2). Wobei die Magdeburger Patientinnen mit einem Mammakarzinom der rechten Brust ein tendenziell ungünstigeres prognostisches Profil aufweisen als diejenigen mit einem Primärtumor in der linken Brust. Damit ist das prognoserelevante Merkmal „Lateralität des Primärtumors“ möglicherweise i.S. eines sog. **Konfundierungseffektes** (Confounder) zu interpretieren. Nach Rhodes, Lin und Streiner (1999) handelt es sich bei einem Konfundierungseffekt um eine Variable, die entweder einen Zusammenhang zwischen (mindestens) einer unabhängigen und der abhängigen Variable maskiert oder dafür verantwortlich ist, dass ein solcher Zusammenhang in einem statistischen Modell signifikant wird, obwohl er auf kausaler Ebene nicht vorhanden ist (245).³⁷

Zu diskutieren ist die Frage, ob ein sog. **Lead-Time-Bias**³⁸ sowohl für die bei den Magdeburgerinnen beobachtete LRR = 1,5 als auch für das im Falle eines rechtsseitigen Mammakarzinoms höhere Rezidivrisiko der Magdeburgerinnen verantwortlich zu machen ist. Im Sinne eines Lead-Time-Bias vorstellbar ist, dass in der Magdeburger Stichprobe die Mammakarzinome der linken Brust möglicherweise eher (frühere Stadien) bemerkt bzw. diagnostiziert wurden und deswegen auch eine günstigere Prognose

³⁷ Ein solcher Zusammenhang (z.B. in Form einer Scheinkorrelation) kommt dadurch zustande, dass der Confounder sowohl mit der unabhängigen als auch mit der abhängigen Variable in einem Zusammenhang steht, obwohl zwischen der unabhängigen und der abhängigen Variable jedoch kein kausaler Zusammenhang existiert. Sofern ein potenzieller Confounder z.B. aufgrund sachlogischer Überlegungen identifiziert werden kann und für ihn die entsprechenden Daten vorliegen, kann sein Einfluss durch die Aufnahme des konfundierenden Merkmals in ein multivariates Modell statistisch kontrolliert werden. Oftmals ist das konfundierende Merkmal jedoch nicht bekannt oder es sind für den potenziellen Confounder keine Daten erhoben worden, sodass für dessen Einfluss nicht statistisch kontrolliert werden kann. Andererseits kann die Aufnahme eines nur einseitig mit der unabhängigen Variable korrelierenden Merkmals – welches ein Confounder zu sein verdächtigt wird – dazu führen, dass die Varianz der unabhängigen (und möglicherweise die abhängige Variable kausal erklärenden) Variable dadurch vermindert wird (Kollinearität). Eine Maßnahme, potenziellem Confounding bereits auf Ebene des Studiendesigns vorzubeugen, besteht darin, Vergleichsgruppen prospektiv zu randomisieren. Daneben können statistische Modelle für potenzielle Confounder stratifiziert berechnet werden. (245)

³⁸ Ein **Lead-Time-Bias** liegt vor, wenn aufgrund unterschiedlicher diagnostischer Verfahren vermehrt Mammakarzinome früherer Stadien entdeckt werden und diese sich nicht gleichmäßig über die Subgruppen einer Stichprobe verteilen. Durch die Vorverlagerung der Diagnose bei den vergleichsweise früheren Stadien ergibt sich eine therapieunabhängig günstigere Prognose für diese Patientinnen.

haben. Daten zur Art und Weise der Diagnosestellung wurden leider nicht erhoben. Denkbar wäre, dass die Magdeburgerinnen infolge einer manuellen Selbstuntersuchung auf den Tumor in ihrer Brust aufmerksam wurden. Wie Studien herausfanden, trägt die manuelle Selbstuntersuchung (Palpation) der Brust nicht unwesentlich dazu bei, dass die Tumore überhaupt entdeckt werden (246). Außerdem führt sie dazu, dass sich Patientinnen mit vergleichsweise früheren Stadien in ärztliche Behandlung begeben (247–249) und ein besseres Outcome haben (250). Wenngleich diskutiert wird, dass Linkshändigkeit mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert ist (251, 252), sind die meisten Brustkrebspatientinnen Rechtshänderinnen (253, 254) – also Frauen, die mit einer mutmaßlich sensitiveren rechten Hand ihre linke Brust und mit der vergleichsweise weniger sensitiven linken Hand ihre rechte Brust abtasten. Wenngleich es eher unwahrscheinlich ist, dass durch eine Selbstuntersuchung kleinere als 2 cm große Tumore bemerkt werden können, so konnte doch auch beobachtet werden, dass Frauen, die sich selbst untersuchen, tendenziell stärker die Angebote bildgebender Diagnostik wahrnehmen bzw. ein größeres Gesundheitsbewusstsein (Awareness) haben (255). Angenommen, die Mammakarzinome der Magdeburger Patientinnen wurden weniger im Rahmen einer gezielten und systematischen bimanuellen Selbstuntersuchung³⁹ denn im Zuge zufälliger Berührungen der Brust – z.B. im Rahmen der Körperpflege – entdeckt, könnte dies dazu geführt haben, dass die mutmaßlich die Mehrheit der Stichprobe ausmachenden Rechtshänderinnen eher auf Tumore in der linken Brust aufmerksam wurden als auf Tumore der rechten Brust.

Die zwei zum 2. Studienendpunkt spezifizierten multivariaten Cox-Regressionsmodelle führten zu dem Ergebnis (Modell III), dass die von Adjuvant-Online (AO) therapieunabhängig prognostizierte brustkrebsbedingte Sterberate (BCSM: $p = 0,008$) und die von AO prognostizierte Rate der brustkrebsunabhängig Versterbenden (NBCM: $p = 0,002$) statistisch signifikante Prädiktoren des beobachteten Versterbens der Magdeburger Patientinnen sind (siehe Tabelle 12 auf S.74). Bei 72% aller ($n = 18$) im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patientinnen war im Vorfeld ihres Versterbens ein systemischer Progress (M1) der Erkrankung beobachtet worden. Wie die Überlebensfunktionen in Abbildung 22 auf S.65 verdeutlichen, haben jene ($n = 12$) Magdeburger Patientinnen, bei denen zunächst Fernmetastasierung beobachtet wurde, ein signifikant ($p < 0,0001$) schlechteres Gesamtüberleben (absolute 5-Jahres-Überlebensrate 25%) als die im Untersuchungszeitraum metastasierungsfrei gebliebenen Patientinnen (absolute 5-Jahres-Überlebensrate 99%).

Wie anhand einer Modellerweiterung (Modell IV) um die prognostisch relevanten Merkmale Time-to-Recurrence (TTR) in Monaten und Fernmetastasierung (ja/nein) gezeigt werden konnte, ist systemische Metastasierung (M1: $p < 0,001$) im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum ebenso wie die Zeit bis

³⁹ Empfehlungen zur **Durchführung der bimanuellen Brustselbstuntersuchung** hat die Sachsen-Anhaltinische Krebsgesellschaft e. V. herausgegeben (www.krebsgesellschaft-sachsenanhalt.de) (256)

zum Nachweis derselben (TTR: $p = 0,001$) ein statistisch signifikantes prognostisches Merkmal für den Erkrankungsverlauf (Hazard-Rate des Versterbens) der Magdeburger Patientinnen. Darüber hinaus führt die Aufnahme dieser zwei prognostisch relevanten – da statistisch signifikanten – Merkmale in das multivariate Modell IV dazu, dass die im Modell III statistisch signifikanten AO-Prognosen BCSM und NBCM ihre Modellrelevanz (statistische Signifikanz) verlieren.

Das Ergebnis, dass sekundäre Fernmetastasierung die Überlebensprognose verschlechtert und hierbei auch die Zeit bis zum Auftreten systemischer Metastasierung (TTR) einen signifikanten Einfluss auf die weitere Prognose von primären Mammakarzinompatientinnen ausübt, ist plausibel. Die prognostischen Faktoren für einen systemischen Progress (M1) variieren in Abhängigkeit der Zeit bis zum Auftreten desselben (257, 258). Bei sämtlichen in der Magdeburger Stichprobe beobachteten Fällen mit postoperativer Fernmetastasierung wurde dieser Befund innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung beobachtet. Das Auftreten vergleichsweise früher systemischer Rezidive wurde auch in anderen Studien bei primären Mammakarzinompatientinnen mit prognostisch ungünstigen Risikofaktoren beobachtet (257). Ahn et al. (2013) formulieren die Hypothese, dass tumorbiologische Merkmale im Vergleich zu tumorchronologischen Merkmalen stärker für das Auftreten von frühzeitiger Metastasierung verantwortlich zu machen sind und tumorchronologische Merkmale demgegenüber vergleichsweise stärker die Prognose nach dem 5. postoperativen Jahr beeinflussen (258).

Vor dem Hintergrund dieser Hypothese könnte es sich bei den rechtsseitig erkrankten Patientinnen der Magdeburger Stichprobe auch um Patientinnen handeln, deren tumorbiologische Merkmale dafür verantwortlich sind, dass sie im Vergleich zu den linksseitig erkrankten Magdeburgerinnen eine schlechtere Prognose aufweisen. Damit wäre die ungünstigere Prognose der rechtsseitig erkrankten Magdeburger Patientinnen nicht auf einen Lead-Time-Bias, sondern auf die ungünstigere Tumorbiologie zurückzuführen. Dafür spricht, dass innerhalb der Subgruppe der Magdeburger Patientinnen mit einem Mammakarzinom der rechten Brust bspw. der Anteil HER2-überexprimierender Karzinome doppelt so groß (29%) ist wie bei den linksseitig erkrankten Patientinnen, bei denen nur 15% HER2-überexprimierende Mammakarzinome beobachtet wurden. Die zielgerichtete Therapie mit dem monoklonalen HER2-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war in den studienrelevanten ED-Jahren in Deutschland noch kein Bestandteil der Routinebehandlung beim HER2-überexprimierenden primären Mammakarzinom.

Wie im Zusammenhang mit den Ergebnissen zur 1. Forschungsfrage bereits diskutiert, haben einzelne der von der Adjuvant-Online-Breast-Cancer-Version 8.0 berücksichtigten prognostischen Faktoren keinen ausschließlich tumorchronologischen Einfluss auf die Prognose primärer Brustkrebspatientinnen. Das tumorbiologische Merkmal HER2-Expression wird von der Breast Cancer Version 8.0 nicht berücksichtigt. Das Ergebnis der multivariaten Survivalanalyse (Modelle II und IV) legt die Schlussfolgerung nahe,

- dass das Outcome der Magdeburger Mammakarzinompatientinnen mit der Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 nicht vorhergesagt werden kann.

Für diese Schlussfolgerung spricht auch das Modell II mit dem Befund, dass zwar die von AO prognostizierte Rate rezidivfrei Überlebender (RFS), nicht jedoch die von AO prognostizierte Rezidivrate (RLR) ein multivariat statistisch signifikanter Prädiktor der Hazard-Rate für das Rezidivaufreten in der Magdeburger Stichprobe ist (siehe Modelle I und II in Tabelle 12 auf S.74) obwohl das Rezidivaufreten und die Zeit bis zum Rezidivaufreten für die Magdeburger Patientinnen statistisch signifikante Prädiktoren des beobachteten Versterbens sind (Modell IV in Tabelle 12 auf S.74). Damit sprechen die Ergebnisse der multivariaten Survivalanalyse dafür,

- dass die Adjuvant-Online-Prognosen RLR und BCSM nicht hinreichend sensitiv und die Adjuvant-Online-Prognosen RFS und NBCM nicht hinreichend spezifisch für die Magdeburger Patientinnen sind.

In Kenntnis der zitierten Studienergebnisse (257, 258) und der aus ihnen abgeleiteten Hypothese ist die Ursache für diesen Mangel an hinreichender Sensitivität und Spezifität der Breast Cancer Version 8.0 mutmaßlich weniger auf eine mangelhafte Validität des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online zurückzuführen als auf das Studiendesign der eigenen Untersuchung. Denn die Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 formuliert 10-Jahres-Prognosen – und damit Prognosen, die der Hypothese von Ahn et al. (2013) zufolge stärker von tumorchronologischen denn tumorbiologischen Merkmalen beeinflusst werden (258). Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Magdeburger Stichprobe beträgt allerdings nur 6,3 Jahre (SE 0,16, 95%-KI: 5,97 – 6,61). Daraus folgt, dass das Outcome der Magdeburgerinnen mutmaßlich überwiegend durch tumorbiologische Merkmale beeinflusst wurde, die von der Breast Cancer Version 8.0 nicht in dem Maße berücksichtigt werden, wie dies für 5-Jahres-Prognosen notwendig wäre. Dass die Adjuvant-Online-10-Jahres-Prognosen mehrheitlich keine statistisch signifikanten Prädiktoren des beobachteten Outcomes der Magdeburgerinnen sind, ist somit sehr wahrscheinlich auf die für 10-Jahres-Prognosen unzureichende mediane Nachbeobachtungszeit zurückzuführen.

Andererseits haben Schmidt et al. (2009) anhand von $n = 507$ zwischen 1985 und 2000 an der Johannes-Gutenberg-Universitätsklinik in Mainz behandelten Patientinnen festgestellt, dass die Sensitivität⁴⁰ Adjuvant-Onlines für das Auftreten von Metastasierung (M1) und das Versterben während der ersten 5

⁴⁰ **Sensitivität:** Prozentualer Anteil der von einem binären Klassifikator richtig-positiv erkannten Fälle aller (für das relevante Ereignis) positiven Fälle (richtig-positiv-Rate bzw. Trefferquote).

bzw. 10 postoperativen Jahre mit 92% vergleichsweise hoch ist. Demgegenüber ist Adjuvant-Online Spezifität⁴¹ mit nur 20% (5 Jahre) bzw. 19% (10 Jahre) recht niedrig. (186)

Mit Blick auf die übergeordnete Fragestellung der vorliegenden Studie sollte demnach nicht nur danach gefragt werden, ob die von Adjuvant-Online prognostizierten Überlebens- und Ereignisraten mit den beobachteten Raten einer Validierungsstichprobe übereinstimmen. Der krude Vergleich von Ereignis- bzw. Überlebensraten verdeutlicht nur, ob die für eine Stichprobe durchschnittlich prognostizierte Rate mit der beobachteten Rate übereinstimmt oder nicht. Er sagt nichts darüber aus, ob jeder einzelnen Patientin einer Validierungsstichprobe die jeweils richtige Prognose vorausgesagt wurde (Spezifität, Sensitivität). Die Validität eines Entscheidungsunterstützungssystems hängt auch davon ab, ob den richtig-positiven (Studienendpunkt wurde beobachtet) Fällen einer Stichprobe auch eine entsprechend hohe Prognose für das Eintreten des Studienendpunktes (Sensitivität) bzw. den richtig-negativen Fällen (Studienendpunkt wurde nicht beobachtet) eine dementsprechend niedrige Prognose für das Eintreten des Studienendpunktes vorhergesagt wird. Es sollte daher auch die Diskriminierungsfähigkeit bzw. Klassifizierungsfähigkeit eines Entscheidungsunterstützungssystems untersucht werden, wengleich Adjuvant-Online kein binärer Klassifikator im engeren Sinne ist.

Aufgrund der unzureichenden medianen Nachbeobachtungszeit sowie des genannten Designeffektes, der einen Immortal-Time-Bias und Non-Random-Censoring verursacht hat, kann die 2. Forschungsfrage daher nur unter Vorbehalt abschließend beantwortet werden. Im Sinne einer weiteren **Limitierung** ist außerdem der große Prozentanteil (> 70%) zensierter Fälle für beide Studienendpunkte zu nennen. Für die Power der multivariaten Survivalanalyse entscheidend ist nicht nur der Stichprobenumfang, sondern vor allem die Anzahl der unzensierten Fälle pro Prädiktor (259). Je höher der Anteil zensierter Fälle in einer Stichprobe ist, desto unwahrscheinlicher ist es, dass metrisch skalierte Merkmale (wie die in den Modellen I bis IV enthaltenen Adjuvant-Online-Prognosen) mit vergleichsweise kleinen Effekten in einem multivariaten Modell der Survivalanalyse statistische Signifikanz erzielen. Konservativen Empfehlungen zufolge sollte ein multivariates Modell der Survivalanalyse mindestens zehn (260, 261) bzw. modellabhängig bis zu zwanzig (259) unzensierte Fälle je Prädiktor enthalten. Eines hinreichend großen Stichprobenumfangs einschließlich einer hinreichend großen Anzahl unzensierter Fälle bedarf es für eine multivariate Survivalanalyse auch deswegen, weil die Robustheit multivariater Modelle mit einer zunehmenden Anzahl an Modellprädiktoren abnehmen bzw. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Phänomene – wie Multikollinearität und Überanpassung (Overfitting) – zunehmen kann (262). Ein anschauliches Rechenbeispiel dafür, die erforderliche Anzahl unzensierter Fälle und den notwendigen Stichprobenumfang a priori zu schätzen, gibt Schendera (2014) (193). Vor

⁴¹ **Spezifität:** Prozentualer Anteil der von einem binären Klassifikator richtig-negativ erkannten Fälle aller Fälle, bei denen das relevante Ereignis nicht eingetreten ist (richtig-negativ-Rate).

dem Hintergrund dieser Limitierungen, die die Aussagekraft (Power) der multivariaten Survivalanalyse maßgeblich reduzieren, kann die externe Validität Adjuvant-Onlines anhand der eigenen Studie nur unzureichend beurteilt werden.

