

**Prognose und Prädiktion bei nodalpositivem Mammakarzinom  
am Brustzentrum des Universitätsklinikums Halle an der Saale**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinische Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne-Katrin Spinda,  
geboren am 02.09.1985 in Bernburg/Saale

Betreuer: Prof. Dr. med. C. Thomssen

Gutachter\*innen:

1. Prof. Dr. med. C. Thomssen
2. Prof. Dr. med. C. Wickenhauser
3. Prof. Dr. med. T. W. Park-Simon, Hannover

01.06.2021  
16.12.2021

## Referat

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, prognostische und prädiktive Faktoren des frühen nodalpositiven Mammakarzinoms zu untersuchen. Der Fokus liegt in der Analyse der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und des Gesamt-Überlebens von Patientinnen mit nodalpositivem, nicht-metastasiertem Mammakarzinom abhängig von Prognosefaktoren und Therapie. Hierzu wurden 1743 Pat. im Zeitraum von 1999-2009 erfasst, welche sich an der Frauenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in Behandlung befanden. Aufgrund der Ausschlusskriterien (männliches Geschlecht, primäre Metastasierung, in situ Karzinom, beidseitiges Karzinom bei Primärdiagnose, anderes Karzinom in der Vorgeschichte) wurden von 1743 dokumentierten Patientinnen 1381 Tumoren in die deskriptive Auswertung eingeschlossen. Hierbei waren 461 nodalpositive Tumoren. Die Beobachtungszeit lag im Median bei 37 Monaten. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens lag bei 83,3%, die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens bei 71,9%. Signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und des Gesamt-Überlebens der nodalpositiven Mammakarzinom-Patientinnen hatten die Prognosefaktoren Tumorstadium, Grading, Hormonrezeptorstatus sowie HER2-Status. Ebenfalls untersucht wurden die Unterschiede im Krankheitsverlauf der immunhistochemischen Typen, wobei die Luminal A-like Tumoren die beste Prognose hatten ( $p < 0,05$ ). Bezüglich der adjuvanten Therapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Anwendung einer taxanhaltigen Chemotherapie, bei einem insgesamt gutem Therapieergebnis unter CMF und Anthrazyklinen (5-Jahres Gesamtüberleben 92,6%). Die adjuvante Strahlentherapie zeigte signifikante Unterschiede mit der größten kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens für adjuvante Radiatio nach brusterhaltender Operation. Beim Vergleich der Jahrgänge von 1999 bis 2009 konnte eine stetige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens beobachtet werden. Signifikant war nur der Vergleich der kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens. So lag diese für die Jahrgänge 1999-2002 bei 68,3% vs. 81% bei den Pat., die im Zeitraum 2006-2009 diagnostiziert wurden. Die Prognose zeigte somit eine positive Entwicklung. Für den Krankheitsverlauf beim nodalpositivem Mammakarzinom vordergründig entscheidend bleiben Tumorausdehnung (Tumorgroße) und Tumorbiologie (Grading, Hormonrezeptorexpression und HER2-Expression).

Spinda, Anne-Katrin: Prognose und Prädiktion bei nodalpositivem Mammakarzinom am Brustzentrum des Universitätsklinikums Halle an der Saale, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2021

# Inhaltsverzeichnis

Referat

Abkürzungsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Prognostische und prädiktive Faktoren	1
1.2	Adjuvante Systemtherapie beim nodalpositiven Mammakarzinom	8
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>12</b>
3.1	Vorstellung der Patientinnen	12
3.2	Statistische Methoden	13
3.3	Vorgehen der Datenauswertung	14
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
4.1	Verteilung biologischer und pathologischer Faktoren im nodalpositiven Kollektiv	16
4.1.1.	Übersicht	16
4.1.2	Ausmaß der nodalen Infiltration	17
4.1.3	Alter	18
4.1.4	Menopausenstatus	19
4.1.5	Tumorstadium	20
4.1.6	Differenzierungsgrad	22
4.1.7	Hormonrezeptorstatus	23
4.1.8	HER2-Status	25
4.1.9	Histologie	26
4.1.10	Immunhistochemische Typen	27
4.2	Verteilung der Therapiekonzepte im nodalpositiven Kollektiv	29
4.2.1	Übersicht	29
4.2.2	Operatives Vorgehen	30
4.2.3	Neoadjuvante und adjuvante Therapie	30
4.3	Wahrscheinlichkeiten des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens	32
4.4	Einfluss der Prognosefaktoren auf die Wahrscheinlichkeiten des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens	33
4.4.1	Ausmaß der nodalen Infiltration	33
4.4.2	Tumorstadium	34
4.4.3	Differenzierungsgrad	35

4.4.4	Alter und Menopausenstatus	36
4.4.5	Hormonrezeptorstatus	38
4.4.6	HER2-Status	39
4.4.7	Immunhistochemische Typen	40
<b>4.5</b>	<b>Einfluss der adjuvanten Therapie auf die Wahrscheinlichkeiten des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens</b>	<b>42</b>
4.5.1	Endokrine Therapie	42
4.5.2	Chemotherapie	44
4.5.3	Anwendung von Trastuzumab	45
4.5.4	Adjuvante Strahlentherapie	47
<b>4.6</b>	<b>Veränderung der Prognose im zeitlichen Verlauf</b>	<b>48</b>
<b>4.7</b>	<b>Multivariate Analyse (Cox Modell)</b>	<b>49</b>
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1	Prognosefaktoren	59
5.2	Immunhistochemische Typen	61
5.3	Adjuvante Therapie	64
5.4	Prognose des Mammakarzinoms im zeitlichen Verlauf	69
5.5	Limitationen	70
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Thesen</b>	<b>80</b>

