

Aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle
(Direktor: Professor Dr. med. Christoph Thomssen)

**Klinischer Verlauf von 61 Patientinnen mit Mammakarzinom in Aira, Westäthiopien.
Eine prospektive Kohortenstudie zum Gesamt-Überleben,
klinischen und pathologischen Prognosefaktoren**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Pia Luise Eber-Schulz

geboren am 02.06.1989 in Fürth

Betreuung: Prof. Dr. med. Christoph Thomssen

Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Thomssen

Prof. Dr. med. Dirk Vordermark

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban-Dan Costa

10.10.2017

14.11.2018

Referat

Einleitung: Das Mammakarzinom ist der weltweit häufigste Tumor der Frau, die Inzidenz steigt in Entwicklungsländern an. Es ist der häufigste maligne Tumor der Frau in Äthiopien. Die Literatur beschreibt, dass bei Frauen afrikanischer Abstammung Mammakarzinome meist aggressivere immunhistochemische Typen aufweisen, diese gehäuft prämenopausal auftreten und die Sterblichkeit größer sei als bei Frauen kaukasischer Abstammung. Im ländlichen Äthiopien ist die einzige Therapieoption die Operation, adjuvante Therapie ist nicht verfügbar.

Ziel und Methoden: Ziel ist die Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der klinischen und pathologischen Prognosefaktoren. Im Jahr 2013 wurden 61 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom aus den Krankenhäusern in Aira und Gimbi (Erstdiagnose 2010-2012) aufgesucht, befragt und körperlich untersucht.

Ergebnisse: Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 26,0 (0-37) Monate, das Alter im Median bei 45 Jahren (19-83). 84 % erhielten eine Mastektomie (davon 49 % mit axillärer Dissektion). 58 % der Patientinnen stellten sich im lokal fortgeschrittenen Stadium (cT3 und cT4) vor, 71 % wiesen schlecht differenzierte Tumoren auf. 73 % der Patientinnen präsentierten sich nodal-positiv. 66 % exprimierten Steroidhormonrezeptoren. Bei 75 % war Ki-67 positiv (≥ 14 %). 19 % waren HER2-positiv (Dako 3+), 25 % waren tripel-negativ. Die 2-Jahres-Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 46 %. Patientinnen mit einem Tumor < 5 cm hatten eine 2-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 79 %, bei > 5 cm lag sie bei 36 %. Die 2-Jahres-Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit beim tripel-negativen Mammakarzinom lag bei 31 % und in der Gruppe der < 35 -Jährigen bei 23 %. Unabhängige Prognosefaktoren im Cox-Regressionsmodell für ein schlechteres Gesamtüberleben waren eine Tumorgöße über 5 cm (HR 3,86; 95 % KI 1,44-10,35), Alter < 35 Jahre (HR 4,98; 1,82-13,63) und die fehlende Expression des Progesteronrezeptors (HR 5,12; 1,92-13,66).

Zusammenfassung: Frauen dieser Kohorte mit Mammakarzinom waren jung und stellten sich mit überwiegend aggressiven Tumoren eher im fortgeschrittenen Stadium vor. Rund zwei Drittel der Tumoren waren Hormonrezeptor-positiv. Die Sterblichkeit nach alleiniger Operation ist vor allem in höheren Stadien und bei jüngeren Patientinnen hoch. Tamoxifen wäre eine günstige, wahrscheinlich lebensverlängernde Therapieoption.

Eber-Schulz, Pia Luise: Klinischer Verlauf von 61 Patientinnen mit Mammakarzinom in Aira, Westäthiopien. Eine prospektive Kohortenstudie zum Gesamtüberleben, klinischen und pathologischen Prognosefaktoren. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2017

Inhaltsverzeichnis

Referat mit bibliografischer Angabe		
Inhaltsverzeichnis	I	
Abkürzungsverzeichnis	IV	
1	Einleitung	1
1.1	Geschichtlicher Rahmen	1
1.2	Transition	1
1.3	Mammakarzinom heute: aktueller Stand der Forschung	2
1.4	Das Mammakarzinom weltweit	4
1.5	Äthiopien Kontext	5
1.5.1	Gesellschaft und Wirtschaft	5
1.5.2	Gesundheitssystem	6
1.6	Mammakarzinom in Sub-Sahara-Afrika und Äthiopien	6
1.6.1	Inzidenz und Mortalität	6
1.6.2	Patientencharakteristika	7
1.6.3	Hormonrezeptorstatus	8
1.6.4	Überlebensdaten	8
1.6.5	Ressourcen und Therapiekonzepte	9
1.7	Studienumgebung Aira, Westäthiopien	10
2	Fragestellung / Zielsetzung	13
3	Material und Methoden	14
3.1	Studiendesign	14
3.2	Ethikvotum	14
3.3	Auswahl des Patientenkollektivs	14
3.3.1	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	15
3.3.2	Einverständniserklärung	15
3.4	Sammlung der Gewebeproben und Immunhistochemie	16
3.5	Erstellung des Fragebogens	17
3.6	Datensammlung aus Archiven und TNM-Stadium	17
3.7	Patientenbefragung und Untersuchung	18
3.8	Sammlung von Kennzahlen der Krankenhäuser und der Bevölkerung	19
3.9	Statistische Auswertung	19
4	Ergebnisse	21
4.1	Consort-Diagramm	21
4.2	Deskriptive Ergebnisse und Patientencharakteristika	22
4.2.1	Soziodemographische Charakteristika	22
4.2.2	Klinische Charakteristika	23
4.2.3	Histopathologische Charakteristika	25
4.2.4	Körperliches Befinden und häufige Symptome	27

4.3	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier	30
4.3.1	Dauer der Nachbeobachtung	30
4.3.2	Gesamtüberleben	30
4.3.3	Überleben in Anhängigkeit vom Alter	31
4.3.4	Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße cT	32
4.3.5	Überleben in Abhängigkeit vom Nodalstatus cN	33
4.3.6	Überleben in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptor	34
4.3.7	Überleben in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptor	35
4.3.8	Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad	36
4.3.9	Überleben in Abhängigkeit von Protein Ki-67	37
4.3.10	Überleben in Abhängigkeit von der HER2-Expression	38
4.3.11	Überleben in Abhängigkeit vom immunhistochemischen Typ	39
4.3.12	Überleben in Abhängigkeit vom tripel-negativen Typ	40
4.4	Multivariate Analyse: Cox-Regressionsmodell	40
4.5	Adjuvante und palliative Therapie	41
4.6	Fallbeispiele	42
4.6.1	Fallbeispiel 1: Frau Y., 36 Jahre	42
4.6.2	Fallbeispiel 2: Frau S., 37 Jahre	42
4.6.3	Fallbeispiel 3: Frau L., 46 Jahre	43
5	Diskussion	44
5.1	Methodendiskussion: Limitationen und Stärken	44
5.1.1	Stärken	44
5.1.2	Limitationen	44
5.2	Deskriptive Ergebnisse	44
5.2.1	Soziodemographische und klinische Charakteristika: Alter	44
5.2.2	Soziodemographische und klinische Charakteristika: Verzögerung	46
5.2.3	Soziodemographische und klinische Charakteristika: Operationsmodus	48
5.2.4	Körperliches Befinden und häufige Symptome: Schmerzen	49
5.2.5	Körperliches Befinden und häufige Symptome: Rezidiv	50
5.3	Deskriptive Ergebnisse: Klinische Charakteristika	51
5.3.1	Klinische Charakteristika: Stadieneinteilung	51
5.3.2	Histopathologische Charakteristika: Östrogen- und Progesteronrezeptor	53
5.3.3	HER2-positives und tripel-negatives Mammakarzinom	55
5.3.4	Histopathologische Charakteristika: Grading und Ki-67	57
5.4	Diskussion der Überlebensanalyse	58
5.4.1	Vergleich zu Überlebensdaten aus Afrika	59
5.4.2	Vergleich zu Überlebensdaten un behandelter Patienten	60
5.4.3	Vergleich zu Überlebensdaten aus den USA	60
5.5	Diskussion der univariaten Analyse	61

5.6	Diskussion der multivariaten Analyse	63
5.6.1	Tumorgröße	64
5.6.2	Das Alter bei Erstdiagnose	65
5.6.3	Hormonrezeptorstatus	66
5.7	Ausblick	67
5.7.1	Ausblick Hormontherapie	67
5.7.2	Ausblick Chemotherapie	68
5.7.3	Ausblick Strahlentherapie	68
5.7.4	Ausblick „Downstaging“	68
6	Zusammenfassung	70
	Literaturverzeichnis	71
	Anhang: Fragebogen	78
	Thesen der Dissertation	77
	Selbstständigkeitserklärung	V
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
	Lebenslauf	VII
	Danksagung	IX

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BHGI	„Breast Health Global Initiative“
CSA	„Central Statistical Agency of Ethiopia“, Zentrale Statistik-Agentur Äthiopiens
DALYS	„Disability adjusted Life years“
EBCTCG	„Eastern Breast Cancer Trialists‘ Collaborative Group“
ECOG	“Eastern Cooperative Oncology Group”
EECMY	Ethiopian Evangelical Church Mekane Yesus
ENCR	European Network of Cancer Registries
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IARC	„International Agency for Research on Cancer“
ICD 10	„International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“,
JÜW	Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
KI	Konfidenzintervall
„Lum“	„Luminal“
n	„number“, Anzahl
PR	Progesteronrezeptor
SD	Standardabweichung, „Standard Deviation“
TNBC	Tripel-negatives Mammakarzinom; Triple-negative Breast Cancer
YLD	„years lost to disability“
YLL	„years of life lost“
Vgl.	Vergleiche

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Rahmen

Überlebensanalysen von Krebserkrankungen haben in Europa und Nordamerika eine lange Geschichte. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts und Anfang des 20. Jahrhunderts wurden Überlebensdaten publiziert wie beispielsweise die Überlebensdaten von unbehandelten Mammakarzinom-Fällen aus den Jahren 1883-1920. In diesen Artikeln machen sich die Autoren Gedanken, von welchen Faktoren das Überleben der Patientinnen abhängt und ob es durch eine bestimmte Therapie verlängert oder verkürzt werden könnte (Lazarus-Barlow & Leeming, 1924). Die Autoren machten bereits damals die Entdeckung, dass jüngere Patientinnen mit Mammakarzinom ein schlechteres Überleben aufwiesen als ältere. In den 70er Jahren beschrieben Carter et al. anhand von einer Serie von 24740 Mammakarzinom-Fällen den Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Nodalstatus und wiesen nach, dass beide unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben waren. In den 70er Jahren wurden erste Vermutungen in der Therapie des Mammakarzinoms über die Wirksamkeit von Tamoxifen gemacht.

Die westliche Welt blickt zurück auf eine über 100 Jahre lange Geschichte der Forschung über das Mammakarzinom, während die ersten Dokumentationen zum Mammakarzinom in Afrika erst in den 60er Jahren erschienen sind (Pearson, 1963).

1.2 Transition

Im Zuge einer sozialen und ökonomischen Transition von Infektionskrankheiten zu nicht-übertragbaren Krankheiten gehen die Todesfälle durch die drei wichtigsten Infektionskrankheiten Malaria, HIV und Tuberkulose in Ländern mit niedrigem Einkommen zurück. Die Zahl an Herz-Kreislaufkrankungen und Krebserkrankungen dagegen steigt auf der ganzen Welt schnell an (Bray et al., 2012). Das Mammakarzinom gewinnt auch in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen zunehmend an Bedeutung für die Mortalität der Bevölkerung. Dies ist am ehesten einer Verwestlichung des Lebensstils (Urbanisierung, Alkohol- und Tabakkonsum, veränderte Familienplanung, Ernährungsgewohnheiten, Bewegungsarmut) sowie einer wachsenden und alternden Bevölkerung in den Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen zuzuschreiben (Brinton et al., 2014; Bray et al., 2012). Länder mit niedrigem Einkommen haben somit eine doppelte Last durch Infektions- und Nicht-Infektionskrankheiten zu tragen (Maule & Merletti, 2012; Soerjomataram et al., 2012). In Äthiopien sind beispielsweise 2012 rund 70 % der „years of life lost“ (YLL) übertragbaren Krankheiten zuzuschreiben (WHO Africa, 2014).

Schätzungen anhand des Bevölkerungswachstums rechnen mit einer Zunahme der Krebserkrankungen weltweit um mindestens 70 % bis 2030 (Parkin et al., 2014). In Zahlen ausgedrückt steigt die weltweite Anzahl von 14,1 Millionen Krebserkrankungen im Jahr 2012 auf vermutlich

21,6 Millionen im Jahr 2030. Die Todesfälle aufgrund von Krebserkrankungen werden weltweit im selben Zeitraum von 8,2 Millionen auf 13,0 Millionen ansteigen (Globocan 2012). Diese Veränderung wird besonders Länder mit mittlerem und niedrigem Einkommen treffen. Der größte Anteil der Krebserkrankungen wird 2030 nicht in der westlichen Welt, sondern zu zwei Dritteln in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen erwartet (Sylla & Wild, 2012; Bray et al., 2012). Bei diesen Schätzungen wird von einer konstanten Inzidenz ausgegangen, es zeigt sich aber, dass die Inzidenzen für Krebserkrankungen deutlich angestiegen sind in den letzten Jahren. So stieg beispielsweise die Mammakarzinom-Inzidenz im Krebsregister Kampala um jährlich 3,7 % an (Wabinga et al., 2014). Somit wird die wahre Zahl der Krebserkrankungen vermutlich noch über den Schätzungen liegen (Parkin et al., 2014). Organisationen wie die „African Organization for Research and Training in Cancer“, die „Breast Health Global Initiative“ sowie 39 „Advocacy Groups“ aus 17 Ländern treten aus diesem Grund für das Thema Krebs in Afrika ein (Kantelhardt, Cubasch & Hanson, 2015; Odedina, Rodrigues & Raja, 2013). Trotz der rapide zunehmenden Zahl an Krebserkrankungen räumen die meisten Länder Afrikas der Krebsbekämpfung noch keine Priorität im Gesundheitswesen, das meist von der Last der Infektionskrankheiten geprägt ist, ein (Alwan et al., 2010; Jemal et al., 2012).

1.3 Mammakarzinom heute: aktueller Stand der Forschung

Ein Prognosefaktor muss vom prädiktiven Faktor unterschieden werden und wird in der deutschen Literatur folgendermaßen definiert: „Ein prognostischer Faktor ist ein Parameter, der zu einem interessierenden Zeitpunkt z.B. bei Erstdiagnose vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben d.h. mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert.“ (AGO-Kommission Mamma, 2013).

Eine große Anzahl an prognostischen Faktoren ist bereits bekannt: Anerkannte prognostische Faktoren sind der Nodalstatus, der als wichtigster Prognosefaktor beim primären, nicht-metastasierten Mammakarzinom angesehen wird, die Tumorgöße sowie das Vorliegen von Fernmetastasen, die im TNM-Code kodiert werden (Sobin et al., 2009; AGO-Kommission Mamma, 2013). Hinzu kommen als klassische prognostische Faktoren das Alter der Patientin bei Erstdiagnose, der histologische Typ, Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion, das Grading und Ki-67 sowie der uPa/PAI-1-ELISA-Test. Außerdem spielen der Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status sowie die HER2-Expression eine prognostische und auch prädiktive Rolle. Zudem existieren weitere neuere Prognosefaktoren, wie z.B. der Nachweis zirkulierender Tumorzellen oder Genexpressionstests, die aber im Rahmen dieser Arbeit nicht relevant sind (AGO-Kommission Mamma, 2013).

Für die Dokumentation der wichtigsten Tumorcharakteristika nach der TNM-Klassifikation wurde für Länder mit eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten vom „European Network

of Cancer Registries (ENCR)“ das „Condensed TNM for Coding the Extent of Disease in Cancer Registration“ entworfen, das eine vereinfachte TNM-Klassifizierung auch in einer Umgebung ohne Pathologie möglich macht (vgl. Kapitel 3.6.1).

Tabelle 1.1 Auszug aus der BHGI-Leitlinie zur Früherkennung und Bewusstseinsbildung des Mammakarzinoms auf dem „Basic Level of resources“

Clinical	Pathology	Imaging&Lab Tests
<ul style="list-style-type: none"> - History - Physical Examination - Clinical Breast Examination - Tissue Sampling for cancer diagnosis (cytologic or histologic) prior to treatment 	<ul style="list-style-type: none"> - Pathology diagnosis obtained for every breast lesion by any available sampling procedure - Pathology report containing appropriate diagnostic and prognostic/predictive information to include tumor size, lymph node status, histologic type and tumor grade - Process to establish hormone receptor status possibly including empiric assessment of response to therapy 	.
<p>Patient and Family Education General education regarding primary prevention of cancer, early detection and self examination</p>	<p>Human Resource Capacity Building</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary care provider education in breast cancer detection, diagnosis and treatment - Nursing education in cancer patient management and emotional support - Pathology technician education in tissue handling and specimen preparation - Trained community worker 	<p>Patient Navigation Field nurse, midwife or healthcare provider triages patients to central facility for diagnosis and treatment</p>

Tabelle 1.2 Auszug aus der BHGI-Leitlinie zur stadienabhängigen Therapie des Mammakarzinoms auf dem „Basic Level of resources“

	Local-Regional Treatment		Systemic Treatment		
	Surgery	Radiation	Chemotherapy	Endocrine Treatment	Biologicals
Stage I Breast Cancer	Modified Radical Mastectomy	.	.	Oophorectomy (premenopausal women), Tamoxifen	.
Locally advanced Breast Cancer	Modified Radical Mastectomy	.	Preoperative chemotherapy with AC, EC, FAC or CMF	Oophorectomy (premenopausal women), Tamoxifen	.
	Surgery	Radiation	Chemotherapy	Endocrine	Supportive Therapy
Metastatic/ Recurrent Breast Cancer	Total mastectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery	.	.	.	Nonopioid + opioid analgesics + symptom management

Die Expression von Hormonrezeptoren ist ein seit langem bekannter Prognosefaktor: 1977 konnten Knight et al. in einer Serie von 145 Patientinnen, in der über die Hälfte der Patientinnen nicht adjuvant behandelt worden waren, zeigen, dass das Fehlen des Östrogenrezeptors ein

Prognosefaktor für das Auftreten von frühen Rezidiven ist: Nach 18 Monaten hatten in der Östrogenrezeptor-positiven Gruppe 14 %, in der Östrogenrezeptor-negativen Gruppe 34 % der Patientinnen ein Rezidiv (Knight et al., 1977).

Für Länder mit mittlerem oder niedrigem Einkommen gibt es spezielle Empfehlungen zur Therapie des Mammakarzinoms: Die Breast Health Global Initiative teilt Länder nach der Kapazität des Gesundheitssystems in vier Kategorien ein („basic“ – „limited“ – „enhanced“ – „maximal“) und gibt ressourcenorientierte Empfehlungen für die Früherkennung und Diagnostik des Mammakarzinoms (Anderson et al., 2008). Diese sind in der Tabelle 1.1 für das „basic level“, das für Äthiopien relevant ist, verkürzt zusammengefasst. Ebenfalls wurden Richtlinien zur stadienabhängigen Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms verfasst, eine Kurzversion ist der Tabelle 1.2 zu entnehmen (Anderson et al., 2008).

1.4 Das Mammakarzinom weltweit

Das Mammakarzinom ist mit 1,67 Millionen neu diagnostizierten Erkrankungen im Jahr 2012 noch vor dem Zervixkarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau sowie die häufigste krebsbedingte Todesursache weltweit. Die Inzidenzen variieren weltweit stark: In Deutschland und Nordamerika finden sich altersstandardisierte Inzidenzen von über 90/100000, in Sub-Sahara-Afrika liegt die Mammakarzinom-Inzidenz bisher niedriger bei 34/100000. Trotz unterschiedlicher Inzidenzen ist die Mortalität nahezu gleich: Die Mortalität liegt in Nordamerika bei 15/100000, in Sub-Sahara-Afrika bei 17/100000 (Globocan 2012). Die Ratio von Todesfällen zu Neuerkrankungen des Mammakarzinoms ist mit 51 % in Sub-Sahara-Afrika vergleichsweise groß (Parkin et al., 2014).

In einer Berechnung von altersadjustierten, „disability-adjusted life-years“ (DALYS) trägt das Mammakarzinom in Sub-Sahara-Afrika neben dem Zervixkarzinom mit 479 DALYS pro 100000 Einwohnern den zweitgrößten Anteil an der Gesamtzahl von 2749 durch Krebs aller Lokalisationen in Sub-Sahara-Afrika verlorenen DALYS bei (zum Vergleich: Nordamerika hat aufgrund des Mammakarzinoms 579 DALYS/100000 Einwohnern). In Sub-Sahara-Afrika tragen „years of life lost“ (YLL) zu 96 % zu den DALYS aller Karzinomerkrankungen bei (größter Anteil weltweit), während der Beitrag der „years lost to disability“ durch Karzinomerkrankungen gering ist. Im Vergleich dazu werden in Nordamerika 84 % von YLL beigetragen (Soerjomataram et al., 2012).

Weltweit ist das Gefälle im Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom groß: während in Deutschland eine Patientin, die 2008 mit einem Mammakarzinom diagnostiziert wurde, eine relative 5-Jahres-Überlebenschance von 89 % hat (Tumorregister München, 2015), hat eine Frau in Thailand nur eine relative Überlebenschance von 63 % (Sankaranarayanan et al., 2010), in Uganda von 42 % und in Gambia von 10 %. Die höchsten Überle-

bensraten finden sich in Nordamerika und Europa (Howlander et al., 2014), die niedrigsten in Sub-Sahara-Afrika (Sankaranarayanan et al., 2011).

1.5 Äthiopien Kontext

1.5.1 Gesellschaft und Wirtschaft

Äthiopien ist ein Binnenstaat am Horn von Ostafrika (vgl. Abb. 1.3) mit für 2013 geschätzten 86,61 Millionen Einwohnern (Central Statistical Agency (Ethiopia), Ethiopian Development Research Institute & International Food Policy Research Institute, 2007). Äthiopien hat über 70 verschiedene Völker und wenig urbane Bevölkerung (16 % der Bewohner wohnen in Städten). Etwa 4 % der Bevölkerung ist älter als 65 Jahre, rund 47 % der Bevölkerung ist jünger als 15 Jahre. 38 % der Männer und 52 % der Frauen haben keine Schulbildung. In ländlichen Gegenden liegt der Prozentsatz der Frauen ohne Schulbildung wesentlich höher, etwa zwei Drittel der Frauen sind Analphabeten. Die Geburtenziffer liegt bei 4,8 Geburten im Jahr 2011, etwa jede dritte Frau benutzt Verhütungsmittel. 44,7 % der Frauen in Äthiopien haben schon einmal Alkohol getrunken. 67 % der Äthiopierinnen sind normalgewichtig, 27 % untergewichtig (Central Statistical Agency (Ethiopia) & ICF International, 2012). Das durchschnittliche Heiratsalter (1. Heirat) und das durchschnittliche Alter des ersten Geschlechtsverkehrs liegen bei 17,1 Jahren. Stadtbewohner und Frauen mit höherer Schulbildung heiraten durchschnittlich etwa zwei Jahre später. Das durchschnittliche Alter bei der ersten Geburt liegt bei 19,6 Jahren. Im Durchschnitt stillen Mütter ihre Kinder 25 Monate lang. Zur Inanspruchnahme von Hormonersatztherapie in der Perimenopause gibt es keine repräsentativen Daten.



Abbildung 1.1 Karte Ostafrika (Eric Gaba & Jörg Schwerdtfeger, 2008)

Laut dem Human Development Index (Äthiopien 2012 Platz 173) leben 39 % der Bevölkerung von unter 1,25 Dollar pro Tag. 80 % der Bevölkerung sind im landwirtschaftlichen Sektor tätig (UN Development Programme, 2013). Im Jahr 2013 betragen die Gesamtausgaben für das Ge-

sundheitswesen pro Kopf 42 Dollar (vergleiche Deutschland 4812 Dollar) (World Health Organization, 2015), das Bruttonationaleinkommen pro Kopf lag 2012 bei 1017 Dollar (vergleiche Deutschland: >35 000 Dollar pro Kopf) (UN Development Programme, 2013).

1.5.2 Gesundheitssystem

2008 betrug die durchschnittliche Lebenserwartung in Äthiopien bei der Geburt 58 Jahre. 2015 gab es 4197 Ärzte im Land (Ministry of Health (Ethiopia), 2015), ungefähr ein Drittel der Ärzte praktiziert in der Hauptstadt Addis Abeba, wo nur 4 % der Bevölkerung (ca. 3,5 Millionen) wohnen (World Health Organization Africa, 2010). Es gibt 122 staatliche Krankenhäuser, 2260 Gesundheitszentren und neben diesen staatlichen Einrichtungen eine schwer zu erfassende Anzahl an privaten Anbietern von Gesundheitsleistungen, unter anderem 78 private Krankenhäuser (Ministry of Health (Ethiopia), 2012). Das Gesundheitssystem besteht aus einem hierarchischen Überweisungssystem. In den Dörfern gibt es Gesundheitsposten, auf kommunaler Ebene Gesundheitszentren und regional findet man Krankenhäuser, die eine chirurgische Basisversorgung anbieten. Diese Krankenhäuser können Patienten in eine der 10 spezialisierten Kliniken überweisen, unter anderem das Tikur Anbessa Hospital, Zewditu Hospital oder St. Pauls Hospital in Addis Abeba, das Awassa Referral Hospital oder das Ayder Referral Hospital in Mekelle. Es existiert keine allgemeine Krankenversicherung, die Behandlungskosten werden in der Regel vom Patienten selbst getragen.

Die derzeitige Strategie des Gesundheitsministeriums fokussiert sich im „Health Extension Programme“ mit einem ausgedehnten Netz von Dorf-Gesundheitshelfern auf die Gesundheit der Mütter, die Reduktion der Kindersterblichkeit und die Prävention und Bekämpfung von Infektionskrankheiten, allen voran HIV, Tuberkulose und Malaria (Workie & Ramana, 2013). Die Müttersterblichkeit lag 2015 bei geschätzt 353 pro 100000 Geburten (World Health Organization, 2015). Die HIV-Prävalenz liegt bei rund 2 %. Es gibt keine amtliche Todesursachenstatistik. In Äthiopien gibt es einen nationalen Gesundheitsplan zu nicht-übertragbaren Krankheiten und ein nationaler Krebsplan wurde entwickelt (Ministry of Health (Ethiopia), 2012; World Health Organization Africa, 2010; Federal Ministry of Health Ethiopia, 2015).

1.6 Mammakarzinom in Sub-Sahara-Afrika und Äthiopien

1.6.1 Inzidenz und Mortalität

Die beste derzeit verfügbare Quelle sind die Berechnungen der Inzidenzen und Mortalitäten der IARC im Globocan 2012. Dabei ist in Sub-Sahara-Afrika das infektionsbedingte Zervixkarzinom mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 34,8/100000 Einwohnerinnen derzeit noch der häufigste Tumor der Frau, das Mammakarzinom ist mit einer Inzidenz von 33,8/100000 der zweithäufigste maligne Tumor. Die weltweit häufigste Krebserkrankung der Frau, das Mammakarzinom, ist auch die häufigste Krebserkrankung der Frau in Äthiopien. In Äthiopien

ist die geschätzte altersstandardisierte Inzidenz des Mammakarzinoms der Frau weitaus niedriger. Mit 41,8 Fällen/100000 Einwohnerinnen liegt das Mammakarzinom aber in der Statistik weit vor dem Zervixkarzinom (altersstandardisierte Inzidenz: 26,4/100000). Die altersstandardisierte Mortalität des Mammakarzinoms der Frau liegt geschätzt bei 23/100000.

Innerhalb Sub-Sahara-Afrikas existiert eine Heterogenität der Inzidenzen: Nigeria ist mit 50,5/100000 Neuerkrankungen der Spitzenreiter, Südafrika hat mit 41,5/100000 eine ähnliche Inzidenz wie Äthiopien und Uganda ist mit 27,5/100000 eines der Länder mit sehr niedriger Inzidenz. Ursache könnte eine unterschiedliche, bevölkerungsspezifische Verteilung von Risikofaktoren sein (Brinton et al., 2014).

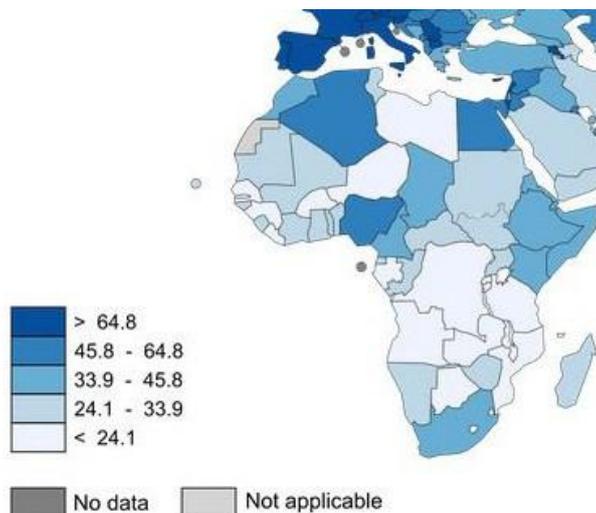


Abbildung 1.2 Inzidenz des Mammakarzinoms in Afrika (Globocan 2012)

Ein Problem stellt bei der Berechnung der Inzidenzen und Mortalitäten das Gefälle zwischen Stadt und Land dar. Die meisten Krebsregister sind in Großstädten (Bsp. Äthiopien, Addis Abeba) angesiedelt, wo die Inzidenzen vermutlich höher sind als in ländlichen Gegenden. Eine Übertragung auf die Landbevölkerung, von der keine gesonderten Daten vorliegen, könnte zu einer Überschätzung der Inzidenzraten führen (Parkin et al., 2014).

1.6.2 Patientencharakteristika

Frauen mit Mammakarzinom in Äthiopien suchen eine Klinik, wie in weiten Teilen Sub-Sahara-Afrikas, nach einer langen Latenzzeit auf. Ein nationales Screeningprogramm existiert nicht. Die Zeit vom Auftreten der Symptome bis zum Erstkontakt mit einer Gesundheitseinrichtung beträgt im Median 12-19 Monaten (Ersumo, 2006; Dye et al., 2012). Mehr als 80 % gaben an, dass das erste Zeichen der Erkrankung ein schmerzloser Tumor war (Dye et al., 2012).

60-77 % der Patientinnen in Ostafrika stellen sich mit weit fortgeschrittenen Tumoren vor. Kantelhardt et al. berichten, dass 70,8 % der 1070 Patientinnen in Addis Abeba ein Stadium III oder IV aufwiesen mit einer Tumorgröße von im Median 4,96 cm (Kantelhardt et al., 2014b).

60% der Patientinnen in einer anderen Serie in Addis Abeba präsentierten sich im Stadium III oder IV (Ersumo, 2006). Aus Uganda wird von einem Anteil von 79,8 % (Galukande et al., 2013) und aus Kenia von einem Anteil von 61,1 % berichtet (Sayed et al., 2014). In Westafrika scheint der Anteil an fortgeschrittenen Tumoren etwas größer zu sein, es wird z.B. aus Ghana von bis zu 85 % fortgeschrittenen Tumoren berichtet (Ohene-Yeboah & Adjei, 2012) (vgl. Tabelle 5.2).

Mehr als die Hälfte der Patientinnen in Sub-Sahara-Afrika sind <50 Jahre alt und damit im Durchschnitt 15 Jahre jünger als in Europa. Dies entspricht der jüngeren Altersstruktur des Landes (vgl. Kapitel 1.5.1). In verschiedenen Studien aus Sub-Sahara-Afrika wird von Alter zwischen im Median 40 und 51 Jahren bei Erstdiagnose berichtet (Kantelhardt et al., 2014b; Ersumo, 2006; Scherber et al., 2014). Lediglich in Südafrika scheinen Patientinnen mit einem Median von 55 Jahren älter zu sein (Dickens et al., 2014) (vgl. Kapitel 5.2.1).