Kritisch zu bewerten ist auch die Follow-up-Erhebung anhand von zahlreichen Informationsquellen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erhobenen Daten weitere Verzerrungen infolge der Datenerhebungsmethodik aufweisen, sofern sich Erhebungsfehler bzw. Informationslücken nicht gleichmäßig über die Studienteilnehmerinnen verteilen (**Informationsbias**). Aufgrunddessen, dass sowohl die klinischen und tumorbiologischen Merkmale als auch die Adjuvant-Online-Prognosen von einer einzigen Person erhoben wurden, der wiederum die Adjuvant-Online-Prognosen zum Zeitpunkt der Follow-up-Erhebung bekannt waren, ist nicht auszuschließen, dass im Rahmen der Follow-up-Erhebung ein **Diagnostic-Suspicion-Bias**⁴² wirksam geworden sein könnte (230). Weiterhin könnte ein **Treatmenteffekt**⁴³ für die Kumulierung der Zensierungen ab dem 5. postoperativen Jahr verantwortlich sein. Einem solchen hätte entgegengewirkt werden können, indem systematisch auch Informationen zur Compliance bzw. Adherence erhoben worden wären. Anzunehmen ist außerdem, dass die Beobachtungsdaten durch einen **Personeneffekt** (Bias infolge von Selbstselektion)⁴⁴ verzerrt wurden. So ist bspw. vorstellbar, dass Patientinnen während des Follow-up in die ambulante Nachsorge zu anderen als den in den Krankenakten bei Diagnosestellung notierten ärztlichen Kolleginnen und Kollegen wechselten. Die dadurch möglicherweise entstandenen Informationslücken könnten u.a. dazu geführt haben, dass insbesondere für den Studienendpunkt 1 überwiegend zensierte Nachbeobachtungszeiten erhoben wurden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Verzerrungseffekten (Bias) wird durch das Studiendesign beeinflusst und ist aufgrund des überwiegend retrospektiv erhobenen Follow-up bei der vorliegenden Beobachtungsstudie vergleichsweise groß (230).

⁴² Ein **Diagnostic-Suspicion-Bias** entsteht, wenn in Kenntnis des individuellen Risikos für das Eintreten eines studienrelevanten Ereignisses (Studienendpunkt) im Rahmen der Follow-up-Datenerhebung vermehrt für diejenigen Patientinnen Nachforschungen angestellt werden, bei denen aufgrund von bekannten Risikofaktoren auf eine vergleichsweise hohe Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des studienrelevanten Ereignisses geschlossen werden kann (230).

⁴³ **Treatmenteffekte** können auftreten, wenn die Nebenwirkungen einer Behandlung dazu führen, dass die Compliance hinsichtlich der Fortführung dieser Behandlung nachlässt oder einzelne Patientinnen aus medizinischen oder ethischen Gründen vorzeitig aus der Studie ausscheiden sodass ihre Beobachtungszeiten zensiert werden müssen. In der Folge kommt es zu einer Verzerrung der Beobachtungen aufgrund eines Bias durch behandlungsspezifische Reaktivität.

⁴⁴ Ein solcher **Personeneffekt** kann beobachtet werden, wenn Patientinnen während des Follow-up von der initial behandelnden Institution – im vorliegenden Fall der Universitätsfrauenklinik Magdeburg (UFK) – zu einer alternativen Behandlungseinrichtung bzw. in die ausschließlich ambulante Nachsorge wechseln.

Kato et al. (1999) beleuchten die Vor- und Nachteile eines aktiven und passiven Follow-up-Designs im Zusammenhang mit prospektiven Kohortenstudien zum Mammakarzinom (263).⁴⁵ Hinsichtlich der eigenen Studie ist zu erwähnen, dass die Primärdaten (Stichprobenrekrutierung) retrospektiv im Jahr 2008 erhoben wurden, sodass aufgrund des Einschlusskriteriums (Erstdiagnose in den Jahren 2000 bis 2003) auch der Erkrankungsverlauf der rekrutierten Patientinnen bis zum Jahr 2008 nicht anders als ausschließlich retrospektiv erhoben werden konnte. Ab dem Jahr 2008 wurde ein sog. passives prospektives Follow-up erhoben, indem die klinikinternen Erhebungsinstrumente halbjährlich in Bezug auf neu dokumentierte Befunde durchgesehen wurden. Die Planung und Durchführung eines dezidiert aktiven prospektiven Follow-up ab dem Jahr 2008 hätte möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für die mutmaßlich wirksam gewordenen Verzerrungseffekte minimieren können (263). So hätte im Rahmen eines aktiv strukturierten prospektiven Follow-up der Erkrankungsstatus ab dem Jahr 2008 nach einheitlich definierten Zeitintervallen – wie bspw. von Khatcheressian et al. (2013) empfohlen (264) – beurteilt und dadurch evtl. kohärenter erfasst werden können. Ein aktives prospektives Follow-up hätte möglicherweise auch dazu beitragen können, dass die Studienendpunkte bei einer größeren Anzahl untersuchungsrelevanter Patientinnen beobachtet und eine längere mediane Nachbeobachtungszeit erzielt worden wäre.

Die zur 2. Forschungsfrage erzielten Ergebnisse unterstreichen damit den Stellenwert eines zentralisierten, prospektiven und hinreichend langen prospektiven Follow-up im Kontext klinischer Studien beim primären Mammakarzinom (265). Daneben verdeutlichen sie aber auch, dass die Prognose beim primären Mammakarzinom nicht nur vom klinischen bzw. tumorbiologischen Status quo zum Zeitpunkt der Planung der adjuvanten systemischen Therapie beeinflusst wird und sog. Punktprognosen wie die 10-Jahres-Prognosen des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online mit Unsicherheit behaftet sind, sofern ein prognostisches Werkzeug (CDSS) den postoperativen Erkrankungsverlauf nicht hinreichend in seine prognostischen Berechnungen einbezieht. Für das primäre Mammakarzinom, das eine chronische systemische Erkrankung mit lokaler Komponente ist (siehe 1.2.1.1), gibt es daher einen Bedarf an sog. dynamischen prognostischen Modellen (Werkzeugen), denen bspw. ein zeitabhängiges statistisches Modell zugrunde liegt, mithilfe dessen auch der postoperative Verlauf i.S. eines prognoserelevanten Merkmals berücksichtigt werden kann (266, 267).

⁴⁵ Diesen Autoren folgend ist unter einem sog. passiven Follow-up die Generierung von Informationen zum Erkrankungsverlauf anhand von Krebsregisterdaten zu verstehen. Ein sog. aktives Follow-up beinhaltet demgegenüber die gezielte Kontaktaufnahme mit Patientinnen und Patienten, um Informationen zum Erkrankungsverlauf zu generieren. (263)

4.3 Forschungsfrage 3

Die 3. Forschungsfrage zielte darauf ab, die Frage zu beantworten, ob mithilfe von Adjuvant-Online das Outcome primärer Mammakarzinompatientinnen der UFK verbessert werden könnte. Sofern allein der von Adjuvant-Online prognostizierte Therapieeffekt das ausschlaggebende Kriterium für die Beantwortung dieser Frage ist, kann die 3. Forschungsfrage mit einem eindeutigen „Ja“ beantwortet werden. Denn

- Adjuvant-Online prognostiziert für eine im Trial-and-Error-Verfahren ermittelte benefit-maximierte adjuvante systemische Therapie (BM) Therapieeffekte, die statistisch signifikant ($p < 0,0001$) größer sind als die von Adjuvant-Online für die real durchgeführte Therapie (UFK) prognostizierten.

Doch kann allein das Ergebnis eines Vergleichs von prognostizierten Therapieeffekten die routinemäßige Anwendung von Adjuvant-Online in der klinischen Praxis rechtfertigen? Obwohl die Ergebnisse des Vergleichs der prognostizierten Therapieeffekte dafür sprechen, dass eine routinemäßige Verwendung der Breast Cancer Version 8.0 mutmaßlich zur Wahl einer durchschnittlich effektstärkeren adjuvanten systemischen Therapie (AST) geführt hätte, kann vor dem Hintergrund der zur 2. Forschungsfrage ermittelten Ergebnisse daraus nicht geschlussfolgert werden, dass sich dadurch auch das Outcome der Magdeburger Patientinnen verbessern ließe. Denn obwohl das der Breast Cancer Version 8.0 unterstellte Methodenmodell ein intern valides und evidenzbasiertes ist (siehe 3.2.1 ab S.69), konnten weder die von Adjuvant-Online prognostizierten Therapieeffekte (ARR) noch die von AO prognostizierten Ereignisraten (RLR und BCSM) als statistisch signifikante Prädiktoren des beobachteten Outcomes der Magdeburger Patientinnen bestätigt werden (siehe 3.2.2 ab S.73). Einerseits müssen dafür die Limitierungen der eigenen Methodik (Studiendesign) – siehe Diskussion auf S.94 und S.101 – verantwortlich gemacht werden. Andererseits haben einige der Adjuvant-Online-Validierungsstudien das prognostizierte und beobachtete Outcome für therapieabhängig gebildete Subgruppen ihrer Stichproben verglichen (4–7, 9, 11, 12, 196) und hierbei z.T. statistisch signifikante Unterschiede zwischen beobachteten und prognostizierten Ereignis- bzw. Überlebensraten festgestellt. Ein von Adjuvant-Online statistisch signifikant zu hoch prognostiziertes Overall-Survival (OS) wurde sowohl für die antihormonell behandelten (AHT) Patientinnen (5, 7, 11), als auch für die antineoplastisch behandelten (CHT) Patientinnen einiger Studien beobachtet (7, 9). Einige Studien konnten demgegenüber ein therapieabhängig zu niedrig prognostiziertes OS beobachten (4, 12), allerdings waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Glas et al. (2014) stellten fest, dass Adjuvant-Online die kumulative 10-Jahres-Rezidivrate sowohl für die ausschließlich antihormonell behandelten (AHT) als auch für die ausschließlich antineoplastisch behandelten (CHT) Patientinnen statistisch signifikant überschätzt. Den chemoendokrin kombiniert (KT) behandelten Patientinnen dieser Studie hingegen prognostizierte Adjuvant-Online eine durchschnittlich 24,2% (95%KI: -1,1 – 47,39; $p = 0,04$) zu niedrige kumulative 10-Jahres-Rezidivrate. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss jedoch auch

berücksichtigt werden, dass Adjuvant-Online die kumulative 10-Jahres-Rezidivrate (RLR) der adjuvant systemisch unbehandelten Patientinnen dieser Studie statistisch signifikante 11,5% (95%KI: 9,3 – 13,7; $p < 0,0001$) zu hoch einschätzte. Für diese Patientinnen der von Glas et al. (2014) untersuchten Stichprobe prognostizierte Adjuvant-Online gleichermaßen ein 11,6% (95%KI: 7,7 – 15,5; $p < 0,001$) zu hohes 10-Jahres-Overall-Survival. (5) Mojir-Sheibani (2013) haben das erkrankungsfreie 5-Jahres-Überleben (DFS) von $n = 368$ zwischen 1997 und 2010 im Iran behandelten Mammakarzinompatientinnen in Abhängigkeit der adjuvanten systemischen Therapie untersucht. Dieses Outcome wurde von Adjuvant-Online für alle drei CHT-Generationen jeweils um 8% unterschätzt. Bei den von Mojir-Sheibani (2013) untersuchten Patientinnen, die ausschließlich eine ovarielle Ablation erhalten hatten, lagen Adjuvant-Onlines Prognosen sogar 17% unter dem beobachteten erkrankungsfreien 5-Jahres-Überleben. (196) Keinen Unterschied zwischen beobachtetem und prognostiziertem Overall-Survival (OS) stellten nur zwei Validierungsstudien fest – wobei diese Übereinstimmung jeweils in der Subgruppe der kombiniert (KT) chemoendokrin behandelten Patientinnen evident wurde (4, 5).

Die Antwort auf die 3. Forschungsfrage muss auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse der deskriptiven Analysen kritisch diskutiert werden.

Einerseits waren 52% aller ($n = 25$) SHR-negativen (ER- und PR-negativen) Patientinnen im Rahmen der UFK-Therapie antihormonell behandelt worden (siehe S.59). Eine routinemäßige Verwendung von AO hätte möglicherweise dazu beigetragen, dass diesen Patientinnen eine antihormonelle Behandlung (Overtreatment) erspart geblieben wäre, weil anhand des Outputs von AO ersichtlich geworden wäre, dass diese Patientinnen von einer antihormonellen Therapie nicht profitieren werden.

Andererseits ist mit insgesamt 17% nur ein vergleichsweise geringer Anteil aller ($n = 52$) postmenopausalen und SHR-positiven Patientinnen mit einem Aromatasehemmer (AH)⁴⁶ – upfront oder als Tamoxifen-AH-Switch – behandelt worden. In Anbetracht dessen, dass Aromatasehemmer mittlerweile die Therapie der ersten Wahl beim postmenopausalen hormonsensiblen Mammakarzinom darstellen (123), mag dieser geringe Prozentanteil überraschen. Da in den studienrelevanten ED-Jahren jedoch noch keine hinreichende Evidenz für die Überlegenheit der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen vorlag, spricht dieser geringe Prozentanteil möglicherweise für eine angemessen vorsichtige Zurückhaltung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte der UFK gegenüber einer AH-haltigen Therapie.

Bei 22% aller ($n = 77$) SHR-positiven Patientinnen war keine antihormonelle Therapie (AHT) dokumentiert worden, wobei die im individuellen Behandlungsfall jeweils ausschlaggebenden Gründe für eine

⁴⁶ An der UFK-Magdeburg in den studienrelevanten Jahren (2000 bis 2003) verabreichte *Aromatasehemmer* waren Anastrozol (Arimidex ®), Exemestan (Aromasin ®) und Letrozol (Femara ®).

Nichtdurchführung einer antihormonellen Therapie anhand der erhobenen Daten nicht hinreichend aufgeklärt werden konnten. Als eine mögliche Ursache ist eine Gerinnungsstörung bzw. Thrombophilie in der Eigenanamnese zu nennen, da dieser Befund statistisch signifikant mit der Nichtdurchführung einer AHT korreliert ($b = 0,260$; $p = 0,005$). Auch dieser Befund spricht mutmaßlich für die Umsichtigkeit bzw. interne Evidenz der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, die offenbar bei der Indikationsstellung zur antihormonellen Therapie (AHT) berücksichtigt haben, dass eine antihormonelle Therapie (AHT) u.a. mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse einhergehen kann (268–270). Auch der Befund, dass die Nichtdurchführung einer CHT mit der Anzahl der Nebenerkrankungen ($b = 0,230$; $p = 0,005$) und mit einer Leber- oder Nierenerkrankung ($b = 0,269$; $p = 0,003$) in der Eigenanamnese korreliert, legt die Schlussfolgerung nahe, dass im Rahmen der Therapieentscheidungen, die an der UFK in den studienrelevanten ED-Jahren ohne Verwendung eines CDSS getroffen wurden, eine umsichtige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist. Weiterhin besteht zwischen der Nichtdurchführung einer antineoplastischen Therapie (CHT) und einer Depression oder anderen psychischen Erkrankungen ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($b = 0,202$; $p = 0,021$). Auch diese Befunde sprechen dafür, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte der UFK sowohl die Komorbidität ihrer Patientinnen als auch das Nebenwirkungsspektrum antineoplastischer Substanzen (105, 271) im Rahmen einer individualisierten und risikoadaptierten Indikationsstellung zur adjuvanten systemischen Therapie berücksichtigt haben.

Hervorzuheben ist, dass bei den Magdeburger Patientinnen ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Leber- oder Nierenerkrankung in der Eigenanamnese und einem SHR-negativen Mammakarzinom ($b = 0,261$; $p = 0,009$) beobachtet werden konnte. Dieser Befund wirft die Frage auf, welche adjuvante systemische Therapie gewählt werden kann, wenn im Falle eines SHR-negativen Mammakarzinoms bei gleichzeitigem Vorliegen einer Leber- oder Nierenerkrankung Kontraindikationen bzw. nebenwirkungsbedingte Einschränkungen hinsichtlich der adjuvanten systemischen Therapie berücksichtigt werden müssen. An dieser Stelle wird nicht nur deutlich, wie komplex und diffizil die Therapieplanung beim primären Mammakarzinom sein kann und welche Anforderungen sie an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte in der klinischen Praxis stellt (159, 272, 273). Deutlich wird an dieser Stelle auch, dass Entscheidungsprozesse in der Medizin durch eine Vielzahl entscheidungsrelevanter, oftmals unsicherer und mitunter konkurrierender Informationen erschwert werden können (133, 134).

Die Studienlage zur systemischen Behandlung von Krebspatienten mit Komorbidität bzw. die Qualität dieser Studien ist eher schlecht (274). Außerdem sind Krebspatientinnen und -patienten mit Komorbidität in klinischen Studien zur Therapiewirksamkeit weitestgehend unterrepräsentiert (275). Die bei den Magdeburger Mammakarzinompatientinnen beobachteten Zusammenhänge zwischen den genannten Aspekten der Komorbidität und Einschränkungen der antineoplastischen Behandlung stimmen

inhaltlich mit der aus diesen Studien hervorgehenden Evidenz überein. Die verdeutlicht, dass die Komorbidität neben dem Verlauf einer Krebserkrankung (61) auch deren Behandlung erheblich beeinflussen kann (55, 65, 274, 275). Sarfati, Koczwara und Jackson (2016) zufolge mangle es an einem allgemeinen Konsens hinsichtlich Erfassung (Operationalisierung), Interpretation und Management der Komorbidität von Krebspatientinnen und -patienten (275). Obwohl die Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 der von Jung et al. (2012) postulierten Forderung – dass die Komorbidität von „decision making support programs“ berücksichtigt werden sollte (208) – gerecht wird, ist genau dieser von Sarfati, Koczwara und Jackson (2016) beklagte Mangel auch i.S. einer Limitierung der Breast Cancer Version 8.0 des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online zu benennen. Denn in die Nutzeroberfläche dieses CDSS ist eine qualitative Beurteilung des Schweregrades der Komorbidität primärer Mammakarzinompatientin einzugeben, wobei von den Herausgebern Adjuvant-Onlines keine konkreten Hinweise dazu veröffentlicht wurden, wie hierbei mit spezifischen Nebenerkrankungen und ihrem Schweregrad umzugehen ist (siehe Fußnote 26 auf S. 28). Dieses Informationsdefizit ist mutmaßlich auf die bereits angesprochene (siehe S.106) defizitäre Studienlage zur systemischen Behandlung von Krebspatienten mit Komorbidität (274, 275) zurückzuführen und verdeutlicht, dass die Konzeptualisierung eines CDSS von der Qualität der verfügbaren externen Evidenz zu den prognoserelevanten Sachverhalten beeinflusst und ggf. limitiert wird. Deutlich wird an dieser Stelle aber auch, dass die interne Evidenz von Ärztinnen und Ärzten durch das CDSS Adjuvant-Online nicht ersetzt werden kann. Darüber hinaus führen die erzielten Ergebnisse vor dem Hintergrund der diskutierten Zusammenhänge zwischen der Komorbidität primärer Brustkrebspatientinnen und der adjuvanten systemischen Therapie zu der Schlussfolgerung, dass eine einseitige Orientierung an maximalen Therapieeffekten – zu der eine unkritische Verwendung von Entscheidungsunterstützungssystemen beitragen kann (167, 168) – in der klinischen Behandlungssituation unangemessen ist, da sie u.a. zu einem riskanten Overtreatment primärer Mammakarzinompatientinnen führen kann.