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
ALND	Axilläre Lymphknotendisektion
BRCA	Breast Cancer Gene
BEO	Brusterhaltende Operation
BET	Brusterhaltende Therapie
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
Doc-AC, DAC	Docetaxel-Adriamycin, Cyclophosphamid
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
ER	Östrogenrezeptor
FEC-Doc	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid- Docetaxel
FUP	Follow up
G	Grading
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
KI	Konfidenzintervall
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
M	Metastasierung
MAI	Mitotic Activity Index
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MP	Menopause
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodalstatus
Neg.	negativ
n.s.	nicht signifikant
N+	positiver Nodalstatus
N0	negativer Nodalstatus
PAC, P	Paclitaxel
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor Type 1
Pat.	Patientinnen
Pos.	positiv
PMRT	Postmastektomie Radiotherapie

postmenop.	postmenopausal
pN	Nodalstatus
prämenop.	prämenopausal
PR	Progesteronrezeptor
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
SLN	Sentinellymphknoten
SLNB	Sentinellymphknoten Biopsie
SLND	Sentinellymphknoten Dissektion
RT-LAW	Radiatio der Lymphabflusswege
T	Tumorgröße
Tam	Tamoxifen
Tbl.	Tabelle
TLI	Thymidin Labelling Index
uPA	Urokinase-type Plasminogen Activator
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach

# 1. Einleitung

„Dem Unausweichlichen auszuweichen, das Unabwendbare abzuwenden hieße, das abgefallene Blatt wieder an den Baum zu nageln.“ (Margot Bickel)

Etwas, was die Medizin trotz weitreichender wissenschaftlicher Fortschritte nur schwerlich beeinflussen kann, sind Krebserkrankungen.

Als häufigste maligne Erkrankung der Frau stellt sich weltweit der Brustkrebs dar. Im Laufe ihres Lebens wird jede 8. Frau ein Mammakarzinom entwickeln [1]. In Deutschland gibt es ca. 70000 Neuerkrankungen und ca. 17500 Todesfälle pro Jahr [1]. Dass die Medizin im Umgang mit der Diagnose Brustkrebs voranschreitet, zeigt die Entwicklung der Inzidenz und Mortalität im Laufe der letzten 30 Jahre. Der seit 1998 bestehende scheinbare Anstieg der Inzidenz offenbart, dass wir durch Screening-Methoden wie der Mammographie, in der Lage sind, das Mammakarzinom sicherer zu detektieren [2]. Seit 2010 wird erstmalig eine leicht rückläufige Inzidenz beobachtet [2]. Ursächlich ist, dass durch das Mammographie-Screening die Tumoren bereits in früheren, noch nicht symptomatischen Stadien entdeckt werden [2]. Dies führt zwar zunächst zu einem scheinbaren Anstieg der Inzidenz, in den Folgejahren reduziert sich aber die Neuerkrankungsrate, da die Karzinome, die zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, bereits diagnostiziert wurden [2]. Eine weitere Ursache ist der Rückgang der Anwendung von Hormonersatztherapien in den Wechseljahren seit 2002 [2]. Dem gegenüber steht der kontinuierliche Rückgang der Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre [3]. Zudem wird davon ausgegangen, dass durch adjuvante systemische Therapie zukünftig bis zu 75% der möglichen Todesfälle verhindert werden können [4]. Diese Entwicklung sollte eine Ermutigung sein, stets zu hinterfragen, wie man Frauen mit der Diagnose Brustkrebs helfen kann, ihre Erkrankung zu verstehen und zu behandeln. Daraus leitet sich die Bedeutung der Prognose, der Vorhersage des Krankheitsverlaufes, der Heilungsaussichten und auch des möglichen Ansprechens des Karzinoms auf eine Therapie ab.

## 1.1 Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische Faktoren sind jene Faktoren, die den natürlichen Verlauf einer Krankheit abschätzen [5]. Sie dienen der Einschätzung des Rezidiv- bzw. Sterberisikos der Patienten, ohne den Einfluss einer therapeutischen Intervention. Hierzu zählen das Patientenalter, axillärer Lymphknotenbefall, Tumorgöße, Histologie und Differenzierung. Des Weiteren sind die Bestimmung von Proliferationsmarkern (S-