1.6.3 Hormonrezeptorstatus

Von 352 Patientinnen aus Addis Abeba wurden bei 65 % Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinome gefunden (Kantelhardt et al., 2014a). Auch in Soweto (Südafrika) wurden bei über 1200 Patientinnen 65 % Hormonrezeptor-positive Karzinome gefunden (McCormack et al., 2013). Sayed et al. geben aus Kenia einen Anteil von 72,8 % an (Rakha et al., 2009), im Sudan wurde ein Anteil von 64 % östrogensensible Karzinome gefunden (Awadelkarim et al., 2008). Aus Westafrika werden etwas niedrigere Raten berichtet, hier wird von Raten zwischen 25 % aus Ghana (Pang et al., 2012), 59,5 % aus Nigeria (Ogundiran et al., 2013) und 67,6 % aus Nigeria berichtet (Awadelkarim et al., 2008). Eng et al. kommen in einem Review zu dem Schluss, dass die Mehrheit der Karzinome in Afrika entgegen früherer Ansichten hormonsensibel sei und dass früher falschniedrige Raten aufgrund Rezeptordegradation, technischer Probleme und uneinheitliche Befundung publiziert worden seien (Eng, McCormack & Dos-Santos-Silva, 2014). Eine Heterogenität innerhalb Sub-Sahara-Afrikas scheint zu bestehen mit weniger Hormonrezeptor-positiven Tumoren in Westafrika als in Ost- und Südafrika (Kantelhardt, Cubasch & Hanson, 2015). Diese These wird unterstützt von einer Untersuchung unter Einwanderern aus Ost- und Westafrika in die USA, hier finden sich unter ostafrikanischen Patientinnen rund 15 % mehr hormonsensible Karzinome als unter westafrikanischen Patientinnen (Jemal & Fedewa, 2012).

1.6.4 Überlebensdaten

Die altersstandardisierte Mortalität liegt in Äthiopien bei 23,0/100000 für das Mammakarzinom. Eine große Studie am Black Lion Hospital in Addis Abeba findet in einer Kohortenstudie mit 1070 Frauen ein stadienabhängiges, metastasenfreies 5-Jahres-Überleben von 72 % für die frühen Stadien I/II und von 33 % für das Stadium III. Die Autoren geben zu bedenken, dass in die-

ser überwiegend städtischen Studienpopulation auf dem Land lebende, arme Patientinnen vermutlich unterrepräsentiert seien.

Aus den umliegenden Ländern Sub-Sahara-Afrikas liegen wenig Überlebensdaten vor (vgl. Kapitel 5.4), stellvertretend sei hier die Arbeit von Gakwaya et al. genannt, die in Kampala/Uganda unter 297 Patientinnen ein 5-Jahres-Überleben von insgesamt 56 % fand (74 % in frühen Stadien bzw. 39 % fortgeschrittenen Stadien). In Westafrika, Nigeria, fanden Ikpat et al. eine 2-Jahres-Überlebensrate von 72,8 %. Als Ursachen für die niedrigen Überlebensraten afrikanischer Frauen werden unter anderem fehlende Therapieoptionen, das junge Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose und fortgeschrittene Stadien sowie eine aggressivere Tumorbiologie diskutiert (Dietze et al., 2015).

In der US-amerikanischen Bevölkerung haben afroamerikanische Frauen ein schlechteres Überleben als kaukasische Frauen. Nach Adjustierung der Einflussgrößen Einkommen und Östrogenrezeptorexpression besteht ein 1,57-fach erhöhtes Risiko für afroamerikanische Patientinnen, an einem Tumor im Stadium I zu versterben, was für eine aggressivere Tumorbiologie bei Patientinnen afrikanischer Abstammung sprechen würde (Iqbal et al., 2015).

1.6.5 Ressourcen und Therapiekonzepte

In Äthiopien sind sowohl Diagnose- als auch Therapieoptionen für das Mammakarzinom beschränkt. Es gibt kein landesweites Screening- oder Aufklärungsprogramm. In einer Studie wird derzeit im Sudan in einigen Landkreisen eine Screeningmethode mit ersten Erfolgen getestet (Abuidris et al., 2013) (vgl. Kapitel 5.7.4). Das Wissen der Patientinnen über Symptome der Krebserkrankung und Selbstuntersuchung ist gering (unveröffentlichte eigene Daten). Über die Durchführung der klinischen Brustuntersuchung in äthiopischen Gesundheitseinrichtungen sowie der Schulung von Gesundheitspersonal in der Technik gibt es keine Daten. Bei Fachkräften im Gesundheitswesen ist das Wissen über Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms unzureichend. Eine Studie unter Krankenpflegern am Universitätsklinikum in Addis Abeba (nationales Krebs-Referenzzentrum) zeigt, dass nur etwa 58 % der Befragten über ein ausreichendes Wissen verfügten (Lemlem et al., 2013). Bis sie eine adäquate Therapie erhalten durchlaufen Patientinnen teilweise mehrfach verschiedene Stationen des Gesundheitswesens, unter anderem lokale Gesundheitsposten, traditionelle Heiler und Privatkliniken (Dye et al., 2010). An der Optimierung des Überweisungs- und Therapieprozesses wird gearbeitet (Reeler, Sikora & Solomon, 2008). In Addis Abeba werden Feinnadelaspirationen durchgeführt, Stanzbiopsien sind nicht erhältlich. Die Rezeptortestung wird nicht routinemäßig durchgeführt.

Nahezu alle Krankenhäuser im Land bieten eine chirurgische Versorgung des Mammakarzinoms an, die von Allgemeinchirurgen durchgeführt wird. Rezidive sind häufig (Ersumo, 2006), eine „Survivorship Care“ ist nicht etabliert. Es fehlen Daten zu Risikofaktoren und der psychosozialen Situation von Mammakarzinom-Patientinnen. Die Versorgung mit Pathologen be-

schränkt sich auf die größeren Städte. Die Bestrahlung der Mamma ist nur am Strahlentherapie-Zentrum der Universitätsklinik Addis Abeba möglich und konzentriert sich auf zwei Kobalt-60-Bestrahlungsgerät, bei denen lange Wartezeiten in Kauf genommen werden müssen (persönliche Informationen). Laut Berechnungen der „International Atomic Energy Agency“ benötigt Äthiopien 72 weitere Bestrahlungsgeräte für die optimale Versorgung der Bevölkerung (Abdel-Wahab et al., 2013). Die Bestrahlungsplanung erfolgt ohne Computertomographie anhand von anatomischen Strukturen (persönliche Informationen). In der Einrichtung gibt es vier Onkologen (Stand 2013). Die Standard-Chemotherapie besteht aus Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid (FAC). Taxane sind nicht erhältlich, endokrine Therapie mit Tamoxifen dagegen schon. Es gibt die Möglichkeit zur neoadjuvanten Therapie (persönliche Informationen). Als Standardanalgetika dienen nicht-steroidale Antirheumatika. In Addis Abeba sind teilweise orale Opioidanalgetika erhältlich, aus importiertem Pulver kann eine Lösung hergestellt werden. O'Brien et al. zeigen, dass die Distribution von analgetischer Therapie in Sub-Sahara-Afrika unzureichend ist, 88 % der Krebspatienten mit mit mittleren bis starken Tumorschmerzen bleiben unbehandelt (O'Brien et al., 2013). Zur Verfügbarkeit von Knochenszintigraphie und Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des Mammakarzinoms gibt es keine Daten.

In Addis Abeba wurde 2012 ein Krebsregister eingerichtet, das bevölkerungsbezogene Daten für die Stadt mit ihren ca. 3,5 Millionen Einwohnern sammelt (African Cancer Registry Network, 2015).

1.7 Studienumgebung Aira, Westäthiopien

Das Aira-Krankenhaus, an dem die Studie durchgeführt wurde, liegt im Bundesstaat Oromiya in der ländlich geprägten Zone West-Wollega, ca. 500 km (eineinhalb Tagesreisen) westlich von Addis Abeba. 87 % der Männer und 57 % der Frauen in ländlichen Gegenden arbeiten im landwirtschaftlichen Sektor, zwischen 20 und 40 % der Menschen haben Zugang zu sauberem Trinkwasser. Es gibt keine asphaltierten Straßen (2013), 86 % der ländlichen Haushalte kochen mit Feuerholz (Central Statistical Agency (Ethiopia) & ICF International, 2012; Central Statistical Agency (Ethiopia), Ethiopian Development Research Institute & International Food Policy Research Institute, 2007, 2006).

Das ländliche **Aira-Krankenhaus** ist ein privates Krankenhaus unter der Trägerschaft der äthiopischen Evangelischen Mekane Yesus Kirche (EECMY) und finanziert sich überwiegend (2006: 57 %) durch die Beiträge der Patienten. Es hat 80 Betten und versorgt etwa 500 000 Patienten im Umkreis von rund 70 km. Täglich besuchen 150-250 Patienten die Ambulanz. Es gibt zwei Allgemeinmediziner und einen Facharzt für Chirurgie. Es wird keine routinemäßige klinische Brustuntersuchung an Patientinnen durchgeführt. Patienten müssen für ihre medizinische Behandlung, Verbandsmaterialien und Transport- und Untersuchungskosten von

Gewebeproben selbst bezahlen. Für Patienten, die eine chirurgische Behandlung nicht bezahlen können, wurde ein „poor fund“ eingerichtet. Pro Jahr werden über 3000 größere und kleinere Operationen durchgeführt, davon ungefähr 500 Kaiserschnitte und rund 90 Operationen an der Mamma.

Für Patientinnen mit Mammakarzinom gibt es stark limitierte Diagnose- und **Therapieoptionen**. Die Diagnose wird durch klinische Brustuntersuchung der Mamma und der Axilla gestellt, Mamma-Sonographie wird nicht durchgeführt. Als problematisch beschreibt der behandelnde Chirurg die Diagnose früher Stadien maligner Mammatumoren und die Abgrenzung zur Tuberkulose oder anderen benignen Erkrankungen der Mamma sowie die Diagnose bei schwangeren Frauen. Routinemäßig werden keine Histologien entnommen, eine präoperative oder intraoperative histologische Diagnostik gibt es nicht. Die Gründe dafür sind die Distanz zum nächstgelegenen Pathologen in Nekemte (190 km), die hohen Kosten für den Transport sowie ein fehlendes Verständnis über die Bedeutung der histopathologischen Untersuchung des entnommenen Tumors. Bei Verdacht auf ein metastasiertes Mammakarzinom werden eine Abdomen-Sonographie und ein Röntgen-Thorax durchgeführt (persönliche Informationen Dr. Tariku Wakuma, Aira Hospital).

Der **Leitlinie** der Global Breast Health Initiative für einkommensschwache Länder folgend, wird der Patientin bei dringendem Verdacht auf ein Karzinom oder klinisch manifestem Mammakarzinom (Anderson et al., 2008; Yip et al., 2008) eine Mastektomie unter Vollnarkose nahegelegt. In der Regel wird bei starkem klinischem Verdacht eine modifiziert radikale Mastektomie durchgeführt. Als einzige Option einer palliativen Therapie werden an der Brustwand fixierte Mammakarzinome durch radikale Mastektomie mit Entfernung von Teilen des Pektoralismuskels reseziert, wobei das Tumorgewebe meist nicht komplett entfernt werden kann. Die einfache Mastektomie wird selten durchgeführt, um bei ulzerierenden Befunden eine Superinfektion zu vermeiden. Bei ausgedehnter Resektion von ulcerierter Haut wird zum Verschluss der Wunde Spalthaut transplantiert. Bei klinisch nicht eindeutigen Befund und fehlender Histologie wird auf die Mastektomie verzichtet. Kleine, bewegliche Tumoren ohne Vergrößerung der axillären Lymphknoten werden meist unter Ketaminanästhesie mit einer Lumpektomie oder Quadrantektomie ambulant behandelt. Lokoregionäre Rezidive werden nach Möglichkeit operativ entfernt. Adjuvante Therapie und Chemotherapie sind in Aira nicht verfügbar. Da Opioidanalgetika in ländlichen Gegenden nicht erhältlich sind, wird in der palliativen Schmerztherapie eine Kombination aus Ibuprofen und Diclofenac eingesetzt (vgl. Kapitel 5.2.4). Ausgewählte Patientinnen werden zur Strahlentherapie ans Black Lion Hospital nach Addis Abeba überwiesen, wenn der Tumor nicht restlos entfernt werden konnte, das Karzinom einen aggressiven immunhistochemischen Typ aufweist oder die Patientin auf eine Überweisung besteht (persönliche Informationen Dr. Tariku Wakuma, Aira Hospital).

Die Kommunikation mit den Patientinnen über ihre Erkrankung gestaltet sich für den Operateur oft schwierig, da die meisten Patientinnen einen niedrigen Bildungsstand besitzen (vgl oben) und kulturelle Tabus es erschweren, dem Patienten Details über seine Erkrankung mitzuteilen. Patientinnen, bei denen keine Komplikationen auftreten, werden nach zwei Tagen entlassen. Die Versorgung der Operationswunde wird in lokalen Gesundheitszentren durchgeführt. Patientinnen werden gebeten, sich drei Monate nach der Operation zur Nachbeobachtung vorzustellen (persönliche Informationen Dr. Tariku Wakuma, Aira Hospital).

2 Fragestellung / Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist die unserem Wissen nach erste klinische Verlaufsbeschreibung von Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom im ländlichen Äthiopien. Es soll die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom aus dem ländlichen Gebiet West-Wollega, Äthiopien dargestellt und der Einfluss klinischer und histopathologischer Prognosefaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen ermittelt werden. Dazu wird eine Fallserie von 61 Patientinnen mit Mammakarzinomen aus den Jahren 2010-2012 die an den Krankenhäusern in Aira und Gimbi, West-Wollega, operiert wurden, betrachtet. Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

Erstdiagnose

1. Wie alt sind die Patientinnen bei Erstdiagnose und wieviel Zeit vergeht von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung?
2. Wie groß und wie weit lokal fortgeschritten sind die Tumoren bei Erstdiagnose und wieviele Patientinnen hatten bereits Fernmetastasen?
3. Welche histologischen und immunhistochemischen Eigenschaften weisen die Tumoren auf? Wieviel Prozent der Tumoren sind hormonsensibel (d.h. rezeptorpositiv; ER-positiv und / oder PR-positiv) und Ki-67-positiv und wie groß ist der Anteil an HER2-positiven Tumoren?
4. Wieviele Patientinnen haben ein tripel-negatives Mammakarzinom?

Therapie

5. Mit welcher Operationsmethode werden die Patientinnen versorgt und welche Möglichkeiten der adjuvanten und palliativen Therapie bzw Therapie bei metastasierter Erkrankung stehen im Krankenhaus Aira für die Patientinnen zur Verfügung und wurden eingesetzt?

Verlauf global und in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren

6. Wie groß ist die geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit?
7. Was sind unabhängige prognostische Faktoren für eine kürzere Überlebenszeit und welche prognostische Relevanz hat der Befall axillärer Lymphknoten in dieser Kohorte?
8. Wie ist die geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit einem Tumor <5 cm im Vergleich zu Patientinnen mit einem Tumor >5 cm und wie ist das Überleben von Patientinnen mit tripel-negativem Karzinom und von Patientinnen, die <35 Jahre alt waren bei Erstdiagnose?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Um die Frage zu beantworten, wie die absolute Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit Mammakarzinom in West-Wollega ist, wurde die prospektive Kohortenstudie als Studiendesign gewählt. Die Patientinnen bzw. nahe Angehörige wurden Anfang des Jahres 2013 aufgesucht (n = 45) oder angerufen (n = 8), um ihren Überlebensstatus und ihren Allgemeinzustand zu dokumentieren. Bei dem Teil des Kollektivs, der durch aktive Nachbeobachtung nicht erreicht werden konnte, wurde der Tag als letzter Nachbeobachtung-Tag dokumentiert, an dem die Patientin laut Akten zuletzt im Aira-Hospital gewesen war (n = 8).

3.2 Ethikvotum

Die Forschungsarbeit mit den Patientinnen des Aira-Krankenhauses wurde im Rahmen des „Ethics Proposal „Epidemiologic survey of Ethiopian urban and rural Areas on Breast Cancer and Major Gynecologic cancer – Prevalence and Clinical Epidemiology“Version No 03, Version Date 08/03/2011“ von der Ethikkommission der Addis Ababa University, Faculty of Medicine, genehmigt und findet sich dort unter dem Punkt „Methodology -- Sub-Project 4 and Sub-Project 6“. Ein Ethikvotum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg liegt vor. Alle patientenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert. Auswertungen der histologischen Ergebnisse, der Fotodokumentation und persönlicher Daten wurden anonym durchgeführt.

3.3 Auswahl des Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom 1.1.2010 – 6.11.2012 wurden im Aira-Hospital 256 Operationen an der Mamma durchgeführt. Bei weiblichen Patientinnen wurde nach Aufklärung in 148 Fällen eines Mamma-Tumors mit klinischem Verdacht auf ein Mammakarzinom vom Operateur speziell für diese Studie eine Gewebeprobe entnommen. Im Fall eines histologisch bestätigten invasiven Mammakarzinoms (n = 54) wurde die Frau mit in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich nahmen an der Studie sieben Patientinnen mit Gewebeproben von klinisch manifesten invasiven Mammakarzinomen teil, die im nahegelegenen Gimbi Adventist Hospital operiert worden waren (vgl. Kapitel 4.1). Es erfolgte keine standardisierte apparative Untersuchung über das Vorliegen von Metastasen, jedoch eine klinische Untersuchung. Ein klinischer Verdacht konnte nicht verifiziert werden (z.B. Ausschluss von Differentialdiagnosen der Lungenmetastasierung wie Tuberkulose etc.). Es wurden alle operierten Patientinnen unabhängig vom M-Status in die Studie eingeschlossen.

Bei Patientinnen mit vorheriger OP an der gleichen Mamma (weniger als 5 Jahre vorher) wurde für die Überlebensanalyse das Datum der ersten Operation als Diagnosedatum verwendet. Dabei wurde bei fehlender Histologie aus der ersten Operation (die maximal 5 Jahre zurücklag) ange-

nommen, dass es sich bei dem zweiten Tumor um ein Rezidiv handelt. Wenn von einer Patientin zwei Gewebeproben aus dem Untersuchungszeitraum vorlagen, entweder eines Tumors und eines Rezidivs ($n = 2$) oder eines bilateralen Mammakarzinoms ($n = 1$), wurde für die Tumorcharakterisierung und Berechnung der Überlebenszeit jeweils das zeitlich frühere Operationsdatum gewählt.

3.3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren

- Ein Operationsdatum zwischen 1.1.2010 – 6.11.2012 (neu diagnostiziert: erste Operation oder Rezidiv einer Operation, die nicht länger als 5 Jahre zurücklag)
- Patientin am Aira Hospital oder Gimbi Adventist Hospital
- Weibliches Geschlecht
- Tumormaterial verfügbar für Versand zur Diagnosestellung in Deutschland
- Histologisch gesichertes invasives Mammakarzinoms nach ICD10 C50.0 - C50.9

Ausschlusskriterien waren

- Früherer oder späterer Zeitpunkt der Operation
- Invasives Mammakarzinom diagnostiziert allein durch lokalen Pathologen
- Andere oder sekundäre maligne Erkrankungen der Mamma, wie z. B. Lymphome, Metastasen anderer Tumoren, Karzinoma in Situ
- Benigne Veränderungen der Mamma, wie z. B. Fibroadenome, Zysten, Granulome, Abszesse, Niedrig maligner Phylloides-Tumor
- Klinisch manifestes Mammakarzinom ohne histologischen Nachweis
- Fehlende Einverständniserklärung

3.3.2 Einverständniserklärung

Die Patientinnen wurden vor der Operation vom behandelnden Chirurgen umfassend in der lokalen Sprache über die Entnahme und den Versand einer Gewebeprobe aus dem Operationspräparat, die Studie, ihren Zweck, den Verlauf und Vorteile durch die Teilnahme aufgeklärt. Rückfragen und Ablehnung der Studienteilnahme waren möglich. Die mündliche Zustimmung der Studienteilnahme umfasste Entnahme und Versand der Gewebeprobe sowie die Verwendung von persönlichen Daten zur Kontaktaufnahme zur Nachbeobachtung und statistischen Auswertung. Vorteile durch die Teilnahme an der Studie waren die kostenlose histologische Untersuchung, deren Ergebnis erfragt werden konnte und eventuell eine kostenfreie 2-jährige Therapie mit Tamoxifen, falls der Tumor Östrogen- oder Progesteronrezeptor-positiv war. Durch die Teilnahme an der Studie entstanden den Patientinnen außer möglichen Nebenwirkungen der Standard-Tamoxifen-Therapie keine finanziellen, arbeitsbezogenen oder gesundheitlichen Nachteile.

3.4 Sammlung der Gewebeproben und Immunhistochemie

Bei Studienpatientinnen wurden im Anschluss an die Operation vom Operateur aus dem Operationsresektat eine oder mehrere 0,5-2 cm große Gewebeproben entnommen. Diese wurden sofort in einer 4,5-prozentigen gepufferten Formalinlösung in einem individuellen Glasbehälter für den Transport nach Deutschland fixiert und mit einer Nummer pseudonymisiert. Präoperativ wurde ein pseudonymisierter, kurzer Fragebogen erhoben mit Angaben zum Operationsdatum, Alter und Wohnort der Patientin, Familienanamnese, Größe des Tumors und Lymphknotenstatus und zu Lungen- und Lebermetastasen. Die Gewebeproben wurden aus logistischen Gründen erst drei bis sechs Monate später in Paraffin eingebettet, in histologischer Routinefärbung am Institut für Pathologie, Krankenhaus Düren GmbH von Professor S. Hauptmann begutachtet und der histologische Typ und Malignitätsgrad nach Elston und Ellis (Elston & Ellis, 1991) bestimmt. Die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptor (ER; PR) wurde immunhistochemisch mit dem „Immun Reactive Score“ (Remmele & Stegner, 1987) quantifiziert (s. Tabelle 3.1). Entsprechend der Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) zu den Empfehlungen für die endokrine Therapie in der AGO-Mamma-Leitlinie Version 13.1.0 vom 12.03.2013 wurden Patientinnen mit ≥ 1 % positiver Zellen als Östrogenrezeptor- bzw. Progesteronrezeptor-positiv gewertet und endokrin behandelt (AGO-Kommission Mamma, 2013).

Der Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) wurde immunhistochemisch mit dem HercepTest™ (Dako Corp., Carpinteria, California) bestimmt. Dabei wurde in Anlehnung an andere Veröffentlichungen für eine bessere Vergleichbarkeit HER2 bei einem Dako Score von 3+ als positiv betrachtet, ein Dako Score von 2+, 1+ oder 0 als negativ (McCormack et al., 2013). In unserem Kollektiv erfolgte keine Fluoreszenz in situ Hybridisierung. Mittels Immunhistochemie wurde das Protein Ki-67 analysiert. Bei einem Cutoff-Wert von ≥ 14 wurde der Tumor als Ki-67-positiv deklariert (Goldhirsch et al., 2011).

Tabelle 3.1 Antikörper Immunhistochemie

Antikörper	Klon	Hersteller
ER	SP1	Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona
PR	1E2	Ventana
HER2	HercepTest	Dako, Carpinteria, Kalifornien
Ki-67	30-9	Ventana

Anmerkungen: Die Durchführung erfolgte nach standardisierten Testprotokollen.

Die Tumorgöße sowie Lymphknotenstatus wurden nicht histologisch untersucht (vgl. Kapitel 3.6.1). Die Einteilung der immunhistochemischen Typen in „Luminal A-like“ und „Luminal B-like“, „HER2-positiver Typ“ und „tripel-negativer Typ“ (TNBC) erfolgte nach den Konsensusempfehlungen der Konferenz in St. Gallen 2011 (Goldhirsch et al., 2011).

3.5 Erstellung des Fragebogens

Um das Patientenkollektiv genau charakterisieren zu können wurde als Untersuchungsinstrument ein Fragebogen erstellt. Dabei wurden auf vier Seiten in sechs Kategorien verschiedene demographische und gesundheitsbezogene Daten erhoben. Der Fragebogen wurde zunächst auf Englisch erstellt und dann vom kooperierenden Chirurgen Dr. Tariku Wakuma in die in West-Wollega gesprochene Sprache „Afaan Oromo“ übersetzt (vgl. Anhang).

3.6 Datensammlung aus Archiven und TNM-Stadium

Die Genehmigung zur Nutzung der Archive wurde durch den Direktor des Aira-Hospitals und den Direktor des Gimbi Hospitals erteilt. Der Wohnort der Patientin wurde mithilfe der Pseudonymisierung der Gewebeprobe aus dem Operation Registration Book entnommen. Zusätzliche Informationen über Stadium, Gewicht, Operationsmodus, Namen von Angehörigen, Wohnort, Metastasierung und Seitenlokalisierung wurden den Operationsberichten („Operation Charts“) entnommen. Zudem erfolgte die Erhebung von Daten über vorherige Operationen, Zeitpunkt der Konsultation und der Operation sowie Nachsorgeuntersuchungen aus den Patientenakten („Patient’s Cards“).

Tabelle 3.2 Vereinfachte Stadieneinteilung nach den „ENCR Recommendations“ (European Network of Cancer Registries). Berrino et al., 2002

Ausmaß der Erkrankung	cT	cN	cM
Tumor lokal	T 1-3	0	0
Tumor mit lokaler Ausbreitung	T 4	0	0
Tumor mit regionaler Ausbreitung	T 1-4	+	0
Fortgeschrittenes Karzinom (und nicht resezierbare Tumoren)	T 1-4	0/+	+

Die Einteilung des T- und N-Stadiums bei Erstdiagnose erfolgte durch einen der zwei behandelnden Chirurgen. Sie orientierte sich an den „ENCR Recommendations – Condensed TNM for Coding the Extent of Disease“ (Berrino et al., 2002). Diese Richtlinie gibt ein vereinfachtes Modell zur klinischen TNM-Stadieneinteilung für eine Umgebung mit eingeschränktem Zugang zu bildgebenden und pathologisch-histologischen Verfahren vor (vgl. Kapitel. 1.3). Die Stadieneinteilung ist in Tabelle 3.2 dargestellt und soll eine Vergleichbarkeit ermöglichen. Die Tumorgöße cT wurde nach klinischen Kriterien bestimmt. Der Befall der Lymphknoten, cN, ist klinisch prä- oder intraoperativ durch Palpation diagnostiziert worden. Der Metastasierungsstatus konnte nur klinisch festgelegt werden. cM0 steht für fehlenden Hinweis für Fernmetastasen gemäß Anamnese und klinischer Untersuchung. cM1 steht für Patientinnen, die aufgrund vom Operateur erhobener klinischer oder bildgebender Befunde (Abdomen-Sonographie oder Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei klinischem Verdacht erfolgt) mit hoher Wahrscheinlichkeit metastasiert sind. Eine Beurteilung des Resektionsrandes ist weder intraoperativ noch histologisch-pathologisch erfolgt.

3.7 Patientenbefragung und Untersuchung

Mithilfe der gesammelten Kontaktdaten, Name und Wohnort, wurden die Patientinnen im März 2013 in ihren Häusern aufgesucht und befragt, körperlich untersucht und fotografiert. Die passive Nachbeobachtung kam durch die kleine Anzahl der Studienteilnehmer, die Nicht-Inanspruchnahme von Nachsorgeuntersuchungen und unvollständige Krankenhausakten des Aira-Hospitals für diese Studie als primäre Methode der Nachbeobachtung nicht in Frage. Die Methode des Zusammenrufens der Patientinnen an einem zentralen Platz im Dorf wurde nach Rücksprache mit einheimischen Mitarbeitern verworfen. Man erwartete, dass wegen körperlicher Schwäche, finanziellen Nachteilen durch Reisekosten und Arbeitsausfällen Patientinnen nicht an der Nachbeobachtung teilnehmen würden. Eine Vorgehensweise, die sich auf die ökonomische Situation der Patientinnen nicht nachteilig auswirkt, entspricht den Empfehlungen von Krogstad et. al (Krogstad et al., 2010).

Die Interviewpartner wurden zuhause (siehe Abb. 3.1) aufgesucht (n = 45). Wenn möglich, wurde die Patientin selbst interviewt, alternativ eine ihr möglichst nahstehende Person oder die „Health Extension Workers“. Acht Patientinnen wurden telefonisch befragt (n=8). Zudem wurden den Krankenhausakten Daten zur Nachbeobachtungszeit entnommen (n=8), unter diesen acht war bei fünf Patientinnen nach dem Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus keine Nachbeobachtung mehr möglich. Diese wurden mit in die Analyse einbezogen, da kein Bias zu erwarten war. Der Fragebogen wurde in die örtliche Sprache „Afaan Oromo“ übersetzt und alle Interviews wurden auf „Afaan Oromo“ geführt. Interviewerin war eine einheimische Krankenschwester, die schon vorher Erfahrungen in epidemiologischen Arbeiten gesammelt hatte.

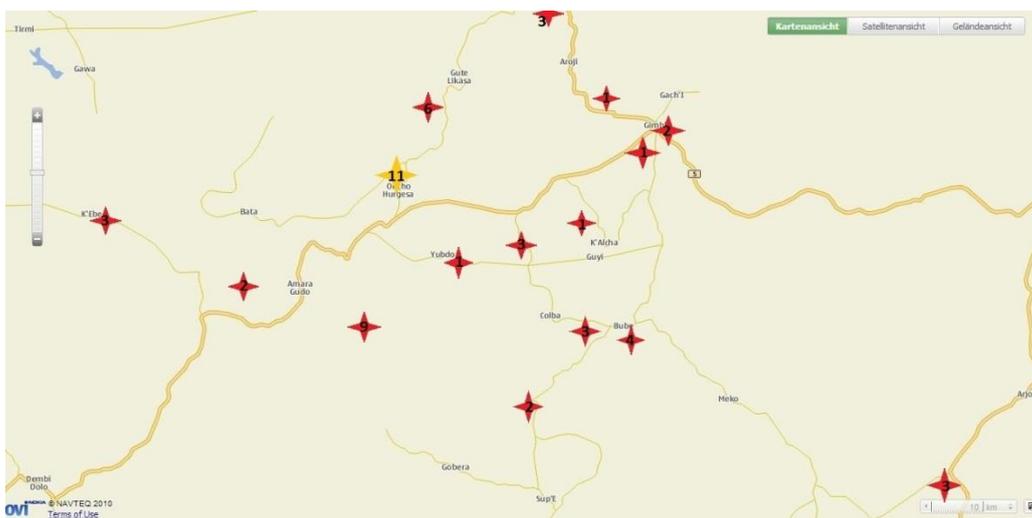


Abbildung 3.1 Geografische Verteilung der Patientinnen (Quelle: Ovi Maps)

Aufgrund der Lebensweise der einfachen Landbevölkerung ohne Kalender wurden Angaben zum **Alter** mithilfe des Alters des ältesten Kindes, dem Alter der Patientin bei der ersten Eheschließung und der Dauer der Nutzung von Verhütungsmitteln gemeinsam mit der Patientin

möglichst exakt angenähert oder den Krankenhausakten entnommen. Wenn die Angehörigen der Verstorbenen als Zeitraum des Todes einen Monat angaben, wurde der 15. des Monats, im Februar der 14. als Todesdatum angenommen. Dabei wurden alle Daten stets im europäischen Kalendersystem dokumentiert. Daten des äthiopischen Kalendersystems wurden mithilfe eines Gregorianisch-Äthiopischen Kalenders umgerechnet. Die Patientinnen erhielten in sitzender Position mit unbekleidetem Oberkörper eine Inspektion der Mamma und Brustwand, eine radiäre, bimanuelle Palpation der Mamma, eine **Untersuchung** der Mamille und eine Palpation der Axilla, diese wurde schriftlich dokumentiert. Nach Zustimmung der Patientin wurden Mamma, Brustwand und Axilla fotografisch dokumentiert und Blutdruck und Größe gemessen. Das Gewicht wurde den Operationsberichten entnommen. ER- oder PR-positiven Patientinnen wurde angeboten, sich im Krankenhaus vorzustellen, um eine kostenlose, spendenfinanzierte Tamoxifen-Therapie mit Nolvadex® 20mg (Astra Zeneca) in Anspruch zu nehmen.

3.8 Sammlung von Kennzahlen der Krankenhäuser und der Bevölkerung

Dr. Tariku Wakuma, Chirurg des Aira-Krankenhauses, gab in einem Interview Auskunft über das konkrete Vorgehen bei der Therapieplanung und Behandlung der Mammakarzinom-Patientinnen. Aus den Krankenhäusern EECMY Aira-Hospital, Gimbi Adventist Hospital und Gimbi Governmental Hospital wurde die Gesamtzahl der Mamma-Operationen von 2010-2012 ermittelt.