Weiner et al. (2013) weisen darauf hin, dass die Verwendung des Begriffs Outcome im Kontext einer patientenzentrierten Medizin auch Merkmale der unmittelbaren physischen und psychischen Verfassung von Patientinnen und Patienten berücksichtigen sollte (276). Die Qualität einer medizinischen Behandlung ist somit nicht einzig und allein daran zu bemessen, in wie fern sie sich lebensverlängernd auswirkt. Sie wird ebenso davon beeinflusst, wie sich eine Behandlung auf die Lebensqualität der Behandelten auswirkt und sollte daher auch anhand sog. Patient Reported Outcomes (PROs) bemessen werden (277). PROs sollten im Kontext klinischer Entscheidungen zur Mammakarzinomtherapie berücksichtigt werden (278), da auch sie die Prognose von Krebspatientinnen und -patienten signifikant beeinflussen (279).

4.4 Fazit und Ausblick

Die im Rahmen der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse unterstreichen die Erfordernis vollständiger Angaben für die prognoserelevanten Merkmale (Input) des internetbasierten Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online. Sie verdeutlichen darüber hinaus, dass die Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 auf einem vergleichsweise komplexen Methodenmodell basiert, das ein breites Spektrum der externen Evidenz für prognostische und prädiktive Faktoren sowie für die adjuvante systemische Therapie des primären Mammakarzinoms berücksichtigt. Vor dem Hintergrund der diskutierten Fachliteratur unterstreichen die eigenen Ergebnisse die für prognostische Modelle und ihre Verwendung allgemeingültige Aussage, dass ein prognostisches Modell – das definitionsgemäß immer eine vereinfachende Abbildung der Wirklichkeit darstellt – nur dann valide Prognosen liefern kann, wenn es auf geeigneten Annahmen (Approximationen) basiert (intern valide ist) und für Stichproben verwendet wird, deren prognoserelevante Merkmale diese Annahmen erfüllen. Daraus resultiert, dass die Verwendung eines Entscheidungsunterstützungssystems nicht unkritisch erfolgen sollte und die Implementierung eines CDSS in die klinische Routinepraxis eine vorherige Prüfung seiner internen und externen Validität erfordert.

Obwohl Adjuvant-Online von einer Vielzahl klinisch tätiger Onkologen und interdisziplinärer Behandlungsteams verwendet wird (8, 163), lässt dieses CDSS die klinische Behandlungspraxis weitestgehend unbeeinflusst (163, 164). Hornberger et al. (2012) haben die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zu der Frage publiziert, in wie weit die Verwendung von prognostischen Werkzeugen („Risk stratifiers“) die klinische Behandlungspraxis beim primären Mammakarzinom verändert (180). Hierbei konnten die genannten Autoren vier prospektive Studien identifizieren (163, 164, 280, 281), aus denen hervorgeht, dass die Verwendung von Adjuvant-Online in 1 bis 13 Prozent der Fälle dazu beiträgt, Behandlungsempfehlungen zu modifizieren (180). Siminoff et al. (2006) untersuchten, ob Entscheidungen zur adjuvanten systemischen Therapie des primären Mammakarzinoms durch die Verwendung von Adjuvant-Online signifikant beeinflusst werden (281). Diese Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass 95 Prozent der befragten Patientinnen Adjuvant-Online attestieren, dass es leicht zu verstehen sei. Darüber hinaus sind Siminoff et al. (2006) zufolge 75 Prozent der Onkologen der Ansicht, dass Adjuvant-Online dazu beiträgt, die Präferenzen ihrer Patientinnen besser zu verstehen. Radosavac (2009) konstatiert, dass Adjuvant-Online dazu beitragen kann, dass die Entscheidung für eine adjuvante systemische Behandlung auf realistischen Erwartungen basiert (166).

Kempf, Azria und Kempf (2016) sind die ersten Autoren, die sich den ethischen Aspekten von Adjuvant-Online gewidmet haben (159). Wie diese Autoren hervorheben, ermöglicht es Adjuvant-Online, „Big Data“ prompt und unkompliziert – „per Mausklick“ – in medizinische Entscheidungen zu konvertieren. Die genannten Autoren machen jedoch auch auf die einer unkritischen Verwendung prognostischer Werkzeuge allgemein innewohnende Gefahr aufmerksam. Die darin besteht, dass vergleichsweise

unkompliziert und schnell individualisierte und zugleich evidenzbasierte Prognosen generiert werden können, ohne dass hierbei die ihnen zugrundeliegenden Annahmen und die Komplexität des entscheidungsrelevanten Sachverhaltes transparent werden. Dies könne dazu führen, dass Ärztinnen und Ärzten neben dem Bewusstsein für den artifiziellen Charakter und die damit einhergehenden Limitierungen solcher Werkzeuge auch das Bewusstsein für die eigene Verantwortung im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse verloren geht.

Wenngleich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie aufgrund ihrer Limitierungen nur unter Vorbehalt Rückschlüsse für die klinische Praxis abgeleitet werden können, verdeutlicht die vorliegende Adjuvant-Online-Validierungsstudie auch, dass Prognosen immer mit Unsicherheit behaftet sind (siehe 1.2.3 auf S.19). Die Evolutionsfähigkeit ist ein wichtiges Qualitätskriterium von Entscheidungsunterstützungssystemen. Sie beinhaltet jene Eigenschaft prognostischer Modelle, um zusätzliche Entscheidungskriterien und Modellkomponenten erweitert (Upgrade) werden zu können, sodass eine Anpassung an den aktuellen Wissensstand (Update) vorgenommen werden kann (154, 282). Die Anpassungsfähigkeit klinischer Entscheidungsunterstützungssysteme bzw. deren regelmäßige Aktualisierung beeinflusst das Ausmaß ihrer Implementierungsfähigkeit in die klinische Praxis (161). Um die Evolutionsfähigkeit von Entscheidungsunterstützungssystemen beurteilen zu können, bedarf es der Kenntnis ihrer Modellarchitektur bzw. des ihnen zugrunde liegenden Methodenmodells (283). Das Methodenmodell der Breast Cancer Version 8.0 des internetbasierten Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online transparenter zu machen, dazu dürfte die vorliegende Studie einen wertvollen Beitrag geleistet haben.

Die Humanmedizin ist durch ein Nebeneinander multipler Paradigmen gekennzeichnet, wobei nicht nur veränderliche wissenschaftliche Erkenntnisse, sondern ebenso epidemiologische und demographische Verschiebungen, Professionswandel, neue Technologien und außermedizinische Einflüsse Perspektivwechsel bedingen (128). Auf wissenschaftstheoretischer Ebene kann die Medizin den Handlungswissenschaften zugeordnet werden. Als solche ist sie vor allem eine praktische Disziplin, deren konstitutive Aufgabe darin besteht, im Einzelfall begründet – nach Wieland (1975) „bewusst und geplant“ – zu handeln (284). Dieser der Medizin innewohnende Handlungsauftrag – bzw. ihr „vorwissenschaftlicher Imperativ des Handelns“ (285) – bedingt, dass sie nicht nur erkennend, sondern aus den Bedingungen des Praktischen auch handelnd tätig werden muss. Hierbei ist es von Bedeutung, dass Erkrankungen gleicher Diagnose bei unterschiedlichen Patienten unterschiedliche Verläufe zeigen und identische Therapien unterschiedlich wirksam sein können (286) – „Variability is the law of life [...] Probability is the guide of life“ (287). Unsicherheit kennzeichnet die Medizin wie alle Bereiche, in denen aus komplexen Zusammenhängen nichtlineare Ergebnisse hervorgehen (288, 289). Wie eingangs erwähnt, beschreibt der Krankheitsbegriff keinen Zustand, sondern einen Prozess (128). Diese allgemeine Begriffsdefinition trifft ganz besonders auf chronische Erkrankungen zu, um die es sich beim primären Mammakarzinom definitionsgemäß handelt (siehe 1.2.1.1 auf S.3). Charakteristisch für den Verlauf

dieser malignen Erkrankung ist, dass ein Rezidiv bzw. systemischer Progress (M1) auftreten kann, wodurch weitere Entscheidungen und ggf. zusätzliches (Be-) Handeln erforderlich werden. Punktprognosen wie die des CDSS Adjuvant-Online, die auf Basis einer definierten Ausgangssituation den potenziellen Erkrankungsstatus nach einem 10-jährigen Verlauf vorhersagen, sind für diese Erkrankung daher in einem besonderen Maße mit Unsicherheit behaftet.

Selbst eine an „best available external clinical evidence“ (290) orientierte klinische Praxis ist dadurch gekennzeichnet, dass sie Unsicherheit de novo hervorbringt: „humility exposes uncertainty, uncertainty fuels research, research yields evidence, evidence supplies probabilities, probabilities guide patient care, gaps in knowledge become apparent, and fresh uncertainty begins the cycle anew“ (287). Die Medizin – von William Osler als „science of uncertainty and [...] art of probability“ bezeichnet (288) – benötigt daher Konzepte und Methoden, um dieser Unsicherheit angemessen begegnen zu können. Entscheidungsunterstützungssysteme wie die internetbasierte Adjuvant-Online Breast Cancer Version 8.0 können dazu beitragen, in Kontexten entscheidungs- und handlungsfähig zu bleiben, die aufgrund konkurrierender Risiken mit Unsicherheit behaftet sind. Die klinische Entscheidungsfindung zur adjuvanten systemischen Mammakarzinomtherapie erfordert eine sensible Nutzen-Risiko-Kalkulation, um einerseits eine Überbehandlung (Overtreatment) zu verhindern (135, 136) und andererseits bei Patientinnen, für die ein Nutzen durch eine systemische Behandlung zu erwarten ist, eine solche risikoadaptiert zu gestalten. Kim und Yang (2017) resümieren, dass akkurate Informationen über Behandlungsoptionen und das Therapieprozedere für Brustkrebspatientinnen essentiell sind, um effektive Entscheidungen treffen zu können (291).

Wie Arnott (2006) umfassend darstellt, können Entscheidungsprozesse allerdings durch eine Vielzahl kognitiver Verzerrungen (Cognitive Biases) beeinflusst werden (292). Beispielhaft für kognitive Verzerrungen seien die u.a. von Tversky und Kahneman (1974) umfassend untersuchten unbewussten Assoziationen in Form der sog. Anker- und Anpassungsheuristik (Anchoring and Adjustment Effect) genannt, die von entscheidungsirrelevanten Umgebungsfaktoren hervorgerufen werden und zu einer systematischen Verzerrung in Richtung des sog. Ankers führen (293). Die visuelle Präsentation von Risiken und Wahrscheinlichkeiten (siehe bspw. Abbildung 2 auf S. 31) allein ist somit keine hinreichend effiziente Maßnahme, um kognitiven Verzerrungen im Rahmen von Entscheidungsprozessen vorzubeugen. Zumal sie den Entscheidungsprozess aufgrund von Framing-Effekten (siehe S.21) auch ungünstig beeinflussen kann – selbst dann, wenn die für eine korrekte Interpretation der visualisierten Effekte notwendigen Numeracy-Skills und ein hinreichendes Maß an Health-Literacy (siehe 1.2.3.1 ab S.20) vorhanden sind. Besonders anfällig für kognitive Verzerrungen sind Entscheidungssituationen, die durch ein erhöhtes affektives Arousal bzw. Disstress gekennzeichnet sind (294), wodurch die kognitive Verarbeitung von Informationen beeinträchtigt und die Bereitschaft, Risiken einzugehen, verändert wird (295). Die Krankheitsverarbeitung ist bei Brustkrebspatientinnen ein langwieriger und mehrstufiger

Prozess (296). Jene frühe Phase derselben, in der Brustkrebspatientinnen Therapieentscheidungen zu treffen haben bzw. bereits mit den ersten Maßnahmen der multimodalen Behandlung konfrontiert werden, ist durch ein besonderes Ausmaß psychischer Belastung und Disstress gekennzeichnet (296–298). Entscheidungsunterstützungssysteme können so konzipiert werden, dass sie dazu beitragen, die auf unbewussten Heuristiken des menschlichen Wahrnehmens, Denkens und Entscheidens beruhenden systematischen Verzerrungen zu reduzieren (292, 299). Weder die Publikationen zur Breast-Cancer-Version 8.0 noch die auf der Homepage von Adjuvant-Online veröffentlichten Ausführungen zur Methodik dieses CDSS lassen darauf schließen, dass solche Aspekte bei der Konzeptualisierung von Adjuvant-Online berücksichtigt wurden.

Neben hinreichend transparenten, intern und extern validen, anpassungs- sowie erweiterungsfähigen und dennoch einfach zu bedienenden prognostischen Werkzeugen benötigt eine sich als Handlungswissenschaft verstehende Medizin somit auch ein Bewusstsein hinsichtlich ihres begrenzten Vermögens, Unsicherheit aufklären und Prognosen für die Zukunft formulieren zu können. Mit Niels Bohr (300) bleibt daher abschließend festzustellen:

„Prediction is very difficult, especially about the future.“

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Breast Cancer Version 8.0 des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online (AO) ermöglicht es, unter Berücksichtigung evidenzbasierter prognostischer und prädiktiver Faktoren sowie verschiedener adjuvanter systemischer Therapien (AST) quantitative 10-Jahres-Punktprognosen zu berechnen. Übergeordnetes Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der praxisrelevanten Frage, ob durch die Verwendung von AO i.R. der individualisierten Therapieplanung für primäre Mammakarzinompatientinnen der Universitätsfrauenklinik Magdeburg (UFK) ein Mehrwert i.S. einer potenziellen Verbesserung des Outcomes erzielt werden könnte. Vor dem Hintergrund dieser Zielstellung wurden drei Forschungsfragen formuliert. Hierbei wurde zunächst die interne Validität des AO zugrundeliegenden Methodenmodells (Forschungsfrage 1) und die externe Validität der AO-Prognosen (Forschungsfrage 2) geprüft. Abschließend wurde geprüft, ob eine Verbesserung des Outcomes infolge einer mithilfe von AO individualisiert ermittelten benefitmaximierten AST erzielt werden könnte (Forschungsfrage 3). Zur Beantwortung der 1. Forschungsfrage wurden die prognoserelevanten Merkmale einer retrospektiv gezogenen Stichprobe ($n = 102$) an der UFK operativ und adjuvant systemisch behandelte primäre Mammakarzinompatientinnen (T1-3, N0-1, M0) der Erstdiagnosejahre 2000 bis 2003 i.S. unabhängiger Variablen (Regressoren) in multivariate lineare Regressionsmodelle aufgenommen und auf ihre statistische Signifikanz für die einzelnen AO-Prognosen (Regressanden) geprüft. Sämtliche der für AO prognoserelevanten Merkmale erwiesen sich als multivariat statistisch signifikante ($p < 0,05$) Regressoren, wobei alle linearen Regressionsmodelle ein hohes Bestimmtheitsmaß ($R^2 > 0,7$) aufweisen und die Modellrelevanz der prognoserelevanten Merkmale für die einzelnen AO-Prognosen variiert. Die Komorbidität nimmt einen hohen Stellenwert i.R. der prognostischen Berechnungen von AO ein. Im Zusammenhang mit der 2. Forschungsfrage wurden geschichtete (ED-Jahr) multivariate Cox-Regressionsmodelle spezifiziert, in die AO's Prognosen (Prädiktoren) aufgenommen und mit dem Likelihood-Ratio-Test (Gesamtmodell) bzw. der Wald-Statistik (Signifikanz der Prädiktoren) auf ihre Vorhersagefähigkeit für das beobachtete Outcome geprüft wurden. Bei einem Follow-up-Index von 75% und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren beträgt die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 83% und die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 89%. Das von AO prognostizierte rezidivfreie Überleben ($HR = 0,96$; $p = 0,003$), die Lateralität des Primärtumors (rechte Brust: $HR = 4,67$; $p = 0,020$), postoperative Metastasierung ($HR = 12,97$; $p < 0,001$) und die Zeit bis zum Rezidivaufreten ($HR = 0,95$; $p = 0,001$) sind multivariat signifikante Prädiktoren des beobachteten Outcomes. Zur Beantwortung der 3. Forschungsfrage wurden die von AO prognostizierten Effekte (ARR) einer im Trial-and-Error-Verfahren individuell ermittelten benefitmaximierten AST mit den für die real durchgeführte AST prognostizierten Effekten verglichen (T-Test für Matched-Pairs). Obwohl der durchschnittlich prognostizierte Effekt der benefitmaximierten AST statistisch signifikant ($p < 0,0001$) größer ausfällt als der für die real durchgeführte AST prognostizierte, kann in Kenntnis der Ergebnisse zu den Forschungsfragen 1 und 2 nicht uneingeschränkt geschlussfolgert werden, dass die Verwendung von AO zu einer Verbesserung des Outcomes von Magdeburger Mammakarzinompatientinnen führen würde.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ravdin P.M., Siminoff L.A., Davis G.J., Mercer M.B., Hewlett J., Gerson N. et al.: Computer Program to Assist in Making Decisions About Adjuvant Therapy for Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 19(4). 980–91 (2001).
2. Hearne B.J., Teare M.D., Butt M., Donaldson L.: Comparison of Nottingham Prognostic Index and Adjuvant Online prognostic tools in young women with breast cancer: review of a single-institution experience. *BMJ Open.* 5(1). e005576 (2015). DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005576
3. Laas E., Mallon P., Delomenie M., Gardeux V., Pierga J.-Y., Cottu P. et al.: Are we able to predict survival in ER-positive HER2-negative breast cancer? A comparison of web-based models. *Br J Cancer.* 112(5). 912–7 (2015).
4. Rejali M., Tazhibi M., Mokarian F., Gharanjik N., Mokarian R.: The Performance of the Nottingham Prognosis Index and the Adjuvant Online Decision Making Tool for Prognosis in Early-stage Breast Cancer Patients. *Int J Prev Med.* 6(93). (2015).
5. Glas N.A. de, van de Water W., Engelhardt E.G., Bastiaannet E., de Craen, Anton J M, Kroep J.R. et al.: Validity of Adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol.* 15(7). 722–9 (2014).
6. Jung M., Choi E.H., Nam C.M., Rha S.Y., Jeung H.C., Lee S.H. et al.: Application of the adjuvant! Online model to Korean breast cancer patients: an assessment of prognostic accuracy and development of an alternative prognostic tool. *Ann Surg Oncol.* 20(8). 2615–24 (2013).
7. Bhoo-Pathy N., Yip C.-H., Hartman M., Saxena N., Taib N.A., Ho G.-F. et al.: Adjuvant! Online is overoptimistic in predicting survival of Asian breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 48(7). 982–9 (2012).
8. Agarwal V., O'Neill P.: Adjuvant! Online as a decision-making tool in early breast cancer--a UK national survey. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 23(2). 159–60 (2011).
9. Hajage D., Rycke Y. de, Bollet M., Savignoni A., Caly M., Pierga J.-Y. et al.: External validation of Adjuvant! Online breast cancer prognosis tool. Prioritising recommendations for improvement. *PLoS ONE.* 6(11). e27446 (2011).
10. Baena Cañada J.M., Ramírez Daffós P., Díaz Díaz V., Estalella Mendoza S., Díaz Gómez L., González Calvo E. et al.: Experiencia con un formato simplificado de la herramienta de ayuda en la toma de decisiones Adjuvant! Online en pacientes con cáncer de mama. *Rev Calid Asist.* 25(4). 228–31 (2010).
11. Campbell H.E., Taylor M.A., Harris A.L., Gray A.M.: An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 101(7). 1074–84 (2009).
12. Mook S., Schmidt M.K., Rutgers E.J., van de Velde, Anthonie O, Visser O., Rutgers S.M. et al.: Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 10(11). 1070–6 (2009).
13. Ozanne E.M., Braithwaite D., Sepucha K., Moore D., Esserman L., Belkora J.: Sensitivity to input variability of the Adjuvant! Online breast cancer prognostic model. *J Clin Oncol.* 27(2). 214–9 (2009).
14. Olivotto I.A., Bajdik C.D., Ravdin P.M., Speers C.H., Coldman A.J., Norris B.D. et al.: Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT! for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 23(12). 2716–25 (2005).