Phase-Fraktion, Ki-67) und Invasionsfaktoren (uPA/PAI) von Bedeutung. Genexpressionsprofile gehören zu den neuen biologischen Prognosefaktoren. In Deutschland bisher kommerziell erhältliche Genexpressionsprofile sind Oncotype DX®, EndoPredict®, Prosigna® und MammaPrint®, wobei nur für Oncotype DX® und MammaPrint® eine prospektive Evidenz für den prognostischen Wert vorliegt [6]. Der axilläre Lymphknotenstatus gilt bisher als der stärkste prognostische Faktor für das primäre Mammakarzinom. Zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten und dem Krankheitsverlauf existiert ein direkter Zusammenhang [5]. Je mehr Lymphknoten befallen sind, desto schlechter stellt sich die Prognose dar. Ein Befall der Lymphknoten macht deutlich, dass es sich um eine ausgedehnte Erkrankung mit erhöhtem Potenzial zur Fernmetastasierung handelt [7]. Die Differenzierung des Mammakarzinoms erfolgt durch Bestimmung des Malignitätsgrades nach Elston und Ellis [8]. Durch die Beurteilung von Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitosezahl erfolgt die Festlegung des Gratings: G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert) [8]. Das Grading korreliert deutlich mit dem Krankheitsverlauf, wobei G1-Tumore mit einer günstigen Prognose einhergehen [7]. Während Patienten mit G2-Tumoren zur Gruppe mit mittlerem Rezidivrisiko gehören [7]. Eine Hochrisiko-Situation besteht bei G3-Karzinomen [7]. Die Tumorgöße korreliert mit dem Krankheitsverlauf [7]. Große Tumoren haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Befall der axillären Lymphknoten und eine frühzeitige Metastasierung, wobei in der multivariaten Analyse der axilläre Nodalstatus der stärkere prognostische Faktor ist [7]. Zudem besteht eine Korrelation zwischen Alter und Prognose: vor allem junge Frauen (<35 Jahre) haben eine deutlich ungünstigere Prognose [7]. Prognostisch ungünstige Tumoreigenschaften (großer Tumor, Lymphknotenbefall, negativer Östrogenrezeptorstatus, höhere Proliferationsraten) finden sich häufiger bei jungen Patientinnen unter 35 Jahre [5]. Einen weiteren Prognosefaktor stellen die histologischen Typen dar. Die WHO-Klassifikation von 2012 unterscheidet 37 verschiedene Typen, wobei prinzipiell invasive Karzinome vom unspezifischen und spezifischen Typ unterschieden, werden [9]. Invasive Karzinome vom unspezifischen Typ sind jene Tumoren, die aus den Zellen des dukto-lobulären Gewebes entstehen (früher invasiv-duktales Karzinom) [9]. Diese sind mit 80% der am häufigsten vertretene Subtyp [9]. Als invasive Karzinome vom spezifischen Typ werden alle anderen histologischen Formen (lobulär, tubulär, muzinös) zusammengefasst, wobei die Bezeichnung nur dann zutreffend ist, wenn 90% des Tumors jene Differenzierung hat [9]. Als Karzinom vom gemischten Typ werden die Tumoren bezeichnet, die zu 10% bis unter 50% dem unspezifischen Typ zuordenbar sind [9]. Hingegen spricht man vom Mammakarzinom mit partieller spezifischer Differenzierung, wenn ein Tumor zu

50% bis unter 90% einem spezifischen Typ zuordenbar ist [9]. Weitere Entitäten sind das metaplastische Karzinom sowie Karzinome mit apokriner Differenzierung und Karzinome mit medullären Eigenschaften [9]. Als prognostisch ungünstig gilt die Feststellung einer primären Metastasierung bei Diagnosestellung, eine Heilung ist nicht mehr möglich [7].

Proliferationsmarker wie die S-Phase Fraktion, MAI, TLI und Ki-67 waren lange Zeit aufgrund methodischer Probleme nicht ausreichend etabliert. Auf der, alle zwei Jahre stattfindenden, Konsensuskonferenz in St. Gallen werden allgemeine anerkannte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms von einer Expertenkommission diskutiert und abgestimmt. So auch bezüglich der Einteilung des Mammakarzinoms entsprechend biologischer Subtypen. Die Einteilung orientiert sich an der Klassifikation von M. Cheang et al aus dem Jahr 2009 [10]. Da die Zuordnung zu einem intrinsischen Typ auf Genexpressionsebene in der Routine bisher nicht realisierbar war, schlagen die Autoren vor, die Einteilung nach der immunhistochemischen Definition von Östrogen- und Progesteronrezeptor, dem HER2-Status sowie der Ki-67-Expression vorzunehmen [11]. Die entsprechende Charakterisierung der einzelnen intrinsischen Typen zeigt Tabelle 1. Der basal-like Hormonrezeptor- und HER2-negative Typ ist in 60-80% deckungsgleich mit dem tripelnegativen Mammakarzinom [12]

**Tabelle 1:** Vereinfachte St. Gallen Einteilung der intrinsischen Typen anhand der immunhistochemischen Charakterisierung [6]

<b>Intrinsischer Typ</b>	<b>Immunhistochemische Charakterisierung</b>				
	<i>ER</i>	<i>PR</i>	<i>HER2</i>	<i>Ki-67</i>	<i>G</i>
<i>Luminal A</i>	+	+ (≥20%)	-	≤10%	G1, G2
<i>Luminal B HER2-neg.</i>	+	+/-	-	≥25%	G2, G3
<i>Luminal B HER2-pos.</i>	+	+/-	+		G2, G3
<i>HER2-positiv (non-luminal)</i>	-	-	+		G2, G3
<i>Tripelnegativ</i>	-	-	-		G1, G2, G3

Bezüglich des immunhistochemischen Markers Ki-67 gilt, dass eine hohe Proliferation mit einer schlechten Prognose einhergeht [5]. Es konnte in Studien aber auch eine