Die CSA stellte demographische, gesundheitsbezogene, wirtschaftliche und Mortalitätsdaten aus dem „Demographic and Health Survey 2011“ und dem „Population and Housing Census 2007“ sowie Kartenmaterial zur Verfügung. Für die Unterscheidung zwischen Stadt- und Landbewohnern wurde die Definition der „Central Statistical Agency of Ethiopia“ verwendet, nach der eine Stadt als eine Siedlung mit >2000 Einwohner ist, deren Bewohner mehrheitlich keine Landwirtschaft betreiben und die eine zentrale Verwaltungseinrichtung für die Dörfer des Landkreises („Woreda“) oder der Region besitzt (persönliche Informationen der CSA).

3.9 Statistische Auswertung

Die Dokumentation und Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) Statistics 19.0 und 22.0. Der Median der Nachbeobachtungszeit wurde mithilfe des umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzers ermittelt („Kaplan Meier estimate of potential Follow-up“ oder „reverse Kaplan Meier“), bei dem lebende und verstorbene Patientinnen mit in die Berechnung eingehen (Schemper & Smith, 1996). Eine Auswertung der deskriptiven Daten zur Ermittlung von Häufigkeiten und Subgruppen innerhalb des Kollektivs erfolgte mithilfe von SPSS. Die Häufigkeit von Rezidiven wurde ermittelt. Medianwerte, Minimal- und Maximalwerte sowie Konfidenzintervalle (95 % KI, Irrtumswahr-

scheinlichkeit 5 %) wurden berechnet. Potentielle Zusammenhänge zwischen den Faktoren wurden mithilfe von Kreuztabellen dargestellt.

Kurven für die geschätzte Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit („overall survival“), die geschätzte 1- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, das geschätzte Überleben und die Anzahl der Patienten unter Risiko wurden im Median mit dem Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt (Kaplan & Meier, 1958). Startzeitpunkt war der Tag der Erstdiagnose im Krankenhaus, das Ereignis „Tod der Patientin“ der primäre Endpunkt. Die Todesursache wurde dabei nicht berücksichtigt, da diese nicht dokumentiert wurde (keine Totenscheine verfügbar) und somit keine tumorbezogene Sterblichkeit ermittelt werden konnte. Das Gesamtüberleben beschreibt die Zeitspanne zwischen Diagnosetag (Tag, an dem die Patientin zum ersten Mal wegen der Erkrankung das Krankenhaus besuchte) und Todestag bzw. Tag der letzten Nachbeobachtung. Die Überlebenszeit von nicht verstorbenen Patientinnen wurde am letzten Tag zensiert, an dem sie lebend angetroffen worden waren. Der potentielle Einfluss verschiedener etablierter prognostischer Faktoren auf das Überleben wurde dargestellt. Hierzu zählten die Parameter der Tumorbiologie, u. a. der histologische Typ, die Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors, Malignitätsgrad, HER2, Ki-67, und das TNM-Stadium sowie das Alter der Patientin zum Diagnosezeitpunkt. Bei der Auswertung wurde bei wichtigen prognostischen Faktoren gezielt der Log-Rang-Test (Gesamtvergleich über alle Gruppen hinweg) durchgeführt. Bei allen Berechnungen wurden fehlende Werte als solche kodiert und von der Auswertung ausgenommen (Gaus & Muche, 2013). Die Bedeutung von möglichen unabhängigen prognostischen Faktoren wurde in einer multivariaten Analyse mithilfe des Cox-Regressionsmodells dargestellt (Cox, 1972). Die Hazard Ratios und die zugehörigen 95 % Konfidenzintervalle wurden berechnet. Etablierte Prognosefaktoren, die sich in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikant herausstellten, wurden in das Cox-Modell aufgenommen. Der Log-Rang-Test wurde als Teststatistik für den Gruppenvergleich eingesetzt (Peto & Peto, 1972; Ziegler, Lange & Bender, 2004). In der Diskussion wurden bei der Verwendung von Literatur die relativen Prozentangaben der Originalquelle und die Gesamtzahl der jeweiligen Patientenkohorte genannt.

4 Ergebnisse

4.1 Consort-Diagramm

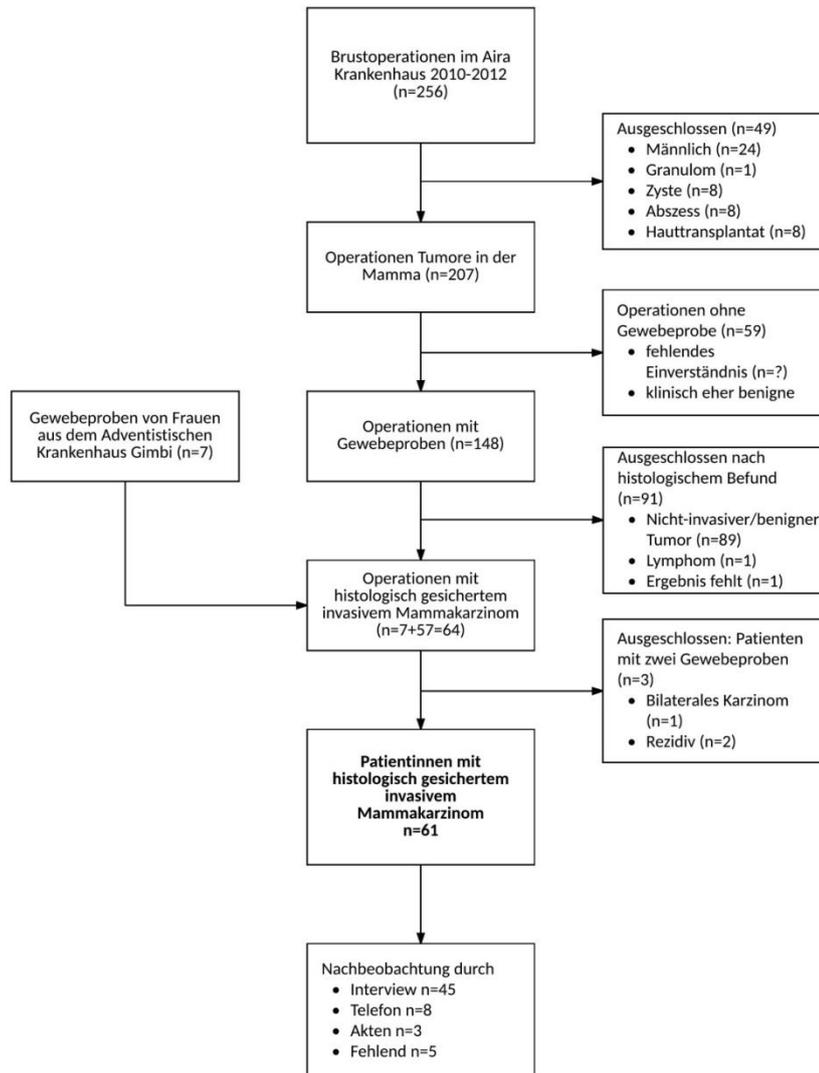


Abbildung 4.1 Consort-Diagramm

Insgesamt wurden am Aira Krankenhaus in den Jahren 2010-2012 256 Operationen an der Mamma durchgeführt. Davon wurden männliche Patienten (n = 24) und Patientinnen mit weiteren Operationen an der Mamma, die nicht verdächtig auf ein Mammakarzinom waren (n = 25 Zysten, Abszesse, etc.), ausgeschlossen. Von den 207 Operationen, die an Frauen mit Tumor in der Mamma durchgeführt worden waren, gab es in n = 59 Fällen aus unbekanntem Grund kein Tumormaterial zum Versand. Die Anzahl der Patientinnen, die es ablehnten, an der Studie teilzunehmen, wurde nicht dokumentiert. 148 Gewebeproben wurden nach Deutschland versandt.

Nach Erhalt der Ergebnisse wurden n = 91 benigne Erkrankungen der Mamma (vor allem Fibroadenome), nicht-invasive Erkrankungen wie das Karzinoma in Situ und andere maligne Tumoren (Lymphom etc.) ausgeschlossen. Von einer Probe fehlte das Ergebnis.

Insgesamt lagen 57 Fälle von histologisch gesichertem invasivem Mammakarzinom vor, hinzu kamen sieben Gewebeproben von klinisch diagnostiziertem Mammakarzinom aus dem Adventistischen Krankenhaus Gimbi, die sich ebenfalls histologisch als invasive Mammakarzinome bestätigten. Von den 64 wurden $n = 3$ Proben ausgeschlossen, weil von diesen Patientinnen jeweils zwei Gewebeproben vorlagen (Material aus Resektion des Rezidivs oder eines bilateralen Mammakarzinoms) (Auswahlverfahren vgl. Kapitel 3.3). 61 Patientinnen gingen in die Studie mit ein (vgl. Abbildung 4.1).

4.2 Deskriptive Ergebnisse und Patientencharakteristika

Die nach den obengenannten Kriterien ausgewählten Patientinnen wiesen in der univariaten Analyse folgende Charakteristika auf:

4.2.1 Soziodemographische Charakteristika

Eine Übersicht der soziodemographischen Charakteristika der Patientinnenkohorte ist in Tabelle 4.1 dargestellt. Das Alter der Patientinnen lag bei Erstdiagnose zwischen 19 und 83 Jahren (im Median 45), der größte Anteil der Patientinnen, 50,8 %, befand sich in der Gruppe der 35-50-Jährigen. 21,3 % der Patientinnen waren unter 35 Jahre alt und 27,9 % der Patientinnen >50. 87,5 % der Patientinnen lebten auf dem Land, 12,5 % in einer Stadt (Definition Stadt vgl. Kapitel 3.8). Die Reisezeit zum Krankenhaus betrug im Median fünf Stunden, 31,9 % der Patientinnen benötigten zum Krankenhaus mehr als 10 Stunden. 88,7 % der Patientinnen waren Christen, 11,3 % Muslime ($n = 53$).

Das Alter der Patientinnen bei der ersten Hochzeit betrug im Median 18 (14-25) Jahre ($n = 61$). Die Anzahl an Geburten pro Frau betrug im Median 5 (0-12) Geburten ($n = 48$), die Anzahl an lebenden Kindern war im Median 4 (0-12). Die Patientinnen stillten im Laufe ihres Lebens insgesamt über eine Zeit von im Median 8 (0-22) Jahren ($n = 40$). Die Patientinnen nannten ein Alter von im Median 14 Jahren bei der Menarche ($n = 19$). Die Angaben zur Menopause waren uneinheitlich und konnten nicht ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt der Operation nutzten 15,3 % der Patientinnen Kontrazeptiva ($n = 59$), überwiegend Depotpräparate (3-Monatsspritze).

25,0 % der Patientinnen konsumierten regelmäßig Alkohol, 75,0 % selten oder nie ($n = 60$). 10,4 % der Patientinnen rauchten regelmäßig ($n = 48$), Khat (amphetaminartiges Rauschmittel) wurde nur von einer Patientin konsumiert ($n = 48$). Die Patientinnen waren überwiegend normalgewichtig ($n = 8$, BMI 18,37-24,39).

67,4 % der Frauen hatte nie eine Schule besucht. 9,3 % haben die Grundschule nicht abgeschlossen, 23,3 % haben vier oder mehr Schuljahre absolviert. Entsprechend lag der Anteil an Analphabeten unter den Frauen bei 72,1 % ($n = 43$). Die Hälfte der Frauen (50,0 %) arbeitete in der Landwirtschaft. 38,3 % arbeiteten als Hausfrauen. In der Gruppe der Hausfrauen stellte bei

sechs Patientinnen (10,0 %) die Produktion von lokalem Maisschnaps die Haupteinnahmequelle dar. 10,0 % arbeiteten in anderen Berufen (u. a. Dienstleistungen, Tagelöhner, Bar, Student) (n = 60).

Tabelle 4.1 Soziodemographische Charakteristika

Merkmal	Anzahl	Anteil (%)
Studienpopulation	61	100
Alter	median: 45 Jahre (19-83)	
<35	13	21,3
35-50	31	50,8
>50	17	27,9
Herkunft		
Land	49	87,5
Stadt	7	12,5
Distanz nächstes Krankenhaus		
0-2 h	7	14,9
3-10 h	25	53,2
>10h	15	31,9
Beschäftigung		
Landwirtschaft	30	50,0
Hausfrau	23	38,3
Andere	7	11,7
Alphabetisierung		
Nein	31	72,1
Ja	12	27,9
Kinderzahl	median: 4 Kinder	
Stillen	median: 8 Jahre	
Menarche	median: 14 Jahre	

Die Patientinnen verbrachten eine Zeit von im Median 50 (0-270) Minuten pro Tag damit, Wasser vom Brunnen zu holen (n = 37). 88,6 % der Patientinnen sammeln täglich ihr eigenes Feuerholz, 11,4 % sammeln nicht selbst (n = 44). Im Besitz eines Wellblechdachs befanden sich 59,1 % der Patientinnen, 40,9 % hatten ein traditionelles Stroh-Dach (n = 44).

4.2.2 Klinische Charakteristika

Von den Patientinnen, die sich in der Klinik präsentierten, berichteten 8,5 % von einer oder mehreren weiblichen Verwandten mit Mammakarzinom (n = 59) (vgl. Tabelle 4.2).

Auf die Frage, wie lange die Patientin gewartet hatte seit den ersten Symptomen der Erkrankung (meistens knotige Struktur) bis sie das Krankenhaus aufsuchte, antworteten 55,1 % der Patientinnen mit einer Zeitangabe unter zwei Jahren. Ein großer Anteil, 44,9 % wartete mehr als 24 Monate. Nur 22,4 % der Patientinnen stellten sich innerhalb von sechs Monaten nach den ersten Symptomen vor. Die Angaben reichten von einem halben Monat bis 60 Monate Wartezeit (n = 49). 70,3 % der Patientinnen kamen direkt in Krankenhaus, 29,8 % konsultierten zuerst

eine oder mehrere andere Institutionen, meist lokale Gesundheitszentren. Drei Patientinnen, also 6,4 % der Befragten, konsultierten einen traditionellen Heiler bevor sie ins Krankenhaus kamen (n = 47)

Tabelle 4.2 Klinische Charakteristika I

Merkmal	Anzahl	Anteil (%)
Studienpopulation	61	100
Familienanamnese (n = 59)		
Negativ	54	91,5
Positiv	5	8,5
Verzögerung bis zur Vorstellung (n = 49)		
0,5-6 Monate	11	22,4
7-23 Monate	16	32,7
24 Monate oder mehr	22	44,9
Zwischenstationen (n = 47)		
Keine	33	70,2
Ja	14	29,8
davon Traditioneller Heiler	3	
Verzögerung bis OP (n = 46)		
median: 4 Tage (1-385)		
1-5 Tage	29	63,0
>5 Tage	17	37,0
Operationsverfahren (n = 51)		
Mastektomie	43	84,3
Lumpektomie/Quadrantektomie	8	15,7
Nachbeobachtungstermin (n = 49)		
0	26	53,1
1	16	32,7
2 oder mehr	7	14,2

Im Krankenhaus wurden 63,0 % der Patientinnen innerhalb von fünf Tagen nach der Erstvorstellung operiert, 91,3 % der Patientinnen erhielten eine Operation innerhalb von 12 Tagen (n = 46). 84,3 % der Patientinnen erhielten eine Mastektomie, 49 % davon mit axillärer Dissektion (41,3 % modifiziert radikale Mastektomie, 43,1 % einfache Mastektomie oder radikale Mastektomie). 15,7 % der Patientinnen erhielten eine Lumpektomie oder eine Quadrantektomie, da aufgrund der klinischen Erscheinung keine Entscheidung über die Malignität getroffen werden konnte und keine Pathologie erhältlich war oder die Patientin die Mastektomie verweigerte (n = 51) (vgl. Kapitel 1.7).

Keine der Patientinnen erhielt eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung im Februar 2013. 53,1 % der Patientinnen erschienen nicht zur erbetenen Nachbeobachtung im Krankenhaus, 32,7 % kamen zu einem Nachbeobachtungstermin, 14,2 % zu zwei oder mehr Terminen (n = 49).

Tabelle 4.3 Klinische Charakteristika II

Merkmal	Anzahl	Anteil (%)
Studienpopulation	61	100
cT (n = 59)		
cT1 (<2 cm)	4	6,8
cT2 (2-5 cm)	21	35,6
cT3 (>5 cm)	23	39,0
cT4	11	18,6
davon inflammatorisch	3	
cN (n = 59)		
Positiv	43	72,9
Negativ	16	27,1
cM (n = 61)		
Metastasiert	5	8,2
Nicht-metastasiert oder unbekannt	56	91,8
Stadium nach ENCR* (n = 59)		
Lokal	14	23,7
Lokale Ausbreitung	2	3,4
Regionale Ausbreitung	38	64,4
Fortgeschritten (= metastasiert)	5	8,5

*vgl. Tabelle 3.2: Vereinfachte Stadieneinteilung nach den „European Network of Cancer Registries Recommendations“ von Berrino et al., 2002

Von den Patientinnen wiesen 6,8 % der Patientinnen eine Tumor >2 cm auf (cT1), 35,6 % der Patientinnen hatten einen Tumor von 2-5 cm (cT2), die Mehrheit der Patientinnen, 39,0 %, hatte einen Tumor >5 cm (cT3). 18,6 % der Patientinnen hatten einen Tumor im klinischen Stadium cT4 mit Infiltration der Brustwand, der Haut oder einer Inflammation (vgl. Tabelle 4.3, n = 59). Die Patientinnen und Krankenhausakten berichteten von exulzerierten und infizierten Tumoren mit sehr starker Geruchsbildung. Bei drei Patientinnen lag ein inflammatorisches Mammakarzinom vor.

Bei 72,9 % der Patientinnen waren die Lymphknoten befallen (n = 59), fünf Patientinnen (10,2 %) hatten bei Vorstellung klinische Symptome einer Metastasierung. Da die Dokumentation der Metastasierung uneinheitlich erfolgte, wurden die übrigen Patientinnen in eine Gruppe „nicht-metastasiert oder unbekannt“ zusammengefasst und spielen für die weitere Auswertung der Daten eine untergeordnete Rolle. 73,3 % der Patientinnen hatten einen Tumor, der sich bereits regional oder systemisch ausgebreitet hat (Klassifikation vgl. Kapitel 3.6.1).

4.2.3 Histopathologische Charakteristika

Die histopathologischen Charakteristika der Patientinnen sind der Tabelle 4.4 zu entnehmen. Vorherrschender histologischer Typ war das intraduktale Karzinom mit 90,2 % der Fälle. Ein Karzinom wurde als intralobuläres Karzinom identifiziert, fünf weitere hatten andere histologische Typen, beispielsweise das muzinöse oder papilläre Karzinom (n = 59).

Tabelle 4.4 Histopathologische Charakteristika

Merkmal	Anzahl	Anteil (%)
Studienpopulation	61	100
Histologischer Typ (n = 61)		
Intraduktales Karzinom	55	90,2
Intralobuläres Karzinom	1	1,6
Andere	5	8,2
Malignitätsgrad (n = 61)		
1	3	4,9
2	15	24,6
3	43	70,5
Östrogenrezeptor (n = 59)		
Positiv	24	40,7
Negativ	35	59,3
Progesteronrezeptor (n = 59)		
Positiv	26	44,1
Negativ	33	55,9
Ki-67 (n = 61)		
Negativ	15	24,5
Positiv	46	75,4
HER2 (n = 59)		
Positiv (Dako 3+)	11	18,6
Negativ (Dako 0, 1+, 2+)	48	81,4
Immunhistochemischer Typ (n = 59)		
„Luminal A-like“	11	18,6
„Luminal B-like“	28	47,5
„HER2-positiv“	5	8,5
TNBC	15	25,4

Ein pT- und pN-Staging durch den Pathologen ist aufgrund logistischer Gründe nicht erfolgt, die TNM-Stadien entsprechen klinischen Angaben. Überwiegend (70,5 %) fanden sich schlecht differenzierte Tumoren vom Grad 3, die mäßig differenzierten Tumoren vom Grad 2 hatten einen Anteil von 24,6 % (n = 61).

66,1 % der Tumoren exprimierten Steroidhormonrezeptoren. 40,7 % der Tumoren waren östrogensensibel, 44,1 % der Tumoren exprimierten Progesteronrezeptoren (n = 59) (vgl. Tabelle 4.5). 27,1 % der Tumoren waren Östrogenrezeptor-negativ, aber Progesteronrezeptor-positiv.

Tabelle 4.5 Kreuztabelle Östrogen- und Progesteronrezeptor

	ER negativ	ER positiv	Gesamtsumme
PR negativ	20	13	33
PR positiv	16	10	26
Gesamt	36	23	59

Protein Ki-67 ($\geq 14\%$) war in 75,4 % der Tumoren positiv gefunden worden, HER2-positiv (Dako 3+) waren 18,6 % der Tumoren (vgl. Kapitel 3.4) (n = 59). 18,6 % der Tumoren gehörten zum immunhistochemischen Typ „Luminal A-like“, 47,5 % zum Typ „Luminal B-like“, 8,5 % zum „HER2-positiven“ Typ und 25,4 % zum „tripel-negativen“ Typ (TNBC) (n = 59).

4.2.4 Körperliches Befinden und häufige Symptome

Zum Zeitpunkt der Befragung der Patientinnen wurde der ECOG-Score erhoben (Oken et al., 1982). 30 (49,2 %) der Patientinnen waren bereits verstorben (ECOG-Score 5) (vgl. Tabelle 4.6). 16,4 % wiesen uneingeschränkte Aktivität auf (ECOG-Score 0) 9,8 % der Patientinnen verbrachten mehr als 50 % des Tages im Bett oder waren pflegebedürftig (ECOG-Score 3 und 4) (n = 51).

Tabelle 4.4 ECOG-Score

Merkmal	Anzahl	Anteil (%)
Studienpopulation	61	100
ECOG-Score		
0	10	16,4
1	2	3,3
2	3	4,9
3	1	1,6
4	5	8,2
5	30	49,2
fehlend	10	16,4

63,3 % der Patientinnen gaben an, Schmerzen zu haben (n = 49, da Angehörige zum Teil keine Auskunft über die Patientin geben konnten) (vgl. Tabelle 4.7). Häufigste Lokalisationen, die von den Patientinnen beschrieben wurden, waren die Knochen (Brustkorb, Halswirbelsäule, Oberschenkel), die Mamma auf der Seite der Operation und der Kopf. 19 der 31 Patientinnen mit Schmerzen ordneten ihre Schmerzen an mindestens einer Lokalisation auf der höchsten Stufe, „sehr starke Schmerzen“, ein, 11 der 31 Patientinnen gaben an, „starke Schmerzen“ zu haben.

29,2 % der Patientinnen beschrieben einen starken Gewichtsverlust in der letzten Zeit (n = 48), 58,7 % berichteten von Appetitlosigkeit (n = 46). Von neurologischen oder motorischen Ausfällen berichteten 59,2 % der Patientinnen (n = 49), häufig wurden hier Probleme mit dem Gleichgewicht, Sehverlust, plötzlich aufgetretene Epilepsien oder Paralysen der Extremitäten beschrieben. Atembeschwerden hatten 66,7 % der Patientinnen (n = 60).

Tabelle 4.5 Häufige Symptome

Merkmal	Anzahl	Anteil (%)
Studienpopulation	61	100
Schmerzen		
Nein	18	36,7
Ja	31	63,3
Knochen	26	
Mamma	23	
Kopf	21	
Starker Gewichtsverlust		
Nein	34	70,8
Ja	14	29,2
Appetitlosigkeit		
Nein	19	41,3
Ja	27	58,7
Neurologische/Motorische Ausfälle		
Nein	20	40,8
Ja	29	59,2
Atembeschwerden		
Nein	20	33,3
Ja	40	66,7

Tabelle 4.6 Verdacht auf Rezidivierung

Merkmal	Anzahl	Anteil (%)
Studienpopulation	61	100
Rezidivverdacht		
Kein	18	34,6
Mamma/Brustwand	10	19,2
Axilla	5	9,6
Mamma und Axilla	19	36,5

65,4 % der Patientinnen beschrieben einen Verdacht auf ein Rezidiv. 36,5 % der Patientinnen beschrieben einen Rezidivverdacht in der operierten Mamma oder an der Brustwand nach Mastektomie und zusätzlich ein Rezidiv in der Axilla. 19,2 % hatten ein Rezidiv allein in der Mamma oder an der Brustwand nach Mastektomie. 9,6 % der Patientinnen hatten ein Rezidiv nur in der Axilla. 11 Patientinnen beschrieben Exulzerierungen und Infektionen der Rezidive in der Axilla und an der Mamma (n = 52) (vgl. Tabelle 4.8). Diese gingen mit starker Geruchsbildung und Schmerzen einher (vgl. Abbildung 4.2).



Abbildung 4.2 Patientinnen mit In-Brust-, Brustwand- oder Axillarezidiven

4.3 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

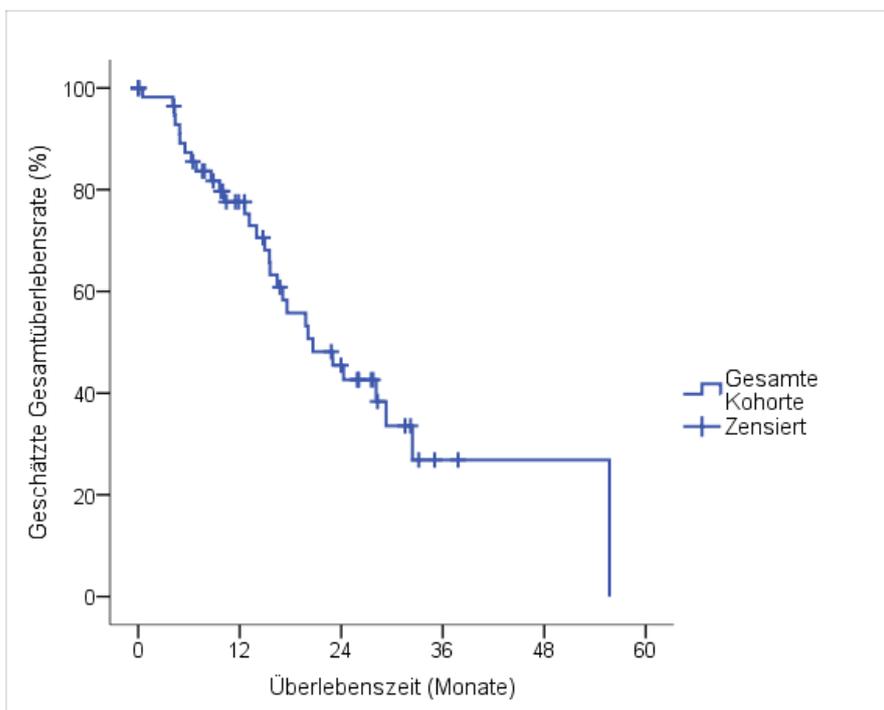
Nach der Darstellung der Patientencharakteristika und Verteilung von Prognosefaktoren wird im Folgenden die Analyse der Überlebensdaten der Patientinnen und der Einfluss von etablierten Prognosefaktoren auf das Überleben des Patientenkollektivs dargestellt. Für den Malignitätsgrad, den HER2-Status und die Verzögerung bis zur Vorstellung im Krankenhaus konnte kein Einfluss auf das Überleben festgestellt werden.

4.3.1 Dauer der Nachbeobachtung

Die geschätzte Nachbeobachtungszeit aller Patientinnen ($n = 61$) betrug mit dem umgekehrten Kaplan-Meier-Schätzer im Median 26,0 Monate (0-56 Monate; 95 % KI 22,2-29,9).

4.3.2 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Sammlung der Überlebensdaten waren 30 der 61 Patientinnen verstorben (49,2 %), bei 25 war laut Angehörigen die wahrscheinlichste Todesursache der Tumor. 50 % ($n = 15$) der verstorbenen Patientinnen verstarben innerhalb von 14 Monaten nach der Diagnose (0,5-55,7 Monate). Zensiert wurden $n = 31$ Fälle (50,8 %). Das geschätzte Gesamtüberleben ist in Abbildung 4.3 dargestellt. Die geschätzte 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ($n = 61$) lag bei 78 %. Die geschätzte Überlebenszeit lag im Median bei 20,7 Monaten (vgl. Tabelle 4.13).



Patientinnen unter Risiko						
Gesamt	61	34	16	2	1	0

Abbildung 4.3 Kaplan-Meier-Diagramm der geschätzten Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit

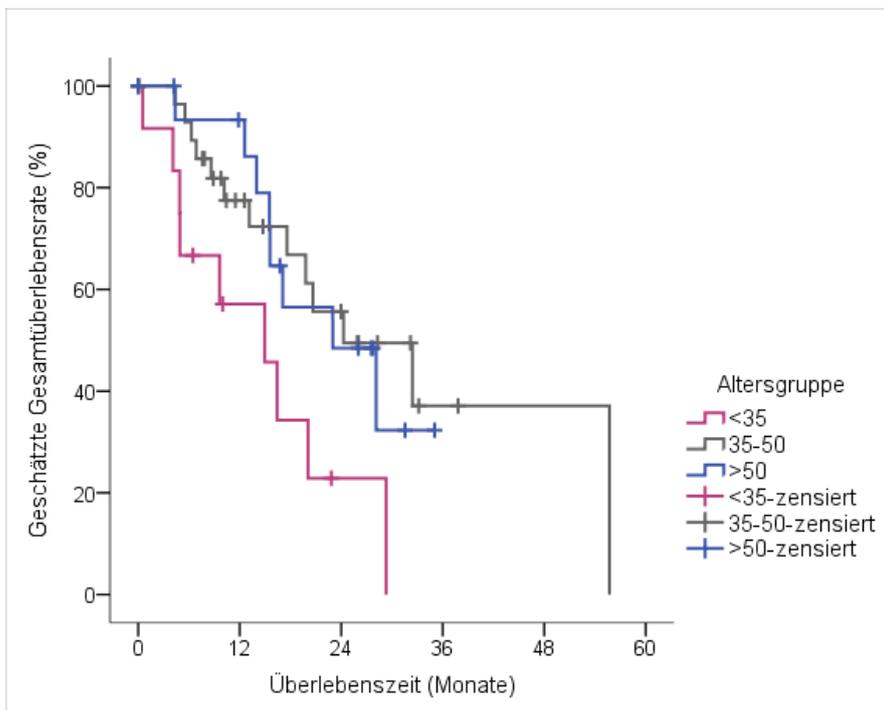
Tabelle 4.7 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Gesamtkohorte

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
Gesamt	100,0	61	78	46	20,7	13,1-28,8

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median (Monate)

4.3.3 Überleben in Anhängigkeit vom Alter

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Altersgruppe ist in Abbildung 4.4 dargestellt (n = 61). Patientinnen unter 35 Jahren schienen ein kürzeres geschätztes Überleben (vgl. Tabelle 4.14) von im Median 15,0 Monaten zu haben als Patientinnen über 35 Jahren (23,0 und 24,3 Monate). Alter scheint in der Studienumgebung ein prognostischer Faktor zu sein (Log-Rang-Test Gesamtvergleich über alle Gruppen hinweg $p = .036$).