15. Reich B.: Schwierige Suche nach dem Konsensus. *Gynäkologie*. (3). 18–21 (2007).
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG80). Clinical guideline Manchester, U.K. (2009 Feb 25). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80>
17. Eisen A., Fletcher G.G., Gandhi S., Mates M., Freedman O.C., Dent S.F. et al.: Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 22(Suppl 1). 67-81 (2015).
18. Weigelt B., Peterse J.L., van Veer L.J. 't: Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. 5(8). 591–602 (2005).
19. Redig A.J., McAllister S.S.: Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med*. 274(2). 113–26 (2013).
20. Hellman S., Harris J.R.: The Appropriate Breast Cancer Paradigm. *Cancer Res*. 47(2). 339–42 (1987).
21. Dai X., Li T., Bai Z., Yang Y., Liu X., Zhan J. et al.: Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 5(10). 2929–43 (2015).
22. Taherian-Fard A., Srihari S., Ragan M.A.: Breast cancer classification: linking molecular mechanisms to disease prognosis. *Brief Bioinformatics*. 16(3). 461–74 (2015).
23. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 61(2). 69–90 (2011).
24. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A.: Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 25(1). 16–27 (2016).
25. Gemeinsames Krebsregister (GKR): Krebs in Sachsen-Anhalt 2012-2013. Landesbericht. Schriftenreihe des GKR 4/2016 Berlin (4/2016).
26. Holleczeck B., Jansen L., Brenner H.: Breast cancer survival in Germany: a population-based high resolution study from Saarland. *PLoS ONE*. 8(7). e70680 (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0070680
27. Nennecke A., Geiss K., Hentschel S., Vettorazzi E., Jansen L., Eberle A. et al.: Survival of cancer patients in urban and rural areas of Germany--a comparison. *Cancer Epidemiol*. 38(3). 259–65 (2014).
28. Sant M., Capocaccia R., Verdecchia A., Estève J., Gatta G., Micheli A.: Survival of women with breast cancer in Europe: Variation with age, year of diagnosis and country. *Int J Cancer*. (77). 679–83 (1998).
29. Gemeinsames Krebsregister (GKR): Krebs in Sachsen-Anhalt 2010-2011. Schriftenreihe des GKR 5/2014. Gemeinsames Krebsregister (GKR) Berlin (5/2014).
30. Salmon R.: Breast Cancer Management: Should We Treat Our Patients according to the TNM or the Molecular Classification? *Arch Breast Cancer*. 3(1). 1–2 (2016).
31. Fischer U., Baum F., Emons G.: Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. pp. 35–7. Thieme Stuttgart 2014.
32. Rosenberg J., Chia Y.L., Plevritis S.: The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. *Breast Cancer Res Treat*. 89(1). 47–54 (2005).

33. Decker T., Böcker W.: Prognostische und prädiktive Faktoren. In: Klöppel G., Kreipe H., Remmele W., Dietel M. (eds.): Pathologie. pp. 183–201. Springer Berlin Heidelberg Berlin, Heidelberg 2013.
34. Wu Y., Sahin A.A.: Prognostic and Predictive Factors of Invasive Breast Cancer. In: Aydiner A., İğci A., Soran A. (eds.): Breast Disease. Diagnosis and Pathology. pp. 187–206. Springer International Publishing 2016.
35. Prainsack B.: Personalisierte Medizin aus Sicht des Patienten – Nutzen oder Überforderung? In: : Personalisierte Medizin - der Patient als Nutznießer oder Opfer? Tagungsdokumentation. Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012. pp. 23–32 (2013).
36. Decker T., Hungermann D., Böcker W.: Prognostische und prädiktive Faktoren invasiver Mammakarzinome. Pathologie. 30(1). 49–55 (2009).
37. Isaacs C., Stearns V., Hayes D.F.: New prognostic factors for breast cancer recurrence. Semin Oncol. 28(1). 53–67 (2001).
38. Ioannidis J.P.: Limits to forecasting in personalized medicine. An overview. International Journal of Forecasting. 25(4). 773–83 (2009).
39. Riley R.D., Hayden J.A., Steyerberg E.W., Moons K.G., Abrams K., Kyzas P.A. et al.: Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. PLoS Med. 10(2). e1001380 (2013). DOI: 10.1371/journal.pmed.1001380
40. van Steen K., Curran D., Kramer J., Molenberghs G., van Vreckem A., Bottomley A. et al.: Multicollinearity in prognostic factor analyses using the EORTC QLQ-C30: identification and impact on model selection. Stat Med. 21(24). 3865–84 (2002).
41. Hemingway H., Croft P., Perel P., Hayden J.A., Abrams K., Timmis A. et al.: Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. BMJ. 346. e5595 (2013). DOI: 10.1136/bmj.e5595
42. Gross R., editor: Prinzipien der Medizin. Eine Übersicht ihrer Grundlagen und Methoden. pp. 21. Springer Heidelberg 2013.
43. Robra B.-P.: Evidenz. In: Dick M., Marotzki W., Mieg H. (eds.): Handbuch Professionsentwicklung. pp. 193–202. Verlag Julius Klinkhardt Bad Heilbrunn 2016.
44. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM): CEBM Levels of Evidence Table 2011. URL: <http://www.cebm.net>
45. Schünemann H.J.: GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 103(6). 391–400 (2009).
46. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. sowie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.: Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs 2015. URL: <http://www.ago-online.de>
47. Schwartz A.M., Henson D.E., Chen D., Rajamarthandan S.: Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. Arch Pathol Lab Med. 138(8). 1048–52 (2014).

48. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F.L., Dabbs D.J., Decker T., Eusebi V. et al.: Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 12(207) (2010).
49. Mouttet D., Lae M., Caly M., Gentien D., Carpentier S., Peyro-Saint-Paul H. et al.: Estrogen-Receptor, Progesterone-Receptor and HER2 Status Determination in Invasive Breast Cancer. Concordance between Immuno-Histochemistry and MapQuant Microarray Based Assay. *PLoS ONE.* 11(2). e0146474 (2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0146474
50. Badowska-Kozakiewicz A.M., Patera J., Sobol M., Przybylski J.: The role of oestrogen and progesterone receptors in breast cancer - immunohistochemical evaluation of oestrogen and progesterone receptor expression in invasive breast cancer in women. *Contemp Oncol (Pozn).* 19(3). 220–5 (2015).
51. Costa S.-D., Lange S., Klinga K., Merkle E., Kaufmann M.: Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer--results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *Eur J Cancer.* 38(10). 1329–34 (2002).
52. Hilsenbeck S.G., Ravdin P.M., Moor C.A. de, Chamness G.C., Osborne C.K., Clark G.M.: Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 52(1-3). 227–37 (1998).
53. Demicheli R., Biganzoli E., Ardoino I., Boracchi P., Coradini D., Greco M. et al.: Recurrence and mortality dynamics for breast cancer patients undergoing mastectomy according to estrogen receptor status: different mortality but similar recurrence. *Cancer Sci.* 101(3). 826–30 (2010).
54. Barnes D.M., Millis R.R., Gillett C.E., Ryder K., Skilton D., Fentiman I.S. et al.: The interaction of oestrogen receptor status and pathological features with adjuvant treatment in relation to survival in patients with operable breast cancer: a retrospective study of 2660 patients. *Endocr Relat Cancer.* 11(1). 85–96 (2004).
55. Hurria A., Wong F.L., Villaluna D., Bhatia S., Chung C.T., Mortimer J. et al.: Role of age and health in treatment recommendations for older adults with breast cancer: the perspective of oncologists and primary care providers. *J Clin Oncol.* 26(33). 5386–92 (2008).
56. Poppe A., Brouckaert O., Laenen A., Soubry A., Remmerie C., Floris G. et al.: Independent prognostic value of age depends on breast cancer subtype. *Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res.* 76(4 (Suppl)). Abstract nr P6-09-11 (2016).
57. Liu J., Chen K., Mao K., Su F., Liu Q., Jacobs L.K.: The prognostic value of age for invasive lobular breast cancer depending on estrogen receptor and progesterone receptor-defined subtypes: A NCDB analysis. *Oncotarget* 7(5). 6063-73 (2015).
58. Assi H.A., Khoury K.E., Dbouk H., Khalil L.E., Mouhieddine T.H., El Saghir N.S.: Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 5 Suppl 1. 2-8 (2013).
59. Dialla P.O., Quipourt V., Gentil J., Marilier S., Poillot M.-L., Roignot P. et al.: In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. *Geriatr Gerontol Int.* 15(5). 617–26 (2015).
60. Phipps A.I., Ichikawa L., Bowles E.J., Carney P.A., Kerlikowske K., Miglioretti D.L. et al.: Defining menopausal status in epidemiologic studies: A comparison of multiple approaches and their effects on breast cancer rates. *Maturitas.* 67(1). 60–6 (2010).

61. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B., Salisbury C., Roland M.: Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 7(4). 357–63 (2009).
62. Edwards B.K., Noone A.-M., Mariotto A.B., Simard E.P., Boscoe F.P., Henley S.J. et al.: Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer.* 120(9). 1290–314 (2014).
63. Gray R., Wykes T., Gournay K.: From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 9(3). 277–84 (2002).
64. Seemann U., Kissling W.: Volkskrankheit „Noncompliance“ – Ursachen, Folgen, Therapiemöglichkeiten. *psychoneuro.* 34(09). 405–9 (2008).
65. Sogaard M., Thomsen R.W., Bossen K.S., Sorensen H.T., Norgaard M.: The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol.* 5(Suppl 1). 3–29 (2013).
66. Robra B.-P.: Evidenzsicherung in der medizinischen Praxis. In: Dick M., Marotzki W., Mieg H. (eds.): *Handbuch Professionsentwicklung.* pp. 398–412. Verlag Julius Klinkhardt Bad Heilbrunn 2016.
67. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B. et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 24(9). 2206–23 (2013).
68. Barratt A.: Evidence Based Medicine and Shared Decision Making: the challenge of getting both evidence and preferences into health care. *Patient Educ Couns.* 73(3). 407–12 (2008).
69. Haller U., Winter R., Untch M.: Die Entwicklung der Mammakarzinomtherapie in Deutschland 2004. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 44(2). 61–2 (2004).
70. Hosseini A., Chandrasekaran B., Aft R., Blair S.: Optimal Margin Width in Breast Conservation Therapy. A Review of the Current Guidelines and Literature. *Curr Breast Cancer Rep.* 7(1). 48–52 (2015).
71. Schem C., Jonat W., Maas N.: Maligne Tumoren der Mamma. In: Petru E. (eds.): *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie.* pp. 1–30. Springer Berlin 2014.
72. Neri A., Marrelli D., Rossi S., Stefano A. de, Mariani F., Marco G. de et al.: Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence. *World J Surg.* 31(1). 36–45 (2007).
73. Bleicher R.J., Ruth K., Sigurdson E.R., Daly J.M., Boraas M., Anderson P.R. et al.: Breast conservation versus mastectomy for patients with T3 primary tumors (5 cm): A review of 5685 medicare patients. *Cancer.* 122(1). 42–9 (2016).
74. Hartmann-Johnsen O.J., Karesen R., Schlichting E., Nygard J.F.: Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol.* 22(12). 3836–45 (2015).
75. Hofvind S., Holen A., Aas T., Roman M., Sebuodegard S., Akslen L.A.: Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *Eur J Surg Oncol.* 41(10). 1417–22 (2015).

76. Swanick C.W., Smith B.D.: Indications for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a review of the evidence and recommendations for clinical practice. *Chin Clin Oncol.* 5(3). 38 (2016).
77. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* (383). 2127–35 (2014).
78. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death. Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet.* 378(9804). 1707–16 (2011).
79. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): 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. *The Lancet.* 366(9503). 2087–106 (2005).
80. Rutqvist L.E., Rose C., Cavallin-ståhl E.: A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Breast Cancer. *Acta Oncologica.* 42(5-6). 532–45 (2009).
81. Hickey B.E., Francis D.P., Lehman M.: Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (4). CD005212 (2013). DOI: 10.1002/14651858.CD005212.pub3
82. Kaufmann M., Scharl A.: Mamma. Operative Therapie des Mammakarzinoms. In: Kaufmann M., Costa S.D., Canaris T. (eds.): *Die Gynäkologie.* pp. 848–66. Springer Berlin 2013.
83. Petrelli F., Lonati V., Barni S.: Axillary dissection compared to sentinel node biopsy for the treatment of pathologically node-negative breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials with long-term follow up. *Oncol Rev.* 6(2). e20 (2012). DOI: 10.4081/oncol.2012.e20
84. Tsai R.J., Dennis L.K., Lynch C.F., Snetselaar L.G., Zamba G.K., Scott-Conner C.: The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol.* 16(7). 1959–72 (2009).
85. Leong S.P.: Paradigm shift of staging and treatment for early breast cancer in the sentinel lymph node era. *Breast J.* 12(5 Suppl 2). S128-33 (2006).
86. Tanis P.J., Nieweg O.E., Valdés Olmos R.A., Kroon B.B.: Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 192(3). 399–409 (2001).
87. Macéa J.R., Fregnani, José Humberto Tavares Guerreiro: Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. *International Journal of Morphology.* 24(4). 691–704 (2006).
88. Cerny T.: Importance of lymph node involvement in breast carcinoma for the oncologist. *Zentralbl Chir.* 125(10). 813–6 (2000).
89. Canavese G., Catturich A., Vecchio C., Tomei D., Gipponi M., Bruzzi P. et al.: Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 24(2). 104–9 (1998).
90. Axelsson C.K., Düring M., Christiansen P.M., Wamberg P.A., Søb K.L., Møller S.: Impact on regional recurrence and survival of axillary surgery in women with node-negative primary breast cancer. *Br J Surg.* 96(1). 40–6 (2009).