prädiktive Bedeutung von Ki-67 nachgewiesen werden [12]. Zwei Studien zeigten eine statistische Relevanz für den Einsatz von Taxanen ab einem Index von 20% [12]. Kritisch anzumerken bleibt, dass Ki-67 ein kontinuierlicher Marker ist, dessen Schwellenwert zwar evidenzbasiert festgelegt wurde, aber dennoch zufällig ist [12]. Der St. Gallen Konsensus 2017 entschied sich für die Einteilung in hohes und niedriges Ki-67 Level [6]. Die in Tabelle 1 aufgeführten Grenzwerte entsprechen den aktuellen AGO-Empfehlungen [6]. Besonders für nodalnegative Patienten ist die Höhe der Invasionsfaktoren uPA (Plasminogen-Aktivator vom Urokinasetyp) und PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ 1) von prognostischer Bedeutung. Nodalnegative Patienten mit niedrigen Gewebekonzentrationen für beide Faktoren haben ein geringes Rezidivrisiko, während hohe uPA/PAI-1- Werte mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert sind [13]. Der Invasionsfaktor uPA spielt eine wichtige Rolle in den biologischen Prozessen von Metastasierung und Angiogenese. PAI-1 wie auch PAI-2 sind Inhibitoren von uPA, führen aber in ihrer Inhibition zu gegensätzlichen Effekten. Während PAI-1 eine synergistische Wirkung zum uPA hat und ein Marker für die Progression des frühen Mammakarzinoms darstellt, kann ein erhöhtes PAI-2 Level zu einem verlängerten rezidivfreien Intervall führen [14]. In der klinischen Routine ist die Bestimmung von uPA und PAI-1 mittels ELISA aus Tumorfriechgewebe etabliert [15]. Hinsichtlich der therapeutischen Relevanz profitieren Patienten mit hohem uPA/PAI-1- Werten von einer adjuvanten Chemotherapie [13, 15]. Aus diesem Grund wird der Femtelle®-Test (Bestimmung von uPA/PAI-1) zur Indikationsprüfung einer adjuvanten Chemotherapie von der AGO als therapeutische Intervention mit begrenztem Vorteil bewertet (s. Tbl. 2) [12]. Hohe Werte beider Faktoren sind bezüglich einer endokrinen Therapie mit Tamoxifen mit einer geringeren Wirksamkeit assoziiert [16, 17]. Genexpressionsprofile dienen der weiteren molekulargenetischen Klassifikation des Mammakarzinoms. Anhand dieser Tests erfolgt die Messung von vor allem Östrogenrezeptor-regulierten und proliferationsassoziierten Genen [9]. Daraus ergibt sich die größte prognostische Vorhersagekraft für Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinome [9]. Die Genexpressionsprofile werden von der AGO (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie) mit + (therapeutische Intervention mit begrenztem Vorteil) empfohlen [18, 19]. Mittels retrospektiver Analysen der NSABP-Studien konnte eine Korrelation zwischen dem 21-Gen-Profil Oncotype DX® Recurrence Score und dem Rezidivrisiko nachgewiesen werden [20]. Da dieser Score anhand des mit Tamoxifen behandelten Kollektivs getestet wurde, kann hierdurch vor allem eine Bewertung bezüglich der Effektivität der endokrinen Therapie und des verbliebenen Restrisikos getroffen werden [20]. Wie bereits erwähnt, erfolgten prospektive Untersuchungen. Im Rahmen der PlanB-Studie durch Gluz et al konnte

anhand eines Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Kollektivs bei Patientinnen mit einem Recurrence Score  $\leq 11$  ein gutes Outcome für eine endokrine Therapie gezeigt werden [6]. Trotz Verzicht auf eine Chemotherapie lag das erkrankungsfreie 3-Jahres-Überleben bei 98%. Es wird geschlussfolgert, dass besonders Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom (N0-1) von einer Testung profitieren [6]. Auch die TAILORx-Studie bestätigt ein gutes erkrankungsfreies 5-Jahres-Überleben von 93,8% sowie ein Gesamtüberleben von 98% für Hormonrezeptor-positive und HER2-negative Patientinnen mit einem Recurrence Score  $< 11$  unter rein endokriner Therapie [6]. Der EndoPredict®-Test soll ein Kollektiv von Hormonrezeptor-positiven Patienten identifizieren, die als Niedrigrisiko-Gruppe gelten und zudem eine Aussage über die mögliche Effektivität einer endokrinen Therapie treffen [20]. Der Abschätzung des Rezidivrisikos sowie der Zuordnung zu einem Mammakarzinomtypen Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und basal-like dient der Prosigna®-Test. Auch der multizentrisch validierte MammaPrint®-Test kann unter der Fragestellung der Prognoseeinschätzung eingesetzt werden [6]. Zum Einsatz kam dieser in der prospektiven Studie MINDACT [6]. Patienten, die zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und keine Chemotherapie erhielten, hatten ein metastasenfreies Überleben von 94,7% [6]. Empfohlen wird die Verwendung der Genexpressionsprofile von der AGO für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen [6].

Prädiktive Faktoren sind jene Faktoren, mit denen die Effizienz bzw. das Ansprechen einer Therapie abgeschätzt werden kann. Als prädiktive Faktoren gelten der Menopausenstatus, der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus und die HER2-Überexpression. Der Menopausenstatus stellt einen prädiktiven Faktor dar, da eine ovarielle Suppression (z.B. GnRH-Analoga) nur bei prämenopausalen Frauen wirksam ist, während Aromatasehemmer bei Frauen mit postmenopausalem Status wirken. Die Wirkung von Tamoxifen ist unabhängig vom Menopausenstatus [20]. Als postmenopausal gilt eine Frau, die älter als 60 Jahre ist oder jünger als 60 Jahre bei stabilen postmenopausalen Spiegel von FSH und Östradiol. Darüber hinaus gehören zu diesem Kollektiv Frauen mit Z.n. bilateraler Oophorektomie oder Frauen, bei denen unter endokriner Therapie (z.B. Tamoxifen) eine Amenorrhö aufgetreten ist bzw. Frauen, welche seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sind, ohne Medikamente einzunehmen [20]. Die Steroidrezeptoren für Östrogen und Progesteron haben eine hohe prädiktive Bedeutung für die Anwendung einer adjuvanten endokrinen Therapie [7]. Hierbei korreliert die Effizienz der Therapie positiv mit der Höhe der Rezeptorexpression [7]. Die Höhe des Effektes von Tamoxifen ist aber nicht abhängig