Patientinnen unter Risiko

<35	13	5	1	0	0	0
35-50	31	16	9	2	1	0
>50	17	13	6	0	0	0
Gesamt	61	34	16	2	1	0

Abbildung 4.4 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig von der Altersgruppe

Tabelle 4.8 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Altersgruppe

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
<35	21,3	13	57	23	15,0	5,9-24,0
35-50	50,8	31	78	56	24,3	10,2-38,4
>50	27,9	17	93	48	23,0	10,7-35,3
Gesamt	100,0	61			20,7	13,1-28,3

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median (Monate)

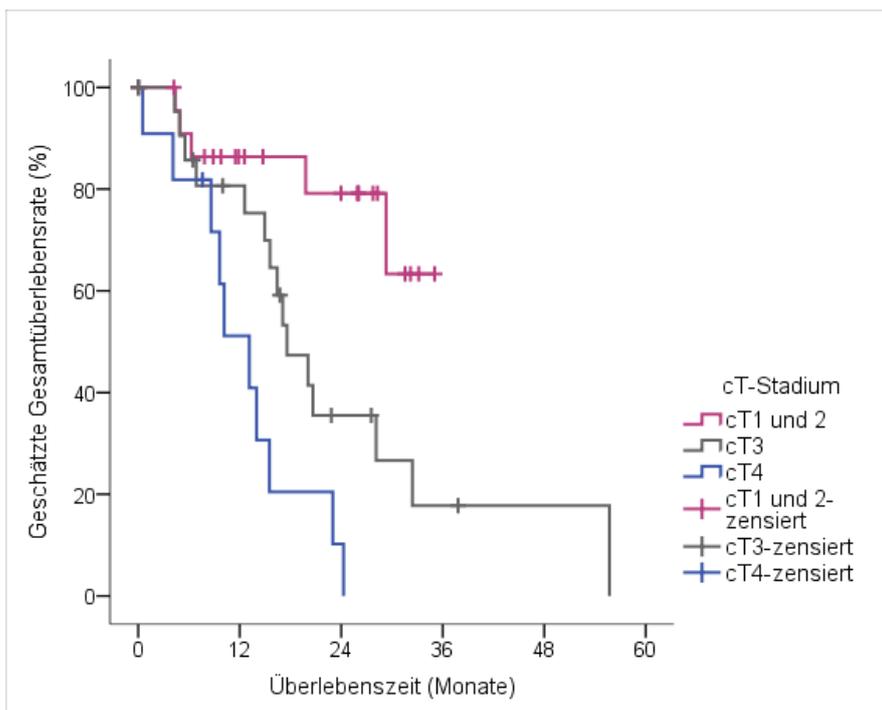
4.3.4 Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgroße cT

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Tumorgroße cT ist in Abbildung 4.6 veranschaulicht. Patientinnen mit größerem Tumor zum Diagnosezeitpunkt wiesen ein schlechteres Überleben auf als Patientinnen mit kleinerem Tumor (n = 59) (vgl. Tabelle 4.15). Die geschätzte 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei Patientinnen mit kleinem Tumor im Stadium cT1/2 bei 86 %, bei Patientinnen mit lokal ausgebreitetem Tumor im Stadium cT4 bei 51 %. Die Tumorgroße scheint ein prognostischer Faktor zu sein (Log-Rang-Test Gesamtvergleich über alle Gruppen hinweg $p = <.001$).

Tabelle 4.9 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Tumorgroße

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW(%)	Median	KI
cT1/2	42,4	25	86	79	.	.
cT3	39,0	23	81	36	17,6	12,9-22,3
cT4	18,6	11	51	10	13,1	7,9-18,4
Gesamt	100,0	59			20,7	13,0-28,3

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten; . = fehlend/nicht berechenbar



Patientinnen unter Risiko						
cT1/2	25	14	10	0	0	0
cT3	23	15	5	2	1	0
cT4	11	5	1	0	0	0
Gesamt	59	34	16	2	1	0

Abbildung 4.5 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig von der Tumorgroße

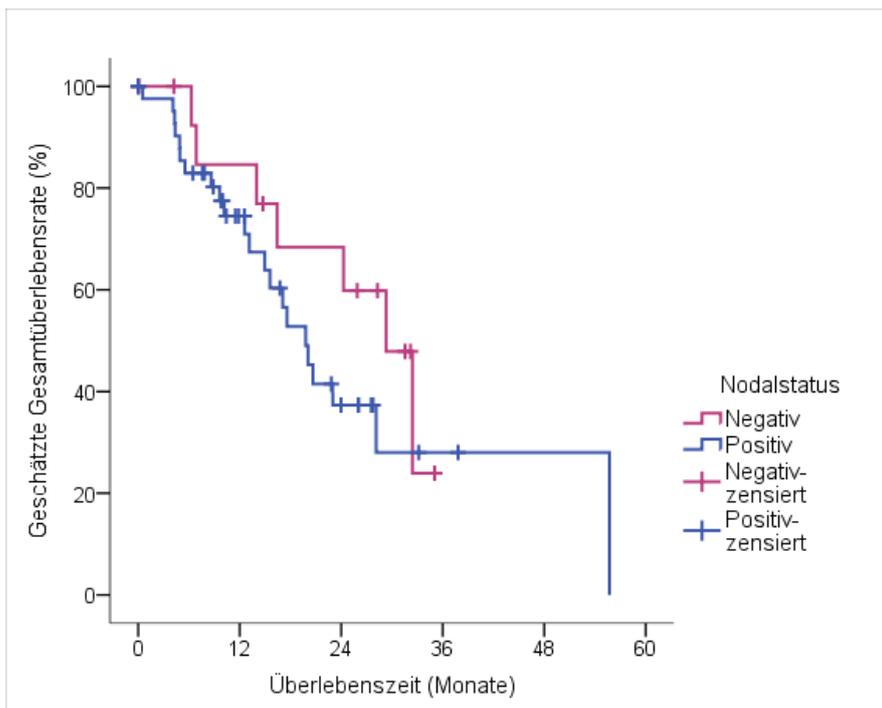
4.3.5 Überleben in Abhängigkeit vom Nodalstatus cN

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Befall der Lymphknoten ist in Abbildung 4.6 dargestellt (n = 59). Patientinnen mit Tumorbefall der Lymphknoten wiesen ein geschätztes Überleben von im Median 19,8 Monaten auf, während Patientinnen, bei denen klinisch kein Befall der Lymphknoten erkennbar war, ein geschätztes Überleben von im Median 29,3 Monaten hatten. Die geschätzte 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten mit 37 % deutlich niedriger als bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten (68 %) (vgl. Tabelle 4.16) (Log-Rang-Test Gesamtvergleich über alle Gruppen hinweg $p = 0,281$).

Tabelle 4.10 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Nodalstatus cN

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
cN negativ	27,1	16	85	68	29,3	22,4-36,2
cN positiv	72,9	43	75	37	19,8	15,6-24,1
Gesamt	100,0	59			20,7	13,2-28,2

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit in Monaten im Median



Patientinnen unter Risiko						
Negativ	16	11	8	0	0	0
Positiv	43	22	8	2	1	0
Gesamt	59	33	16	2	1	0

Abbildung 4.6 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig vom Nodalstatus

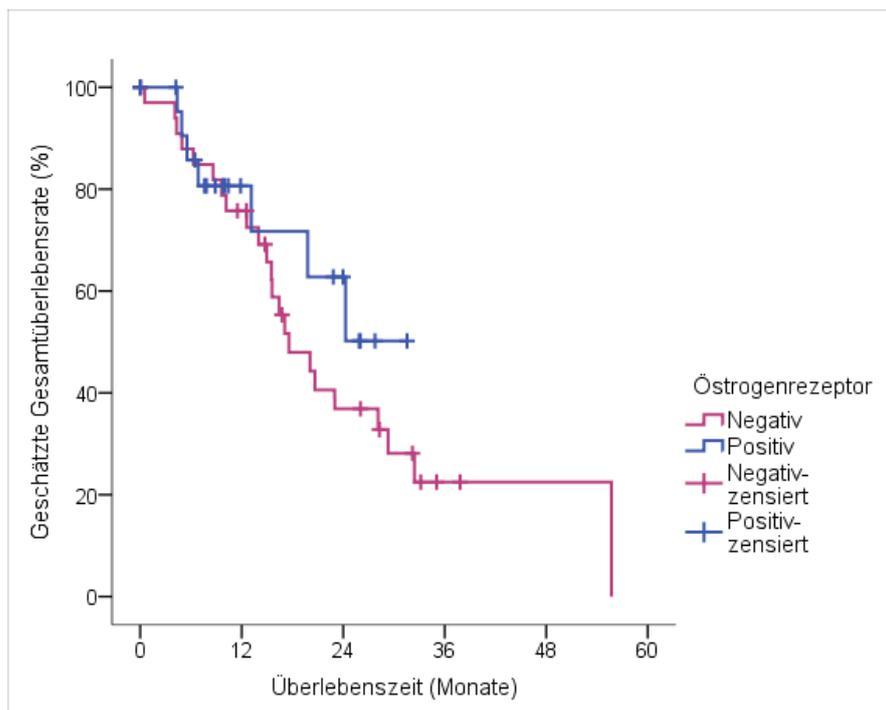
4.3.6 Überleben in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptor

Die Expression des Östrogenrezeptors zeigt keinen eindeutigen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen. Keine der Patientinnen erhielt eine endokrine Therapie (vgl. Tabelle 4.17).

Tabelle 4.11 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Östrogenrezeptor

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
Positiv	40,7	24	81	63	.	.
Negativ	59,3	35	76	37	17,6	11,7-23,5
Gesamt	100,0	59			20,1	13,3-26,8

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten; . = fehlend/nicht berechenbar



Patientinnen unter Risiko

Positiv	24	9	5	0	0	0
Negativ	35	24	10	2	1	0
Gesamt	59	33	15	2	1	0

Abbildung 4.7 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig vom Östrogenrezeptor

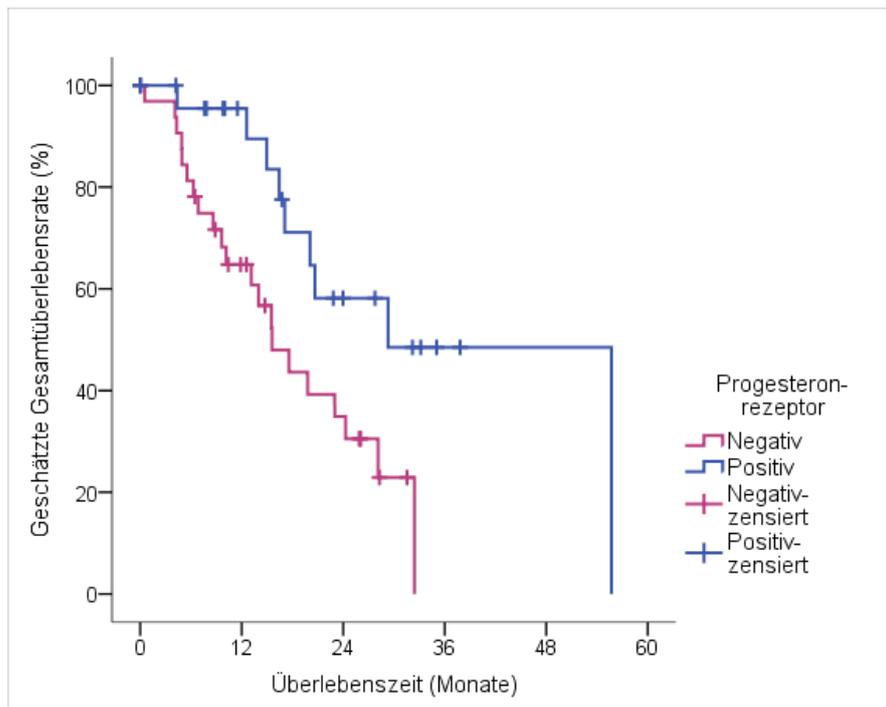
4.3.7 Überleben in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptor

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Expression des Progesteronrezeptors ist in Abbildung 4.8 visualisiert. Frauen mit Tumoren, die keinen Progesteronrezeptor exprimieren, scheinen ein kürzeres Überleben aufzuweisen mit einer geschätzten 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 65 %. Frauen, die den Progesteronrezeptor exprimieren, haben dagegen eine geschätzte 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 95 % (vgl. Tabelle 4.18) (Log-Rang-Test Gesamtvergleich über alle Gruppen hinweg $p = .012$).

Tabelle 4.12 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Progesteronrezeptor

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
Positiv	44,1	26	95	58	29,3	13,4-45,3
Negativ	55,9	33	65	35	15,6	10,4-20,8
Gesamt	100,0	59			20,1	13,3-26,8

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten



Patientinnen unter Risiko						
Positiv	26	16	7	2	1	0
Negativ	33	17	8	0	0	0
Gesamt	59	33	15	2	0	0

Abbildung 4.8 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig vom Progesteronrezeptor

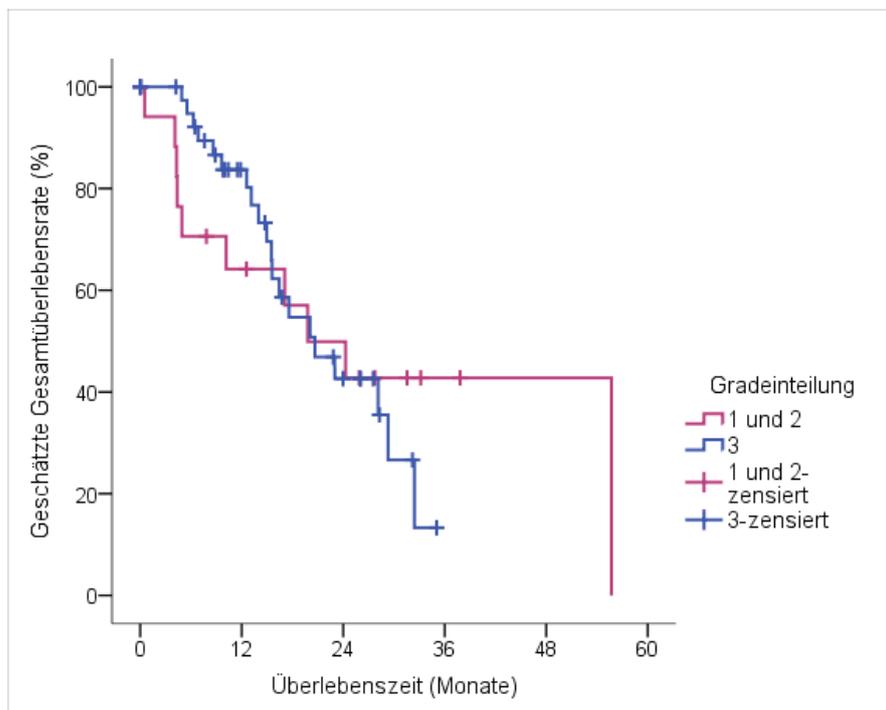
4.3.8 Überleben in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad

Es konnte kein Unterschied in der Überlebenszeit im Median von Patientinnen mit Grad 1 oder 2-Tumoren im Gegensatz zu schlecht differenzierten Grad 3-Tumoren festgestellt werden (vgl. Tabelle 4.19).

Tabelle 4.13 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Malignitätsgrad

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
Grad1/2	29,5	18	64	50	19,8	7,2-32,4
Grad 3	70,5	43	84	43	20,7	13,1-28,3
Gesamt	100,0	61			20,7	13,1-28,3

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten; . = fehlend/nicht berechenbar



Patientinnen unter Risiko						
Grad 1/2	18	10	7	2	1	0
Grad 3	43	24	9	0	0	0
Gesamt	61	34	16	2	1	0

Abbildung 4.9 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig vom Malignitätsgrad

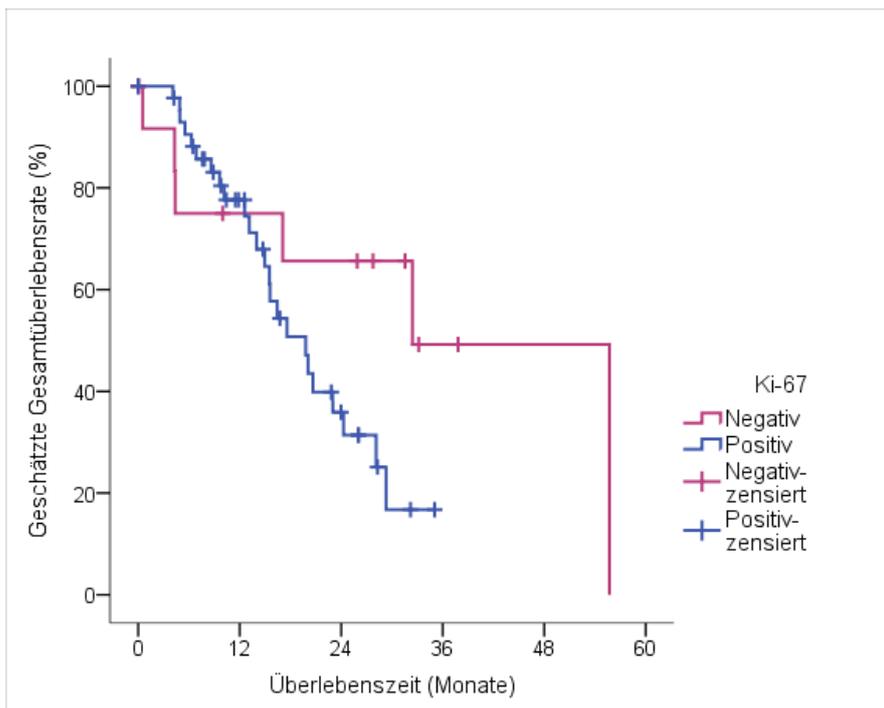
4.3.9 Überleben in Abhängigkeit von Protein Ki-67

Bei Patientinnen, die eine Protein Ki-67-Erhöhung aufweisen (Cutoff $\geq 14\%$), lässt sich keine eindeutige Tendenz im Einfluss auf das Überleben feststellen (vgl. Tabelle 4.20).

Tabelle 4.14 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von Ki-67

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
Positiv	78	44	78	36	19,8	14,3-25,3
Negativ	22	15	75	65	32,4	12,0-52,8
Gesamt	100,0	59			20,1	13,3-26,8

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten



Patientinnen unter Risiko

Positiv	44	25	8	0	0	0
Negativ	15	8	7	2	1	0
Gesamt	59	33	15	2	1	0

Abbildung 4.10 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig von Ki-67 (cutoff $\geq 14\%$)

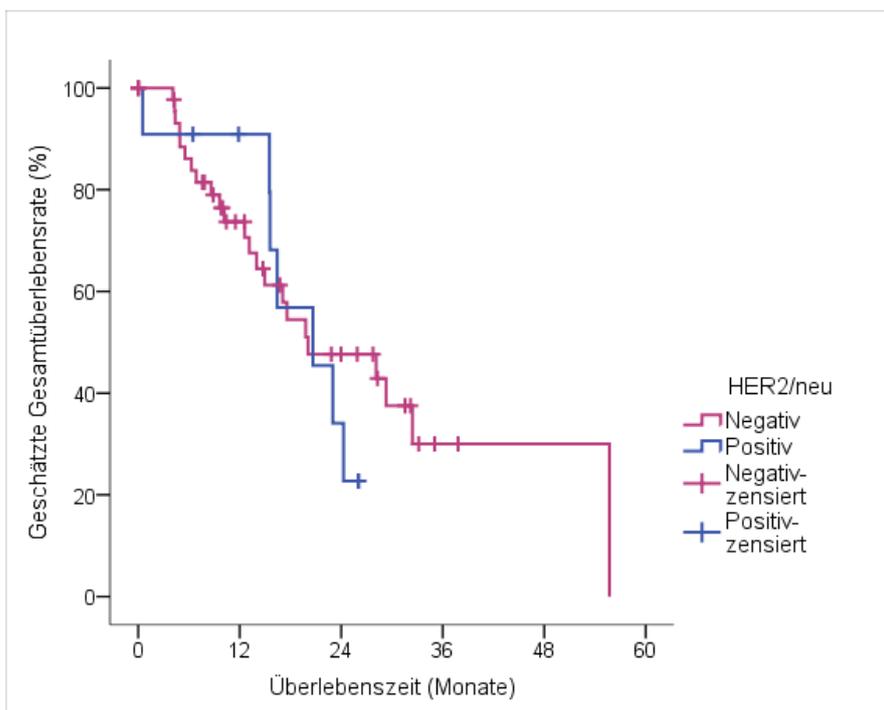
4.3.10 Überleben in Abhängigkeit von der HER2-Expression

Ebenfalls unklar bleibt der Einfluss der HER2-Expression auf das Überleben der Patientinnen. Als HER2-positiv wurden alle Patientinnen mit einem Dako-Score von 3+ klassifiziert (vgl. Tabelle 4.21)

Tabelle 4.15 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von HER2-Expression

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
Negativ	81,4	48	74	48	20,1	7,6-32,6
Positiv	18,6	11	91	34	20,7	11,2-30,1
Gesamt	100,0	59			20,1	13,3-26,8

Anmerkungen: n = Patientenzahl; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten. Positiv = Dako 3+.



Patientinnen unter Risiko						
Negativ	48	25	12	2	1	0
Positiv	11	8	3	0	0	0
Gesamt	59	33	15	2	1	0

Abbildung 4.11 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig von HER2

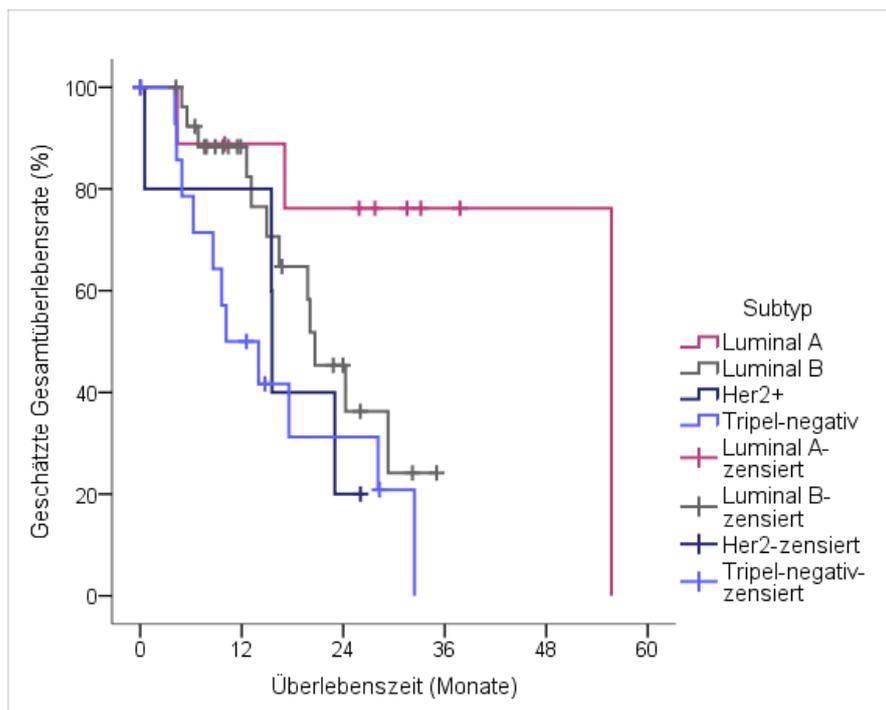
4.3.11 Überleben in Abhängigkeit vom immunhistochemischen Typ

Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom immunhistochemischen Typ ist in Abbildung 4.10 dargestellt. Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom (TNBC) scheinen mit einer geschätzten 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Median von 50 % eine besonders ungünstige Prognose zu haben. Ein längeres geschätztes Überleben weisen Patientinnen mit einem Tumor vom Typ „Luminal A-like“ auf mit einer geschätzten 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76 %, im Vergleich dazu liegt die Prognose der anderen Typen, unter anderem des TNBC, deutlich darunter (vgl. Tabelle 4.22).

Tabelle 4.16 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Typ

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
„Lum A-like“	18,6	11	89	76	55,7	.
„Lum B-like“	47,5	28	88	45	20,7	15,8-25,5
„HER2+“	8,5	5	80	20	15,6	15,4-15,7
„TNBC“	25,4	15	50	31	10,2	2,8-17,6
Gesamt	100,0	59			20,1	13,3-2,8

Anmerkungen: n = Patientenzahl; HER2+: HER2-positiv; TNBC: Tripel-negative Karzinome; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten; . = fehlend/nicht berechenbar.



Patientinnen unter Risiko

„LumA-like“	11	6	2	1	1	0
„LumB-like“	28	15	5	0	0	0
„HER2+“	5	1	0	0	0	0
„TNBC“	15	7	3	0	0	0
Gesamt	59	33	15	2	1	0

Abbildung 4.12 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig vom immunhistochemischen Typ

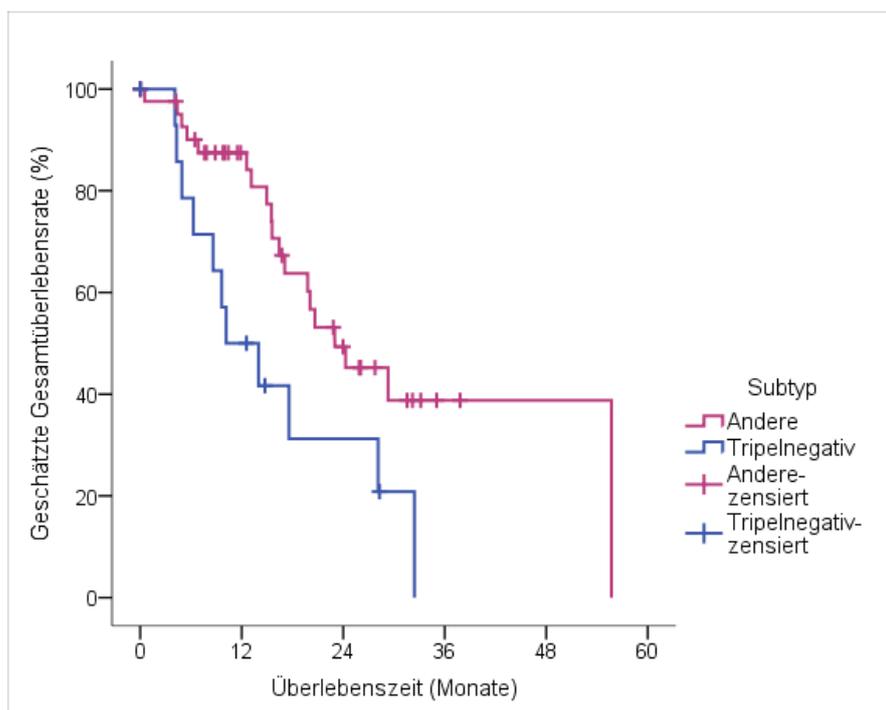
4.3.12 Überleben in Abhängigkeit vom tripel-negativen Typ

Patientinnen mit TNBC scheinen eine Patientengruppe mit einem schlechten Überleben von im Median nur 10,2 Monaten (95 % KI 2,8-17,6) zu sein im Gegensatz zu den anderen immunhistochemischen Typen mit einem Überleben von im Median 23 Monaten (95 % KI 13,7-32,3).

Tabelle 4.17 Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom Typ

	n (%)	n	1JÜW (%)	2JÜW (%)	Median	KI
Andere	74,6	44	88	49	23,0	13,7-32,3
TNBC	25,4	15	50	31	10,2	2,8-17,6
Gesamt	100,0	59			20,1	13,3-2,8

Anmerkungen: n = Patientenzahl; HER2+: HER2-positiv; TNBC: Tripel-negative Karzinome; 1JÜW = 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; 2JÜW = 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = 95 % Konfidenzintervall; Median = Überlebenszeit im Median in Monaten.



Patientinnen unter Risiko						
Andere	44	26	12	2	1	0
TNBC	15	7	3	0	0	0
Gesamt	59	33	15	2	1	0

Abbildung 4.13 Kaplan-Meier-Diagramm abhängig vom immunhistochemischen Typ

4.4 Multivariate Analyse: Cox-Regressionsmodell

Der Einfluss prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs wurde mithilfe des Cox-Regressionsmodells unter Annahme der Unabhängigkeit der untersuchten Faktoren untersucht. Die drei anerkannten prognostischen Faktoren, die sich in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikant herausstellten, wurden blockweise in das Modell eingeschlossen. Die Prognose des Gesamtüberlebens scheint im Patientenkollektiv am stärksten durch die Tumorgroße, das Alter der Patientin bei Erstdiagnose und die Expression des Progesteronrezeptors

bestimmt zu werden. Junge Patientinnen mit großen Tumoren und fehlender Progesteronrezeptor-Expression haben eine besonders schlechte Prognose.

Tabelle 4.18 Cox-Regressionsmodell

Merkmal	p-Wert	Hazard Ratio	HR 95 % KI
cT cT3 und cT4 (n = 32) vs. cT1 und cT2 (n = 25)	0,007	3,86	1,44-10,35
Alter <35 Jahre (n = 13) vs. ≥35 Jahre (n = 44)	0,002	4,98	1,82-13,63
Progesteronrezeptor Negativ (n = 32) vs. Positiv (n = 25)	0,001	5,12	1,92-13,66

Anmerkungen: n = Patientenzahl; HR = Hazard Ratio; 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall

Die Tumorgröße scheint ein unabhängiger prognostischer Faktor im Patientenkollektiv zu sein. Die Hazard Ratio lag bei Patientinnen mit einem Tumor >5 cm Größe oder einem Tumor im Stadium cT4 bei 3,89 (95 % Konfidenzintervall 1,44-10,35). Das Alter zum Diagnosezeitpunkt zeigte in der multivariaten Analyse eine Hazard Ratio von 4,98 (1,82-13,63) für Patientinnen, die vor dem 35. Lebensjahr erkrankten. Patientinnen, die keinen Progesteronrezeptor exprimierten, hatten bei einer Hazard Ratio von 5,12 (95 % Konfidenzintervall 1,92-13,66) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben.

In einer weiteren Auswertung mit schrittweisem Einschlussverfahren wurden der Lymphknotenstatus sowie die oben genannten Faktoren aufgenommen. Es zeigte sich, dass der klassische Prognosefaktor cN keine prognostische Wertigkeit in unserem Kollektiv hatte.

4.5 Adjuvante und palliative Therapie

Bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung im Februar 2013 hat keine Patientin aus der Studienkohorte eine adjuvante Therapie in Form einer endokrinen oder zielgerichteten Therapie, Chemotherapie oder Radiation erhalten. Eine adjuvante Therapie des Mammakarzinoms ist im Aira-Krankenhaus außerhalb dieser Studie nicht verfügbar. Im Rahmen der Studie erhielten Östrogenrezeptor- und / oder Progesteronrezeptor-positive Patientinnen (n = 37) beim ersten Nachbeobachtungstermin das Angebot einer Therapie mit Tamoxifen für zwei Jahre (vgl. Kapitel 3.7). 12 Patientinnen begannen eine Therapie mit Tamoxifen im Frühjahr 2013, die Nachbeobachtungs-Daten zur Einnahme von Tamoxifen sowie dem Überleben mit dieser adjuvanter Therapie stehen aus. Unter Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom waren 14 Patientinnen bereits verstorben, die übrigen 11 Patientinnen haben aus unbekanntem Gründen keine Therapie begonnen.

Zur Versorgung mit palliativer Therapie wurden wenige Daten erhoben. Analgetika der WHO-Stufe II und III, Antiemetika sowie weitere Medikamente der Palliativmedizin sind für ambu-

lante Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom im Aira-Krankenhaus nicht erhältlich. Verfügbare Analgetika sind frei verkäufliche nicht-steroidale Antirheumatika (Diclofenac, Ibuprofen), die von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung mit genügend finanziellen Mitteln eingenommen werden.

4.6 Fallbeispiele

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse, der medizinischen Versorgungslage und der Situation der Patientinnen sind im Folgenden drei Fallbeispiele von Patientinnen, die an der Studie teilgenommen haben, beschrieben.

4.6.1 Fallbeispiel 1: Frau Y., 36 Jahre

Im Frühjahr 2010 stellte sich Frau Y., 36 Jahre alt, mit Schmerzen und einem seit über einem Jahr bestehenden Tumor der linken Mamma vor, er war zwischen 2 und 5 cm groß. Es konnten keine vergrößerten Lymphknoten in der Axilla ertastet werden. Die Hausfrau und Landwirtin kam aus dem ländlichen Lalo Asabi (vier Stunden vom Krankenhaus entfernt), war 10 Jahre zur Schule gegangen und heiratete mit 18. Sie hatte drei Kinder zwischen 8 und 19 Jahren und hatte 7 Jahre lang gestillt. Die Familienanamnese war unauffällig, Alkoholkonsum wurde verneint

Die Patientin erhielt eine Lumpektomie, da die klinische Untersuchung keinen Anhalt für Malignität ergab. Eine Gewebeprobe wurde nach Deutschland versandt, eine weitere von der Patientin selbst in das 110 km entfernte Nekemte gebracht, in dem die nächstgelegene Pathologie verfügbar ist. Frau Y. wartete 2013 immer noch auf das Ergebnis der Gewebeprobe aus Nekemte. Als wir die Patientin im März 2013 zur Nachbeobachtung aufsuchten hatte sie seit einem Jahr auf der linken Seite einen 5 cm großen, an der Brustwand fixierten, ulzerierenden Tumor mit „Peau d`Orange“ und eingezogener Brustwarze (vgl. Abb. 4.15). Sie wisse, dass Brustkrebs eine tödliche Erkrankung sei. Unsere Gewebeprobe hatte ein schlechtdifferenziertes, Progesteronrezeptor-positives, HER2-positives, intraduktales Karzinom ergeben. Frau Y. bekam im Rahmen der Studie Tamoxifen für zwei Jahre, eine Re-OP wurde durchgeführt.