- 91.** Moulder S., Hortobagyi G.N.: Advances in the treatment of breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 83(1). 26–36 (2008).
- 92.** Möbus V., Maass N., Crohns C., Mundhenke C., Jonat W.: Adjuvante systemische Therapie. In: Kreienberg R., Alt D., Jonat W., Möbus V., Volm T. (eds.): *Management des Mammakarzinoms*. pp. 277–96. Springer Medizin Verlag Heidelberg Berlin, Heidelberg 2006.
- 93.** Baum M.: Breast Cancer 2000 BC to 2000 AD—Time for a Paradigm Shift? *Acta Oncologica.* 32(1). 3–8 (2009).
- 94.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer. Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet.* 386(10001). 1341–52 (2015).
- 95.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer. Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet.* 379(9814). 432–44 (2012).
- 96.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer. Patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 371(9606). 29–40 (2008).
- 97.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival. An overview of the randomised trials. *The Lancet.* 365(9472). 1687–717 (2005).
- 98.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. *The Lancet.* 351(9114). 1451–67 (1998).
- 99.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Polychemotherapy for early breast cancer. An overview of the randomised trials. *The Lancet.* 352(9132). 930–42 (1998).
- 100.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *The Lancet.* 339(8784). 1–15 (1992).
- 101.** Singal A.G., Higgins P.D., Waljee A.K.: A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol.* 5. e45 (2014). DOI: 10.1038/ctg.2013.13
- 102.** Jatoi I., Bandos H., Jeong J.-H., Anderson W.F., Romond E.H., Mamounas E.P. et al.: Time-Varying Effects of Breast Cancer Adjuvant Systemic Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 108(1) (2016). DOI: 10.1093/jnci/djv304
- 103.** Bokemeyer C., Kollmannsberger C.: Akute und chronische Toxizität antineoplastischer Substanzen. Kanzerogenität. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (eds.): *Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie*. pp. 1972–85. Springer Medizin Heidelberg 2006.
- 104.** Bokemeyer C., Lipp H.-P., Schmoll H.-J.: Akute und chronische Toxizität antineoplastischer Substanzen. Organtoxizität. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (eds.): *Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie*. pp. 1882–94. Springer Medizin Heidelberg 2006.
- 105.** Bokemeyer C., Lipp H.-P., Schmoll H.-J.: Akute und chronische Toxizität sowie Spättoxizität antineoplastischer Substanzen. Allgemeine Toxizitäten. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K.

- (eds.): Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. pp. 1872–81. Springer Medizin Heidelberg 2006.
- 106.** Efferth T., Osieka R.: Antineoplastische Substanzen. Substanzklassen und Wirkmechanismen. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (eds.): Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. pp. 1438–54. Springer Medizin Heidelberg 2006.
- 107.** Bonadonna G., Valagussa P.: The Contribution of Medicine to the Primary Treatment of Breast Cancer. *Cancer Res.* 48. 2314–24 (1988).
- 108.** Goldie J.H., Coldman A.J.: Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. *Cancer Treat Rep.* 67(10). 923–31 (1983).
- 109.** Pfreundschuh M.: Prinzipien der medikamentösen Tumorthherapie. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (eds.): Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. pp. 651–702. Springer Medizin Heidelberg 2006.
- 110.** Schuetz F.: Adjuvant Systemic Therapy of Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 6(3). 179–83 (2011).
- 111.** Eisen A., Messersmith H., Franek J., Trudeau M., Breast Cancer Disease Site Group: Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women with Early Stage Invasive Breast Cancer. Evidence-based Series 1-9 Education and Information. pp. 1–48. Cancer Care Ontario; Canadian Electronic Library Toronto (ON) 2010. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=75982>
- 112.** Goel S., Sharma R., Hamilton A., Beith J.: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* (4). CD004562 (2009). DOI: 10.1002/14651858.CD004562.pub4
- 113.** Scharl A., Salterberg A.: Significance of Ovarian Function Suppression in Endocrine Therapy for Breast Cancer in Pre-Menopausal Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 76(5). 516–24 (2016).
- 114.** Love R.R., Niederhuber J.E.: Models of breast cancer growth and investigations of adjuvant surgical oophorectomy. *Ann Surg Oncol.* 11(9). 818–28 (2004).
- 115.** Maximov P.Y., McDaniel R.E., Jordan V.C.: Tamoxifen. *Pioneering Medicine in Breast Cancer. Milestones in Drug Therapy.* pp. 1–30. Springer Basel Heidelberg New York Dordrecht London 2013.
- 116.** Maximov P.Y., McDaniel R.E., Jordan V.C.: Tamoxifen. *Pioneering Medicine in Breast Cancer. Milestones in Drug Therapy.* pp. 69–84. Springer Basel Heidelberg New York Dordrecht London 2013.
- 117.** Zurrida S., Veronesi U.: Milestones in breast cancer treatment. *Breast J.* 21(1). 3–12 (2015).
- 118.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen. Patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 378(9793). 771–84 (2011).
- 119.** Schaudig K., Schwenkhagen A.: Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs). *Gynäkologische Endokrinologie.* 6(4). 205–12 (2008).
- 120.** Narashimamurthy J., Rao A.R., Sastry G.N.: Aromatase inhibitors: a new paradigm in breast cancer treatment. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 4(6). 523–34 (2004).

- 121.** Murphy, JR: Molecular Action and Clinical Relevance of Aromatase Inhibitors. *Oncologist*. 3(2). 129–30 (1998).
- 122.** Goss P.E.: Emerging role of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Am J CLIN ONCOL*. 26(4). 27-33 (2003).
- 123.** Fabian C.J.: The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract*. 61(12). 2051–63 (2007).
- 124.** Zheng Q., Xia W., Lu Q., Hong R., Qin G., Xu F. et al.: Prognostic value of endocrine treatment-related symptoms in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 160(2). 197–209 (2016).
- 125.** Ryden L., Heibert Arnlind M., Vitols S., Hoistad M., Ahlgren J.: Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast*. 26. 106–14 (2016).
- 126.** Šestak I., Cuzick J.: Endometrial cancer risk in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 11(5). 425–32 (2016).
- 127.** Marchi T. de, Foekens J.A., Umar A., Martens J.W.: Endocrine therapy resistance in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. *Drug Discov Today*. 21(7). 1181–1188 (2016).
- 128.** Fangerau H., Martin M.: Konzepte von Gesundheit und Krankheit - Die Historizität elementarer Lebenserscheinungen zwischen Qualität und Quantität. In: Viehöver W., Wehling P. (eds.): *Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen?* vol. 4. pp. 51–66. transcript Bielefeld 2011.
- 129.** Gross R., Löffler M.: Prognose. In: Gross R. (eds.): *Prinzipien der Medizin. Eine Übersicht ihrer Grundlagen und Methoden*. pp. 341–53. Springer Berlin Heidelberg 2013.
- 130.** Hansmann K.-W.: *Kurzlehrbuch Prognoseverfahren*. pp. 11–7. Gabler Verlag Wiesbaden 1983.
- 131.** Schneeberger H.: Punkt-, Intervallprognose und Test auf Strukturbruch mithilfe der Regressionsanalyse. In: Mertens P. (eds.): *Prognoserechnung*. pp. 135–51. Physica-Verlag Heidelberg 2012.
- 132.** Clark G.M.: Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res. Treat*. 30(2). 117–26 (1994).
- 133.** Hunink M.G., Weinstein M.C.: *Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values*. pp. 1–32. Cambridge University Press Cambridge, United Kingdom 2014.
- 134.** Kushniruk A.W.: Analysis of complex decision-making processes in health care: cognitive approaches to health informatics. *J Biomed Inform*. 34(5). 365–76 (2001).
- 135.** Mukhtar R.A., Wong J.M., Esserman L.J.: Preventing Overdiagnosis and Overtreatment: Just the Next Step in the Evolution of Breast Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. 13(6). 737–43 (2015).
- 136.** Katz S.J., Morrow M.: Addressing overtreatment in breast cancer: The doctors' dilemma. *Cancer*. 119(20). 3584–8 (2013).
- 137.** Robra B.-P.: Evidenz. In: Dick M., Marotzki W., Mieg H. (eds.): *Handbuch Professionsentwicklung*. pp. 193–202. Verlag Julius Klinkhardt Bad Heilbrunn 2016.

- 138.** Marchevsky, D.: *Critical Appraisal of Medical Literature*. pp. 7–10. Kluwer Academic / Plenum Publishers New York 2000.
- 139.** Rothman R.L., Montori V.M., Cherrington A., Pignone M.P.: Perspective: the role of numeracy in health care. *J Health Commun.* 13(6). 583–95 (2008).
- 140.** Bui T.C., Krieger H.A., Blumenthal-Barby J.S.: Framing Effects on Physicians' Judgment and Decision Making. *Psychol Rep.* 117(2). 508–22 (2015).
- 141.** Gigerenzer G.: Why does framing influence judgment? *J Gen Intern Med.* 18(11). 960–1 (2003).
- 142.** Rockenbauch K., Schildmann J.: Shared decision making (SDM): a systematic survey of terminology use and concepts. *Gesundheitswesen.* 73(7). 399–408 (2011).
- 143.** Härter M.: Partizipative Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) - Ein von Patienten, Ärzten und der Gesundheitspolitik geforderter Ansatz setzt sich durch. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care.* (98). 89–92 (2004).
- 144.** Epstein R.M., Gramling R.E.: What is shared in shared decision making? Complex decisions when the evidence is unclear. *Med Care Res Rev.* 70(1 Suppl). 94S–112S (2013).
- 145.** Whitney S.N., Holmes-Rovner M., Brody H., Schneider C., McCullough L.B., Volk R.J. et al.: Beyond shared decision making: an expanded typology of medical decisions. *Med Decis Making.* 28(5). 699–705 (2008).
- 146.** Caspari C.: *Shared decision making zwischen Wunsch und Wirklichkeit. Eine qualitative Studie zur Entscheidungsfindung von Patient und Arzt bei Brustkrebs.* Dissertation. Freie Universität Berlin. FB Erziehungswissenschaft und Psychologie 2007. URL: <http://www.diss.fu-berlin.de/2007/375/>
- 147.** Jordan S., Toppich J.: Die Förderung von Gesundheitskompetenz (Health Literacy) – Eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 58(9). 921–2 (2015).
- 148.** Gaissmaier W., Gigerenzer G.: Statistical illiteracy undermines informed shared decision making. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 102(7). 411–3 (2008).
- 149.** Stacey D., Legare F., Col N.F., Bennett C.L., Barry M.J., Eden K.B. et al.: Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* (1). CD001431 (2014). DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub4
- 150.** Ghosh A.K., Ghosh K.: Translating evidence-based information into effective risk communication. Current challenges and opportunities. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 145(4). 171–80 (2005).
- 151.** Quaglini S., Sacchi L., Lanzola G., Viani N.: Personalization and Patient Involvement in Decision Support Systems: Current Trends. *Yearb Med Inform.* 10(1). 106–18 (2015).
- 152.** Fieschi M., Dufour J.-C., Staccini P., Gouvernet J., Bouhaddou O.: Medical decision support systems: old dilemmas and new paradigms? *Methods Inf Med.* 42(3). 190–8 (2003).
- 153.** Shortliffe E.H.: Computer Programs to Support Clinical Decision Making. *JAMA.* 258(1). 61 (1987).

- 154.** Sim I., Gorman P., Greenes R.A., Haynes B.R., Kaplan B., Lehmann H. et al.: Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 8(6). 527–34 (2001).
- 155.** Dörner D.: Modellbildung und Simulation. In: : Sozialwissenschaftliche Methoden: Lehr- und Handbuch für Forschung und Praxis. pp. 327–40. Oldenbourg München Wien 1999.
- 156.** Harrell F.E., JR: Model Uncertainty, Penalization, and Parsimony. John Hopkins University, Division of Biostatistics and Epidemiology, Department of Health Evaluation Sciences Baltimore, USA (2001 Jan 17). URL: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/pub/Main/FHHandouts/iscb98.pdf>
- 157.** Fuller J., Flores L.J.: The Risk GP Model: the standard model of prediction in medicine. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 54. 49–61 (2015).
- 158.** Stacey D., Legare F., Col N.F., Bennett C.L., Barry M.J., Eden K.B. et al.: Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. (1). CD001431 (2014).
- 159.** Kempf E., Azria E., Kempf A.: Computer-based risk prediction models: Ethical issues of Adjuvant! Online use in early-stage breast cancer. *Outils informatiques de pré diction de risque : les enjeux é thiques d'Adjuvant ! Online dans le cancer du sein localise ´*. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* (2016). DOI: 10.1016/j.gyobfe.2015.11.012
- 160.** Steyerberg E.W., Vergouwe Y.: Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 35(29). 1925–31 (2014).
- 161.** Sinha R.K.: Clinical Decision Support System for Oncologist: Perception, Expectations and Implementation. *Online Journal of Health and Allied Sciences*. 10(4). 1–7 (2011).
- 162.** Bouaud J., Spano J.-P., Lefranc J.-P., Cojean-Zelek I., Blaszkajaulerry B., Zelek L. et al.: Physicians' Attitudes Towards the Advice of a Guideline-Based Decision Support System: A Case Study With OncoDoc2 in the Management of Breast Cancer Patients. *Stud Health Technol Inform*. 216. 264–9 (2015).
- 163.** Balakrishnan A., Haysom S.A., Ravichandran D.: Adjuvant! Online does not significantly influence adjuvant chemotherapy decisions of a breast cancer multidisciplinary team (MDT): a prospective study. *Ann Oncol*. 22(6). 1461–2 (2011).
- 164.** Nowak V., Ah-See M., Ravichandran D.: Breast cancer multidisciplinary team adjuvant therapy decision making and adjuvant! Online. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 22(1). 87–8 (2010).
- 165.** Vodermaier A., Caspari C., Wang L., Koehm J., Ditsch N., Untch M.: How and for whom are decision aids effective? Long-term psychological outcome of a randomized controlled trial in women with newly diagnosed breast cancer. *Health Psychol*. 30(1). 12–9 (2011).
- 166.** Radosavac D.: Patientinnen mit einem Mammakarzinom und ihre Ärztinnen und Ärzte unterscheiden sich in der Beurteilung des notwendigen Benefits von Therapieoptionen - Ergebnisse der "Gut Informieren - Gemeinsam Entscheiden!"-Studie. GRIN Verlag GmbH München 2009.
- 167.** Molewijk B., Stiggelbout A.M., Otten W., Dupuis H.M., Kievit J.: First the facts, then the values? Implicit normativity in evidence-based decision aids for shared decision-making. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 102(7). 415–20 (2008).
- 168.** Stacey D., Samant R., Bennett C.: Decision making in oncology: a review of patient decision aids to support patient participation. *CA Cancer J Clin*. 58(5). 293–304 (2008).

- 169.** Zdenkowski N., Butow P., Tesson S., Boyle F.: A systematic review of decision aids for patients making a decision about treatment for early breast cancer. *The Breast*. 26. 31–45 (2016).
- 170.** Engelhardt E.G., Garvelink M.M., de Haes, J. C. J. M., van der Hoeven, J. J. M., Smets, E. M. A., Pieterse A.H. et al.: Predicting and Communicating the Risk of Recurrence and Death in Women With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review of Risk Prediction Models. *Journal of Clinical Oncology*. 32(3). 238–50 (2014).
- 171.** Al-Allak A., Lewis P.D., Bertelli G.: Decision-making tools to assist prognosis and treatment choices in early breast cancer: a review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 12(8). 1033–43 (2012).
- 172.** Haybittle J.L., Blamey R.W., Elston C.W., Johnson J., Doyle P.J., Campbell F.C. et al.: A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 45(3). 361–6 (1982).
- 173.** Blamey R.W., Ellis I.O., Pinder S.E., Lee A.H., Macmillan R.D., Morgan D.A. et al.: Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer*. 43(10). 1548–55 (2007).
- 174.** Michaelson J.S., Chen L.L., Bush D., Fong A., Smith B., Younger J.: Improved web-based calculators for predicting breast carcinoma outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. 128(3). 827–35 (2011).
- 175.** Doyal L.: Informed consent: moral necessity or illusion? *Quality in Health Care*. 10(Suppl I). i29-i33 (2001).
- 176.** Vollmann J., Helmchen H.: Aufklärung und Einwilligung (Informed Consent) in der klinischen Praxis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. (122). 870–3 (1997).
- 177.** Berger K.: Informed consent: information or knowledge? *Med Law*. 22(4). 743–50 (2003).
- 178.** Tobias J.S., Souhami R.L.: Fully informed consent can be needlessly cruel. *BMJ*. 307(6913). 1199–201 (1993).
- 179.** Ravdin P.M.: A computer program to assist in making breast cancer adjuvant therapy decisions. *Semin Oncol*. 23(1 Suppl 2). 43–50 (1996).
- 180.** Hornberger J., Alvarado M.D., Chien R., Gutierrez H.R., Yu T.M., Gradishar W.J.: Clinical Validity/Utility, Change in Practice Patterns, and Economic Implications of Risk Stratifiers to Predict Outcomes for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 104(14). 1068–79 (2012).
- 181.** Simon R.M., Paik S., Hayes D.F.: Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 101(21). 1446–52 (2009).
- 182.** Quintyne K.I., Woulfe B., Coffey J.C., Gupta R.K.: Correlation between Nottingham Prognostic Index and Adjuvant! Online prognostic tools in patients with early-stage breast cancer in Mid-Western Ireland. *Clin Breast Cancer*. 13(4). 233–8 (2013).
- 183.** Yao-Lung K., Dar-Ren C., Tsai-Wang C.: Accuracy validation of adjuvant! online in Taiwanese breast cancer patients--a 10-year analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 12. 108 (2012).
- 184.** Kim M.-Y., Oskarsson T., Acharyya S., Nguyen D.X., Zhang X.H.-F., Norton L. et al.: Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 139(7). 1315–26 (2009).