von der Expression des Progesteronrezeptors [21]. Allerdings geht man von einer schlechteren Prognose bei fehlendem Vorhandensein des Progesteronrezeptors bei gleichzeitiger Expression des Östrogenrezeptors aus [20]. Bei alleinigem Vorhandensein des Progesteronrezeptors sollte das Ergebnis der Immunhistochemie kritisch hinterfragt werden, dennoch ist in dieser Situation auch eine endokrine Therapie gerechtfertigt [20]. Bei geringer Konzentration der Rezeptorexpression (ER/PR 1-19%) wird laut St. Gallen 2013 eine zusätzliche Chemotherapie als indiziert angesehen [20]. In der Konferenz von 2017 wurde keine Änderung vorgeschlagen [22]. Sowohl prognostische als auch prädiktive Bedeutung hat die Überexpression des HER2-Rezeptors. Diese ist häufig mit einem aggressiven Wachstumsverhalten des Tumors verbunden [23]. Hohe prädiktive Relevanz hat die HER2-Expression für die Anwendung von zielgerichteten Therapien (z.B. Trastuzumab) in Kombination zur Chemotherapie, welche das krankheitsfreie Überleben verbessern können [5]. Laut AGO wird eine einjährige Trastuzumab Therapie empfohlen. Eine gleichzeitige Gabe von Chemotherapie und Trastuzumab ist anzustreben und einer sequenziellen Gabe überlegen [24]. Laut CHERLOB-Studie von 2012 kann durch neoadjuvante Kombinationstherapie von Trastuzumab und Lapatinib mit anthrazyklin- und taxanhaltiger Chemotherapie eine Verbesserung der pathologischen Komplettremissionsrate von HER2-positiven Karzinomen erreicht werden [25]. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die NeoALLTO- Studie von 2013. Die höchste Rate an pathologischer Komplettremission ergab sich bei neoadjuvanter Kombinationstherapie von Paclitaxel, Trastuzumab und Lapatinib im Vergleich zu Paclitaxel/Trastuzumab oder Paclitaxel/Lapatinib [26]. Eine duale Blockade von HER2 durch Gabe von Lapatinib oder Pertuzumab zu Trastuzumab erhöht also den Effekt der Therapie [27]. In Europa zugelassen ist eine einjährige Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab für die neoadjuvante und adjuvante Therapie mit Chemotherapie bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko [27]. Dies betrifft nodalpositive Patientinnen und/oder Hormonrezeptor-negative Patientinnen. Eine neoadjuvante Therapie ist zu bevorzugen [27]. Den Nutzen einer dualen Blockade aus Trastuzumab und Pertuzumab in der adjuvanten Situation zeigte die APHINITY Studie bei Patienten mit erhöhtem Risiko (nodalpositiv und/oder Hormonrezeptor-negativ) [27].

Die Kommission Mamma der AGO gibt jährlich aktualisierte evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms heraus. Die sich anschließenden Tabellen 2 und 3 zeigen eine selektierte Übersicht prognostischer/prädiktiver Faktoren und die Beurteilung der klinischen Bedeutung nach „Oxford Level of Evidence (LoE)“-Kriterien, „Grades of Recommendation“ (GR) und AGO-Kriterien [28].

**Tabelle 2:** Beurteilung prognostischer Faktoren nach klinischer Bedeutung beim Mammakarzinom [19, 28, 29]

<b>Faktor</b>	<b>Oxford</b>		<b>AGO<sup>3</sup></b>
	<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GR<sup>2</sup></b>	
<i>Tumorgröße</i>	1a	A	++
<i>Lymphknotenstatus</i>	1a	A	++
<i>Vorliegen von Fernmetastasen</i>	1a	B	++
<i>Histologischer Typ</i>	2b	B	++
<i>Grading (Elston-Ellis)</i>	2a	B	++
<i>Alter</i>	2a	B	++
<i>Einbruch in Lymph- u/o Blutgefäße</i>	2b	B	+
<i>ER/PR</i>	2a	B	+
<i>uPA/PAI in N0 (Femtelle® ELISA)</i>	1a	A	+
<i>HER2 (IHC/FISH)</i>	2b	B	+
<i>Ki-67</i>	1a	B	+

<sup>1</sup> Oxford Level of Evidence (LoE): 1a=systematischer Review (mit Homogenität) von randomisiert-kontrollierten Studien; 1b=individuell randomisiert-kontrollierte Studie; 1c="all or none"-Fallserie; 2a=systematischer Review (mit Homogenität) einer Kohortenstudie; 2b=individuelle Kohortenstudie [30]

<sup>2</sup> Oxford Grade of Recommendation (GR): A=Konsistente Studie des LoE1; B=Konsistente Studie des LoE2 oder 3 oder Extrapolationen von Studien des LoE1 [30]

<sup>3</sup> AGO: ++ therapeutische Intervention von großem Vorteil, uneingeschränkt empfohlen; + therapeutische Intervention von begrenztem Vorteil, Durchführung möglich; +/- therapeutische Intervention ohne Vorteil, in individuellen Fällen durchführbar, nicht generell empfohlen [30]

**Tabelle 3:** Beurteilung prädiktiver Faktoren nach klinischer Bedeutung beim Mammakarzinom [19, 28]

<b>Behandlung</b>	<b>Faktor</b>	<b>Oxford</b>		<b>AGO<sup>3</sup></b>
		<b>LoE<sup>1</sup></b>	<b>GR<sup>2</sup></b>	
<i>Endokrine Therapie</i>	<i>ER/PR</i>	1a	A	++
<i>Ovariale Ablation</i>	<i>MP</i>	1c	A	++
<i>Aromatasehemmer</i>				
<i>vs Tam</i>	<i>MP</i>	1c	A	++
<i>Chemo</i>	<i>uPA/PAI1 (Femtelle®)</i>	1a	A	+
	<i>Recurrence Score</i>	1	B	+/-
<i>Anti-HER2-Therapie</i>	<i>HER2</i>	1a	A	++