4.6.2 Fallbeispiel 2: Frau S., 37 Jahre

Frau S. kam im Mai 2012 mit einem Tumor in der rechten Mamma, den sie vor einem Jahr dort zum ersten Mal entdeckt hatte, zur Operation. Sie war 37 Jahre alt und kam aus Sayo Nole (80 km vom Krankenhaus entfernt). Sie war nie zur Schule gegangen, hatte ihre Menarche mit 14 Jahren und heiratete mit 25, war viermal schwanger und hat vier Kinder zwischen ein und neun Jahren, die sie insgesamt fünf Jahre gestillt hat. Sie benutzte ein Verhütungsimplantat. Frau S. war Hausfrau und produziert Schnaps aus Rohrzucker. Als wir Frau S. im März 2013 besuchten war sie in einem guten Allgemeinzustand (vgl. Abb. 4.15). Sie beklagte ein Jucken über der reizlosen Operationsnarbe. Es waren keine lokoregionären Rezidive palpabel. Sie hatte

ein schlechtdifferenziertes, Östrogen- und Progesteronrezeptor-positives, HER2-positives intraduktales Karzinom. Sie erhielt im Rahmen der Studie Tamoxifen für zwei Jahre.

4.6.3 Fallbeispiel 3: Frau L., 46 Jahre

Frau L., 46 Jahre alt, kam aus dem mehr als 200 km entfernten Kiltu Kara im Januar 2012 mit einem schmerzhaften Tumor der linken Mamma in die Ambulanz des Aira-Krankenhauses. Der seit einem Jahr bestehende Tumor war größer als 5 cm, exulzeriert und suprainfiziert. In der Axilla ließen sich vergrößerte Lymphknoten ertasten. Frau L. hatte sechs Kinder im Alter von drei bis 20 Jahren. Sie war vorher bereits in einem anderen Krankenhaus gewesen, in dem sie nicht operiert worden war. In der Gewebeprobe aus der OP zeigte sich ein schlechtdifferenziertes, tripel-negatives intraduktales Karzinom. Zum Nachsorgetermin erschien die Patientin nicht. Die Patientin war unter starken Schmerzen im Oktober 2012 verstorben.



Abbildung 4.14 Frau Y. (Fallbeispiel 1) und Frau S. (Fallbeispiel 2)

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion: Limitationen und Stärken

5.1.1 Stärken

Dies ist die erste Kohortenstudie zum Überleben und zu prognostischen Faktoren von Patientinnen mit Mammakarzinom im ländlichen Äthiopien. Stärke der Studie ist ihr prospektives Design, in dem über 3 Jahre lang Gewebeproben zentral pathologisch untersucht wurden. Die Einbettung und immunhistochemische Untersuchung erfolgte standardisiert.

Eine weitere Stärke der Studie ist die hohe Qualität der pathologischen Beurteilung der Gewebeproben, die einheitlich nach deutschen Standards begutachtet wurden. Ein weiterer Vorteil ist die Methode der aktiven Nachbeobachtung, bei der die Patientinnen gezielt aufgesucht oder angerufen wurden (vgl. Kapitel 3.7), um eine möglichst vollständige Nachbeobachtung und damit zuverlässige Überlebens- und Sterbedaten von den teilnehmenden Frauen möglich zu machen.

5.1.2 Limitationen

Eine Limitation der Studie ist die begrenzte Fallzahl ($n = 61$). Aus logistischen Gründen konnte die Präanalytik nicht zeitlich standardisiert werden, was die Qualität der Immunhistochemie einschränken und eventuell eine Degeneration der Hormonrezeptoren hervorgerufen haben könnte. Durch die akalendarische Lebensweise der ländlichen Bevölkerung Äthopiens fielen Angaben zum Alter der Patientin teilweise ungenau aus, das Alter wurde möglichst genau anhand des Alters der Kinder rekonstruiert (vgl. Kapitel 3.7). Problematisch war das Fehlen von Patientenakten oder unvollständige Dokumentation (z. B. von primärer Metastasierung oder Krankheitsprogression), weshalb der Tod anstatt der Progression als Endpunkt dieser Studie gewählt wurde. Eine Selektion von Patientinnen mit besonders großen Tumoren für die Probenentnahme konnte nicht ausgeschlossen werden, möglicherweise sind in dieser Fallserie daher frühe Tumoren unterrepräsentiert.

5.2 Deskriptive Ergebnisse

5.2.1 Soziodemographische und klinische Charakteristika: Alter

Ein wichtiger prognostischer Faktor für Patientinnen mit Mammakarzinom ist das Alter zum Diagnosezeitpunkt. Im vorliegenden Patientenkollektiv betrug das Alter der Patientinnen bei Diagnose im Median 45 Jahre (19-83 Jahre). 72,1 % der Patientinnen waren jünger als 51 Jahre, 21,3 % unter 35 Jahre (vgl. Kapitel 4.2.1).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten einer großen Kohortenstudie von 1070 Patientinnen mit Mammakarzinom aus Addis Abeba (Kantelhardt et al., 2014b). In dieser waren nur 23 % der Patientinnen älter als 50 Jahre und Patientinnen, die nicht aus Addis Abeba

kamen waren im Durchschnitt jünger als Patientinnen aus der Hauptstadt. Die Vermutung, dass in Äthiopien ein größerer Anteil der Patientinnen mit Mammakarzinom jünger als 50 Jahre ist wird untermauert von Daten aus Hawassa, Süd-Äthiopien, die ein Alter von im Median 40 Jahren in einem kleineren Patientenkollektiv (n = 37) fanden (Kotecha et al., 2013). Ältere Daten aus zwei Patientenkollektiven aus Addis Abeba ergaben ein Alter von im Median 42 Jahren (Ersumo, 2006; Gebremedhin & Shamebo, 1998). Im benachbarten Eritrea wurde bei 82 Patientinnen ein Alter von im Median 48 Jahren gefunden (Tsfamariam, Gebremichael & Mufunda, 2013). Jemal et al. haben in den Vereinigten Staaten von Amerika bei einem Kollektiv von 162 Einwanderern mit Mammakarzinom aus Äthiopien und Eritrea ein mittleres Alter von 48 Jahren gefunden (Jemal & Fedewa, 2012).

Aus anderen Ländern Sub-Sahara-Afrikas wurden ebenfalls junge Patientenkollektive von Frauen mit Mammakarzinom beschrieben (vgl. Tabelle 5.1). Desgleichen legen zahlreiche Studien aus Nordamerika den Zusammenhang nahe, dass afrikanischstämmige Patientenkollektive mit Mammakarzinom im Durchschnitt jünger sind als kaukasische Patientinnen. Junges Alter geht häufig einher mit einer ungünstigeren Tumorbiologie, einem aggressiveren klinischen Verlauf und einem schlechteren Überleben (Iqbal et al., 2015; Ademuyiwa et al., 2015; Bharat et al., 2009; Carey et al., 2006).

Tabelle 5.1 Mittleres Alter von Patientinnen mit Mammakarzinom in Sub-Sahara-Afrika

Autor	Jahr	Land	Anzahl	Mittleres Alter (\pmSD)
Ostafrika				
Eigene Daten	2012	Äthiopien	61	45*
Kantelhardt et al.	2014b	Äthiopien	1070	43
Gakwaya et al.	2008	Uganda	297	45 *
Amadori et al.	2014	Tansania	103	51 *
Sayed et al.	2014	Kenia	304	47,5 *
Bird et al.	2008	Kenia	129	47 *
Mody et al.	2013	Ruanda	145	48,5 (\pm 14)
Nordafrika				
Awadelkarim et al.	2008	Sudan	114	51,8 (\pm 14,3)
Westafrika				
Scherber et al.	2014	Ghana	597	50,8 (\pm 14,5)
Edmund et al.	2013	Ghana	1342	50,3 (\pm 13,3)
Ohene-Yeboah&Adjei	2012	Ghana	330	49,1 (\pm 15,3)
Südafrika				
Dickens et al.	2014	Südafrika	1071	55,4 (\pm 14,3)

Anmerkungen: ausgewählte Veröffentlichungen. SD=Standardabweichung; *= Alter im Median

Die Zusammenhänge zum jüngeren Erkrankungsalter sind nicht abschließend geklärt. Genetische Faktoren, Unterschiede in der Tumorbiologie, Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren, Multiparität im jungen Alter sowie ein demographischer Effekt durch eine jüngere Bevölkerungsstruktur werden diskutiert (Dietze et al., 2015; Brinton et al., 2014; Corbex, Bouzbid &

Boffetta, 2014; Palmer et al., 2003). Im ländlichen Äthiopien sind 49 % der Bevölkerung unter 15 und nur 9 % der Bevölkerung >50 Jahre alt (Central Statistical Agency (Ethiopia), Ethiopian Development Research Institute & International Food Policy Research Institute, 2007). Diese Altersstruktur kann einen größeren Anteil an jüngeren Patientinnen erklären. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass jüngere Patientinnen mit aggressiven, schnell wachsenden Tumoren eher den oft beschwerlichen und für die Patientin teuren Weg ins Krankenhaus auf sich nehmen als ältere Patientinnen mit langsam wachsenden Tumoren. Folglich würde so der Anteil an jüngeren Patientinnen falsch hoch eingeschätzt. Diese Theorie wird unterstützt von einer Studie aus Südafrika. Aus dieser geht hervor, dass der Anteil an älteren Frauen (>70 Jahre) mit Mammakarzinom in der Gruppe der >20 Kilometer entfernt wohnenden Patientinnen kleiner sei als in der Gruppe der unter 20 Kilometer entfernt wohnenden Patientinnen (Dickens et al., 2014). Ältere Patientinnen scheinen folglich benachteiligt zu sein im Zugang zum Gesundheitswesen. In unserem Studienkollektiv hatten 85,1 % der Patientinnen einen Anreiseweg von >2 Stunden zum Krankenhaus, 31,9 % sogar einen Weg von >10 Stunden (vgl. Kapitel 4.2.2 und 1.7).

5.2.2 Soziodemographische und klinische Charakteristika: Verzögerung

Ein über die Ländergrenzen hinweg beschriebenes Problem in Sub-Sahara-Afrika ist die von den Patientinnen selbst verursachte zeitliche Verzögerung von den ersten Symptomen bis zur Vorstellung im Krankenhaus. 44,9 % der Patientinnen unseres Studienkollektivs gaben an, die Beschwerden an der Mamma seit mehr als 2 Jahren zu haben, nur 22,4 % stellten sich innerhalb von sechs Monaten nach Symptombeginn vor. Die Verzögerungszeit betrug im Median 22 Monate (vgl. Kapitel 4.2.2).

Hinweise aus retrospektiven Studien besagen, dass eine längere Verzögerung von Beginn der Symptome das Überleben verschlechtere (Richards et al., 1999; Afzelius et al., 1994). Ersumo berichtet bei Patientinnen aus Addis Abeba von einer Verzögerung von im Median 11,5 Monaten (Ersumo, 2006), Gebremedhin und Shamebo berichten von einer Verzögerungszeit von im Median

12 Monaten (Gebremedhin & Shamebo, 1998). Aus Hawassa wird eine mittlere Verzögerung bis zur Vorstellung von 13,9 Monaten berichtet (Kotecha et al., 2013). Dye et al. berichtet von einer mittleren Verzögerungszeit von 1,6 Jahren in einem Patientenkollektiv, das aus Addis Abeba kommt. Dieselbe Studie berichtet, dass das erste Symptom typischerweise ein Tumor in der Mamma war und die meisten Patientinnen erst bei zusätzlichen Symptomen (zumeist Schmerzen) Hilfe im Gesundheitswesen gesucht haben (Dye et al., 2012).

Zahlreiche Studien aus den Nachbarländern berichten von ähnlichen Zahlen: Von einem eritreischen Patientenkollektiv wird berichtet, dass sich mehr als 60 % der Fälle über zwei Jahren nach Symptombeginn vorstellten (Tsfamariam, Gebremichael & Mufunda, 2013). Aus Ruanda wird von einer Verzögerungszeit von im Median 48 Wochen berichtet (Mody et al.,

2013). In einem weiteren Patientenkollektiv aus Ruanda warteten 88,6 % der Patientinnen, in der Vergleichsgruppe aus Sierra Leone 66,7 % der Patientinnen länger als 12 Monate (Ntirenganya et al., 2014). In Ghana stellten sich 63,7 % der Patientinnen innerhalb eines Jahres vor (Edmund et al., 2013).

Andersen et al. problematisieren das Thema des kulturellen und sozialen Kontexts, in dem spezifische Symptome für eine Krebserkrankung vom Patienten interpretiert werden. Es muss in Betracht gezogen werden, dass der Vergleich der Verzögerungszeit zwischen verschiedenen Volksgruppen und Ländern ungenau sein könne (Andersen et al., 2009).

Einige Studien aus Sub-Sahara-Afrika haben eine Vielzahl an länderübergreifend ähnlichen **Gründen** für die verspätete Vorstellung im Krankenhaus gefunden (Dye et al., 2011; Ntirenganya et al., 2014; Mena et al., 2014): Unter den häufigen Gründen findet sich die fehlende Kenntnis über die Erkrankung und das fehlende Bewusstsein, dass der Tumor ein mögliches Gesundheitsproblem sein könnte, solange keine körperliche Beeinträchtigung oder Schmerzen vorliegen. Unter den Patientinnen, die die Erkrankung kennen, können falsche Informationen über die (vermeintlich behebbare) Ursache der Erkrankung (Infektion, Probleme beim Stillen, böse Geister etc.), die Angst vor der Mastektomie sowie ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit und der Gedanke an die potentielle Unheilbarkeit der Erkrankung ein Hindernis sein, eine Gesundheitseinrichtung aufzusuchen. Ein weiteres Hindernis kann die Ansicht sein, dass Beten Heilung bringen werde sowie die anfängliche Therapie bei traditionellen Heilern. Im vorliegenden Patientenkollektiv scheint der Besuch bei traditionellen Heilern im Gegensatz zu Daten aus Eritrea, wo ein Drittel der Patientinnen traditionelle Heiler aufsuchten, eine untergeordnete Rolle zu spielen (Tesfamariam, Gebremichael & Mufunda, 2013). Ökonomische Faktoren wie der Ausfall einer Arbeitskraft, die Investition für die Reise zum Krankenhaus und fehlendes Geld für die Behandlung spielen eine große Rolle sowie die fehlende Verfügbarkeit von chirurgischer Therapie in erreichbarer Nähe. Die Angst vor Stigmatisierung, sozialer Isolierung und die Angst vor der Ablehnung durch den Partner oder vor einer möglichen Scheidung wurden als Gründe für eine abwartende Haltung genannt (Dye et al., 2011; Ntirenganya et al., 2014; Mena et al., 2014).

Dazu kann es durch fehlendes **Wissen** bei medizinischem Personal zu Fehldiagnosen und einem Unterschätzen der Bedeutung der Symptome kommen (Ibrahim & Odusanya, 2009; Sambanje & Mafuvadze, 2012). Krankenpfleger sind meist der erste Ansprechpartner für Patienten im äthiopischen Gesundheitssystem. Eine Untersuchung unter 281 Krankenpflegern an zwei großen Krankenhäusern in Addis Abeba ergab, dass nur 57,8 % über eine ausreichende Kenntnis zum Mammakarzinom und die Erkennung der Erkrankung verfügten (Lemlem et al., 2013). Dye et al. beschreiben die Verzögerung in der Versorgung von Mammakarzinom-Patientinnen durch eine uneinheitliche Patientennavigation auf den verschiedenen Versorgungsstufen des äthiopi-

schen Gesundheitssystem und fordern eine Vereinfachung des Versorgungssystems (Dye et al., 2010).

Eine Begegnung mit einer Patientin mit Mammakarzinom beim Nachbeobachtungstermin kann die Problematik des fehlenden Wissens und der kulturellen Prägung illustrieren: nach einem längeren Gespräch über ihre Tumorerkrankung wurde die Patientin merklich verschlossener und abwehrend. Auf Nachfrage erklärte sie, dass sie nicht verstehen könne, warum es in dem Gespräch um den für sie unbedeutenden, nichtschmerzhaften Tumor in ihrer Brust gehe, wo sie doch ein viel schlimmeres medizinisches Problem plagte, nämlich eine jahrelang bestehende Kinderlosigkeit (Gedächtnisprotokoll).

5.2.3 Soziodemographische und klinische Charakteristika: Operationsmodus

84,3 % der Patientinnen erhielt eine Mastektomie (41,3 % eine modifiziert radikale Mastektomie), 15,7 % eine Lumpektomie oder Quadrantektomie (vgl. Kapitel 4.2.2). Die Therapieempfehlungen der Breast Health Global Initiative Guidelines schlagen auf dem niedrigsten der vier Versorgungslevels, dem „Basic level“, die modifiziert radikale Mastektomie für die Stadien I-III als lokale Therapie im ressourcenarmen Umfeld vor. Diese soll mit einer Oophorektomie bei prämenopausalen Patientinnen kombiniert werden (Anderson et al., 2008). Durch die fehlende Möglichkeit einer pathologischen Beurteilung der Tumoren wurde eine Mastektomie bei starkem klinischem Verdacht auf ein Mammakarzinom durchgeführt und bei Unsicherheit oder Ablehnung der Mastektomie durch die Patientin die Lumpektomie gewählt (persönliche Informationen durch Dr. Tariku). Oophorektomien wurden bei Patientinnen mit Mammakarzinom nicht durchgeführt. Die nachträgliche Versorgung der Patientinnen durch eine Mastektomie, die vorerst eine Lumpektomie erhalten hatten, wird in Betracht gezogen. Diese wird erschwert durch die Tatsache, dass die Mehrheit der Patientinnen nicht zu den angebotenen Nachbeobachtungsterminen kommt und das Zeitintervall bis Erhalt des pathologischen Befundes lang ist (vgl. Kapitel 4.2.2).

Ähnliche Zahlen werden aus Addis Abeba berichtet, wo von 1070 Patientinnen 87 % operiert wurden, überwiegend mit einer modifiziert radikalen Mastektomie (Kantelhardt et al., 2014b). Aus einer Patientenserie von 82 Patientinnen aus Eritrea wird berichtet, dass 80,5 % der Patientinnen mit einer Mastektomie versorgt wurden (Tesfamariam, Gebremichael & Mufunda, 2013). Aus Ruanda wird von 82 Patientinnen mit Mammakarzinom von einer Rate an Mastektomien von 51 % berichtet, die restlichen Patientinnen erhielten überwiegend eine Chemotherapie oder Lumpektomie. In Kenia erhielten von 129 Patientinnen 69,8 % eine Mastektomie (Bird, Hill & Houssami, 2008). Aus einem großen Krankenhaus aus Uganda wird aus einer Serie von 297 Fällen von 75 % operierten Patientinnen berichtet.

Aus Ghana wird von einer Rate von 24,5 % Mastektomien berichtet, 51,8 % der Patientinnen erhielt keine operative Versorgung (Scherber et al., 2014). Aus Nigeria wird aus einem Patien-

tenkollektiv von 1226 Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom von einem sehr viel niedrigeren Anteil an Mastektomien von 35,2 % berichtet (Ogundiran et al., 2013), die meisten Patientinnen wurden im fortgeschrittenen Stadium palliativ ohne Operation behandelt. In einem weiteren Kollektiv von 202 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom erhielten 69 Patientinnen eine Mastektomie (Adisa et al., 2011).

Aus den Daten geht hervor, dass in Ostafrika die operative Therapie durch modifiziert radikale Mastektomie üblich ist. Apffelstaedt diskutiert den Stellenwert der Chirurgie in der Therapie des häufig lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms in Ländern mit wenigen Ressourcen. Er kommt zu dem Schluss, dass die weit verbreitete chirurgische Therapie des lokal fortgeschrittenen Tumors für eine optimale lokale Kontrollrate und Gesamtüberleben mit einer Radiation kombiniert werden müsse. Dies entspricht den Empfehlungen der Breast Health Global Initiative für die zweite der vier Stufen, dem „limited level“ (El Saghir et al., 2011). Für das „Basic level“ wird die Strahlentherapie nur für ein selektiertes Patientengut mit einer Lumpektomie oder zur Palliation in fortgeschrittenen Stadien empfohlen

Die Frage, ob die Entfernung des Primärtumors bei Patientinnen mit **metastasiertem Mammakarzinom** sinnvoll ist, bleibt weiterhin umstritten. Widersprüchliche Daten berichten von Überlebensvorteilen (Soran, Atilla et al., 2016; Lotersztajn et al., 2015; Bafford et al., 2009; Ruitkamp et al., 2010), von keinem Einfluss auf das Überleben (Rosche et al., 2011) oder sogar von einem Nachteil für die Patientinnen (Scharl, 2011; Demicheli et al., 2008). Die Ergebnisse von weiteren Studien aus Australien und Indien stehen aktuell noch aus.

Im ländlichen Äthiopien sind die Therapiemöglichkeiten begrenzt. Oft bleibt nur eine Behandlungsoption, nämlich den körperlich einschränkenden, fortgeschrittenen, eventuell ulzerierten und fötiden Tumor oder ein Lokalrezidiv operativ zu entfernen. Die Palliation der Schmerzen und die Verbesserung der Lebensqualität der Patientin, die einen weiten und teuren Weg auf sich genommen hat, um Linderung zu erfahren, bilden hier die psychosoziale Indikation.

5.2.4 Körperliches Befinden und häufige Symptome: Schmerzen

63,3 % der Patientinnen litten im Verlauf der Erkrankung an Schmerzen, die meistgenannten Lokalisationen waren Knochen, Mamma und Kopf (vgl. Kapitel 4.2.4). 96 % der Patientinnen mit Schmerzen gab an, starke oder sehr starke Schmerzen zu verspüren. Erhältlich sind in West-Wollega lediglich nichtsteroidale Antirheumatika, die in der Monotherapie keine adäquate Analgesie bei Tumorschmerzen bieten. Der Zugang zu Opioidanalgetika ist sehr eingeschränkt in weiten Teilen Sub-Sahara-Afrikas, ungefähr 88 % der Krebspatienten mit mäßigen oder starken Schmerzen versterben ohne Analgesie (O'Brien et al., 2013). Der Abbau von bürokratischen Hürden und ein leichter Zugang zu Opioidanalgetika und Koanalgetika wird gefordert (Cleary et al., 2013b) und die Bedeutung eines einfachen Zugangs zu Medikamenten in der palliativen Versorgung hervorgehoben (Cleary et al., 2013a). Aus Sub-Sahara-Afrika gibt es weni-

ge Daten über Schmerztherapie bei Mammakarzinom-Patientinnen. In Nigeria wurde die Wirksamkeit von oralen Morphingaben unter 166 Krebspatienten mit schweren Schmerzen beschrieben: 84,3 % der Patienten beschrieben eine Reduktion der Schmerzen um mindestens 3 Punkte auf einer 11-stufigen Skala (Eyelade et al., 2012).

5.2.5 Körperliches Befinden und häufige Symptome: Rezidiv

Ein hoher Anteil von 65 % der Frauen in unserer Studie hatte den Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv in der Axilla oder der Mamma (vgl. Kapitel 4.2.4). Ersumo et al. beschreiben in Addis Abeba in 50 von 109 Fällen Rezidive (Ersumo, 2006).

Diese hohe Rate an lokoregionären Rezidiven kann durch verschiedene Gründe erklärt werden: einerseits wurden keine intraoperativen Schnellschnitte gemacht. Es ist davon auszugehen, dass in vielen Fällen eine R1-Situation vorgelegen hat, da 57,6 % der Patientinnen einen Tumor im Stadium cT3 der cT4 hatten. Der R-Status wurde in Aira nicht durch den Chirurgen dokumentiert und auch histologisch wurde kein R-Status bestimmt. Zudem wurde keine der Patientinnen postoperativ bestrahlt oder erhielt eine Chemotherapie. Außerdem handelt es sich um ein junges Patientenkollektiv mit überwiegend schlecht-differenzierten Tumoren, was ebenfalls zwei Prognosefaktoren für Rezidive sind (AGO-Kommission Mamma, 2013).

Eine der Tumorbefall der **Resektionsränder** ist ein bekannter Einflussfaktor für die Entwicklung eines Lokalrezidivs (Park et al., 2000), besonders, wenn dieser unter 2 mm liegt und keine Radiation erfolgte (Behm et al., 2013). In einer großen Metaanalyse von 42000 Frauen mit Mammakarzinom findet sich eine Rezidivrate von 36 % unter Frauen mit einem Tumor der Größe T3 oder T4, die eine Mastektomie, aber keine Strahlentherapie erhalten haben. In der Kontrollgruppe, die eine Bestrahlung bekommen hatte, lag die Rate bei 8 % (Clarke et al., 2005). Eine postoperative Bestrahlung könnte in unserer Kohorte demzufolge ebenfalls eine verbesserte lokale Kontrollrate bringen. Eine Bestrahlung ersetzt allerdings nicht restlos die R0-Resektion, wie in einer Studie mit 8935 Patientinnen gezeigt werden konnte, wo das Risiko für ein Rezidiv in der R1-resezierten Gruppe erhöht blieb trotz Bestrahlung (Wöckel et al., 2014).

Dass eine **post-operative Bestrahlung** eine bessere lokale Kontrollrate bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom bringt, haben Olson et al. in einer randomisierten Studie unter 332 Patientinnen gezeigt, wo 85 % der bestrahlten Patientinnen vs. 76 % der nicht-bestrahlten Patientinnen kein lokoregionäres Rezidiv entwickelten. Die Bestrahlung hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Olson et al., 1997; Fisher et al., 2002). Eine verbesserte lokale Kontrollrate zeigte sich auch unter 433 Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I oder II (Haffty et al., 1991). In einer großen Metaanalyse von 78 randomisierten Studien konnte eine Reduktion der Mortalität um 5 % und eine verbesserte lokale Kontrollrate von 17 % bei Patien-

tinnen mit Mastektomie bzw. 19 % bei Patientinnen mit BET nachgewiesen werden (Clarke et al., 2005).

Laut der Leitlinie der Breast Health Global Initiative ist zur Behandlung des Rezidivs auf dem „Basic Level“ eine Mastektomie für Patientinnen indiziert, die initial eine Lumpektomie erhalten haben. Ansonsten steht auf dem „Basic level“ in der Rezidivsituation die Symptomkontrolle und Schmerztherapie im Vordergrund (El Saghir et al., 2011).

5.3 Deskriptive Ergebnisse: Klinische Charakteristika

5.3.1 Klinische Charakteristika: Stadieneinteilung

Wie in den meisten Ländern Sub-Sahara-Afrikas präsentierten sich die Patientinnen unserer Fallserie überwiegend mit Tumoren >5 cm Größe (cT3/4: 57,6 %). Patientinnen mit einem Tumor <2 cm machten nur 6,8 % der Fälle aus. 3 Patientinnen (5 %) hatten ein inflammatorisches Mammakarzinom. 72,9 % der Frauen hatten palpatorisch vergrößerte Lymphknoten, wobei keine histologische Untersuchung stattfand, um differentialdiagnostische Alternativen auszuschließen (wie beispielsweise Tuberkulose). Damit gehörten 73,3 % der Patientinnen dem regional ausgebreiteten oder fortgeschrittenen Stadium an (vgl. Kapitel 4.2.2). 10,2 % der Patientinnen hatten bekannte Metastasen. Die Zahl der Patientinnen mit Metastasen bei Erstdiagnose ist aufgrund der nicht routinemäßig durchgeführten Sonographien und Röntgenuntersuchungen sowie nicht erhältlichen Untersuchungsmethoden (z.B. Computertomographie, Skelettszintigraphie) vermutlich falsch niedrig. Im T-Stadium 3 bzw. T4 würde man im Vergleich mit Daten aus dem Tumorregister München bei 12,5 % (T3) bzw. 6,5 % (T4) der Patientinnen Metastasen bei Erstdiagnose erwarten (Tumorregister München, 2016).

Beim Vergleich der **Stadienverteilung** muss beachtet werden, dass in der untersuchten Population aus Westäthiopien die Condensed TNM-Klassifikation verwendet wurde (vgl. Kapitel 3.6.1; Berrino et al., 2002), in den meisten anderen Studien die UICC-Klassifikation.

Ähnliche Daten zum Stadium bei Erstdiagnose haben wir aus der Hauptstadt Äthiopiens: In einer Studie mit 1070 Patientinnen aus Addis Abeba von Kantelhardt et al. hatten 70,8 % der Patientinnen eine Erkrankung im Stadium III, Patientinnen mit Metastasen bei Erstdiagnose waren nicht mit in die Studie eingeschlossen worden (Kantelhardt et al., 2014b). In der Studie wird beschrieben, dass Patientinnen, die nicht aus Addis Abeba kamen (46,5 % der Studienpopulation), sich öfter in einem fortgeschrittenen Stadium vorstellten als Patientinnen aus der Hauptstadt. Eine Erklärung hierfür ist die Benachteiligung der Landbevölkerung im Zugang zum Gesundheitssystem sowie die finanzielle Last einer Reise und Behandlung in der Hauptstadt für die Patientin.

Tabelle 5.2 Stadium bei Erstdiagnose in Ländern Sub-Sahara-Afrikas

	Jahr	Land	n	T3/4 (%)	N+ (%)	M+ (%)	St 3/4 (%)
Ostafrika							
Eigene Daten	2012	Äthiopien	61	58	73	10	
Kantelhardt et al.	2014b	Äthiopien	1070		81		71**
Ersumo	2006	Äthiopien	137		70		60
Gebremedhin&Shamebo	1998	Äthiopien	62				76
Tesfamariam et al.	2013	Eritrea	82			18	64
Galukande et al.	2013	Uganda	113				80
Gakwaya et al.	2008	Uganda	297			26	77
Sayed et al.	2014	Kenia	304	38	57	18	62
Bird et al.	2008	Kenia	129		72	17	63
Amadori et al.	2014	Tansania	103			32	63
Nordafrika							
Awadelkarim et al.	2008	Sudan	114	38	90		
Westafrika							
Agboola et al.	2013	Nigeria	308		93		
Ikpat et al.	2002	Nigeria	297				53
Ohene-Yeboah&Adjei	2012	Ghana	330	83	94	15	85
Scherber et al.	2014	Ghana	597				64
Edmund et al.	2013	Ghana	1342	39	30	25	51
Südafrika							
McCormack et al.	2013	Südafrika	1218			9	54
Nordamerika							
Jemal&Fedewa	2012	USA*	186			12	55

Anmerkungen: n=Patientenzahl. Prozentangaben gerundet. N+: befallene axilläre Lymphknoten. M+: metastasierte Erkrankung. St 3/4: Stadium III/IV. *Einwandererinnen aus Ostafrika. SEER-Stadien **nur Stadium III.

In den Ländern West- und Ostafrikas liegt der Anteil der Patientinnen mit **fortgeschrittenen Tumoren** fast in allen Studien über 60 % (vgl. Tabelle 5.2)., aus Ghana wird in einer Studie sogar von einem Anteil an fortgeschrittenen Karzinomen von 85, 2 % berichtet (Ohene-Yeboah & Adjei, 2012). Allein in Südafrika scheint der Anteil an Frauen, die sich in den Stadien III/IV präsentierten, mit 53,7 % niedriger zu sein als. McCormack et al. beobachteten in Südafrika von 2006-2010 einen Trend hin zu einem niedrigeren Stadium bei Erstdiagnose: der Anteil der Tumoren, die im Stadium III/IV diagnostiziert wurden, sank von 66 % auf 46 %, obwohl in der Zeit keine Screening-Maßnahmen eingeführt worden waren. Die Autoren schreiben diesen Erfolg unter anderem einem erhöhten Bewusstsein der Bevölkerung für die Erkrankung durch Aufklärungskampagnen sowie einem verbesserten Zugang zum Gesundheitswesen zu (McCormack et al., 2013). Die Zahlen wecken die Hoffnung, dass einfache und kostengünstige Maßnahmen zum „Downstaging“ bereits einen messbaren Erfolg zeigen. Ebenfalls konnte eine lineare Zunahme des Tumorstadiums mit steigender Entfernung des Wohnorts vom Krankenhaus in Südafrika nachgewiesen werden: Patientinnen, die unter 20 km vom Krankenhaus entfernt lebten, hatten zu 50 % bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Patientinnen, die

30-39,9 km vom Krankenhaus entfernt lebten, wiesen zu 69 % eine Erkrankung im Stadium III oder IV auf (Dickens et al., 2014).