- 185.** Jankowitz R.C., Cooper K., Erlander M.G., Ma X.-J., Kesty N.C., Li H. et al.: Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 13(5). R98 (2011).
- 186.** Schmidt M., Victor A., Bratzel D., Boehm D., Cotarelo C., Lebrecht A. et al.: Long-term outcome prediction by clinicopathological risk classification algorithms in node-negative breast cancer--comparison between Adjuvant!, St Gallen, and a novel risk algorithm used in the prospective randomized Node-Negative-Breast Cancer-3 (NNBC-3) trial. *Ann Oncol.* 20(2). 258–64 (2009).
- 187.** Euler U., Meisner C., Friedel C., Schmidt M., Untch M., Lisboa B. et al.: Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. *J Clin Oncol.* 24(18). suppl 534 (2006).
- 188.** Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A., Subatniece S., Liepniece-Karele I., Purkalne G. et al.: Underestimated survival predictions of the prognostic tools Adjuvant! Online and PREDICT in BRCA1-associated breast cancer patients. *Fam Cancer.* 12(4). 683–9 (2013).
- 189.** Schendera, C.F.G.: *Datenqualität mit SPSS.* pp. 25-315. Oldenbourg München 2007.
- 190.** Schemper M., Smith T.L.: A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials.* 17(4). 343–6 (1996).
- 191.** Clark T.G., Altman D.G., Stavola B.L.: Quantification of the completeness of follow-up. *The Lancet.* 359(9314). 1309–10 (2002).
- 192.** Christensen E.: Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology.* 7(6). 1346–58 (1987).
- 193.** Schendera C.F.G.: *Regressionsanalyse mit SPSS.* pp. 328–36. De Gruyter München 2014.
- 194.** Schendera C.F.G.: *Regressionsanalyse mit SPSS.* pp. 102–40. De Gruyter München 2014.
- 195.** Clemen, R.T.; Reilly, T.: *Making Hard Decisions with DecisionTools.* pp. 188-96. Cengage Learning U.S.A. 2013.
- 196.** Mojir Sheibani K., Novin K., Tabatabaefar M., Azadeh P., Mafi A., Moghadam S. et al.: The Validation Study of Adjuvant Online Using Iranian Breast Cancer Data. *Reports of Radiotherapy and Oncology.* 1(3). 97–102 (2013).
- 197.** Paridaens R.J., Gelber S., Cole B.F., Gelber R.D., Thürlimann B., Price K.N. et al.: Adjuvant! Online estimation of chemotherapy effectiveness when added to ovarian function suppression plus tamoxifen for premenopausal women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 123(1). 303–10 (2010).
- 198.** Koo C.Y., Hyder J.A., Wanderer J.P., Eikermann M., Ramachandran S.K.: A meta-analysis of the predictive accuracy of postoperative mortality using the American Society of Anesthesiologists' physical status classification system. *World J Surg.* 39(1). 88–103 (2015).
- 199.** Giannice R., Foti E., Poerio A., Marana E., Mancuso S., Scambia G.: Perioperative Morbidity and Mortality in Elderly Gynecological Oncological Patients (≥ 70 Years) by the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classes. *Ann Surg Oncol.* 11(2). 219–25 (2004).
- 200.** Johnson M.J., Bland J.M., Davidson P.M., Newton P.J., Oxberry S.G., Abernethy A.P. et al.: The relationship between two performance scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage.* 47(3). 652–8 (2014).

- 201.** Land L.H., Dalton S.O., Jørgensen T.L., Ewertz M.: Comorbidity and survival after early breast cancer. A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 81(2). 196–205 (2012).
- 202.** Repetto L.: Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients. An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology.* 20(2). 494–502 (2002).
- 203.** Kiderlen M., Glas N.A. de, Bastiaannet E., van de Water W., de Craen, Anton J M, Guicherit O.R. et al.: Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 145(1). 185–92 (2014).
- 204.** Patnaik J.L., Byers T., Diguiseppi C., Denberg T.D., Dabelea D.: The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 103(14). 1101–11 (2011).
- 205.** Patterson R.E., Flatt S.W., Saquib N., Rock C.L., Caan B.J., Parker B.A. et al.: Medical comorbidities predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 122(3). 859–65 (2010).
- 206.** Field T.S., Bosco J.L., Prout M.N., Gold H.T., Cutrona S., Pawloski P.A. et al.: Age, comorbidity, and breast cancer severity: impact on receipt of definitive local therapy and rate of recurrence among older women with early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg.* 213(6). 757–65 (2011).
- 207.** Fleming S.T., Pursley H.G., Newman B., Pavlov D., Chen K.: Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care.* 43(2). 132–40 (2005).
- 208.** Jung S.Y., Rosenzweig M., Linkov F., Brufsky A., Weissfeld J.L., Sereika S.M.: Comorbidity as a mediator of survival disparity between younger and older women diagnosed with metastatic breast cancer. *Hypertension.* 59(2). 205–11 (2012).
- 209.** Wo J.Y., Chen K., Neville B.A., Lin N.U., Punglia R.S.: Effect of Very Small Tumor Size on Cancer-Specific Mortality in Node-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 29(19). 2619–27 (2011).
- 210.** Foulkes W.D.: Size surprise? Tumour size, nodal status, and outcome after breast cancer. *Curr Oncol.* 19(5). 241–3 (2012).
- 211.** Yu K.-D., Jiang Y.-Z., Chen S., Cao Z.-G., Wu J., Shen Z.-Z. et al.: Effect of large tumor size on cancer-specific mortality in node-negative breast cancer. *Mayo Clin Proc.* 87(12). 1171–80 (2012).
- 212.** Comen E.A., Norton L., Massague J.: Breast cancer tumor size, nodal status, and prognosis: biology trumps anatomy. *J CLIN ONCOL.* 29(19). 2610–2 (2011).
- 213.** Norton L., Massague J.: Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med.* 12(8). 875–8 (2006).
- 214.** Smeets A., Ryckx A., Belmans A., Wildiers H., Neven P., Floris G. et al.: Impact of tumor chronology and tumor biology on lymph node metastasis in breast cancer. *SpringerPlus.* 2(1). 480 (2013). DOI: 10.1186/2193-1801-2-480
- 215.** Jatoi I., Hilsenbeck S.G., Clark G.M., Osborne C.K.: Significance of Axillary Lymph Node Metastasis in Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 17(8). 2334–40 (1999).
- 216.** Mitra I.: Axillary lymph node metastasis in breast cancer: prognostic indicator or lead-time bias? *Eur J Cancer.* 29A(3). 300–2 (1993).

- 217.** Tubiana-Hulin M., Hacene K., Martin P.M., Spyratos F.: Prognostic factor clustering in breast cancer: biology or chronology? *Eur J Cancer*. 31A(2). 282–3 (1995).
- 218.** Patani N.R., Dwek M.V., Douek M.: Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 33(4). 409–19 (2007).
- 219.** Hernandez-Aya L.F., Chavez-MacGregor M., Lei X., Meric-Bernstam F., Buchholz T.A., Hsu L. et al.: Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J CLIN ONCOL*. 29(19). 2628–34 (2011).
- 220.** Axelsson C.K., Mouridsen H.T., Zedeler K.: Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *European Journal of Cancer*. 28(8-9). 1415–8 (1992).
- 221.** Ponde N., Dal Lago L., Azim H.A., JR: Adjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer: key challenges. *Expert Rev Anticancer Ther*. 16(6). 661–71 (2016).
- 222.** Barinoff J., Traut A., Bauerschlag D., Bischoff J., Herr D., Lübke K. et al.: Chemotherapy for 70-Year-Old Women with Breast Cancer in Germany: A Survey by the German Breast Group. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 73(5). 433–9 (2013).
- 223.** Brandt J., Garne J.P., Tengrup I., Manjer J.: Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol*. 13(33). (2015). DOI: 10.1186/s12957-014-0429-x
- 224.** Mislang A.R., Biganzoli L.: Adjuvant Systemic Therapy in Older Breast Cancer Women: Can We Optimize the Level of Care? *Cancers (Basel)*. 7(3). 1191–214 (2015).
- 225.** Bouchardy C., Rapiti E., Fioretta G., Laissue P., Neyroud-Caspar I., Schäfer P. et al.: Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*. 21(19). 3580–7 (2003).
- 226.** Balducci L.: Treatment of Breast Cancer in Women Older Than 80 Years Is a Complex Task. *J Oncol Pract*. 12(2). 133–4 (2016).
- 227.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 379(9814). 432–44 (2012).
- 228.** Ma X.-J., Salunga R., Dahiya S., Wang W., Carney E., Durbecq V. et al.: A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res*. 14(9). 2601–8 (2008).
- 229.** Schendera C.F.G.: Regressionsanalyse mit SPSS. pp. 263. De Gruyter München 2014.
- 230.** Kleist P.: Bias in Beobachtungsstudien. *Schweizerisches Medizin-Forum*. 10(35). 580–3 (2010).
- 231.** Sughrue T., Brody J.T.: Breast tumor laterality in the United States depends upon the country of birth, but not race. *PLoS ONE* 9(8). e103313 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0103313
- 232.** Fatima N., Zaman M.U., Maqbool A., Khan S.H., Riaz N.: Lower Incidence but More Aggressive Behavior of Right Sided Breast Cancer in Pakistani Women. Does Right Deserve More Respect? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 14(1). 43–5 (2013).
- 233.** Zeeneldin A.A., Ramadan M., Elmashad N., Fakhr I., Diao A., Mosaad E.: Breast cancer laterality among Egyptian patients and its association with treatments and survival. *J Egypt Natl Canc Inst*. 25(4). 199–207 (2013).

- 234.** Arkoob K., Al-Nsour M., Al-Nemry O., Al-Hajawi B.: Epidemiology of breast cancer in women in Jordan: patient characteristics and survival analysis. *East Mediterr Health J.* 16(10). 1032–8 (2010).
- 235.** Perkins C.I., Hotes J., Kohler B.A., Howe H.L.: Association between breast cancer laterality and tumor location, United States, 1994-1998. *Cancer Causes Control.* 15(7). 637–45 (2004).
- 236.** Weiss H.A., Devesa S.S., Brinton L.A.: Laterality of breast cancer in the United States. *Cancer Causes Control.* 7(5). 539–43 (1996).
- 237.** Rummel S., Hueman M.T., Costantino N., Shriver C.D., Ellsworth R.E.: Tumour location within the breast: Does tumour site have prognostic ability? *Ecancermedalscience.* 9(552). (2015). DOI: 10.3332/ecancer.2015.552
- 238.** Wu S., Zhou J., Ren Y., Sun J., Li F., Lin Q. et al.: Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. *Int J Surg.* 12(5). 394–8 (2014).
- 239.** Yang J., Tang S., Zhou Y., Qiu J., Zhang J., Zhu S. et al.: Prognostic implication of the primary tumor location in early-stage breast cancer: focus on lower inner zone. *Breast Cancer* (2017). DOI: 10.1007/s12282-017-0797-5
- 240.** Lim S.T., Choi J.E., Kim S.J., Kim H.A., Kim J.Y., Park H.K. et al.: Prognostic implication of the tumor location according to molecular subtypes in axillary lymph node-positive invasive ductal cancer in a Korean population. *Breast Cancer Res Treat.* 156(3). 473–83 (2016).
- 241.** Karatas F., Sahin S., Erdem G.U., Ates O., Babacan T., Akin S. et al.: Left laterality is an independent prognostic factor for metastasis in N3 stage breast cancer. *J BUON.* 21(4). 851–8 (2016).
- 242.** Bao J., Yu K.-D., Jiang Y.-Z., Shao Z.-M., Di G.-H.: The effect of laterality and primary tumor site on cancer-specific mortality in breast cancer: a SEER population-based study. *PLoS ONE.* 9(4). e94815 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0094815
- 243.** Rutter C.E., Chagpar A.B., Evans S.B.: Breast cancer laterality does not influence survival in a large modern cohort: implications for radiation-related cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 90(2). 329–34 (2014).
- 244.** Melnik Y., Slater P.E., Steinitz R., Davies A.M.: Breast cancer in Israel: laterality and survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 95(3). 291–3 (1979).
- 245.** Rhodes A.E., Lin E., Streiner D.L.: Confronting the confounders: the meaning, detection, and treatment of confounders in research. *Can J Psychiatry.* 44(2). 175–9 (1999).
- 246.** Pilevarzadeh M.: Women`s Perspective of Breast Self-examination. *International Journal of Biomedical Science.* 12(3). 115–9 (2016).
- 247.** Wardle J., Steptoe A., Smith H., Groll-Knapp E., Koller M., Smith D. et al.: Breast self-examination: attitudes and practices among young women in Europe. *Eur J Cancer Prev.* 4(1). 61–8 (1995).
- 248.** Kurebayashi J., Shimozuma K., Sonoo H.: The practice of breast self-examination results in the earlier detection and better clinical course of Japanese women with breast cancer. *Surg Today.* 24(4). 337–41 (1994).
- 249.** Huguley C.M., Brown R.L., Greenberg R.S., Clark W.S.: Breast self-examination and survival from breast cancer. *Cancer.* 62(7). 1389–96 (1988).

- 250.** Hackshaw A.K., Paul E.A.: Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 88(7). 1047–53 (2003).
- 251.** Fritschi L., Divitini M., Talbot-Smith A., Knuiman M.: Left-handedness and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 97(5). 686–7 (2007).
- 252.** Ramadhani M.K., Elias S.G., van Noord P.A., Grobbee D.E., Peeters P.H., Uiterwaal C.S.: Innate left handedness and risk of breast cancer: case-cohort study. *BMJ*. 331(7521). 882–3 (2005).
- 253.** Altundag K., Isik M., Sever A.R.: Handedness and breast cancer characteristics. *JBUON*. 21(3). 576–9 (2016).
- 254.** Olsson H., Ingvar C.: Left handedness is uncommon in breast cancer patients. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 27(12). 1694–5 (1991).
- 255.** Fischer U., Baum F., Emons G.: Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. pp. 48. Thieme Stuttgart 2014.
- 256.** Sachsen-Anhaltinische Krebsgesellschaft e.V.: Die Selbstuntersuchung der Brust. Eine Chance zur Früherkennung von Brustkrebs. Krebsgesellschaft Sachsen-Anhalt e.V. Halle (Saale). URL: http://sakg.de/fileadmin/pdf/Selbstunt.Brust_engl..pdf
- 257.** Oven Ustaalioglu B.B., Balvan O., Bilici A., Develi A., Aliustaoglu M., Vardar F.A. et al.: The differences of clinicopathological factors for breast cancer in respect to time of recurrence and effect on recurrence-free survival. *Clin Transl Oncol*. 17(11). 895–902 (2015).
- 258.** Ahn S.G., Lee H.M., Cho S.-H., Bae S.J., Lee S.A., Hwang S.H. et al.: The difference in prognostic factors between early recurrence and late recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer: nodal stage differently impacts early and late recurrence. *PLoS ONE*. 8(5). e63510 (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0063510
- 259.** Ogundimu E.O., Altman D.G., Collins G.S.: Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *Journal of Clinical Epidemiology*. 76. 175–82 (2016).
- 260.** Vittinghoff E., McCulloch C.E.: Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American Journal of Epidemiology*. 165(6). 710–8 (2007).
- 261.** Peduzzi P., Concato J., Feinstein A.R., Holford T.R.: Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of Clinical Epidemiology*. 48(12). 1503–10 (1995).
- 262.** Iasonos A., Schrag D., Raj G.V., Panageas K.S.: How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J CLIN ONCOL*. 26(8). 1364–70 (2008).
- 263.** Kato I., Toniolo P., Koenig K.L., Kahn A., Schymura M., Zeleniuch-Jacquotte A.: Comparison of active and cancer registry-based follow-up for breast cancer in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 149(4). 372–8 (1999).
- 264.** Khatcheressian J.L., Hurley P., Bantug E., Esserman L.J., Grunfeld E., Halberg F. et al.: Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 31(7). 961–5 (2013).

- 265.** Puglisi F., Fontanella C., Numico G., Sini V., Evangelista L., Monetti F. et al.: Follow-up of patients with early breast cancer: is it time to rewrite the story? *Crit Rev Oncol Hematol.* 91(2). 130–41 (2014).
- 266.** Fontein D.B., Klinton Grand M., Nortier J.W., Seynaeve C., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Dirix L.Y. et al.: Dynamic prediction in breast cancer: proving feasibility in clinical practice using the TEAM trial. *Ann Oncol.* 26(6). 1254–62 (2015).
- 267.** Mauguen A., Rachet B., Mathoulin-Pélissier S., MacGrogan G., Laurent A., Rondeau V.: Dynamic prediction of risk of death using history of cancer recurrences in joint frailty models. *Stat Med.* 32(30). 5366–80 (2013).
- 268.** Walker A.J., West J., Card T.R., Crooks C., Kirwan C.C., Grainge M.J.: When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood.* 127(7). 849-57 (2016).
- 269.** Glurich I., Chyou P.-H., Engel J.M., Cross D.S., Onitilo A.A.: Tamoxifen-induced venothromboembolic events: exploring validation of putative genetic association. *Clinical Medicine & Research.* 11(1). 16–25 (2013).
- 270.** Bundred N.J.: The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *Br J Cancer.* 93 Suppl 1. S23-7 (2005).
- 271.** Keilholz U., Knoth H., Sauer H.: Substanzprofile: Zytostatika, Hormone, Zytokine. In: Schmoll H.-J., Höffken K., Possinger K. (eds.): *Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie.* pp. 1547–727. Springer Medizin Heidelberg 2006.
- 272.** Sepucha K., Ozanne E., Silvia K., Partridge A., Mulley A.G.: An approach to measuring the quality of breast cancer decisions. *Patient Educ Couns.* 65(2). 261–9 (2007).
- 273.** Fagerlin A., Lakhani I., Lantz P.M., Janz N.K., Morrow M., Schwartz K. et al.: An informed decision? Breast cancer patients and their knowledge about treatment. *Patient Educ Couns.* 64(1-3). 303–12 (2006).
- 274.** Lee L., Cheung W.Y., Atkinson E., Krzyzanowska M.K.: Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol.* 29(1). 106–17 (2011).
- 275.** Sarfati D., Koczwara B., Jackson C.: The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin.* 66(4). 337–50 (2016).
- 276.** Weiner S.J., Schwartz A., Sharma G., Binns-Calvey A., Ashley N., Kelly B. et al.: Patient-centered decision making and health care outcomes: an observational study. *Ann Intern Med.* 158(8). 573–9 (2013).
- 277.** Deshpande P.R., Rajan S., Sudeepthi B.L., Abdul Nazir C.P.: Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res.* 2(4). 137–44 (2011).
- 278.** Friese C.R., Harrison, J.M., Janz N.K., Jaggi R., Morrow M., Li Y. et al.: Treatment-associated toxicities reported by patients with early-stage invasive breast cancer. *Cancer.* 123(11). 1925-34 (2017).
- 279.** Gotay C.C., Kawamoto C.T., Bottomley A., Efficace F.: The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 26(8). 1355-63 (2008).