<sup>1</sup> Oxford Level of Evidence (LoE): 1a=systematischer Review (mit Homogenität) von randomisiert-kontrollierten Studien; 1b=individuell randomisiert-kontrollierte Studie;

1c="all or none"-Fallserie; 2a=systematischer Review (mit Homogenität) einer Kohortenstudie; 2b=individuelle Kohortenstudie [30]

<sup>2</sup> Oxford Grade of Recommendation (GR): A=Konsistente Studie des LoE1; B=Konsistente Studie des LoE2 oder 3 oder Extrapolationen von Studien des LoE1 [30]

<sup>3</sup> AGO: ++ therapeutische Intervention von großem Vorteil, uneingeschränkt empfohlen; + therapeutische Intervention von begrenztem Vorteil, Durchführung möglich; +/- therapeutische Intervention ohne Vorteil, in individuellen Fällen durchführbar, nicht generell empfohlen [30]

## 1.2 Adjuvante Systemtherapie beim nodalpositiven Mammakarzinom

Für das nodalpositive Mammakarzinom ist die adjuvante Chemotherapie von hoher therapeutischer Relevanz. Es werden anthrazyklin- und taxanhaltige Schemata empfohlen (z.B. EC>Pw, AC>Pw, DAC), welche als dosisdichte Regime bei hoher Tumorlast (z.B. AC q2w x4>Pac q2w x4, EC q2w x4>Pac q1w x12) bzw. als dosisdichte und dosis-eskalierte Regime bei Patienten mit mindestens vier befallenen Lymphknoten zum Einsatz kommen sollten (E-Pac-C q2w) [18,25, 31, 32, 33, 34]. Für eine prinzipielle Therapieentscheidung hilft, wie bereits im vorhergehenden Kapitel erklärt, eine Einteilung anhand der intrinsischen Subtypen. So wird von Seiten des St. Gallen Konsensus eine Chemotherapie vor allem bei Luminal-B-Tumoren, aber auch Luminal-A-like Phänotypen empfohlen, wenn vier oder mehr Lymphknoten befallen sind [32]. Auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann bei low-risk-Tumoren mit bis zu drei befallenen Lymphknoten [22]. Eine Risikoabschätzung kann anhand folgender Parameter erfolgen: Grading, HER2-Status, Proliferationsstatus, uPA/PA1-Wert, Risikoscore eines Genexpressionstests [22]. Ein niedriges Rezidivrisiko liegt vor bei G1-Stadium, niedrigem Ki-67-Wert (<20%), PR-positiv (≥20%), niedriger uPA/PA1-Wert, niedriger Risikoscore eines Genexpressionstestes [22]. Von Seiten der AGO wird eine Chemotherapie bei folgenden Konstellationen empfohlen: Tripelnegative Tumoren ab Tumorstadium pT1b pN0, HER2-positive Tumoren ab Tumorstadium pT1b pN0, junge Patientinnen (unter 35 Jahre) mit aggressiver Tumorbilologie, Luminal-B-Tumoren mit folgenden Eigenschaften: mehr als 3 befallene Lymphknoten, nodalnegative bzw. nodalpositive Tumoren mit 1-3 befallenen Lymphknoten und aggressiver Tumorbilologie (Grading G3, hoher Ki-67-Wert, hoher uPA/PAI-1 Wert, hohes Rückfallrisiko im Multigentest) [35]. Die Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind idem zu denen einer neoadjuvanten Chemotherapie [35]. Eine klare Trennung zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie wird zunehmend verlassen. Ist eine Tumorbilologie vorhanden, bei der das Nichterreichen einer histopathologischen Komplettremission (pCR) mit einem schlechteren Überleben einhergeht, dann ist eine neoadjuvante Chemotherapie unabhängig von der