Einwandererinnen in die USA, die in Ostafrika geboren sind, scheinen in den Jahren 1996-2008 bei Erstdiagnose einen ähnlichen Anteil fortgeschrittener Tumorstadien aufzuweisen (55,4 %) wie afroamerikanische, in den USA oder Jamaika geborene Patientinnen (50,1 %) und einen höheren Anteil an fortgeschrittenen Tumoren zu haben als kaukasischstämmige, in den USA geborene Patientinnen (37,7 %) (Jemal & Fedewa, 2012).

5.3.2 Histopathologische Charakteristika: Östrogen- und Progesteronrezeptor

Patientinnen unserer Fallserie exprimierten zu 40,7 % Östrogen- und zu 44,1 % Progesteronrezeptoren (vgl. Kapitel 4.2.3). Die wenigen vorliegenden Studien aus Addis Abeba und den Nachbarländern berichten überwiegend von höheren Raten an Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen: So berichten beispielsweise Kantelhardt et al. von 65,3 % unter 352 Fällen (Kantelhardt et al., 2014a). Sayed et al. aus Kenia berichten von 72,8 % Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome (Sayed et al., 2014), Galukande et al. aus Uganda und Amadori et al. aus Tansania von 47 bzw. 48 % (Galukande et al., 2013; Amadori et al., 2014). Eine niedrigere Rate wird von Bird et al. aus Kenia berichtet, die nur 24 % östrogensensibler Mammakarzinome angeben (Bird, Hill & Houssami, 2008). Heterogener sind die Zahlen aus Westafrika, hier wird von Raten zwischen 16 und 76 % Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome berichtet (vgl. Tabelle 5.3). Eng et al. merken in ihrem systematischen Review afrikanischer Studien an, dass in prospektiv gesammelten Tumorproben verschiedener Studien die Mehrheit der Karzinome (etwa 64 %) Östrogenrezeptor-positiv sind (Eng, McCormack & Dos-Santos-Silva, 2014).

Von **Einwanderern** aus Ostafrika in die USA (v.a. Eritrea und Äthiopien) mit Mammakarzinom wird von einem Anteil von 65,1 % Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen berichtet. Unter Einwanderern aus Westafrika lag die Rate östrogensensibler Tumoren dagegen niedriger bei 50,4 % und damit näher am Anteil von 48,9 % der in den USA geborenen Afroamerikaner (Jemal & Fedewa, 2012). Fregene und Newman legen in ihrem Review den Gedanken dar, dass zwischen den beiden Gruppen ein gemeinsamer erblicher Genotyp bestehen könnte, da im 17. und 18. Jahrhundert im Zuge der Sklaventransporte überwiegend Bewohner der Westküste Afrikas nach Nordamerika kamen. Das drücke sich in einer ähnlichen klinischen und histologischen Präsentation der Mammakarzinome in beiden Bevölkerungsgruppen aus (Fregene & Newman, 2005). Der Unterschied im Anteil Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome zwischen der kaukasischstämmigen und der afroamerikanischen Bevölkerung in den USA ist gut dokumentiert: **Afroamerikanerinnen** weisen häufiger eine aggressivere Tumorbiologie auf, werden in späteren Stadien diagnostiziert und haben ein schlechteres Überleben (Iqbal et al., 2015; Carey et al., 2006). Diese Unterschiede bleiben auch nach Adjustierung sozioökonomi-

schen Einflussfaktoren, Alter und Stadium bestehen (Newman et al., 2006). Die Ursachen bleiben unklar: Diskutiert werden genetische Faktoren und die heterogene Verteilung von hormonbezogenen Risikofaktoren zwischen den Bevölkerungsgruppen, die in verschiedene Inzidenzen der jeweiligen immunhistochemischen Typen mündet, sowie sozioökonomische Faktoren (Eng, McCormack & Dos-Santos-Silva, 2014; Krieger, Chen & Waterman, 2011; Brawley, 2009). Brawley und Krieger et al. lehnen den Begriff „race“ in der Medizin ab, sie schlagen vor, im wissenschaftlichen Rahmen von geografischer Herkunft oder Kultur zu sprechen.

Tabelle 5.3 Anteil Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-positiver Mammakarzinome in Sub-Sahara-Afrika

Autor	Jahr	Land	Anzahl	ER+ (%)	PR+ (%)
Ostafrika					
Eigene Daten	2012	Äthiopien	61	41	44
Kantelhardt et al.	2014a	Äthiopien	352	65	.
Bird et al.	2008	Kenia	129	24	.
Sayed et al.	2014	Kenia	304	73	65
Galukande et al.	2013	Uganda	113	47	.
Amadori et al.	2013	Tansania	103	48	68
Nordafrika					
Awadelkarim	2008	Sudan	114	64	67
Westafrika					
Ogundiran et al.	2013	Nigeria	185	60	52
Ikpatt et al.	2003	Nigeria	129	24	14
Agboola et al.	2013	Nigeria	308	16	20
Adisa et al.**	2011	Nigeria	385	35	27
Adebamowo	2008	Nigeria	192	65	55
Adjei et al.	2014	Ghana	51	76	65
Pang et al.	2014	Ghana	100	25	23
Ohene-Yeboah&Adjei	2012	Ghana	330	47	13
Südafrika					
McCormack	2013	Südafrika	1218	65	53
Basro et al.*	2010	Südafrika	141	68	60
Nordamerika					
Jemal&Fedewa	2012	USA***	186	65	50
Jemal&Fedewa	2012	USA****	143	50	43

Anmerkungen: n=Patientenzahl. Prozentangaben gerundet. ER+: Östrogenrezeptor-positiv. PR+: Progesteronrezeptor-positiv *nur Patientinnen ≤35 Jahre, **nur metastasierte Patientinnen *** Einwandererinnen aus Ostafrika ****Einwandererinnen aus Westafrika

Jüngere Veröffentlichungen mit größeren Fallzahlen zur Hormonrezeptorexpression aus Südafrika, Kenia und Äthiopien weisen eine höhere Rate an Östrogenrezeptor-positiven Tumoren auf als früher veröffentlichte, kleinere Fallserien. Sie scheinen die frühere Annahme, dass in Afrika Hormonrezeptor-negative Tumoren überwiegen, zu widerlegen und stellen eine mögliche Therapie mit Tamoxifen zur Diskussion (vgl. Tabelle 5.3) (Krieger, Chen & Waterman, 2011; Brawley, 2009).

Zudem vermutet man eine heterogene Verteilung der Hormonezeptor-positiven Karzinome innerhalb von Afrika mit höheren Raten in Ost- und Südafrika und niedrigeren Raten an Hormonezeptor-positiven Karzinomen in Nord- und Westafrika (Kantelhardt et al., 2014a; Eng, McCormack & Dos-Santos-Silva, 2014). Diese These wird unterstützt durch die niedrigere Rate an Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen unter westafrikanischen Einwandererinnen in den USA (50,4 %) im Gegensatz zu Einwandererinnen aus Ostafrika (65,1 %) (Jemal & Fedewa, 2012) (vgl. Tabelle 5.3).

Wie kann nun der vergleichsweise **niedrige Anteil Östrogenrezeptor-positiver Karzinome** in unserer Fallserie erklärt werden? (i) Dieser ist unter anderem auf eine vermutlich mangelhafte Fixierung mit Rezeptordegradation im ersten Jahr der Probensammlung zurückzuführen. Es ließ sich beobachten, dass der Anteil östrogensensibler Karzinome in unserer Fallserie vom Jahr 2010 (15 %) über 2011 (55 %) bis 2012 (69 %) anstieg. Die Konservierung der Gewebeproben wurde 2011 durch die Fixierung kleinerer Proben verbessert. Die Altersverteilung der jungen Patientinnen und die schlechte Differenzierung der Karzinome – die beide im Zusammenhang mit fehlender Expression von Östrogenrezeptoren beschrieben wurden – waren dabei in den Zeiträumen anteilmäßig ähnlich. (ii) Eine weitere Ursache könnte die Degradation der Rezeptoren während der Transport- und Lagerungszeit sein, deren Dauer nicht exakt dokumentiert wurde und bei manchen Proben mehrere Monate betrug. 2002 beschreibt Arber eine Degradation von Östrogenrezeptoren bei längerer Lagerungszeit (>56 Tage) von Gewebeproben in Formalin. Dieser Effekt schien bei Östrogenrezeptoren stärker auszufallen als bei Progesteronrezeptoren (Arber, 2002).

Dies kann eine Erklärung für die höhere **Rate an Progesteronrezeptor-positiven Karzinome** und eine vermutlich falschniedrige Rate an östrogensensiblen Karzinomen sein. 27,1 % der Tumoren der vorliegenden Fallserie waren Östrogenrezeptor-negativ, aber Progesteronrezeptor-positiv, was eine vergleichsweise hohe Zahl ist. Normalerweise korrelieren Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-Expression gut (Ellis et al., 1989). In der Literatur variiert der Wert (ER-/PR+) zwischen 0,3 und 9 % und liegt damit weitaus niedriger (Purdie et al., 2014; Yu et al., 2008; Park et al., 2013; Liu et al., 2009). (iii) Eine andere Erklärung ist die junge Altersstruktur in der vorliegenden Fallserie: Jüngere Patientinnen haben häufiger aggressivere, schlecht differenzierte, rezeptornegative Tumoren (Eng, McCormack & Dos-Santos-Silva, 2014). Eng et al. vermuten, dass man die aggressivere Tumorbiologie vielmehr der jüngeren demographischen Altersstruktur afrikanischer Länder zuschreiben könne als einer speziellen Tumorbiologie afrikanischer Frauen.

5.3.3 HER2-positives und tripel-negatives Mammakarzinom

Der Anteil **HER2-positiver Mammakarzinome** lag bei 18,6 % (Dako 3+). In Deutschland liegt der Anteil bei etwa 15 % (Schrodi, S. et al., 2016). Spärlich vorhandene Zahlen aus ande-

ren Ländern Sub-Sahara-Afrikas berichten von Raten zwischen 8 und 48 % HER2-positiver Mammakarzinome, es sind somit Qualitätsunterschiede der Laborstandards anzunehmen (Choritz, Büsche & Kreipe, 2011). In Südafrika wurde bei über 1000 Patientinnen ein Anteil von 26 % gefunden (McCormack et al., 2013), Sayed et al. finden in Kenia unter über 300 Patientinnen einen Anteil von 18 % HER2-positiven Mammakarzinomen (Sayed et al., 2014).

Tabelle 5.4 Anteil HER2-positiver, schlecht differenzierter und TNBC in Sub-Sahara-Afrika

Autor	Jahr	Land	n	HER2+ (%)	Grad 3 (%)	TNBC (%)
Ostafrika						
Eigene Daten	2012	Äthiopien	61	19	71	25
Kantelhardt et al.	2014b	Äthiopien	1070		25	
Kotecha et al.	2013	Äthiopien	37		48	
Galukande et al.	2013	Uganda	113		65	
Gakwaya et al.	2008	Uganda	297		58	
Sayed et al.	2014	Kenia	304	18	54	20
Bird et al.	2008	Kenia	129	27	50	
Amadori et al.	2013	Tansania	103	26	67	28
Nordafrika						
Awadelkarim	2008	Sudan	114	10	68	
Westafrika						
Ogundiran et al.	2013	Nigeria	1226	21		
Agboola et al.	2013	Nigeria	308	18		54
Adisa	2012	Nigeria	22		100	65
Adisa et al.**	2011	Nigeria	385	48		46
Adebamowo	2008	Nigeria	192	8	16	16
Ikpat et al.	2002	Nigeria	300		46	
Adjei et al.	2014	Ghana	51	24	57	22
Pang et al.	2014	Ghana	100	13	52	60
Edmund et al.	2013	Ghana	1342		29	
Ohene- Yeboah&Adjei	2012	Ghana	330	20	54	43
Südafrika						
McCormack	2013	Südafrika	1218	26	42	21
Basro et al.*	2010	Südafrika	141	40	47	
Nordamerika						
Jemal&Fedewa	2012	USA***	186		39	

Anmerkungen: n=Patientenzahl. Prozentangaben gerundet; HER2+: HER2-positiv; TNBC: Tripel-negative Karzinome. *nur Patientinnen ≤35 Jahre, ** nur M+ *** Einwandererinnen aus Ostafrika

Doch wie hoch ist der Anteil unter afrikanischen Patientinnen mit einem **Dako Score** von 2+, bei denen in der darauffolgenden Fluoreszenz In situ Hybridisierung tatsächlich eine Genamplifikation nachzuweisen ist? McCormack et al. berichten von einer unveröffentlichten Untersuchung, bei der 50 % der südafrikanischen Patientinnen mit einem Score von 2+ in der FISH HER2-positiv gewesen wären (McCormack et al., 2013). Sayed et al. berichten aus Kenia, dass von 13 Proben mit einem Dako Score von 2+ in der FISH sechs positiv waren (46 %) (Sayed et al., 2014). Die Anteile von FISH-positiven Karzinomen sind in diesen beiden Untersuchungen doppelt so hoch wie die der entsprechenden Untersuchungen aus Ländern mit hohem Einkom-

men: Der Anteil FISH positiver Gewebeproben mit Dako Score 2+ liegt hier zwischen 21 und 25 % (Jørgensen et al., 2011; Meijer et al., 2011; Chowdhry et al., 2012; Murthy et al., 2011).

25,4 % der Patientinnen unserer Studie hatten ein **TNBC**. Daten aus anderen Ländern Sub-Sahara-Afrikas zeigen eine weite Spanne im Anteil an TNBC von 16 bis 65 % (vgl. Tabelle 5.4). In Kenia hatten von 301 Patientinnen 20 % ein TNBC (Sayed et al., 2014), unter 1218 südafrikanischen Patientinnen lag die Rate von TNBC ebenfalls bei 21 % (McCormack et al., 2013). Vor allem aus Westafrika wird teilweise von einem hohen Anteil von TNBC berichtet, so fanden Agboola et al. bei 308 Patientinnen 54 % TNBC (Agboola et al., 2013). Wie bei der heterogenen Verteilung der Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinome kann man auch hier vermuten, dass eine Heterogenität zwischen den Teilen des afrikanischen Kontinents besteht (vgl. Kapitel 5.3.2).

Es wurde angenommen, dass **afroamerikanische** Mammakarzinom-Patientinnen in den USA häufiger an TNBC erkranken als Kaukasierinnen (Boyle, 2012; Kwan et al., 2009). In der „Carolina Breast Cancer Study“ beispielweise liegt die Prävalenz von TNBC bei Afroamerikanerinnen bei 39 % und für nicht-afroamerikanische Frauen bei 16 % (Carey et al., 2006). TNBC treten häufiger bei jüngeren Frauen auf (Kwan et al., 2009; Amirikia et al., 2011). Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Untersuchung nicht nachweisen. Bei der Suche nach den Gründen für vermutlich höhere Prävalenz von TNBC unter Frauen afrikanischer Herkunft trifft man auf verschiedene Erklärungsansätze: Einerseits könnte es der jüngeren Altersstruktur der meisten afrikanischen Länder geschuldet sein (WHO 2014). Weitere Erklärungsansätze sind eine spezielle Tumorbiologie afrikanischer Frauen, Übergewicht, sozioökonomischer Status, BRCA1-Mutationen und hormonbezogenen Risikofaktoren wie die Stilldauer, Geburtenzahl und die Einnahme oraler Kontrazeptiva (Boyle, 2012) (vgl. Kapitel 5.3.2). Dabei sind in der vorliegenden Kohorte aus Aira wenig hormon- und gewichtsbezogene Risikofaktoren zu finden. Eine weitere Möglichkeit ist die frühere Vorstellung von jungen Patientinnen mit schnellwachsenden, aggressiven Tumoren.

5.3.4 Histopathologische Charakteristika: Grading und Ki-67

Patientinnen der vorliegenden Fallserie hatten zu 70,5 % einen schlecht differenzierten Tumor, 29,5 % hatten einen Tumor vom **Grad** 1 oder 2 (vgl. Kapitel 4.2.3). Der Anteil schlecht differenzierter Tumoren ist vergleichsweise hoch im Gegensatz zu Zahlen aus den umliegenden Ländern. Die Anteile reichen von 16 % Tumoren vom Grad 3 in Nigeria bis hin zu 68 % im Sudan. Die meisten Studien berichten von Werten zwischen 40 und 55 %. Auffallend ist, dass alle drei Studien mit einer größeren Fallzahl (>500 Patientinnen) weniger Grad 3-Tumoren fanden als Studien mit kleinerer Fallzahl (vgl. Tabelle 5.4): Kantelhardt et al. fanden unter 1070 Patientinnen 25 % schlecht differenzierter Tumoren in Addis Abeba (Kantelhardt et al., 2014a). Aus Südafrika wird von einer Rate von 26 % berichtet, aus Ghana von 29 % (McCor-

mack et al., 2013; Edmund et al., 2013). Mögliche Erklärungen dafür könnten ein Selektionsbias großer Tumoren mit einer Unterrepräsentierung kleiner Tumoren in kleinen Studienkohorten sein. Eventuell präsentieren sich Patientinnen mit langsam wachsenden Tumoren nicht im Krankenhaus und sind deswegen in unserer Kohorte weniger erfasst. In Betracht kommen auch unterschiedlich verteilte Lebensstil-Risikofaktoren sowie eine Überrepräsentation von fitten Patientinnen in städtischen Kohorten, die weniger aggressiven Tumoren haben und zur Behandlung in eine größere Stadt reisen können.

Unter Einwanderern aus Ostafrika in die USA liegt die Rate schlecht differenzierter Tumoren niedriger (38,7 %) als unter Einwanderern aus Westafrika (49,0 %), die näher am Wert von 47,1 % unter Afroamerikanerinnen lag (Jemal & Fedewa, 2012).

Eine schlechtere Differenzierung ist assoziiert mit einem höheren Anteil an TNBC, einem aggressiveren Wachstum und fortgeschrittenen Stadien bei Erstdiagnose, kommt häufiger vor bei jüngeren Frauen und bei Patientinnen mit BRCA1-Mutation (Boyle, 2012; Gabriel & Domchek, 2010).

Mit dem Malignitätsgrad korreliert auch die Expression von **Ki-67** (Trihia et al., 2003; Inwald et al., 2013). In unserer Fallserie exprimierten bei einem Cutoff von ≥ 14 % 78 % der Patientinnen Ki-67 (vgl. Kapitel 4.2.3). In Uganda fanden Nalwoga et al. bei 50 % der 64 Patientinnen eine Ki-67-Expression von mehr als 15,4 % (Nalwoga et al., 2007). Aus Nigeria wird bei 264 Patientinnen ein Anteil von 82,6 % Ki-67-positiver Karzinome (Cutoff ≥ 10 %) beschrieben (Agboola et al., 2013). Ikpatt et al. beschreiben in 300 Fällen aus Nigeria eine hohe mitotische Aktivität (Ikpatt, Kuopio & Collan, 2002). In USA fand man unter 2230 Patientinnen (cutoff >20 %) bei Kaukasierinnen zu 29 % Ki-67-positive Mammakarzinome, bei Afroamerikanerinnen zu 42 % (Morris et al., 2007).

Die Ergebnisse sind nur in begrenztem Maße vergleichbar: Polley et al. weisen auf dem Boden einer internationalen Untersuchung darauf hin, dass eine große Heterogenität in der Bestimmung von Ki-67 selbst zwischen erfahrenen Laboren herrscht, was zusätzlich unterstützt wird durch die uneinheitliche Anwendung von Cutoff-Werten zur Bestimmung von hohem und niedrigem Risiko (Polley et al., 2013).

5.4 Diskussion der Überlebensanalyse

In der vorliegenden Fallserie aus Westäthiopien war eine Überlebenszeit von im Median 20,7 (13,1-28,8) Monaten in der Gesamtkohorte zu beobachten. Die geschätzten 1- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 78 bzw. 46 %. Alle Patientinnen erhielten nur eine operative Therapie, keine Patientin wurde bis dahin adjuvant behandelt. Der M-Status wurde in der Analyse nicht separat ausgewertet. Das Vorliegen okkult Metastasen bei Erstdiagnose kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Fallserie vom Land scheinen weit ungünstiger zu sein als in der Stadt: Kantelhardt et al. berichten aus einer Kohorte von 1070 Patientinnen aus Addis Abeba von einem Fernmetastasen-freien Überleben nach zwei Jahren von 74 (69-79) %. In einem Worst-Case-Szenario, in dem angenommen wurde, dass alle Patientinnen mit inkompletter Nachbeobachtung drei Monate nach ihrem letzten Besuch Metastasen entwickelt hätten, sank das 2-Jahres-Fernmetastasen-freie Überleben auf 59 %. Das bessere Überleben in der Stadt lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären: Der Anteil mittelgradig differenzierter Tumoren lag höher bei 57,2 % und >75 % der Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemo- und endokrine Therapie. Weitere Faktoren könnten ein besserer Zugang zum Gesundheitssystem, höhere Bildung und ein höheres Einkommen der in der Hauptstadt behandelten Patientinnen sein. Kantelhardt et al. berichten, dass 46,5 % der Studienpopulation nicht aus Addis Abeba gekommen sei. Die Autoren merken kritisch an, dass sehr arme sowie in abgelegenen Landesteilen wohnende Patientinnen, die mit fortgeschrittenen Tumoren vermutlich zu einem ungünstigeren Gesamtüberleben beitragen würden, mutmaßlich unterrepräsentiert seien in dieser Studienkohorte (Kantelhardt et al., 2014b). Möglich ist auch, dass Patientinnen auf dem Land mit langsam wachsenden Tumoren keinen Arzt aufsuchen und so in unserer Studienkohorte nicht abgebildet sind. Der Vergleich mit der Kohorte aus Addis Abeba hebt die Benachteiligung im Zugang zu Therapieoptionen der Patientin mit Mammakarzinom auf dem Land hervor.

5.4.1 Vergleich zu Überlebensdaten aus Afrika

In einer großen Studie wurden Überlebensdaten von 1993-1997 aus drei Krebsregistern Sub-Sahara-Afrikas, aus Gambia, Uganda und Simbabwe, ausgewertet (Sankaranarayanan et al., 2011): Daten von 61 Patienten aus dem Nationalen Krebsregister Gambia zeigen eine absolute 5-Jahres-Überlebensrate von nur 9,3 %, die Mehrheit der Patienten scheint bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 29,9 % im ersten Jahr nach Erstdiagnose zu versterben (Bah et al., 2011). Von 162 Mammakarzinom-Patientinnen aus dem Krebsregister in Kampala, Uganda, wird von einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 37 % berichtet, die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 72 % und liegt nahe an der von uns beobachteten 1-Jahres-Überlebensrate von 78 % (Wabinga et al., 2011). Unter 128 afrikanischstämmigen Patientinnen aus dem Krebsregister Harare, Simbabwe, wo bessere therapeutische und diagnostische Möglichkeiten vorhanden sind als in Gambia und Uganda, werden von 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 71,5 bzw. 40,2 % berichtet. Diese liegen deutlich unter der 5-Jahres-Überlebens-Rate der kaukasischstämmigen Patientinnen von 61,9 % (Chokunonga et al., 2011). Sankaranarayanan et al. vermuten, dass Überlebensraten aus anderen Ländern Sub-Sahara-Afrikas, die nicht in die Studie miteingeschlossen wurden, wahrscheinlich sogar noch niedriger sind als die der veröffentlichten Länder (Sankaranarayanan et al., 2011).

Unter 297 Patientinnen aus Uganda, die größtenteils eine adjuvante Therapie (v.a. Strahlen- und endokrine Therapie) erhalten haben, wird von einer 5-Jahres-Überlebensrate der Gesamtkohorte von 56 % berichtet. Unter Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (Stadien III und IV) lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei 56 %, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 39 % und ist damit der in unserer Studienkohorte beobachteten 2-Jahres-Überlebensrate von 46 % am nächsten (Gakwaya et al., 2008).

Von einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit berichten andere Zahlen aus Nigeria: In einer vergleichenden Analyse von Überlebenswahrscheinlichkeiten von 297 Patientinnen aus Nigeria und 285 kaukasischen Patientinnen aus Finnland fanden Ikpat et al. eine 2-Jahres-Überlebensrate von 72,8 % für die nigerianischen und von 96,4 % für die finnländischen Patientinnen (Ikpat et al., 2002). Eine weitere Studie zum Überleben von 201 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom berichtet, dass am Ende des ersten Nachbeobachtungsjahrs 115 Patientinnen verstorben und 54 Patientinnen am Leben gewesen seien, 32 Patientinnen konnten nicht nachbeobachtet werden (Adisa et al., 2011)

5.4.2 Vergleich zu Überlebensdaten unbehandelter Patienten

Interessant ist der Vergleich zu den wenigen Daten von Patientinnen mit unbehandeltem Mammakarzinom, die von Johnstone et al. zusammengefasst wurden: Sie berichten von historischen Daten von 250 Patientinnen mit Mammakarzinom in den Jahren 1805-1933, die unbehandelt ein Überleben von im Median 2,7 Jahren aufwiesen mit 2- und 5-Jahres-Überlebensrate von 66 % und 18,4 % (Bloom, Richardson & Harries, 1962; Johnstone, Norton & Riffenburgh, 2000). Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt 20 % über der von uns in Aira beobachteten, was an einer falschniedrigen Rate von M1-Patientinnen in Aira liegen könnte. Des Weiteren analysierten die Autoren 1022 Patientenfälle aus verschiedenen Veröffentlichungen und kommen auf eine Überlebenszeit von im Median 2,3 Jahren (Johnstone, Norton & Riffenburgh, 2000).

5.4.3 Vergleich zu Überlebensdaten aus den USA

Obwohl in den USA Früherkennungsprogramme und (neo-)adjuvante Therapien etabliert sind, dokumentieren zahlreiche Studien aus USA einen Überlebensnachteil afroamerikanischer Patientinnen im Vergleich zu kaukasischen: Aus den SEER-Daten wird von einem 1,57-fach erhöhten Risiko (95 % Konfidenzintervall 1,40-1,75) für afroamerikanische Patientinnen berichtet, an einem Tumor im Stadium I zu versterben. Der Unterschied blieb auch nach Adjustierung der Einflussgrößen Einkommen und Östrogenrezeptorexpression nachweisbar (Iqbal et al., 2015). Auch die „Southwest Oncology Group“ berichtet von einer Hazard Ratio von 1,41 (95 % Konfidenzintervall 1,28-1,73) für prämenopausale, afroamerikanische Patientinnen, im frühen Stadium zu versterben (Albain et al., 2009). Eine Metaanalyse mit 14013 Patientinnen findet eine Hazard Ratio von 1,27 (95 % Konfidenzintervall 1,18-1,38) (Newman et al., 2006). Als Gründe für die Unterschiede im Überleben werden unter anderem eine aggressivere Tumorbilologie und

verschiedene molekulare Mechanismen diskutiert (Huo et al., 2009; Wu et al., 2013), sowie ein schlechterer Zugang zum Gesundheitssystem, Komorbiditäten und eine verminderten Inanspruchnahme von Vorsorge-Untersuchungen und adjuvanter Therapie genannt (Menashe et al., 2009; Ravesteyn et al., 2011; Sanda, 2013). Es bleibt unklar, ob es sich beim Mammakarzinom der afrikanischstämmigen Frau um eine molekular unterschiedliche Tumorbiologie oder nur um eine höhere Inzidenz aggressiver Karzinome handelt, die durch Ungleichheiten der Risikofaktoren zwischen den Ethnien entstehen. Dietze et al. kommen zu dem Schluss, dass es für die Bestätigung beider Thesen wichtige Anhaltspunkte gibt (Dietze et al., 2015).

Zusammenfassend gilt, dass Frauen mit Mammakarzinom im ländlichen Äthiopien eine besonders benachteiligte Patientengruppe sind, was sich in einer vergleichsweise niedrigen 2-Jahres-Überlebensrate von 46 % widerspiegelt.

5.5 Diskussion der univariaten Analyse

In der univariaten Analyse etablierter prognostischer Faktoren zeigten Patientinnen unter 35 Jahren eine kürzere 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 57 % im Vergleich zu Patientinnen zwischen 35 und 50 Jahren (78 % 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Literatur, die beschreibt, dass junges **Alter** bei Erstdiagnose mit einem schlechteren Überleben und häufigerem Auftreten von Rezidiven einhergeht (Chung et al., 1996; de la Rochefordiere et al., 1993). In der POSH-Studie konnte gezeigt werden, dass die Sterblichkeit junger Patientinnen (<40 Jahren) v.a. bei Östrogenrezeptor-negativem Tumor in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose besonders groß ist (Copson et al., 2013). Patientinnen mit einer **Tumorgröße** über 5 cm wiesen eine schlechtere 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 36 % auf als Patientinnen mit einem Tumor unter 5 cm (2-Jahres-Überlebensrate 79 %). Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und schlechterem Überleben wurde vielfach in der Literatur beschrieben, stellvertretend seien die Daten von Carter et al. genannt, die in einer Kohorte von rund 25 000 amerikanischen Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79,8 % bei Patientinnen mit Tumor 2-5 cm und von 62,7 % mit Tumor >5 cm fanden (Carter, Allen & Henson, 1989; Zheng et al., 2015). In unserer Kohorte war die Gruppe der Patientinnen mit einer Tumorgröße unter 2 cm sehr klein, sodass eine getrennte Auswertung nach Stadium cT1 und cT2 nicht durchführbar war. Patientinnen mit tastbaren Lymphknoten wiesen mit 37 % eine schlechtere 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf als nodalnegative Patientinnen (68 % 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit). Der **Nodalstatus** wird in der Literatur als stärkster prognostischer Faktor gewertet. Carter et al. beschreiben, wie mit Anzahl der befallenen Lymphknoten das 5-Jahres-Überleben sinkt, in der Gruppe der Patientinnen mit einem Tumor über 5 cm Größe lag es bei nodalnegativen Patientinnen bei 82,2 %, bei 4 oder mehr befallenen Lymphknoten bei 45,5 % (Carter, Allen & Henson, 1989). Zur Prob-

ematik des Nodalstatus als unabhängiger prognostischer Faktor in unserer Kohorte wird auf Kapitel 5.6.1 verwiesen.

Die Expression des **Östrogenrezeptors** zeigte in unserer Kohorte keinen eindeutigen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen, die 1-Jahres-Überlebensraten waren fast identisch bei um die 80 %, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen lag bei 37 %, die der Östrogenrezeptor-positiven bei 63%, wobei diese Gruppe nur noch 5 Überlebende enthielt und daher sicherlich schwierig zu beurteilen ist. Beide Gruppen erhielten bis zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung keine endokrine oder sonstige adjuvante Therapie. Die Expression von Östrogenrezeptor ist ein prognostischer Faktor, der auch ohne antihormonelle Therapie einen Einfluss zu haben scheint: Dass die fehlende Expression des Östrogenrezeptors ein Prognosefaktor für das frühe Auftreten von Rezidiven ist, konnten Knight et al. bereits 1977 bei 145 Patientinnen zeigen. In der Östrogenrezeptor-positiven Gruppe hatten nach 18 Monaten 14 % der Patientinnen ein Rezidiv, in der Östrogenrezeptor-negativen Gruppe 34 % (Knight et al., 1977). Dunnwald et al. schätzen, dass 1990-1992 in der Anfangszeit der endokrinen Therapie Patientinnen mit nicht-hormonsensiblen Tumoren ein 1,7-fach erhöhtes Risiko hatten, zu versterben im Gegensatz zu Patientinnen mit hormonsensiblen Tumoren (Dunnwald, Rossing & Li, 2007). Es ist möglich, dass unsere Fallzahl zu klein war, um diesen erwarteten Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen darzustellen.

In unserer Kohorte war in der Gruppe der **Progesteronrezeptor**-negativen Tumoren die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 65 % deutlich unter der der Progesteronrezeptor-exprimierenden Tumoren mit 95 %. In einer Kohorte von 1074 Patientinnen wurde der Progesteronrezeptor als ein starker prognostischer Faktor für ein schlechteres Überleben beschrieben. Diese Auswirkung ließ sich auch bei erhaltener endokriner Therapie und bei Patientinnen, die gleichzeitig Östrogenrezeptor-positiv waren, nachweisen (Purdie et al., 2014).

Warum hat in unserer Kohorte die Expression des Progesteronrezeptors einen eindeutigeren Effekt auf das Überleben als die des Östrogenrezeptors? Vermutlich liegt dies am ehesten daran, dass der Progesteronrezeptor robuster ist und weniger degradiert und die Rate an Östrogenrezeptor-positiven Tumoren durch Rezeptordegradation beim Transport der Gewebeproben falsch niedrig ist (vgl. Darstellung in Kapitel 5.3.2).