- 280.** Epstein R.J., Leung T.W., Mak J., Cheung P.S.: Utility of a web-based breast cancer predictive algorithm for adjuvant chemotherapeutic decision making in a multidisciplinary oncology center. *Cancer Invest.* 24(4). 367–73 (2006).
- 281.** Siminoff L.A., Gordon N.H., Silverman P., Budd T., Ravdin P.M.: A decision aid to assist in adjuvant therapy choices for breast cancer. *Psychooncology.* 15(11). 1001–13 (2006).
- 282.** Ruland C.M., Bakken S.: Developing, implementing, and evaluating decision support systems for shared decision making in patient care. A conceptual model and case illustration. *J Biomed Inform.* 35(5-6). 313–21 (2002).
- 283.** Wright A., Sittig D.F.: A framework and model for evaluating clinical decision support architectures. *J Biomed Inform.* 41(6). 982–90 (2008).
- 284.** Wieland W.: *Diagnose. Überlegungen zur Medizinteorie.* pp. 5. De Gruyter Berlin 1975.
- 285.** Wiesing U.: *Wer heilt, hat Recht? Über Pragmatik und Pluralität in der Medizin.* pp. 20–3. Schattauer Stuttgart 2004.
- 286.** Husing B.: Individualised medicine - potentials and need for action. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 104(10). 727–31 (2010).
- 287.** Rosenfeld R.M.: Uncertainty-based medicine. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 128(1). 5–7 (2003).
- 288.** The Lancet (eds.): *Uncertainty in medicine.* *The Lancet.* 375(9727). 1666 (2010).
- 289.** Fox R.C.: *Medical Uncertainty Revisited.* In: Albrecht G.L., Fitzpatrick R., Scrimshaw S. (eds.): *Handbook of social studies in health and medicine.* pp. 409–25. Sage Publications London, Thousand Oaks, Calif 2003.
- 290.** Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A., Haynes R.B., Richardson W.S.: Evidence based medicine. What it is and what it isn't. *BMJ.* 312(7023). 71–2 (1996).
- 291.** Kim K., Yang J.: Decision-making process related to treatment and management in Korean women with breast cancer: Finding the right individualized healthcare trajectory. *Appl Nurs Res.* 35. 99–105 (2017).
- 292.** Arnott D.: Cognitive biases and decision support systems development. A design science approach. *Information Systems Journal.* 16(1). 55–78 (2006).
- 293.** Tversky A., Kahneman D.: Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science.* 185(4157). 1124–31 (1974).
- 294.** Yu R.: Stress potentiates decision biases: A stress induced deliberation-to-intuition (SIDI) model. *Neurobiol Stress.* 3. 83–95 (2016).
- 295.** Porcelli A.J., Delgado M.R.: Stress and Decision Making: Effects on Valuation, Learning, and Risk-taking. *Curr Opin Behav Sci.* 14. 33–9 (2017).
- 296.** Chen S.-Q., Liu J.-E., Li Z., Su Y.-L.: The process of accepting breast cancer among Chinese women: A grounded theory study. *Eur J Oncol Nurs.* 28. 77–85 (2017).
- 297.** Budden L.M., Hayes B.A., Buettner P.G.: Women's decision satisfaction and psychological distress following early breast cancer treatment: a treatment decision support role for nurses. *Int J Nurs Pract.* 20(1). 8–16 (2014).

- 298.** Schleife H., Sachtleben C., Finck Barboza C., Singer S., Hinz A.: Anxiety, depression, and quality of life in German ambulatory breast cancer patients. *Breast Cancer*. 21(2). 208–13 (2014).
- 299.** George J.F., Duffy K., Ahuja M.: Countering the anchoring and adjustment bias with decision support systems. *Decision Support Systems*. 29(2). 195–206 (2000).
- 300.** Donovan A.L., Gropper M.A.: Prediction is very difficult, especially about the future-Niels Bohr. *Crit Care Med*. 39(8). 2005–7 (2011).

Danksagung

Die Dissertation wurde durch ein viermonatiges Promotionsstipendium der Leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg gefördert. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban-Dan Costa möchte ich an dieser Stelle für seine leidenschaftlich gehaltenen praxisnahen Vorlesungen während meines Medizinstudiums danken, die mein Interesse an der Thematik weckten und sowohl meine Ausdauer als auch meine weitläufige Auseinandersetzung mit der von ihm freundlicherweise überlassenen Fragestellung wesentlich motiviert haben. Daneben danke ich ihm für die Bereitstellung der Rohdaten und seine wohlwollende Unterstützung im Rahmen der Kontaktaufnahme mit den ambulant behandelnden ärztlichen Kolleginnen und Kollegen. Neben meinem Dank für zahlreiche sowohl Richtung als auch Verlauf dieser Arbeit prägende Gespräche danke ich Ihnen, lieber Prof. Costa, für Ihr in mich gesetztes Vertrauen.

Auch möchte ich all jenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Universitätsfrauenklinik danken, die mir an den verschiedensten Stellen meines Arbeitsprozesses hilfreich zur Seite standen. Hierbei danke ich Frau Manuela Eckardt und Frau Brigitte Muschter aus dem Chefsekretariat der Universitätsfrauenklinik für ihre freundliche Unterstützung bei der Erstellung und anschließenden Entgegennahme der Anschreiben an die ambulant behandelnden ärztlichen Kollegen. Daneben geht ein besonderer Dank an Frau Margit Widera, die mir über mehrere Monate vertrauensvoll Zugang zum Aktenarchiv der Universitätsfrauenklinik gewährt hat. Ebenso möchte ich mich hiermit herzlich für die freundliche Zuarbeit seitens der Schwestern der Ambulanz und die mir durch Herrn Prof. Dr. Florin-Andrei Taran zuteilgewordene Unterstützung bedanken. Nicht zuletzt danke ich Frau Sabine Seiler aus der Bibliothek der Universitätsfrauenklinik und Frau Adelheid Harden aus der Medizinischen Zentralbibliothek für ihre zuvorkommende Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Frau Elke Burger danke ich herzlich für die tatkräftige Bereitstellung der Daten aus dem Klinischen Krebsregister der Universitätsklinik Magdeburg.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentralen Aktenarchivs am Medizinischen Campus danke ich für den unkomplizierten und reibungslosen Ablauf der Akteneinsichtnahme.

Außerdem danke ich allen ambulant tätigen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, deren Aufgeschlossenheit und kollegiale Zuarbeit entscheidend zur Erhebung der Follow-up-Daten beigetragen hat.

Ebenso möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei den Mitarbeiterinnen des Standesamtes der Stadt Magdeburg für die Bereitstellung der im Sterberegister erfassten Daten bedanken.

Herrn Dr. rer. nat. Friedrich-Wilhelm Röhl aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Statistik gebührt ein besonderer Dank im Hinblick auf seine hilfreichen Ratschläge im Vorfeld der Datenerhebung. Seine frühzeitigen Hinweise auf potenzielle Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Hypothesenformulierung und Datenauswertung, die sich entgegen meiner vormals idealistischen Herangehensweise ausnahmslos bewahrheitet haben, trugen maßgeblich dazu bei, dem konzeptuellen Teil meiner Arbeit die notwendige Aufmerksamkeit und Sorgfalt zu widmen. In diesem Zusammenhang möchte ich ebenfalls Herrn Ulrich Dittmann, B. Sc. Statistik, danken, der im Rahmen einer ersten Qualitätsprüfung der Rohdaten fachkundige Unterstützung geleistet und dadurch ebenfalls dazu beigetragen hat, potenzielle Fehlerquellen zu reduzieren.

Herrn Dr. phil. Christian FG Schendera möchte ich für seine ausgesprochen anwendungsorientiert geschriebenen Fachbücher danken, die mir eine große Hilfe gewesen sind. Daneben danke ich ihm für einen aufschlussreichen Gedankenaustausch im Rahmen einer persönlichen Korrespondenz.

Herrn Prof. Dr. med. Jörg Frommer und meinen Kolleginnen und Kollegen in der Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie möchte ich an dieser Stelle für die Teilentlastung von klinischen Verpflichtungen während meiner letzten Arbeitsphase danken, die maßgeblich dazu beigetragen hat, dass ich die nötigen Kräfte für die Fertigstellung der Dissertation mobilisieren konnte. Außerdem möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen für hilfreiche Kritik, emotionalen Halt und kollegiale Zusammenarbeit danken. Das tägliche Miteinander hat mir sowohl meine Stärken als auch meine Grenzen bewusst gemacht und wesentlich dazu beigetragen, dass ich mich mit meiner Arbeit identifizieren kann.

Mein ganz besonders herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. Bernd Erichson, der das drohende Scheitern der Arbeit verhindern half, indem er durch eine praktische Anleitung im Umgang mit der SPSS-Software entscheidend dazu beitrug, dass sich meine Unsicherheit in begeisterte Selbstständigkeit verwandeln konnte. Darüber hinaus danke ich ihm für die Förderung eines sportlichen Ausgleichs. Einige der (nicht nur) statistischen Hürden dieses Projektes wären wohl nicht überwunden worden, hätte er es nicht wohlwollend unterstützt, so manchen Casus knacksus auf dem Pferderücken zu erörtern.

Meinen Eltern danke ich neben ihrer prägenden Förderung einer ebenso interessierten wie kritischen Haltung für unerschütterlichen Zuspruch, Trost und Unterstützung. Dank Eurem wachsenden Verständnis für mein Bedürfnis nach Eigensinn ist es mir gelungen, die Notwendigkeit des Loslassens zu erkennen und mich aus der Vertiefung in die Materie letztendlich auch wieder lösen zu können.

Last but not least: Dank Ihnen, lieber Dr. med. Ludwig Drees.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Prognosen des Entscheidungsunterstützungssystems Adjuvant-Online – eine valide Entscheidungshilfe für Magdeburger Mammakarzinompatientinnen?

in der Universitätsfrauenklinik Magdeburg

mit Unterstützung durch Professor Dr. med. Dr. h.c. Serban-Dan Costa

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 31.10.2017

.....

Dorothea Möller

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Anhang**Tabelle A1: Evidenzbasierte Polychemotherapien für die adjuvante systemische Therapie des primären Mammakarzinoms (Stand: 2005)**

| Kurzbezeichnung | Substanzen | Dosis | Applikation | Intervall | Zyklen |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------|-------------|----------------|--------|
| AC-Paclitaxel (Henderson) | Doxorubicin | 60 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | gefolgt von | | | | |
| | Paclitaxel | 175 mg/ m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| AT-CMF (ECTO) | Adriamycin | 60 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | Paclitaxel | 200 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | gefolgt von | | | | |
| | Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 4 |
| | Methotrexat | 40 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 4 |
| | 5-Fluorouracil | 600 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 4 |
| CMF i.v. (Bonadonna) | Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 6 |
| | Methotrexat | 40 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 6 |
| | 5-Fluorouracil | 600 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 6 |
| CMF oral (Bonadonna) | Cyclophosphamid | 100 mg/m ² | p.o. | d1-14, q4w | 6 |
| | Methotrexat | 40 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 6 |
| | 5-Fluorouracil | 600 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 6 |
| EC 4x | Epirubicin | 90 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| EC-Docetaxel | Epirubicin | 90 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | gefolgt von | | | | |
| | Cyclophosphamid | 600 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | Docetaxel | 100 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| FEC 100 (Bonneterre) | 5-Fluorouracil | 500 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 6 |
| | Epirubicin | 100 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 6 |
| | Cyclophosphamid | 500 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 6 |
| FEC 120 (Levine) | 5-Fluorouracil | 500 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 6 |
| | Epirubicin | 60 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 6 |
| | Cyclophosphamid | 75 mg/m ² | p.o. | d1-14, q4w | 6 |
| FEC-Doc (PACS01) | 5-Fluorouracil | 500 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 3 |
| | Epirubicin | 100 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 3 |
| | Cyclophosphamid | 500 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 3 |
| | gefolgt von | | | | |
| | Docetaxel | 100 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 3 |
| NEAT | Epirubicin | 100 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 4 |
| | gefolgt von | | | | |
| | Cyclophosphamid | 750 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 3 |
| | Methotrexat | 60 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 3 |
| | 5-Fluorouracil | 600 mg/m ² | i.v. | d1+8, q4w | 3 |
| TAC (BCIRG 001) | Docetaxel | 75 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 6 |
| | Doxorubicin | 50 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 6 |
| | Cyclophosphamid | 500 mg/m ² | i.v. | d1, q3w | 6 |
| | Trastuzumab | 2 mg/ kg | i.v. | d1, 8, 14, q3w | |

d1 Tag 1
d1-14 Tag 1 bis 14
d1+8 Tag 1 und 8
q3w alle drei Wochen
q4w alle vier Wochen

Die Dosisangaben beziehen sich immer auf die m² -Körperoberfläche.

Quelle: Janni W., Gerber B., Sommer H., Untch M., Krause A., Dian D., Runnebaum I., Rack B., Friese K.: Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. Dtsch Arztebl 102(4): 2795-2804 (2005)

Tabelle A2: Klinische und tumorbiologische Merkmale in Abhängigkeit der Lateralität des Primärtumors

| Merkmal | Kategorien | Gesamtstichprobe (n = 102) | | Subgruppen nach Lateralität | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------|-----------------------------|-------------|----------------|-------------|
| | | Anzahl | Prozent | rechts (n = 41) | | links (n = 61) | |
| | | | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| Alter [Jahre] | maximal 50 | 29 | 28,4 | 10 | 24,4 | 19 | 31,1 |
| | 51 bis 69 | 57 | 55,9 | 26 | 63,4 | 31 | 50,8 |
| | älter als 69 | 16 | 15,8 | 5 | 12,2 | 11 | 18,0 |
| MP-Status (klinisch) | prämenopausal | 30 | 29,4 | 11 | 26,8 | 19 | 31,1 |
| | postmenopausal | 68 | 66,7 | 28 | 68,3 | 40 | 65,6 |
| | <i>fehlend</i> | 4 | 3,9 | 2 | 4,9 | 2 | 3,3 |
| Tumorgröße [cm] | 0,1 bis 1,0 | 13 | 12,7 | 4 | 9,8 | 9 | 14,8 |
| | 1,1 bis 2,0 | 45 | 44,1 | 19 | 46,3 | 26 | 42,6 |
| | 2,1 bis 3,0 | 28 | 26,5 | 11 | 26,8 | 17 | 27,9 |
| | 3,1 bis 5,0 | 13 | 12,7 | 5 | 12,2 | 8 | 13,1 |
| | > 5,0 | 3 | 2,9 | 2 | 4,9 | 1 | 1,6 |
| pT | pT1a | 1 | 1,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,6 |
| | pT1b | 15 | 14,7 | 6 | 14,6 | 9 | 14,8 |
| | pT1c | 39 | 38,2 | 16 | 39,0 | 24 | 39,3 |
| | pT2 | 41 | 40,2 | 16 | 39,0 | 25 | 41,0 |
| | pT3 | 4 | 4,6 | 3 | 7,3 | 2 | 3,3 |
| Anzahl LKpos | 0 pN0 | 64 | 62,7 | 23 | 56,1 | 41 | 67,2 |
| | 1 bis 3 } pN1 | 18 | 17,6 | 8 | 19,5 | 10 | 16,4 |
| | 4 bis 9 } | 13 | 12,7 | 5 | 12,2 | 8 | 13,1 |
| | > 9 } | 7 | 6,9 | 5 | 12,2 | 2 | 3,3 |
| Grading (G) | gut differenziert (G1) | 13 | 12,7 | 4 | 9,8 | 9 | 14,8 |
| | mäßig differenziert (G2) | 70 | 68,6 | 29 | 70,7 | 41 | 67,2 |
| | schlecht differenziert (G3) | 19 | 18,6 | 8 | 19,5 | 11 | 18,0 |
| FIGO-Stadien | FIGO I | 44 | 43,1 | 16 | 39,0 | 28 | 45,9 |
| | FIGO IIA | 35 | 34,3 | 14 | 34,1 | 21 | 34,4 |
| | FIGO IIB | 13 | 12,7 | 4 | 9,8 | 9 | 14,8 |
| | FIGO IIIA | 10 | 9,8 | 7 | 17,1 | 3 | 4,9 |
| SHR-Status | positiv ER-positiv und PR-positiv | 60 | 58,8 | 24 | 58,5 | 36 | 59,0 |
| | positiv ER-positiv, PR-negativ | 14 | 13,7 | 6 | 14,6 | 8 | 13,1 |
| | positiv ER-negativ, PR-positiv | 3 | 2,9 | 0 | 0,0 | 3 | 4,9 |
| | negativ ER-negativ und PR-negativ | 25 | 24,5 | 11 | 26,8 | 14 | 23,0 |
| HER2-Expression | überexprimierend INR ≥ 2+ | 21 | 20,6 | 12 | 29,2 | 9 | 14,8 |
| | nicht überexprimierend INR < 2+ | 75 | 73,5 | 27 | 65,9 | 48 | 78,7 |
| | <i>fehlend</i> | 6 | 5,9 | 2 | 4,9 | 4 | 6,6 |
| Intrinsischer Subtyp | TNBC/ Basaltyp | 16 | 15,7 | 7 | 17,1 | 9 | 14,8 |
| | HER2-überexprimierend, HR-negativ | 8 | 7,8 | 4 | 9,8 | 4 | 6,6 |
| | luminaler Subtyp | 78 | 76,5 | 30 | 73,2 | 48 | 78,7 |
| Histologischer Subtyp | invasiv-duktral | 70 | 68,6 | 26 | 63,4 | 44 | 72,1 |
| | invasiv-lobulär | 20 | 19,6 | 7 | 17,1 | 13 | 21,3 |
| | invasiv gemischt (duktral + lobulär) | 5 | 4,9 | 4 | 9,8 | 1 | 1,6 |
| | invasiv, sonstige | 7 | 6,9 | 4 | 9,8 | 3 | 4,9 |
| | mit DCIS-/ CLIS-Anteil | 9 | 8,8 | 2 | 4,9 | 7 | 11,5 |
| Komorbidität | perfect health | 16 | 15,7 | 8 | 19,5 | 8 | 13,1 |
| | minor problems | 48 | 47,1 | 16 | 39,0 | 32 | 52,5 |
| | major problems (+10) | 12 | 11,8 | 4 | 9,8 | 8 | 13,1 |
| | average for age | 26 | 25,5 | 13 | 31,7 | 13 | 21,3 |