Tumorgröße empfohlen [35]. Neben der Chemotherapie ist die adjuvante Strahlentherapie eine weitere bedeutsame Therapieoption für das nodalpositive Mammakarzinom. Nach der BET wird eine homogene perkutane Radiotherapie der verbliebenen Brust sowie der Axilla bei Tumorresiduen nach axillärer Dissektion empfohlen [36, 37, 38]. Nur bei Patientinnen mit Niedrigrisiko-Tumoren (T1N0M0, HR-positiv, HER2-negativ, endokrine Therapie) kann auf eine Radiotherapie verzichtet werden, da das Gesamtüberleben nicht verbessert wird [39]. Allerdings sollte eine Beratung der älteren Patientinnen hinsichtlich der nachgewiesenen Senkung der Rückfallrate durch die Bestrahlung und damit der Vermeidung von Rezidivoperationen erfolgen [40]. Neben der Standardtherapie der perkutanen fraktionierten Radiotherapie besteht die Möglichkeit der hypofraktionierten Radiotherapie, welche laut AGO einer fraktionierten Radiotherapie gleichwertig ist [40]. Bei prämenopausalen Patienten kann zur Senkung des Rezidivrisikos zudem nachfolgend eine Boostbestrahlung der ehemaligen Tumorregion erfolgen [38]. Ein Überlebensvorteil ergibt sich nicht [38]. Darüber hinaus sollte ab Nodalstatus pN2a, Befall des Lymphknotenlevels III bzw. pN1a-Situation mit hohem Risiko (zentraler oder medialer Sitz und G2-3 oder ER/PR negativ, prämenopausal: lateraler Sitz und G2-3 oder ER/PR negativ) die Bestrahlung der Lymphregion erfolgen [40]. Eine adjuvante Postmastektomie-Radiotherapie der Thoraxwand ist laut AGO ab Befall von 4 Lymphknoten bzw. bei Befall von 1-3 Lymphknoten und hohem Risiko indiziert [38]. Abschließend noch zur Empfehlung des fakultativen Verzichts auf eine axilläre Lymphknotendissektion trotz positivem SLN [25]. Diese Empfehlung stützt sich auf die Ergebnisse der NSABP-32-Studie sowie der ACOSOG Z0011-Studie, welche bei Verzicht auf eine axilläre Lymphknotendissektion trotz positivem SLN keine Verschlechterung für das krankheitsfreie Überleben, das Lokalrezidivrisiko und das Gesamtüberleben feststellen konnten [25]. Ursächlich hierfür wird der Effekt der Tangentialbestrahlung der Brust sowie der angrenzenden Axilla angesehen [25]. Auf der ASCO 2016 wurden die 10-Jahres-Ergebnisse der ACOSOG Z0011-Studie vorgestellt [41]. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die regionäre/lokoregionäre Rezidivrate und das Gesamtüberleben nach Axilladisektion versus alleiniger SLNB. Voraussetzung ist eine geringe Tumorlast (1-2 positive SLN), die Durchführung einer Systemtherapie sowie die Bestrahlung der Brust, die Teile der Axilla miterfasst [41]. Laut ASCO 2017 wird der Verzicht auf eine Axilladisektion bei Patientinnen empfohlen, die die ACOSOG-Kriterien erfüllen (BET, 1-2 SLN, Radiotherapie der Brust). Das richtige radiotherapeutische Vorgehen bleibt aber noch offen [41.] Anhand der Studiendaten stelle die Bestrahlung der lymphovaskulären Abflusswege eine Alternative zur Axilladisektion dar und erbringe die gleichen Ergebnisse in Bezug auf die lokale Kontrolle [42]. Die Studienlage

verweist zudem auf die Gleichwertigkeit von ALND und ART (axilläre Radiotherapie) in Bezug auf die sich anschließende adjuvante Therapie [42]. Allerdings wird ein Ersatz der Axilladisektion durch die Radiatio der Lymphabflusswege wie in der AMAROS-Studie erfolgt, nicht als Standard angesehen [43]. Problematisch bleibt der Aspekt, dass nicht nur der Nachweis eines Lymphknotenbefalls an sich, sondern auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten Einfluss auf die Art der angewandten Chemotherapie hat. So ist die Effektivität von dosisdichten Regimen ab Befall von mehr als drei Lymphknoten belegt, wobei diese Information ohne Axilladisektion nicht vorliegen würde [44].

## 2. Zielsetzung

Die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens einer Mammakarzinom-Patientin ist von ihren personeneigenen Risikofaktoren (Komorbidität, genetische Dispositionen, z.B. BRCA), jenen Risikofaktoren, die sich aus dem Tumorstaging (Tumorausdehnung, TNM-Klassifikation) und Grading (Tumorbiologie) ergeben, sowie der angewendeten Therapie abhängig. Diese Analyse untersuchte etablierte prognostische Faktoren anhand des Patientenkollektivs der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Sie konzentrierte sich zum einen auf die deskriptive Beschreibung der Verteilung von Prognosefaktoren im nodalpositiven Kollektiv. Zum anderen sollte der Einfluss anerkannter prognostischer und prädiktiver Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit einer nodalpositiven Mammakarzinom-Patientin hinterfragt und der Effekt von adjuvanter Therapie untersucht werden. Abschließend sollte geklärt werden, ob die Prognose einer Mammakarzinom-Patientin einem zeitlichen Trend unterliegt.

Hieraus ergaben sich unter anderem folgende Fragen:

- Erhöht sich das Risiko einer schlechteren Tumorbiologie und einer größeren Tumorausdehnung mit steigender Anzahl der befallenen Lymphknoten?
- Wie stark verringert sich die Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens bei steigender Anzahl der befallenen Lymphknoten?
- Wie groß ist der Einfluss der immunhistochemischen Typen in einem nodalpositiven Kollektiv? Ist die Prognose von Patientinnen mit pN1 Stadium und günstiger Tumorbiologie mit nodalnegativer Situation vergleichbar?
- Kann durch adjuvante Systemtherapie eine ausreichend gute Prognose für das nodalpositive Mammakarzinom erreicht werden?
- Lässt sich die Prognose des nodalpositiven Mammakarzinoms durch, die im Laufe der Jahre entstehende, Optimierung von Diagnostik und Therapie beeinflussen?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Vorstellung der Patientinnen**