In unserer Kohorte konnte kein eindeutiger Überlebensvorteil für Patientinnen dargestellt werden, deren Tumor einen **Malignitätsgrad** 1 oder 2 aufwies (2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 50 %) im Vergleich zu Patientinnen mit Grad 3-Tumoren (2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 43 %). Der Malignitätsgrad ist ein etablierter prognostischer Faktor, aus einer Kohorte von über 22 000 Patientinnen werden von 5-Jahres-Überlebensraten von 93 % für Grad 1 bzw. 65 % für Grad 3 berichtet (Henson et al., 1991). Mög-

liche Ursachen dafür, dass sich der prognostische Effekt nicht abbildet ist die Größe der Kohorte, in der nur $n = 18$ Tumoren Grad 1 oder 2 aufwiesen. Wie auch bei anderen histologischen Markern muss auch bei der Gradeinteilung an eine eventuell unzureichende Reproduzierbarkeit gedacht werden. In unserer Kohorte konnte bei Patientinnen mit Überexpression von **Protein Ki-67** (cutoff $\geq 14\%$) kein Überlebensnachteil beobachtet werden. In einer Kohorte von über 3000 Patientinnen in Regensburg konnte dagegen ein klarer Überlebensvorteil für Patientinnen mit niedriger Expression von Ki-67 herausgearbeitet werden (Inwald et al., 2013). Vermutlich ist unsere Studienkohorte und insbesondere die Gruppe der Ki-67-negativen Patientinnen ($n = 15$) zu klein um einen prognostischen Effekt darzustellen. Für die Expression von **HER2** konnte in unserer Kohorte ebenfalls keinen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen nachgewiesen werden. Hier war die Gruppe der HER2-positiven Patientinnen (nur Dako 3+) recht klein ($n=11$), in einer größeren Studie konnte ein Überlebensvorteil für HER2-negative Patientinnen in frühen Stadien nachgewiesen werden (Joensuu et al., 2003). In unserer Kohorte wurde außerdem bei Dako 2+ keine FISH-Analyse durchgeführt, sodass die Zahl der HER2-positiven Patientinnen eventuell falsch niedrig ist. HER2-positive Patientinnen erhielten keine zielgerichtete Therapie.

In der Literatur wird beschrieben, dass der tripel-negative und HER2+ sowie der Luminal B-Subtyp verglichen mit dem Luminal A-Subtyp (immunhistochemische Subtypen) ein schlechteres Überleben aufweisen (Onitilo et al., 2009). In unserer Kohorte war in der Auswertung nach diesen vier immunhistochemischen Subtypen keine eindeutige Tendenz zu sehen, da die Gruppen Luminal A ($n = 11$) und HER2+ ($n = 5$) sehr klein waren. In einem Vergleich tripel-negativer Patientinnen mit den zu einer Gruppe zusammengefassten anderen Subtypen wiesen tripel-negative Patientinnen eine besonders schlechte 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 50 % auf (Gruppe der anderen Subtypen 88 %). Möglicherweise liegt dies am fehlenden Zugang zu adäquater systemischer Therapie.

5.6 Diskussion der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse wurden drei unabhängige Faktoren ungünstiger Prognose für in das Cox-Regressionsmodells aufgenommen und waren für das Patientenkollektiv relevant: Patientinnen mit einer Tumorgöße >5 cm (Hazard Ratio 3,89; 95 % Konfidenzintervall 1,44-10,35), Alter zum Diagnosezeitpunkt unter 35 Jahren (Hazard Ratio 4,98; 1,82-13,63) und mit fehlender Expression des Progesteronrezeptors (Hazard Ratio 5,12; 1,92-13,66) zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, zu versterben. Der Lymphknotenstatus, vermutlich der wichtigste etablierte Prognosefaktor, zeigte in der vorliegenden Fallserie keinen prognostischen Einfluss (vgl. Kapitel 4.3.5). Die Aussage dieser Analyse ist jedoch eingeschränkt durch die Größe und Heterogenität des Kollektivs, das metastasierte und nicht-metastasierte Patientinnen enthält.

Es existieren wenig Daten zu prognostischen Faktoren von Patientinnen mit Mammakarzinom in Afrika: In einer Kohorte von 1070 Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I-III in Addis Abeba war junges Alter ebenfalls ein signifikanter Faktor ungünstiger Prognose: Für Patientinnen unter 30 Jahren wurde eine Hazard Ratio von 3,20 (95 % Konfidenzintervall 1,99-5,14), für Patientinnen zwischen 30 und 39 Jahren eine Hazard Ratio von 2,27 (1,48-3,47) gefunden. Dieselbe Untersuchung findet eine Hazard Ratio von 2,62 (1,74-3,95) für Patientinnen, die im UICC-Stadium III diagnostiziert wurden im Gegensatz zu Patientinnen, die eine Erkrankung im Stadium I oder II aufwiesen (Kantelhardt et al., 2013).

In einer Patientenserie aus Nigeria bestätigen Ikpatt et al. 2002 die Tumorgröße als prognostischen Faktor: in der multivariaten Analyse fanden sich als prognostische Faktoren neben dem „Mitotic Activity Index“ und dem „Standard Mitotic Index“ eine Tumorgröße >5 cm als signifikant (Hazard Ratio 5,5; 95 % Konfidenzintervall 1,9-15,5) (Ikpatt, Kuopio & Collan, 2002).

5.6.1 Tumorgröße

Die Tumorgröße ist ein etablierter prognostischer Faktor und wurde bei kaukasischen Patientinnen als unabhängiger prognostischer Faktor beschrieben: Carter et al. beschreiben eine lineare Abhängigkeit des Überlebens von der Tumorgröße. Bei Patientinnen (ED 1977-1983) mit einer Tumorgröße >5 cm wurde eine 5-Jahres-Überleben von 62,7 %, unabhängig von der Anzahl befallener Lymphknoten beschrieben, für Tumoren zwischen 2 und 5 cm lag es bei 79,8 %. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten stellte in der Untersuchung einen additiven, unabhängigen prognostischen Faktor für ein schlechteres Überleben dar. Carter beschreibt ebenfalls den Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und Überleben sowie den Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und Tumorgröße (Carter, Allen & Henson, 1989). Zahlreiche weitere Studien bestätigen die Tumorgröße als einen der wichtigsten prognostischen Faktoren neben der Anzahl befallener Lymphknoten (Michaelson et al., 2002; Rosenberg, Chia & Plevritis, 2005; Zheng et al., 2015). Fisher et al. fanden 1993 in einer multivariaten Analyse von 600 Fällen als signifikante prognostische Faktoren die Tumorgröße $\geq 4,1$ cm mit einer relativen Risikoerhöhung von 1,73 und die Anzahl der betroffenen Lymphknoten mit einer relativen Risikoerhöhung von 1,63 für 1-3, bzw. 2,78 für 4-9 und 3,92 für ≥ 10 befallene Lymphknoten (Fisher et al., 1993). Die Anzahl der befallenen Lymphknoten wird in der Literatur als stärkster prognostischer Faktor gewertet (Cianfrocca & Goldstein, 2004).

Doch warum stellt sich der Lymphknotenbefall (positive Lymphknoten in 73 % der Fälle, vgl. Kapitel 4.2.3), der sonst ein starker prognostischer Faktor ist, in unserer Kohorte als unbedeutend heraus? Bei der in der Studienkohorte erfolgten rein klinischen, palpatorischen Beurteilung des Lymphknotenbefalls ohne Dokumentation von pN ergeben sich folgende mögliche **Fehlerquellen**: (i) Die Anzahl der befallenen Lymphknoten wurde nicht dokumentiert. (ii) Kleine, nur radiologisch oder histologisch auffindbare Metastasen können der Untersuchung entgehen. Es

ist wahrscheinlich, dass histologisch mehr als 73 % der Patientinnen befallene Lymphknoten haben. Der Lymphknotenbefall wäre damit in einer Kohorte, wo beinahe alle Patientinnen befallene Lymphknoten haben, kein erkennbarer prognostischer Faktor mehr ist, da eine ausreichend große Vergleichsgruppe ohne Lymphknotenbefall fehlt. (iii) Falschpositive Palpationsbefunde sind wegen einer niedrigen Spezifität der Untersuchung möglich (beispielsweise durch Infektionen von Bakterien, Viren oder Parasiten, systemische Erkrankungen etc.). Die Palpation als alleinige Methode zur Bestimmung des Lymphknotenbefalls wird in der Literatur mit einer Sensitivität von 35,5 % bzw. 32,3 % als zu ungenau evaluiert und kann die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und gegebenenfalls histologische Untersuchung der befallenen Lymphknoten nicht ersetzen (Valente et al., 2012; Pamilo, Soiva & Lavast, 1989).

5.6.2 Das Alter bei Erstdiagnose

Der Terminus „junge Patientin“ wird in der Literatur uneinheitlich verwendet, am häufigsten werden damit Patientinnen <40 oder ≤ 35 Jahren (AGO-Definition) bezeichnet. Es ist bekannt, dass junge Patientinnen ein schlechteres Überleben aufweisen als Patientinnen der Altersgruppe von 40-69 Jahren, junges Alter ist ein etablierter, starker Faktor ungünstiger Prognose (AGO-Kommission Mamma, 2013). Junge Patientinnen stellen sich häufiger mit Östrogenrezeptor-negativen, aggressiveren und größeren Tumoren vor, haben häufiger Frührezidive und weisen ein schlechteres Überleben auf (Bonnier et al., 1995; Bharat et al., 2009). In der POSH-Studie konnte gezeigt werden, dass die Sterblichkeit junger Patientinnen (<40 Jahren) mit Östrogenrezeptor-negativem Tumor in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose besonders groß ist (Copson et al., 2013).

Neben den verfügbaren Daten aus Addis Abeba, die ein schlechteres Überleben von jungen Frauen dokumentieren (vgl. Kapitel 5.6), zeigt das Krebsregister aus Kampala, Uganda, eine niedrige relative 5-Jahres-Überlebensrate von Frauen unter 45 Jahren von 50,8 %. In der Altersgruppe der 55-64-Jährigen liegt sie bei 57,4 %, in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen deutlich niedriger bei 26,8 %. Es konnte kein definitiver Trend zum schlechteren Überleben von jungen Frauen beobachtet werden (Wabinga et al., 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt das Krebsregister in Harare, Simbabwe: auch hier konnte kein Trend im relativen Überleben nach Altersgruppen nachgewiesen werden. Die Altersgruppe der <45-Jährigen hatte mit einem 5-Jahres-Überleben von 51,2 % ähnliche Werte wie die Gruppe der 55- bis 64-Jährigen mit 52,8 % (Chokunonga et al., 2011). Des Weiteren gibt es Daten aus Südafrika von 141 Patientinnen ≤ 35 Jahren, die bestätigen, dass sich junge Patientinnen mit aggressiveren Tumoren vorstellen: Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag mit adjuvanter Therapie bei 56 % für die Stadien I-III, im Stadium IV bei 16 % (Basro & Apffelstaedt, 2010). In unserer Kohorte lag das 1-Jahres-Gesamtüberleben bei 57 %, die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate bei 23 %,

was durch das Fehlen der adjuvanten Chemotherapie begründet werden kann, die bei Patientinnen <35 Jahren indiziert ist (AGO-Kommission Mamma, 2013).

5.6.3 Hormonrezeptorstatus

In der vorliegenden Kohorte war die fehlende Expression des Progesteronrezeptors ein Faktor ungünstiger Prognose. Der Progesteronrezeptor ist ein anerkannter prognostischer und auch prädiktiver Faktor neben dem Östrogenrezeptor, der in unserer Kohorte keine prognostische Wertigkeit besaß.

Dass die Expression von Hormonrezeptoren ein Prognosefaktor ist, ist seit langem bekannt: Bereits 1977 konnten Knight et al. in einer Serie von 145 Patientinnen zeigen, dass das Fehlen des Östrogenrezeptors ein Prognosefaktor für das Auftreten von frühen Rezidiven ist: Nach 18 Monaten hatten in der Östrogenrezeptor-positiven Gruppe 14 %, in der Östrogenrezeptor-negativen Gruppe 34 % der Patientinnen ein Rezidiv (Knight et al., 1977).

Es ist bekannt, dass die **fehlende Expression** nur eines Rezeptors bei gleichzeitiger Expression des anderen ein prognostischer Faktor für ein schlechteres Überleben ist, unabhängig von der Tumorgröße, dem Lymphknotenbefall oder einer Metastasierung (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005; Hanrahan et al., 2007; Kolben et al., 2015; Dunnwald, Rossing & Li, 2007). Es wird geschätzt, dass Patientinnen mit nicht-hormonsensiblen Tumoren (Erstdiagnose 1990-1992) ein 1,7-fach erhöhtes Risiko hatten, zu versterben im Gegensatz zu Patientinnen mit hormonsensiblen Tumoren. Durch die endokrine Therapie stieg diese Hazard Ratio in späteren Jahrgängen auf 4,9 (Dunnwald, Rossing & Li, 2007).

Der Progesteronrezeptor wurde in einer Patientenserie von 1074 Patientinnen mit einer Hazard Ratio von 3,24 (95 % Konfidenzintervall 2,42-4,34) als ein vom Östrogenrezeptor unabhängiger, stärkerer prognostischer Faktor für ein schlechteres Brustkrebs-spezifisches Überleben beschrieben. Dies galt auch für Patientinnen, die eine Form der endokrinen Therapie erhielten (Purdie et al., 2014). Auch schon früher wurde die Expression des Progesteronrezeptors als positiver prognostischer Faktor diskutiert mit einer Hazard Ratio von 0,76 (95 % Konfidenzintervall 0,65-0,88) (Liu et al., 2009). Liu et al. haben gezeigt, dass auch das Überleben von Patientinnen in einer Niedrigrisikogruppe ohne adjuvante bzw. systemische Therapie mit fehlender Progesteronexpression schlechter ist als das der Progesteronrezeptor-positiven Patientinnen (87 % vs. 75 % 10-Jahres-Brustkrebs-spezifisches Überleben).

Ebenfalls ist bekannt, dass Patientinnen mit **TNBC** ein besonders schlechtes Überleben haben: Eine Studie aus Marokko mit 366 Patientinnen findet beim Gesamtüberleben eine Hazard Ratio von 5,19 für Patientinnen mit einem TNBC (Bennis et al., 2012).

Warum besaß der Östrogenrezeptor keine prognostische Wertigkeit in unserem Kollektiv, der Progesteronrezeptor aber schon? Die Gründe liegen am ehesten in einer falschniedrigen Rate an

ER-positiven Tumoren durch Rezeptordegradation, die während des Transports geschah und den Progesteronrezeptor weniger beeinflusste als den Östrogenrezeptor-Nachweis (vgl. ausführliche Darstellung in Kapitel 5.3.2). Eine zuverlässige histopathologische Befundung ist essentiell. Die Expression der Hormonrezeptoren bringt uns nun zu einem möglichen Therapieansatz, der Therapie mit Tamoxifen.

5.7 Ausblick

Welche Möglichkeiten kann man in der Literatur finden, das Überleben der Patientinnen zu verbessern? Da finanzielle Ressourcen knapp sind, muss die Umsetzung und Wirksamkeit von Maßnahmen unter Echtbedingungen untersucht und ihre Kosten-Nutzen-Effektivität sorgfältig abgewogen werden (Zelle & Baltussen, 2013).

5.7.1 Ausblick Hormontherapie

Aus der aktuellen Datenlage geht hervor, dass die Mehrheit der Patientinnen in Äthiopien hormonsensible Karzinome hat (vgl. Kapitel 5.3.2). Metaanalysen der EBCTCG zur fünfjährigen Therapie Hormonrezeptor-positiver Frauen mit Tamoxifen berichten von einer kumulativen relativen Reduktion der Mortalität um 34 % und einer relativen Reduktion der Rezidiv-Raten um 41 % (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005). Die Therapieempfehlungen der „Breast Health Global Initiative“ schlagen auf dem „Basic Level“, eine Oophorektomie bei prämenopausalen bzw. die Gabe von Tamoxifen als systemische Therapie im ressourcenarmen Umfeld vor (optimal nach Rezeptortestung, die sich als kosteneffektiv erweist). Die tägliche Therapie mit **Tamoxifen** ist, verglichen mit einer Chemotherapie, günstig, nebenwirkungsarm und einfach in der Anwendung (Apffelstaedt, 2003) und damit theoretisch auch für ländliche Krankenhäuser mit wenig Kapazitäten im Bereich Personal und Labor umsetzbar. Dennoch liegen aus der Literatur keine Beschreibungen aus Sub-Sahara-Afrika über die Verfügbarkeit und Nebenwirkungen von Tamoxifen, die Durchführung und Wirksamkeit sowie Therapietreue der Patientinnen zur Therapie mit Tamoxifen vor, es werden klinische Daten benötigt. Um das Überleben der Frauen zu verbessern, sollte Tamoxifen als einfache Maßnahme für alle Frauen auch **bei unbekanntem Rezeptorstatus** als Therapie zugänglich gemacht werden (Kantelhardt et al., 2014a).

5.7.2 Ausblick Chemotherapie

Mit einer adjuvanten Chemotherapie kann die Sterblichkeit der Patientinnen kumulativ auf Jahre berechnet um jährlich etwa 38 % für Frauen <50 Jahren und um etwa 20 % bei den 50- bis 69-Jährigen gesenkt werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005). Sie wird dennoch in den „**BHGI Empfehlungen**“ für einkommensschwache Länder auf dem „Basic Level“ nicht empfohlen, da diese systemische Therapie neben interdisziplinär arbeitendem, spezialisiertem Personal sowie einem zuverlässigen Labor noch weitere Ausstattung zur Anwendung der Therapie und zur Beherrschung der zahlreichen, teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen benötigt, die Patientin muss für die Durchführung überwiesen werden.

5.7.3 Ausblick Strahlentherapie

Die postoperative Strahlentherapie führt zu einem verbesserten Überleben und zu einer verbesserten lokalen Kontrolle bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Bei Patientinnen mit Mastektomie und axillärer Dissektion führt eine postoperative perkutane Strahlentherapie zu einer Senkung der Lokalrezidivraten von 29,2 % auf 7,8 % nach 15 Jahren. Die Brustkrebs-spezifische Sterblichkeit wird im gleichen Zeitraum von 60,1 % auf 54,7 % gesenkt. Für die Bestrahlung in der **R1-Situation** konnte ein Überlebensvorteil bisher nicht nachgewiesen werden, dennoch ist die Strahlentherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrollrate in der R1-Situation indiziert (Skandarajah & Mann, 2010). Strahlentherapie in der R1-Situation kann dabei prognostisch nicht die R0-Resektion ersetzen (Wöckel et al., 2014). In der **palliativen** Situation kann die Bestrahlung eine bessere lokale Kontrolle bringen, Schmerzen lindern und neurologische Komplikationen verhindern und eventuell das Überleben verlängern (Budach, 2011). Die BHGI-Leitlinie sieht die Strahlentherapie nicht generell als Teil der Versorgung auf dem „Basic Level“ (El Saghier et al., 2011). Für Patientinnen im ländlichen Äthiopien ist die Strahlentherapie mit einem anstrengenden, langen und teuren Weg in die Hauptstadt verbunden, zudem muss mit langen Wartezeiten bis zur Bestrahlung gerechnet werden. Strahlentherapie kann also zunächst nur als Maßnahme für ausgewählte Patientinnen angewendet werden.

5.7.4 Ausblick „Downstaging“

Es ist unklar, ob in Ländern, in denen Patientinnen wenig Wissen über Gesundheitsthemen haben, Aufklärung eine frühere Vorstellung und einen „**Downstaging**“-Effekt schaffen kann und dies auch einen Einfluss auf die Sterblichkeit der Patientinnen hat. In Yorkshire wurden in den neunziger Jahren bereits vor der Einführung eines generellen Screenings ein „Downstaging“-Effekt und ein besseres Überleben bei Patientinnen festgestellt, das nicht auf die Therapie zurückzuführen ist. Am wahrscheinlichsten kommt für die Beobachtung eine verbesserte Früherkennung durch Patienten und Ärzte und eine frühere Therapie in Frage (Pisani & Forman, 2004; Robert A Smith, 2006). Aus Soweto in Südafrika wird berichtet, dass der Anteil von fortgeschrittenen Karzinomen von 71 % auf 48 % gesunken ist zwischen den Jahren 2006 und 2008.

Auch hier gab es kein landesweites Screeningprogramm, aber Medienkampagnen (Murugan et al., 2014) In den Jahren 1994 bis 1998 konnte in **Malaysia** in einem Studiensetting durch die Schulung von Fachpersonal und Aufklärung der Bevölkerung eine Reduktion der Stadien III und IV von 60 auf 35 % erreicht werden. Ein Effekt auf die Mortalität wurde nicht untersucht, die Durchführung wurde als kosteneffektive und einfach umzusetzende Maßnahme beschrieben (Devi, Tang & Corbex, 2007). In Äthiopien gibt es ein ausgedehntes Netz von Gesundheitsshelfern, sogenannte „Health Extension Workers“ (vgl. Kapitel 1.5.2) (Workie & Ramana, 2013). Diese bestehende Struktur könnte genutzt werden, um auch Aufklärung über nicht-übertragbare Krankheiten wie beispielsweise das Mammakarzinom bzw. Selbstuntersuchung der Mamma zu vermitteln. (Azage, Abeje & Mekonnen, 2013).

6 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist der weltweit häufigste Tumor der Frau und der häufigste maligne Tumor der Frau in Äthiopien. Im Zuge einer allgemeinen Transition von übertragbaren zu nicht-übertragbaren Erkrankungen steigt die Inzidenz des Mammakarzinoms in Sub-Sahara-Afrika kontinuierlich an. Über das Mammakarzinom bei Frauen afrikanischer Abstammung wird in der Literatur geschrieben, dass es häufiger aggressivere immunhistochemische Typen aufweise, gehäuft prämenopausal bzw. im jungen Alter auftrete und die Sterblichkeit größer sei als bei Frauen kaukasischer Abstammung. Neue Untersuchungen zeigen jedoch, dass etwa 63 % prospektiv gesammelter Tumorproben aus Sub-Sahara-Afrika hormonsensibel sind. Im ländlichen Äthiopien ist die einzige Therapiemöglichkeit die Operation, eine (neo-)adjuvante Therapie in Form von Strahlen-, Chemo- oder endokriner Therapie ist nicht verfügbar.

In der Studie wurden die Überlebenswahrscheinlichkeit sowie klinische und pathologische Prognosefaktoren untersucht. Dazu wurden im Jahr 2013 61 Patientinnen aus den Krankenhäusern in Aira und Gimbi mit histologisch gesichertem Mammakarzinom (Erstdiagnose 2010-2012) aufgesucht, körperlich untersucht und befragt.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 26,0 (0-37) Monate, das Alter bei Erstdiagnose lag im Median bei 45 Jahren (19-83). 84 % der Patientinnen erhielten eine Mastektomie (davon 49 % mit axillärer Dissektion). 58 % der Patientinnen stellten sich mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT3 und cT4) vor. 73 % der Patientinnen präsentierten sich nodal-positiv (cN). 71 % wiesen schlecht differenzierte Tumoren auf. 66 % exprimierten Steroidhormonrezeptoren: 41 % hatten einen Östrogenrezeptor-positiven, 56 % einen Progesteronrezeptor-positiven Tumor. Der Anteil tripel-negativer Karzinome lag bei 25 %. Bei 75 % der Patientinnen war Ki-67 positiv (Grenzwert ≥ 14 %). 19 % waren HER2-positiv (Dako 3+). Die 2-Jahres-Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 46 %. Patientinnen mit einem Tumor < 5 cm hatten eine 2-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 79 %, bei > 5 cm von 36 %. Die 2-Jahres-Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit lag beim tripel-negativen Mammakarzinom bei 31 %. In der Gruppe der < 35 -Jährigen lag sie bei 23 %. Als unabhängige Prognosefaktoren erwiesen sich im Cox-Regressionsmodell eine Tumorgöße über 5 cm (HR 3,86), Alter < 35 Jahre (HR 4,98) und die fehlende Expression des Progesteronrezeptors (HR 5,12).

Die Sterblichkeit nach Operation ohne adjuvante Therapie ist im fortgeschrittenen Stadium und bei jüngeren Patientinnen hoch. Die Etablierung einer zuverlässigen histopathologischen Befundung ist dringend notwendig. Tamoxifen wäre eine günstige, lebensverlängernde Therapieoption für Patientinnen, die eine relative jährliche Reduktion der Mortalität um 34 % und eine relative Reduktion der Lokalrezidiv-Raten um 41 % bringen könnte. Sie sollte allen Hormonrezeptor-positiven Patientinnen ermöglicht werden.

Literaturverzeichnis

- Abdel-Wahab M et al. (2013) Status of radiotherapy resources in Africa: an International Atomic Energy Agency analysis. *The Lancet Oncology*, 14(4):e168–175.
- Abuidris DO et al. (2013) Breast-cancer screening with trained volunteers in a rural area of Sudan: a pilot study. *The Lancet Oncology*, 14(4):363–370.
- Ademuyiwa FO et al. (2015) US breast cancer mortality trends in young women according to race. *Cancer*, 121(9):1469–1476.
- Adisa AO et al. (2011) Metastatic breast cancer in a Nigerian tertiary hospital. *African Health Sciences*, 11(2):279–284.
- African Cancer Registry Network (2015) Addis Ababa Cancer Registry [Website]. (<http://afcrn.org/membership/members/100-Addisababa>, accessed 3 April 2015).
- Afzelius P et al. (1994) Patient's and Doctor's Delay in Primary Breast Cancer: Prognostic implications. *Acta Oncologica*, 33(4):345–351.
- Agboola AOJ et al. (2013) Cell Proliferation (KI-67) Expression Is Associated with Poorer Prognosis in Nigerian Compared to British Breast Cancer Women. *ISRN Oncology*, 2013:675051.
- AGO-Kommission Mamma (2013) AGO-Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs. Empfehlungen Version 2013. [Website]. (www.ago-online.de).
- Albain KS et al. (2009) Racial disparities in cancer survival among randomized clinical trials patients of the Southwest Oncology Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(14):984–992.
- Alwan A et al. (2010) Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet*, 376(9755):1861–1868.
- Amadori D et al. (2014) Differences in biological features of breast cancer between Caucasian (Italian) and African (Tanzanian) populations. *Breast Cancer Research and Treatment*, 145(1):177–183.
- Amirikia KC et al. (2011) Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women. *Cancer*, 117(12):2747–2753.
- Andersen RS et al. (2009) Patient delay in cancer studies: a discussion of methods and measures. *BMC Health Services Research*, 9:189.
- Anderson BO et al. (2008) Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*, 113(8 Suppl):2221–2243.
- Apffelstaedt JP (2003) Locally advanced breast cancer in developing countries: the place of surgery. *World Journal of Surgery*, 27(8):917–920.
- Arber DA (2002) Effect of prolonged formalin fixation on the immunohistochemical reactivity of breast markers. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 10(2):183–186.
- Awadelkarim KD et al. (2008) Pathological, clinical and prognostic characteristics of breast cancer in Central Sudan versus Northern Italy: implications for breast cancer in Africa. *Histopathology*, 52(4):445–456.
- Azage M, Abeje G, Mekonnen A (2013) Assessment of Factors Associated with Breast Self-Examination among Health Extension Workers in West Gojjam Zone, Northwest Ethiopia. *International Journal of Breast Cancer*, 2013:814395.
- Bafford AC et al. (2009) Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Research and Treatment*, 115(1):7–12.
- Bah E et al. (2011) Cancer survival in the Gambia, 1993-1997. *IARC Scientific Publications*, (162):97–100.
- Basro S, Apffelstaedt JP (2010) Breast cancer in young women in a limited-resource environment. *World Journal of Surgery*, 34(7):1427–1433.
- Behm EC et al. (2013) Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: an analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project. *Breast*, 22(5):839–844.
- Bennis S et al. (2012) Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study. *BMC Research Notes*, 5:436.
- Berrino F et al. (2002) Condensed TNM for Coding the Extent of Disease - ENCR Recommendations.
- Bharat A et al. (2009) Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 100(3):248–251.
- Bird PA, Hill AG, Houssami N (2008) Poor hormone receptor expression in East African breast cancer: evidence of a biologically different disease? *Annals of Surgical Oncology*, 15(7):1983–1988.
- Bloom HJG, Richardson WW, Harries EJ (1962) Natural History of Untreated Breast Cancer (1805-1933). *British Medical Journal*, 2(5299):213–221.

- Bonnier P et al. (1995) Age as a prognostic factor in breast cancer: Relationship to pathologic and biologic features. *International Journal of Cancer*, 62(2):138–144.
- Boyle P (2012) Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology*, 23(suppl 6):vi7–vi12.
- Brawley OW (2009) Is race really a negative prognostic factor for cancer? *Journal of the National Cancer Institute*, 101(14):970–971.
- Bray F et al. (2012) Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The Lancet Oncology*, 13(8):790–801.
- Brinton LA et al. (2014) Breast cancer in Sub-Saharan Africa: opportunities for prevention. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(3):467–478.
- Budach W (2011) Radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer*, 47, Supplement 3:S23–S27.
- Carey LA et al. (2006) Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Journal of the American Medical Association*, 295(21):2492–2502.
- Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 63(1):181–187.
- Central Statistical Agency (Ethiopia), Ethiopian Development Research Institute, International Food Policy Research Institute (2006) Atlas of the Ethiopian Rural Economy [Website]. (<http://dx.doi.org/10.2499/0896291545>, accessed 28 February 2014).
- Central Statistical Agency (Ethiopia), Ethiopian Development Research Institute, International Food Policy Research Institute (2007) *The 2007 Population and Housing Census of Ethiopia: Statistical Report for Oromya Region*.
- Central Statistical Agency (Ethiopia), ICF International (2012) *Demographic and Health Survey 2011*. Addis Ababa, Ethiopia and Calverton, Maryland, USA.
- Chokunonga E et al. (2011) Cancer survival in Harare, Zimbabwe, 1993–1997. *IARC Scientific Publications*, (162):249–255.
- Choritz H, Büsche G, Kreipe H (2011) Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates. *Virchows Archiv*, 459(3):283–289.
- Chowdhry M et al. (2012) Correlation between HER2 gene amplification and protein overexpression through fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in breast carcinoma patients. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 55(4):481.
- Chung M et al. (1996) Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer*, 77(1):97–103.
- Cianfrocca M, Goldstein LJ (2004) Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist*, 9(6):606–616.
- Clarke M et al. (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 366(9503):2087–2106.
- Cleary J et al. (2013a) Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast*, 22(5):616–627.
- Cleary J et al. (2013b) Next steps in access and availability of opioids for the treatment of cancer pain: reaching the tipping point? *Annals of Oncology*, 24(suppl 11):xi60–xi64.
- Copson E et al. (2013) Prospective Observational Study of Breast Cancer Treatment Outcomes for UK Women Aged 18–40 Years at Diagnosis: The POSH Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(13):978–988.
- Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P (2014) Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *European Journal of Cancer*, 50(10):1808–1818.
- Cox DR (1972) Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2):187–220.
- Demicheli R et al. (2008) The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Annals of Oncology*, 19(11):1821–1828.
- Devi BCR, Tang TS, Corbex M (2007) Reducing by half the percentage of late-stage presentation for breast and cervix cancer over 4 years: a pilot study of clinical downstaging in Sarawak, Malaysia. *Annals of Oncology*, 18(7):1172–1176.
- Dickens C et al. (2014) Stage at breast cancer diagnosis and distance from diagnostic hospital in a periurban setting: a South African public hospital case series of over 1,000 women. *International Journal of Cancer*, 135(9):2173–2182.
- Dietze EC et al. (2015) Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. *Nature Reviews Cancer*, 15(4):248–254.

- Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI (2007) Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*, 9(1):R6.
- Dye TD et al. (2010) Complex care systems in developing countries: breast cancer patient navigation in Ethiopia. *Cancer*, 116(3):577–585.
- Dye TD et al. (2011) A mixed-method assessment of beliefs and practice around breast cancer in Ethiopia: implications for public health programming and cancer control. *Global Public Health*, 6(7):719–731.
- Dye TD et al. (2012) Experience of initial symptoms of breast cancer and triggers for action in Ethiopia. *International Journal of Breast Cancer*, 2012:908547.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472):1687–1717.
- Edmund DM et al. (2013) Breast cancer in Ghanaian women: what has changed? *American Journal of Clinical Pathology*, 140(1):97–102.
- El Saghir NS et al. (2011) Breast cancer management in low resource countries (LRCs): Consensus statement from the Breast Health Global Initiative. *The Breast*, 20, Supplement 2:S3–S11.
- Ellis LM et al. (1989) Correlation of estrogen, progesterone, and androgen receptors in breast cancer. *American Journal of Surgery*, 157(6):577–580; discussion 581.
- Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5):403–410.
- Eng A, McCormack V, Dos-Santos-Silva I (2014) Receptor-defined subtypes of breast cancer in indigenous populations in Africa: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 11(9):e1001720.
- Eric Gaba, Jörg Schwerdtfeger (2008) Politische Karte von Afrika [Website]. By Eric Gaba, Jörg Schwerdtfeger [GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>) or CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons. 2008-03-16, updated 2011-07 (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/77/African_continent-de.svg, accessed 7 November 2015).
- Ersumo T (2006) Breast Cancer in an Ethiopian Population, Addis Ababa. *East and Central African Journal of Surgery*, 11(1).
- Eyelade OR et al. (2012) Oral Morphine Effectiveness in Nigerian Patients With Advanced Cancer. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 26(1):24–29.
- Federal Ministry of Health Ethiopia (2015) Ethiopia - National Cancer Control Plan 2016-2020 [Website]. (<http://www.iccp-portal.org/plans/ethiopia-national-cancer-control-plan>, accessed 15 August 2017).
- Fisher B et al. (2002) Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16):1233–1241.
- Fisher ER et al. (1993) Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 4): Discriminants for 15-year survival. *Cancer*, 71(S6):2141–2150.
- Fregene A, Newman LA (2005) Breast cancer in sub-Saharan Africa: How does it relate to breast cancer in African-American women? *Cancer*, 103(8):1540–1550.
- Gabriel CA, Domchek SM (2010) Breast cancer in young women. *Breast Cancer Research*, 12(5):212.
- Gakwaya A et al. (2008) Cancer of the breast: 5-year survival in a tertiary hospital in Uganda. *British Journal of Cancer*, 99(1):63–67.
- Galukande M et al. (2013) Difference in Risk Factors for Breast Cancer by ER Status in an Indigenous African Population. *ISRN Oncology*, 2013:463594.
- Gaus W, Mueche R (2013) *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. Schattauer Verlag.
- Gebremedhin A, Shamebo M (1998) Clinical profile of Ethiopian patients with breast cancer. *East African Medical Journal*, 75(11):640–643.
- Globocan 2012. Globocan 2012 [Website] (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>, accessed 16 September 2015).
- Goldhirsch A et al. (2011) Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 22(8):1736–1747.
- Haffty BG et al. (1991) Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 21(2):293–298.
- Hanrahan EO et al. (2007) Overall Survival and Cause-Specific Mortality of Patients With Stage T1a,bN0M0 Breast Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25(31):4952–4960.

- Henson DE et al. (1991) Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer*, 68(10):2142–2149.
- Howlader et al. (2014) Cancer Statistics Review, 1975-2012 - SEER Statistics, National Cancer Institute [Website]. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, accessed 17 September 2015).
- Huo D et al. (2009) Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over-representation of triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(27):4515–4521.
- Ibrahim NA, Odusanya OO (2009) Knowledge of risk factors, beliefs and practices of female healthcare professionals towards breast cancer in a tertiary institution in Lagos, Nigeria. *BMC Cancer*, 9:76.
- Ikpatt OF et al. (2002) Breast cancer in Nigeria and Finland: epidemiological, clinical and histological comparison. *Anticancer Research*, 22(5):3005–3012.
- Ikpatt OF, Kuopio T, Collan Y (2002) Proliferation in African Breast Cancer: Biology and Prognostication in Nigerian Breast Cancer Material. *Modern Pathology*, 15(8):783–789.
- Inwald EC et al. (2013) Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Research and Treatment*, 139(2):539–552.
- Iqbal J et al. (2015) Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 313(2):165–173.
- Jemal A et al. (2012) Cancer burden in Africa and opportunities for prevention. *Cancer*, 118(18):4372–4384.
- Jemal A, Fedewa SA (2012) Is the prevalence of ER-negative breast cancer in the US higher among Africa-born than US-born black women? *Breast Cancer Research and Treatment*, 135(3):867–873.
- Joensuu H et al. (2003) Amplification of erbB2 and erbB2 Expression Are Superior to Estrogen Receptor Status As Risk Factors for Distant Recurrence in pT1N0M0 Breast Cancer: A Nationwide Population-based Study. *Clinical Cancer Research*, 9(3):923–930.
- Johnstone PA, Norton MS, Riffenburgh RH (2000) Survival of patients with untreated breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 73(4):273–277.
- Jørgensen JT et al. (2011) High Concordance Between Two Companion Diagnostics Tests A Concordance Study Between the HercepTest and the HER2 FISH pharmDx Kit. *American Journal of Clinical Pathology*, 136(1):145–151.
- Kantelhardt EJ et al. (2014a) The prevalence of estrogen receptor-negative breast cancer in Ethiopia. *BMC Cancer*, 14:895.
- Kantelhardt EJ et al. (2014b) Breast cancer survival in Ethiopia: a cohort study of 1,070 women. *International Journal of Cancer*, 135(3):702–709.
- Kantelhardt EJ, Cubasch H, Hanson C (2015) Taking on breast cancer in East Africa: global challenges in breast cancer. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 27(1):108–114.
- Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282):457–481.
- Knight WA et al. (1977) Estrogen Receptor as an Independent Prognostic Factor for Early Recurrence in Breast Cancer. *Cancer Research*, 37(12):4669–4671.
- Kolben T et al. (2015) Endocrine sensitivity is decisive for patient outcome in small node-negative breast cancers (BC) (pT1a,b) – Results from the Munich Cancer Registry. *The Breast*, 24(1):24–31.
- Kotecha V et al. (2013) Breast Cancer Pathology in Hawassa, Ethiopia [Website]. (http://cugh.conferencespot.org/GLO_DIS.16/1).
- Krieger N, Chen JT, Waterman PD (2011) Temporal trends in the black/white breast cancer case ratio for estrogen receptor status: disparities are historically contingent, not innate. *Cancer Causes & Control*, 22(3):511–514.
- Krogstad DJ et al. (2010) Informed Consent in International Research: The Rationale for Different Approaches. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(4):743–747.
- Kwan ML et al. (2009) Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research*, 11(3):R31.
- Lazarus-Barlow WS, Leeming JH (1924) The natural duration of cancer. *British Medical Journal*, 2(3320):266–267.
- Lemlem SB et al. (2013) Assessment of Knowledge of Breast Cancer and Screening Methods among Nurses in University Hospitals in Addis Ababa, Ethiopia, 2011. *ISRN oncology*, 2013:470981.
- Liu S et al. (2009) Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 119(1):53–61.
- Lotersztajn N et al. (2015) Place du traitement chirurgical locorégional chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 43(4):304–308.
- Maule M, Merletti F (2012) Cancer transition and priorities for cancer control. *The Lancet Oncology*, 13(8):745–746.

- McCormack VA et al. (2013) Breast cancer receptor status and stage at diagnosis in over 1,200 consecutive public hospital patients in Soweto, South Africa: a case series. *Breast Cancer Research*, 15(5):R84.
- Meijer SL et al. (2011) HER2 gene amplification in patients with breast cancer with equivocal IHC results. *Journal of Clinical Pathology*, 64(12):1069–1072.
- Mena M et al. (2014) Evaluation of the impact of a breast cancer awareness program in rural Ghana: a cross-sectional survey. *International Journal of Cancer*, 134(4):913–924.
- Menashe I et al. (2009) Underlying Causes of the Black–White Racial Disparity in Breast Cancer Mortality: A Population-Based Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(14):993–1000.
- Michaelson JS et al. (2002) Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer*, 95(4):713–723.
- Ministry of Health (Ethiopia) (2012) Health Sector: Fact Sheet [Website]. (<http://www.moh.gov.et/English/Information/Pages/Fact%20Sheets.aspx>, accessed 27 February 2014).
- Ministry of Health (Ethiopia) (2015) Factsheet Ethiopia 2015 [Website]. (<http://www.moh.gov.et/factsheets>, accessed 4 June 2016).
- Mody GN et al. (2013) Characteristics and presentation of patients with breast cancer in Rwanda. *American Journal of Surgery*, 205(4):409–413.
- Morris GJ et al. (2007) Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients. *Cancer*, 110(4):876–884.
- Murthy SS et al. (2011) Assessment of HER2/Neu status by fluorescence in situ hybridization in immunohistochemistry-equivocal cases of invasive ductal carcinoma and aberrant signal patterns: a study at a tertiary cancer center. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*, 54(3):532–538.
- Murugan N et al. (2014) Down-staging of breast cancer in the pre-screening era: Experiences from Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Soweto, South Africa. *South African Medical Journal*, 104(5):380.
- Nalwoga H et al. (2007) Frequency of the basal-like phenotype in African breast cancer. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 115(12):1391–1399.
- Newman LA et al. (2006) Meta-analysis of survival in African American and white American patients with breast cancer: ethnicity compared with socioeconomic status. *Journal of Clinical Oncology*, 24(9):1342–1349.
- Ntirenganya F et al. (2014) Prevalence of breast masses and barriers to care: Results from a population-based survey in Rwanda and Sierra Leone. *Journal of Surgical Oncology*, 110(8):903–906.
- O'Brien M et al. (2013) Improving access to analgesic drugs for patients with cancer in sub-Saharan Africa. *The Lancet Oncology*, 14(4):e176–e182.
- Odedina FT, Rodrigues B, Raja P (2013) Setting the stage for Cancer Advocacy in Africa: how? *Infectious Agents and Cancer*, 8 Suppl 1:S6.
- Ogundiran TO et al. (2013) Mastectomy for management of breast cancer in Ibadan, Nigeria. *BMC Surgery*, 13:59.
- Ohene-Yeboah M, Adjei E (2012) Breast cancer in Kumasi, Ghana. *Ghana Medical Journal*, 46(1):8–13.
- Oken MM et al. (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6):649–655.
- Olson JE et al. (1997) The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 79(6):1138–1149.
- Onitilo AA et al. (2009) Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clinical Medicine & Research*, 7(1-2):4–13.
- Palmer JR et al. (2003) Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(6):478–483.
- Pamilo M, Soiva M, Lavast EM (1989) Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 8(3):115–120.
- Pang J et al. (2012) Invasive breast carcinomas in Ghana: high frequency of high grade, basal-like histology and high EZH2 expression. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135(1):59–66.
- Park CC et al. (2000) Outcome at 8 Years After Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer: Influence of Margin Status and Systemic Therapy on Local Recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, 18(8):1668–1675.
- Park S et al. (2013) Lack of Either Estrogen or Progesterone Receptor Expression Is Associated with Poor Survival Outcome among Luminal A Breast Cancer Subtype. *Annals of Surgical Oncology*, 20(5):1505–1513.
- Parkin DM et al. (2014) Cancer in Africa 2012. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23(6):953–966.
- Pearson JB (1963) Carcinoma of the Breast in Nigeria. *British Journal of Cancer*, 17(4):559–565.

- Peto R, Peto J (1972) Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 135(2):185–207.
- Pisani P, Forman D (2004) Declining mortality from breast cancer in Yorkshire, 1983–1998: extent and causes. *British Journal of Cancer*, 90(3):652–656.
- Polley M-YC et al. (2013) An International Ki67 Reproducibility Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(24):1897–1906.
- Purdie CA et al. (2014) Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *British Journal of Cancer*, 110(3):565–572.
- Rakha EA et al. (2009) Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clinical Cancer Research*, 15(7):2302–2310.
- Ravesteyn NT van et al. (2011) Race-Specific Impact of Natural History, Mammography Screening, and Adjuvant Treatment on Breast Cancer Mortality Rates in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(1):112–122.
- Reeler AV, Sikora K, Solomon B (2008) Overcoming Challenges of Cancer Treatment Programmes in Developing Countries: A Sustainable Breast Cancer Initiative in Ethiopia. *Clinical Oncology*, 20(2):191–198.
- Remmele W, Stegner HE (1987) Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Der Pathologe*, 8(3):138–140.
- Richards MA et al. (1999) Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*, 353(9159):1119–1126.
- Robert A Smith MC (2006) Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *The Breast Journal*, 12 Suppl 1:S16–26.
- De la Rochefordiere A et al. (1993) Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet (London, England)*, 341(8852):1039–1043.
- Rosche M et al. (2011) Primary tumor excision in stage IV breast cancer at diagnosis without influence on survival: a retrospective analysis and review of the literature. *Onkologie*, 34(11):607–612.
- Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S (2005) 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 Research and Treatment*, 89(1):47–54.
- Ruiterkamp J et al. (2010) Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast cancer research and treatment*, 120(1):9–16.
- Sambanje MN, Mafuvadze B (2012) Breast cancer knowledge and awareness among university students in Angola. *The Pan African Medical Journal*, 11:70.
- Sanda RB (2013) Breast cancer outcome in African women: if different, how different, why different? *Annals of African medicine*, 12(1):57–58.
- Sankaranarayanan R et al. (2010) Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 11(2):165–173.
- Sankaranarayanan R et al. (2011) An overview of cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America: the case for investment in cancer health services. *IARC Scientific Publications*, (162):257–291.
- Sayed S et al. (2014) Is breast cancer from Sub Saharan Africa truly receptor poor? Prevalence of ER/PR/HER2 in breast cancer from Kenya. *Breast*, 23(5):591–596.
- Scharl A (2011) Is Removal of the Primary Tumor Beneficial in Breast Cancer with Synchronous Metastases? – There May Be More than One Answer. *Onkologie*, 34(11):581–582.
- Schemper M, Smith TL (1996) A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled Clinical Trials*, 17(4):343–346.
- Scherber S et al. (2014) Characterizing breast cancer treatment pathways in Kumasi, Ghana from onset of symptoms to final outcome: outlook towards cancer control. *Breast Disease*, 34(4):139–149.
- Schrodi, S. et al. (2016) Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. *Deutscher Krebsskongress 2016*. Berlin.
- Skandarajah AR, Mann GB (2010) Do All Patients Require Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery? *Cancers*, 2(2):740–751.
- Sobin LH et al. (2009) *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell.
- Soerjomataram I et al. (2012) Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *The Lancet*, 380(9856):1840–1850.
- Soran, Atilla et al. (2016) A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *2016 ASCO Annual Meeting*.

- Sylla BS, Wild CP (2012) A million africans a year dying from cancer by 2030: what can cancer research and control offer to the continent? *International Journal of Cancer*, 130(2):245–250.
- Tesfamariam A, Gebremichael A, Mufunda J (2013) Breast cancer clinicopathological presentation, gravity and challenges in Eritrea, East Africa: management practice in a resource-poor setting. *South African Medical Journal*, 103(8):526–528.
- Trihia H et al. (2003) Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors--a surrogate marker? *Cancer*, 97(5):1321–1331.
- Tumorregister München (2015) Tumorregister München [Website]. (http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf, accessed 17 September 2015).
- Tumorregister München (2016) Tumorregister München. [Website]. (http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__02_20160523_krank.pdf, accessed 26 June 2016).
- UN Development Programme (2013) Human Development Report 2013 - The Rise of the South: Human Progress in a Diverse World [Website]. ISBN 978-92-1-126340-4 (<http://www.refworld.org/docid/514850672.html>, accessed 7 November 2015).
- Valente SA et al. (2012) Accuracy of Predicting Axillary Lymph Node Positivity by Physical Examination, Mammography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging. *Annals of Surgical Oncology*, 19(6):1825–1830.
- Wabinga H et al. (2011) Cancer survival in Kampala, Uganda, 1993-1997. *IARC Scientific Publications*, (162):243–247.
- Wabinga HR et al. (2014) Trends in the incidence of cancer in Kampala, Uganda 1991-2010. *International Journal of Cancer*, 135(2):432–439.
- WHO Africa (2014) *The health of the people. What works. African Regional Health Report 2014*.
- Wöckel A et al. (2014) The impact of adjuvant radiotherapy on the survival of primary breast cancer patients: a retrospective multicenter cohort study of 8935 subjects. *Annals of Oncology*, 25(3):628–632.
- Workie NW, Ramana GN (2013) Ethiopia - The health extension program in Ethiopia [Website]. (<http://documents.worldbank.org/curated/en/2013/01/17207663/ethiopia-health-extension-program-ethiopia>, accessed 7 March 2014).
- World Health Organization (2015) The Global Health Expenditure Database [Website]. (<http://apps.who.int/nha/database>, accessed 7 November 2015).
- World Health Organization (2015) Global Health Observatory country views. Ethiopia statistics summary (2002 - present) [Website]. (<http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-ETH>, accessed 4 June 2016).
- World Health Organization Africa (2010) Factsheets of Health Statistics 2010 Ethiopia [Website]. (<http://www.afro.who.int/>).
- Wu Y et al. (2013) Triple Negative Breast Tumors in African-American and Hispanic/Latina Women Are High in CD44+, Low in CD24+, and Have Loss of PTEN. *PLOS One*, 8(10):e78259.
- Yip C-H et al. (2008) Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries. *Cancer*, 113(S8):2244–2256.
- Yu K et al. (2008) Breast cancer patients with estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive tumors: being younger and getting less benefit from adjuvant tamoxifen treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 134(12):1347–1354.
- Zelle SG, Baltussen RM (2013) Economic analyses of breast cancer control in low- and middle-income countries: a systematic review. *Systematic Reviews*, 2:20.
- Zheng Y-Z et al. (2015) Effect of tumor size on breast cancer-specific survival stratified by joint hormone receptor status in a SEER population-based study. *Oncotarget*, 5(0).
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2004) Survival analysis: Log rank test. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129:T4–T6.
-

Anhang: Fragebogen

Questionnaire Breast Cancer Aira Hospital 2013

Y= YES, N= NO, Please mark the answer with an O

Date today: _____
 Location: patient's home or calling by mobile
 Interviewer name: _____
 Patient's name: _____
 Patient's number: _____

Hello. My name is _____. I'm calling from Aira Hospital where _____ [patient's name] received breast surgery. I'm calling because I want to know how she is. Is she available to talk? The interview will take half an hour.

IF NO: May I ask you, where she is? / why can't I talk to her?

- If she's alive but not available:

→ Please ask for a good time or a better phone number to reach her: _____

- If she's passed away:

→ Ask, with whom you are talking, and if he/she is no near relative: ask for someone who took care in the last months, if there are two, ask for the female to talk to.

_____ [Name and relation to the patient]

→ I'm very sorry to hear that. (Give formal condolences: give person time to express her/his feelings)

→ May I ask you: When did she pass away? _____

→ May I ask you one more question: Do you think, she died because of the cancer? **Y N**

Only if you feel that the person is willing to help you and give more information:

→ If you are willing, please tell me how she was after breast surgery?

(START FROM QUESTION 2)

IF PATIENT AVAILABLE:

1. How are you? (Please give the patient time to explain her situation and note everything)

11. Risk factors for NCDs

a. Additional risk factors for gynaecological cancer

G1. How old have you been when you married the first time?	
G2. How many times have you been married?	
G3. How many wives does your husband have?	
G4. How many children did you give birth to?	
G5. How many times have you been pregnant?	
Only if G4 Yes:	
G6. How many of your born children are alive?	
How old is the first child?	
How old is the last child?	
G7. Have you breastfed your children?	Y N

If G7 yes: How long did you breastfeed your children? (in years)
 Child 1: no < 1/2 1/2 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 never don't know

G8. How old where you at your first menstruation? _____
 G9. If it stopped - How old where you at your last menstruation? _____
 G10. Do you use contraceptives now? **Y N**
 G10 a) How many years did you use family planning before? _____
 G10 b) If yes, which kind of family planning do you use/did you use? _____

b. Risk factors for NCDs in general

	Y N	If yes: How many times per ... ?
R1. Do you smoke (gayya)?	Y N	week ___ day ___
R2. Are you chewing khat?	Y N	week ___ day ___
R3. Do you drink alcohol sometimes?	Y N	week ___ day ___
R4. How long do you have to walk for fetching water? (min.)		Which kind? _____
How many times do you fetch water per day? (#)		_____

12. Social status

S1. Can you read and write?	Y N
S2. How many years have you completed at school?	_____ years
S3. Do you live in ...?	Own house Y N Rented house Y N Other: _____ Y N
S4. Do you or your husband own?	Land Y N Cattle, Chicken, goats Y N Coffee-Trees Y N (Corrugated Iron) Roof Y N Shop Y N
S5. How do you earn money? / description	Occupation _____ Daily work _____ Trader: selling coffee Y N wood Y N _____ Y N
S6. Where is your wood for making fire from?	Collected by myself Y N Collected by my children Y N Bought Y N

2. What happened since the breast surgery to her health? (see above)

3. How many years ago did the surgery take place? _____
 4. How long have you had the symptoms of breast cancer before going to the hospital?
 5. Have you received consulting by other hospital/healer/people before? _____
 6. How old are you now? _____
 7. In which village do you live? _____
 8. Do you have relatives with breast cancer? **Y N**
 If yes: Who? Age of diagnosis? _____
 9. If possible: Blood pressure: ___ / ___ mmHg;
 Weight: ___ kg; Height: ___ cm / → BMI: ___ (Weight/Height² in m)
 If not: Weight: Are you fat or normal or thin
 Height: Are you tall or middle or small

10. Medical health care status

M1. How long do you have to walk to the next...? (min.)	
→ Health Center	_____
→ Hospital	_____
M2. Have you ever been at a health center in the last 12 months?	Y N
M3. Have you ever been at a hospital?	Y N
If YES: How many times? _____	
Why? _____	
M4. Have you ever received information on health topics?	Y N
If YES: How many times in the last 12 months? _____	
Can you tell me about what health problem you got information about?	
1. _____	
2. _____	

M5. Have you ever had ...?	
... a checkup during pregnancy?	Y N
... an examination of the breast?	Y N
... an examination of the genital tract?	Y N

M6. What is the most important medical problem of women in this area?

M7. What do you know about cancer? / What is cancer?

M7.1. ... breast cancer?	Y N	What have you heard of:
... cervical cancer?	Y N	

Comment of the interviewer: _____

10. QUESTIONS ON HEALTH SITUATION OF THE PATIENT NOW (OR BEFORE THE DEATH)

- P1. How are you in the last 3 months:
 . Are you able to perform normal physical work (e.g. on the field)? **Y N**
 . Are you able to perform light work (e.g. work in the house? office, sedentary work)? **Y N**
 . Are you able to perform your daily self-care without any help? **Y N**
 . Do you stay in bed more than half of the day? **Y N**
 . Do you constantly need help from others? **Y N**
 P2. Does your family support and help if you are not able to do your work? **Y N**
 P3. Did you gain or loose weight since the operation? **Y N**
 P4. Have you recently lost a lot of weight (eating as usual)? **Y N**
 P5. Do you see distension of the abdomen/water in the abdomen? **Y N**
 If yes: since _____ months
 P6. Did breast cancer appear again? since _____ **Y N**
 If yes, where?
 . Breast (same/other) **Y N** since _____ months
 . Skin **Y N** since _____ months
 . Axilla **Y N** since _____ months
 P7. Can you feel lumps in your axilla? **Y N** since _____ months
 P8. Is your arm swollen on the side you got the surgery? **Y N** since _____ months
 P9. Do you have pain? **Y N** since _____ months

If the patient answered no, continue with question P11.

P10. Where do you feel the pain? Please describe the intensity	
. Bone Y N 1 (little) 2 (strong) 3 (very strong) since _____ months	
If yes, can you please locate the region?	
. Chest Y N 1 (little) 2 (strong) 3 (very strong) since _____ months	
. Back Y N 1 (little) 2 (strong) 3 (very strong) since _____ months	
. Breast Y N 1 (little) 2 (strong) 3 (very strong) since _____ months	
. Upper Stomach Y N 1 (little) 2 (strong) 3 (very strong) since _____ months	
. Head Y N 1 (little) 2 (strong) 3 (very strong) since _____ months	
. Other: Y N 1 (little) 2 (strong) 3 (very strong) since _____ months	

- P11. Do you experience difficulties with breathing? **Y N** since _____ months
 P12. Do you cough? **Y N** since _____ months
 P13. Do you cough up
 . Mucus **Y N** since _____ months
 . Blood **Y N** since _____ months
 P14. Do you have fever? **Y N** since _____ months
 P15. Do you feel nausea? **Y N** since _____ months
 P16. Do you lack appetite? **Y N** since _____ months
 P17. Do you sweat by night more than before? **Y N** since _____ months
 P18. Do you suffer from diarrhea? **Y N** since _____ months
 P19. Have your eye's color turned into yellow? **Y N** since _____ months
 P20. Did your belly grow? **Y N** since _____ months
 P21. Can you see the veins on your belly's skin? **Y N** since _____ months
 P22. Did you have problems maintaining the balance during the last year? **Y N** since _____ months
 P23. Did you suffer a severe loss of seeing? **Y N** since _____ months
 P24. Became a part of your body paralyzed without an accident? **Y N** since _____ months
 If yes, which part of your body? _____
 P25. Did you suffer of an epileptic attack? **Y N** since _____ months

Thank you very much for your cooperation! I wish you all the best.

Aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle
(Direktor: Professor Dr. med. Christoph Thomssen)

Thesen der Dissertation

Klinischer Verlauf von 61 Patientinnen mit Mammakarzinom in Aira, Westäthiopien.

Eine prospektive Kohortenstudie zum Gesamt-Überleben,
klinischen und pathologischen Prognosefaktoren

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Pia Luise Eber-Schulz

geboren am 02.06.1989 in Fürth

Erstdiagnose

1. Patientinnen mit Mammakarzinom sind zu 72 % unter 51 Jahre alt. Über 75 % der Patientinnen suchten einen Arzt nach mehr als 6 Monaten nach dem Auftreten erster Symptome auf
2. Die Mehrheit der Patientinnen (58 %) der Patientinnen stellt sich mit sehr großen bzw. lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT3 und cT4) vor. Fünf Patientinnen hatten klinische Zeichen von Fernmetastasen.
3. Im Studienkollektiv lag der Anteil schlecht differenzierter Tumoren bei 72 %, 64% der Tumoren waren hormonsensibel. Bei 72 % der Patientinnen war Ki-67 überexprimiert (≥ 14 %) und in 18,6 % er Fälle lag ein HER2-positiver Tumor vor (nur Dako 3+).
4. Der Anteil tripel-negativer Tumoren lag bei 25 %.

Therapie

5. Die Mehrheit der Patientinnen wurde mit einer Modifiziert radikalen Mastektomie versorgt. Das Aira-Krankenhaus bietet keine adjuvante Therapie in Form von endokriner, zielgerichteter, Chemo- oder Strahlentherapie an. Keine Patientin erhielt im Nachbeobachtungszeitraum eine adjuvante Therapie. Die palliative Therapie beschränkt sich auf die Gabe von Analgetika der WHO-Stufe I.

Verlauf global und in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren

6. Die geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberlebenschance lag bei 46 %.
7. Unabhängige negative prognostische Faktoren im Cox-Regressionsmodell waren die Tumorgröße mit einer Hazard Ratio von 3,89 (95 % Konfidenzintervall 1,44-10,35, $p = 0,007$), Alter bei Erstdiagnose < 35 Jahren mit einer Hazard Ratio von 4,98 (1,82-13,63, $p = 0,002$) und eine fehlende Expression von Hormonrezeptoren mit einer Hazard Ratio von 5,12 (95 % Konfidenzintervall 1,92-13,66, $p = 0,001$). Der Befall der axillären Lymphknoten besaß in dieser Kohorte keine prognostische Relevanz.
8. Patientinnen mit einem Tumor < 5 cm Größe hatten eine geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberlebenschance von 79 %. Patientinnen mit einem Tumor > 5 cm Größe hatten eine geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberlebenschance von 36%. Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom hatten eine besonders schlechte 1-Jahres-Überlebenschance von 50 %. Im Vergleich dazu lag die 1-Jahres-Überlebenschance von Patientinnen mit nicht-tripel-negativem Tumor bei 88 %. In der Gruppe der < 35 -Jährigen lag das Überleben im Median bei 10 Monaten.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, das ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, Pia Luise Eber-Schulz, dass ich keinen früheren Promotionsversuch unternommen habe, und dass kein Promotionsverfahren an einer weiteren wissenschaftlichen Einrichtung stattfindet. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Pia Luise Eber-Schulz
Geburtsdatum/–ort: 02.06.1989 (28 Jahre) in Nürnberg/Fürth
Familienstand: verheiratet
Konfession: evangelisch

Universitäre Ausbildung und Tätigkeiten

Seit 16.10.2017 Assistenzärztin am Universitätsklinikum Heidelberg,
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
07/2017 Erteilung der Approbation als Ärztin
05/2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3): Abschlussnote „gut“
05/2016-04/2017 Praktisches Jahr: Viszeral-, Unfall-, Gefäßchirurgie am Klinikum Traun-
stein, Gynäkologie/Geburtshilfe in der Universitätsklinik Düsseldorf,
Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Bergstraße Heppenheim
04/2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2): Abschlussnote „gut“
10/2013-11/2015 Tutor im Untersuchungs-Kurs und im Kurs „Ärztliche Fertigkeiten“
02/2013-05/2013 Forschungs- und Famulaturaufenthalt in Äthiopien
10/2012-07/2013 Tutor in der Lehre der Anatomie an der Universität Düsseldorf
seit 10/2012 Dissertation an der Martin-Luther-Universität Halle/ Klinik und Poliklinik
für Gynäkologie am Universitätsklinikum Halle (Saale), betreut durch
Prof. Dr. Christoph Thomssen: *„Klinischer Verlauf von 61 Patientinnen
mit Mammakarzinom in Aira, Westäthiopien. Eine prospektive Kohor-
tenstudie zum Gesamt-Überleben, klinischen und pathologischen Prog-
nosefaktoren.“*
09/2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1): Abschlussnote „gut“
10/2010-05/2017 Studium Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Fertigkeiten

11/2016 Basiskurs Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
10/15-01/16 Interdisziplinärer Grundkurs Farbkodierte Duplexsonographie
03/2015 Grundkurs Röntgen-Thorax- Diagnostik
10/14-02/15 Grundkurs Bildinterpretation Computertomographie
10/14-01/15 „Kommunikation mit Sterbenden“, Palliativmedizin Düsseldorf
04/12-07/12 Grundkurs Abdomensonographie

Famulaturen

10/2015 Anästhesie St. Elisabeth-Krankenhaus Heidelberg
08/2015 Hausarztpraxis Tillenburg, Düsseldorf-Unterbach
08/2014 Pädiatrie Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile
04/2013 Radiologie Soddo Christian Hospital, Äthiopien
04/2013 Viszeral- und Unfallchirurgie EECMY Aira Hospital, Äthiopien
02/2013 Hospitation Frauenklinik Fürst-Stirum-Klinik Bruchsal

Schulische Ausbildung

07/2009 Allgemeine Hochschulreife
St. Raphael-Gymnasium Heidelberg (Note 1,5)

Fremdsprachen

Deutsch Muttersprache
Englisch verhandlungssicher
Spanisch verhandlungssicher

Heidelberg, den

Unterschrift _____

Danksagung

Herzlich danken möchte ich Herr Professor Christoph Thomssen für die Überlassung des Themas und seine wertvollen inhaltlichen Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Forschungsarbeit. Herzlich danken möchte ich Frau Dr. Eva Kantelhardt für die intensive Betreuung über Stadt- und Ländergrenzen hinweg und die Möglichkeit, die Ergebnisse dieser Arbeit auf verschiedenen Tagungen zu präsentieren. Vielen Dank auch an Herr Professor Steffen Hauptmann, der alle Gewebeproben histologisch untersucht hat, die AG FIDE e.V., die sich an der Finanzierung der Reisekosten beteiligt hat, Herr Dr. Tariku Wakuma für die gelungene Zusammenarbeit vor Ort in Aira sowie Herr Dr. Adamu Adissie für sein Engagement in der Ethikkommission der Addis Ababa University. Herzlichen Dank auch an Dr. Susanne Unverzagt für die statistische Beratung, Isabel Runge für Ihre Unterstützung und Schwester Meskele Taye für ihr Engagement in den Interviews und Dr. rer. nat. Manuela Vetter und Kathrin Stückrath für ihre hilfreichen Erläuterungen zur Fixation von Gewebeproben. Ein herzliches Dankeschön geht auch an Christof Schulz für die fortwährende Unterstützung.