Tabelle A3: Merkmalsverteilung der multimodalen Therapie in Abhängigkeit der Lateralität des Primärtumors

| Therapiemerkmal | | Gesamtstichprobe (n = 102) | | Subgruppen nach Lateralität | | | |
|---|---|-------------------------------|---------|-----------------------------|-------------|----------------|-------------|
| | | Anzahl | Prozent | rechts (n = 41) | | links (n = 61) | |
| | | | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| Lokale Therapie (OP und Bestrahlung) | BET + Bestrahlung | 53 | 52,1 | 22 | 53,7 | 31 | 50,8 |
| | o.n.A. | 13 | 12,7 | 3 | 7,3 | 10 | 16,4 |
| | MME + Bestrahlung | 18 | 17,6 | 8 | 19,5 | 10 | 16,4 |
| | o.n.A. | 18 | 17,6 | 8 | 19,5 | 10 | 16,4 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 41 | 100,0 | 61 | 100,0 |
| Resektionsrand (R) | pR0 | 76 | 75,5 | 32 | 78,0 | 44 | 72,1 |
| | pR1 | 26 | 24,5 | 9 | 22,0 | 17 | 27,9 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 41 | 100,0 | 61 | 100,0 |
| Axilläres Staging (ALNE) | < 10 LKex | 8 | 7,8 | 4 | 9,8 | 4 | 6,6 |
| | 10 bis 20 LKex | 66 | 64,7 | 23 | 56,1 | 43 | 70,5 |
| | > 20 LKex | 28 | 27,5 | 14 | 34,1 | 14 | 23,0 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 41 | 100,0 | 61 | 100,0 |
| Modalität der adjuvanten systemischen Therapie (AST) | keine | 4 | 3,9 | 1 | 2,4 | 3 | 4,9 |
| | AHT | 25 | 24,5 | 13 | 31,7 | 13 | 21,3 |
| | CHT | 26 | 25,5 | 9 | 22,0 | 16 | 26,2 |
| | KT | 47 | 46,1 | 18 | 43,9 | 29 | 47,5 |
| | <i>Summe</i> | 102 | 100,0 | 41 | 100,0 | 61 | 100,0 |
| Antihormonelle Therapie (AHT) | Tamoxifen / Ov. Ablation / Tamoxifen + Ov. Ablation | 58 | 56,8 | 24 | 58,5 | 34 | 55,7 |
| | Aromatasehemmer (AH), upfront oder Switch | 15 | 14,7 | 7 | 17,1 | 8 | 13,1 |
| | <i>Summe</i> | 37 | 71,5 | 31 | 75,6 | 42 | 68,9 |
| Antineoplastische Therapie (CHT) | 1 st Generation | 48 | 47,0 | 18 | 43,9 | 30 | 49,2 |
| | 2 nd Generation | 20 | 19,6 | 7 | 17,1 | 13 | 21,3 |
| | 3 rd Generation | 4 | 3,9 | 2 | 4,9 | 2 | 3,3 |
| | <i>Summe</i> | 72 | 70,5 | 27 | 65,9 | 45 | 73,8 |
| Modifizierung der CHT | dosisreduziert | 10 | 9,8 | 6 | 14,6 | 4 | 6,6 |
| | zyklenreduziert | 5 | 4,9 | 3 | 7,3 | 2 | 3,3 |
| | <i>Summe</i> | 15 | 14,7 | 9 | 22,0 | 6 | 9,8 |

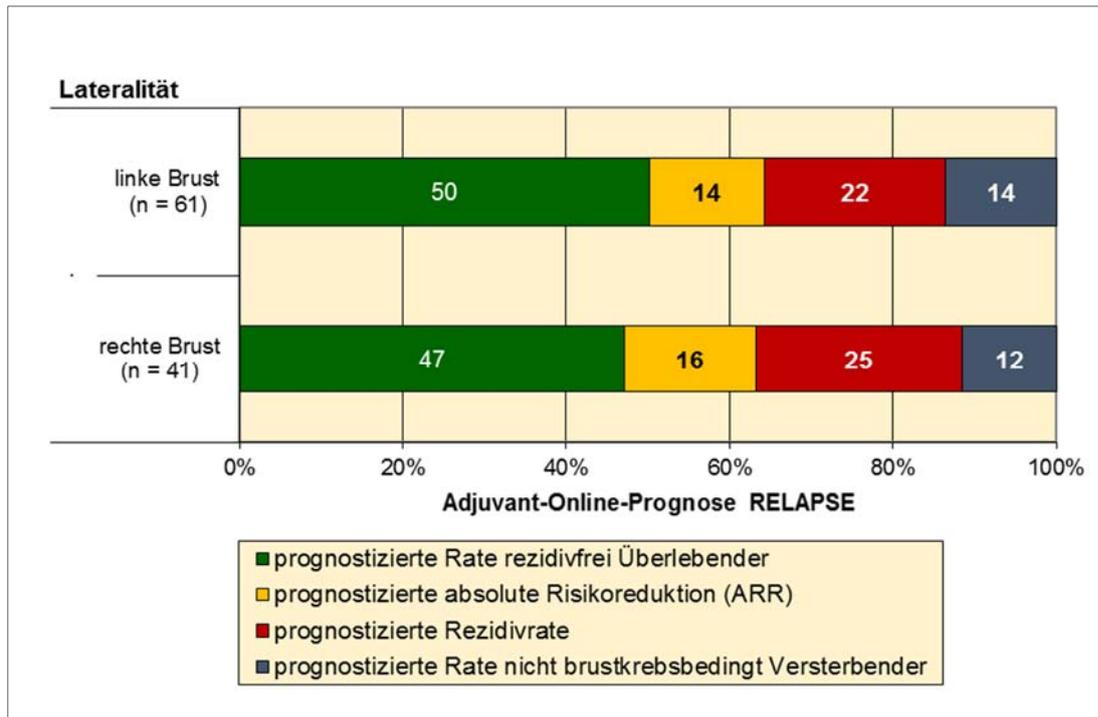


Abbildung A1: Adjuvant-Online-Prognosen RELAPSE – Lateralität Primärtumor

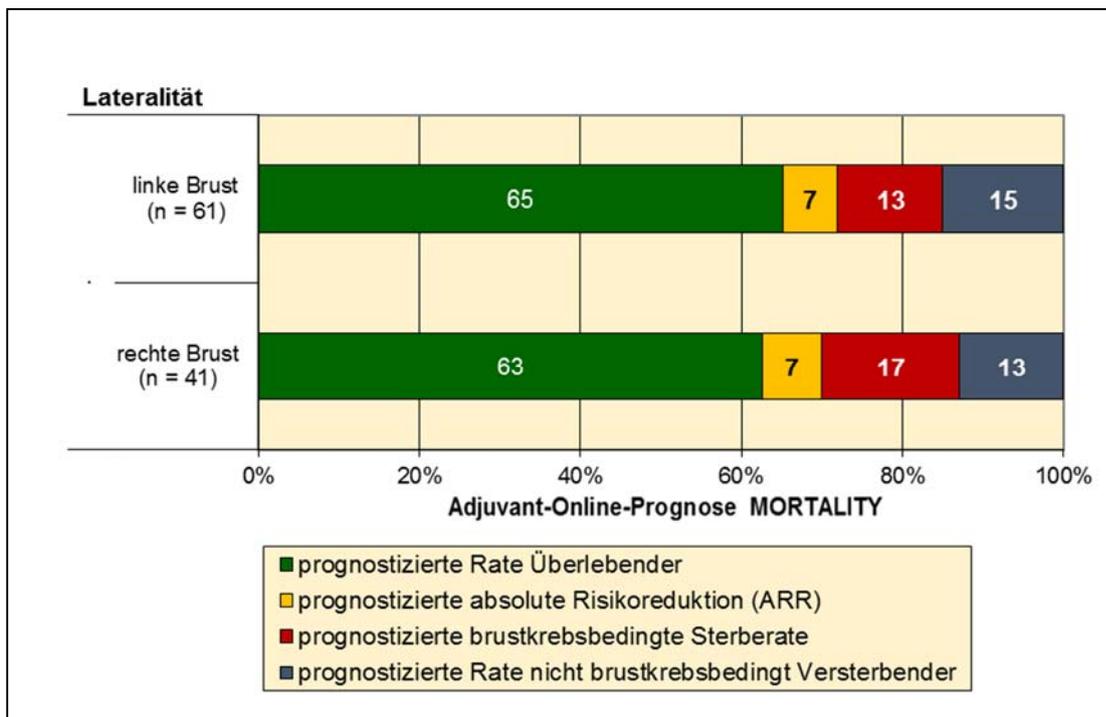


Abbildung A2: Adjuvant-Online-Prognosen MORTALITY – Lateralität Primärtumor

Tabelle A4: Validierungsstudien Adjuvant-Online Breast Cancer Version

| Erstautor | Jahr der Publikation | Lit.-Zitat | Herkunft der Population | AO-Version | N | Prognose und Beobachtung | | Rekrutierung von bis | Follow-up vollständig? | Alter [Jahre] | ER-Status | | Nodalstatus | | Grading | | | Tumorgröße [cm] | | | AST | | | | OP-Modus | | Korbidität individuell / pausch | Missing Data | |
|---------------|----------------------|------------|---------------------------|------------|------------|--------------------------------|---|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|---------|-------------|---------|---------|-----|-----|-----------------|---------|-----|-----|---|------|-------|----------|--|---------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | | | | | | übereinstimmend | abweichend | | | | positiv | negativ | negativ | positiv | G1 | G2 | G3 | ≤ 2 | > 2 ≤ 5 | > 5 | AHT | CHT | KT | keine | BET | MME | | | |
| Hearne | 2015 | (2) | GB | k.A. | 92 | OS | | 1998 | 2002 | ja | < 40 | 79% | 21% | 58% | 42% | 17% | 27% | 55% | 57% | 43% | 0% | therapieunabhängige Prognosen, OP kurativ | 100% | 50% | 50% | average for age | 1% G, 7% NAST (CHT) | | |
| Laas | 2015 | (3) | USA, Kanada | k.A. | 965 | OS | | k.A. | | Median 169 Monate | MW 63,8 | 100% | 0% | 56% | 44% | 10% | 47% | 39% | 45% | 55% | | 61% | 2% | 4% | 31% | k.A. | k.A. (Stichprobe einer RCT) | k.A. | |
| Rejali | 2015 | (4) | Iran | 8.0 | 233 | OS | | 1994 | 2004 | MW 101 Monate | MW 46,3 | 52% | 37% | 37% | 63% | 23% | 38% | 39% | 14% | 67% | 19% | 4% | 17% | 79% | 0% | k.A. | 91% | minor problems | 11% ER-Status |
| Glas* | 2014 | (5) | Niederlande | 8.0 | 2012 | RFS | OS unterschätzt | 1997 | 2004 | Median 9,0 Jahre | ≥ 65 J. | 79% | 29% | 69% | 31% | 20% | 58% | 22% | 55% | 42% | 3% | 39% | 3% | 2% | 56% | 39% | 61% | average for age | 12% ER-Status, 29% G |
| Jung | 2013 | (6) | Korea | 8.0 | 699 | | OS, BCSS, RFS überschätzt | 1986 | 1999 | Median 10,8 Jahre | Median 45 | 0,3 | 0,5 | 41% | 59% | 15% | 44% | 12% | 20% | 68% | 11% | 9% | 47% | 34% | 9% | 12% | 88% | minor problems | 27% ER, 31% G |
| Mojr Sheibani | 2013 | (196) | Iran | 8.0 | 368 | | OS, RFS unterschätzt | 1997 | 2010 | nein, MW 72 Monate | MW 47,2 | 68% | 32% | 36% | 64% | 7% | 34% | 18% | 27% | 59% | 14% | 72% | 95% | k.A. | k.A. | individuell (Mehrheit: minor problems) | 41% Grading | | |
| Quintyne | 2013 | (182) | Irland | 8.0 | 77 | OS für CHT, | OS unterschätzt | Jan. 2002 | Dez. 2002 | ja | Median 52,2 | 68% | 33% | 39% | 61% | 1% | 79% | 20% | k.A. | | | 33% | 18% | 43% | k.A. | 35% | 64% | minor problems | k.A. |
| Bhoo-Pathy | 2012 | (7) | Malaysia | 8.0 | 631 | | OS überschätzt | 1993 | 2000 | ja | Median 49 | 42% | 34% | 52% | 48% | 12% | 39% | 25% | 20% | 61% | 20% | 73% | 63% | k.A. | 100% | average for age | 25% ER-Status, 25% G | | |
| Yao-Lung | 2012 | (183) | Taiwan | 8.0 | 559 | OS, BCSS in Low-Risk-Subgruppe | BCSS in High-Risk-Gruppe überschätzt | 1992 | 2001 | ja, für 79% | MW 49,5 | 62% | 37% | 58% | 42% | 23% | 27% | 19% | 42% | 52% | 7% | 85% | 68% | k.A. | k.A. | average for age | 2% ER-Status, 22% G | | |
| Hajage | 2011 | (9) | Frankreich Niederlande | 8.0 | 465 295 | OS für alle Pat. | OS über-/ unterschätzt für Subgruppen | 1995 | 1996 | | MW 54,6 | 84% | 16% | 100% | | 36% | 42% | 22% | 75% | 25% | | 7% | 6% | 0% | 87% | 100% | 0% | | |
| Jankowitz | 2011 | (185) | USA | 8.0 | 265 | BCSM, ACM, DRR | | 1990 | 1999 | Median 10,3 Jahre | Median 56 | 100% | | 100% | | 25% | 59% | 16% | k.A. | 29% | | 68% | 0% | 32% | 0% | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| Paridaens | 2010 | (197) | international | 8.0 | 174 | RFS (KT) | RFS (nur AHT) unterschätzt | 1993 | 1998 | ja | Median 45,0 | 97% | 3% | 0% | 100% | 52% | 31% | 24% | 58% | 41% | 0% | 49% | 0% | 51% | 0% | k.A. | perfect health | 2% G | |
| Campbell | 2009 | (11) | GB | 8.0 | 1065 | RFS für Subgruppen | OS, BCSS, RFS für alle Pat. überschätzt | 1986 | 1996 | ja | ≤ 85 J. | 47% | 25% | 69% | 31% | 14% | 40% | 23% | 58% | 42% | 0% | 55% | 8% | 14% | 24% | 77% | 22% | minor problems | 29% ER-Status, 23% G |
| Mook | 2009 | (12) | Niederlande | 8.0 | 5380 | OS, BCSS | BCSS in Subgruppen (< 40 Jahre) | 1987 | 1998 | Median 11,7 Jahre | < 40 bis > 70 | 45% | 13% | 50% | 50% | 14% | 36% | 24% | 54% | 42% | 4% | 31% | 15% | 5% | 48% | 54% | 37% | minor problems | 42% ER-Status, 26% G, 10% OP |
| Schmidt | 2009 | (186) | Deutschland | 8.0 | 410 | OS | RFS | 1985 | 2000 | ja | 28% < 50, 72% > 50 | 77% | 23% | 100% | | 26% | 54% | 20% | 65% | 35% | | | | 100% | k.A. | average for age | OP | | |
| Euler | 2006 | (187) | Deutschland | 7.0 | 81 | | OS überschätzt | 1993 | 1998 | ja | k.A. | | | 100% | | | | | k.A. | | | 21% | | 79% | k.A. | k.A. (Stichprobe einer RCT) | k.A. | k.A. | |
| Olivotto | 2005 | (14) | Kanada | 6.0 | 4083 | OS, BCSS, RFS für alle Pat. | OS, BCSS, RFS überschätzt (< 35 J.) | 1989 | 1993 | ja | 20 bis > 76 | 58% | 23% | 66% | 34% | 10% | 44% | 37% | 66% | 34% | | 31% | 16% | 9% | 45% | 52% | 46% | minor problems | 19% ER-Status, 10% G |

* prozentuale Anteile für ER-Status und Grading beziehn sich den Anteil der Stichprobe, für den vollzählige Angaben für diese beiden prognost. Faktoren vorlagen; die prozentualen Anteile für fehlende Werte (Missing Data) beziehen sich auf die Gesamtstichprobe

OS Overall-Survival
 BCSS Breast-Cancer-Specific-Survival
 RFS Recurrence- (Disease-) Free-Survival
 BCSM Breast-Cancer-Specific-Mortality
 ACM All-Cause-Mortality
 DRR Distant Recurrence Rate
 k.A. keine Angaben
 minor problems } Komorbiditätskategorien laut Adjuvant-Online
 perfect health }
 average for age }
 G1 gut differenziert
 G2 mäßig differenziert
 G3 schlecht differenziert } Tumordifferenzierungsgrad (G)

AST adjuvante systemische Therapie
 AHT antihormonelle (endokrine) Therapie
 CHT antineoplastische Therapie
 KT antihormonelle und antineoplastische (kombinierte) Therapie
 BET brusterhaltende (operative) Therapie
 MME modifizierte radikale Mastektomie
 ER-Status Östrogenrezeptor-Status
 OP Angaben zur operativen Therapie
 NAST neoadjuvante systemische Therapie
 MW Mittelwert