Das Kollektiv der Frauenklinik der MLU wurde retrospektiv untersucht, nachdem im Zeitraum von 1999 bis 2009 insgesamt 1743 Patientinnen erfasst worden sind. Die verwendete Datenbank wurde mit Hilfe des SPSS Statistik Programms (IBM SPSS Statistics, Version 19, Jahrgang 2010) erstellt. Pro Patientin wurden über 100 Angaben festgehalten. Diese Daten stammten aus der Auswertung verschiedenster Aufzeichnungen. Dazu gehörten Akten der präoperativen Untersuchungen, stationärer Aufenthalte (Operationsberichte, histologische Befunde, Krankenakten), Berichte über die Nachbehandlung (z.B. Verlauf der Strahlentherapie) sowie die Nachbeobachtung. Als Einschlusskriterium galt eine Operation bzw. neoadjuvante Behandlung der Patientin mit histologisch gesichertem Mammakarzinom an der Frauenklinik der MLU zwischen 1999 und 2009. Dem gegenüber wurden von der Auswertung ausgeschlossen: Männliche Patienten, Patientinnen mit DCIS und LCIS ohne invasive Anteile, primär fernmetastasierte Situation, beidseitiges Karzinom bei Primärdiagnose oder anderes Karzinom in der Vorgeschichte. Dokumentiert wurden: Alter, Menopausenstatus/Menopausenjahr, klinische und pathologische TNM- Klassifikation, Lokalisation des Tumors, Art der Diagnosesicherung, präoperative Markierung, Zeitpunkt und Art der OP (BET, MRM), Histologie des Tumors, histologische Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt, Grading, Durchführung SLND, perilymphonodale Infiltration, Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus in der Stanze und im OP-Resektat, HER2-Status anhand IHC (Immunhistochemie) und FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung), lymphatische Invasion, vaskuläre Invasion, Durchführung von Mammografie bzw. MRT und Erfassung von multizentrischem/multifokalem Geschehen, neoadjuvante/adjuvante Therapieschemata, Aufnahme in Studien, Radiatio, uPA/PAI1-Wert, CEA- und CA 153-Blutwerte. Die Routinebefunde konnten aus der Pathologie übernommen werden. Die verwendeten Daten entstammten dem Krankenhaus-Register des Brustzentrums und wurden anonymisiert zur Analyse verwendet. Ein Einverständnis der Patienten zur Datenerhebung für die Blut- und Gewebekbank im Rahmen des Krebsregisters lag vor. Diese umfasste auch klinische Daten. Darüber hinaus war ein Ethikvotum für das Krebsregister vorhanden. Dies hat die Bearbeitungsnummer 190/12.12.07/7 („Blut- und Gewebekbank an der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie“). Folgende Daten wurden für die Nachbeobachtung erhoben: Überlebensstatus, Lokalrezidiv,

kontralaterales Rezidiv, Metastasierung, Auftreten eines Zweitkarzinoms sowie Dokumentation der stattgehabten Therapie. Diese Informationen konnten aus Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz der MLU oder aus Aufzeichnungen niedergelassenerer Gynäkologen entnommen werden. Hierbei wurden die niedergelassenen Ärzte um das Ausfüllen dieses Fragebogens (Abb. 1) gebeten.

**UKH**  
Universitätsklinikum  
Halle (Saale)

**FRAGEBOGEN zu Patientinnen mit MammaCA  
im Rahmen der Brustzentrums-Qualitätssicherung**

Rückfragen gerne  
034505571323/1847  
Wir bitten um Angaben soweit möglich – Vielen Dank!

Patientin Name, Vorname:  
Geb.-Dat.:

Hat die Patientin zu einem anderen Arzt gewechselt?

Adresse des Arztes:

*Wir bitten um Angaben zur Therapie:  
Nahm die Patientin jemals*

	Verschrieben? ja/nein
<b>Bisphosphate:</b> Aredia/Bondronat/Zometa/ Osteo/Posamax (von - bis)?	
Tamoxifen (von - bis)?	
Anastrozol (von - bis)? Arimidex®	
Letrozol (von - bis)? Femara®	
Exemestan (von - bis)? Aromasin®	
Bemerkungen	

Letzter Kontakt am:

Gab es einen Rückfall der Erkrankung  
Brustkrebs derselben Seite – Datum: \_\_\_\_\_  
Brustkrebs der anderen Seite – Datum: \_\_\_\_\_

Metastasen wo: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Andere Krebserkrankung: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

VIELEN DANK FÜR IHRE MITHILFE !

DMP-Programm – KH-K-Nr.: 261500702  
Zertifiziertes Brustzentrum (DKG/DGS)  
Ausbildungszentrum des European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG)

Universitätsklinik und  
Poliklinik für Gynäkologie  
Brustzentrum Halle

Direktor:  
Prof. Dr. Christoph Thomssen

Internet:  
[www.unifrauenklinik-halle.de](http://www.unifrauenklinik-halle.de)

Hausanschrift:  
Emau-Graße-Straße 40  
06097 Halle (Saale)

**Chefsekretariat:**  
Frau Berntram/Frau Thaler  
Tel.: 0345 557-1947  
Fax: 0345 557-1501  
E-Mail: [unifrauenklinik@med.uni-halle.de](mailto:unifrauenklinik@med.uni-halle.de)

**Stationsssekretariat:**  
Frau Neumann  
Tel.: 0345 557-1526  
Fax: 0345 557-1504

**Studiensekretariat**  
Frau Thielicke/Frau Ruder  
Tel.: 0345 557-4016/1613/23  
Fax: 0345 557-1504/4017

**Stationärer Bereich:**  
Tel.: 0345 557-1520  
Fax: 0345 557-4652

**Stationäre Aufnahme:**  
Tel.: 0345 557-1513 oder  
Tel.: 0345 557-1947  
Fax: 0345 557-1501

**Tagesklinik Onkologie:**  
Tel.: 0345 557-1985  
Fax: 0345 557-4140

**Onkologische Ambulanz:**  
Tel.: 0345 557-1888  
Fax: 0345 557-4684

**Senologische Ambulanz:**  
Tel.: 0345 557-1888  
Fax: 0345 557-4684

**Urogynäkologische Ambulanz:**  
Tel.: 0345 557-1585  
Fax: 0345 557-3424

**Ambulantes Operieren:**  
Tel.: 0345 557-1513  
Fax: 0345 557-1501

**Forschungslabor**  
Herr PD Dr. Ellertner  
Tel.: 0345 557-1338  
Fax: 0345 557-5281

  
Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg

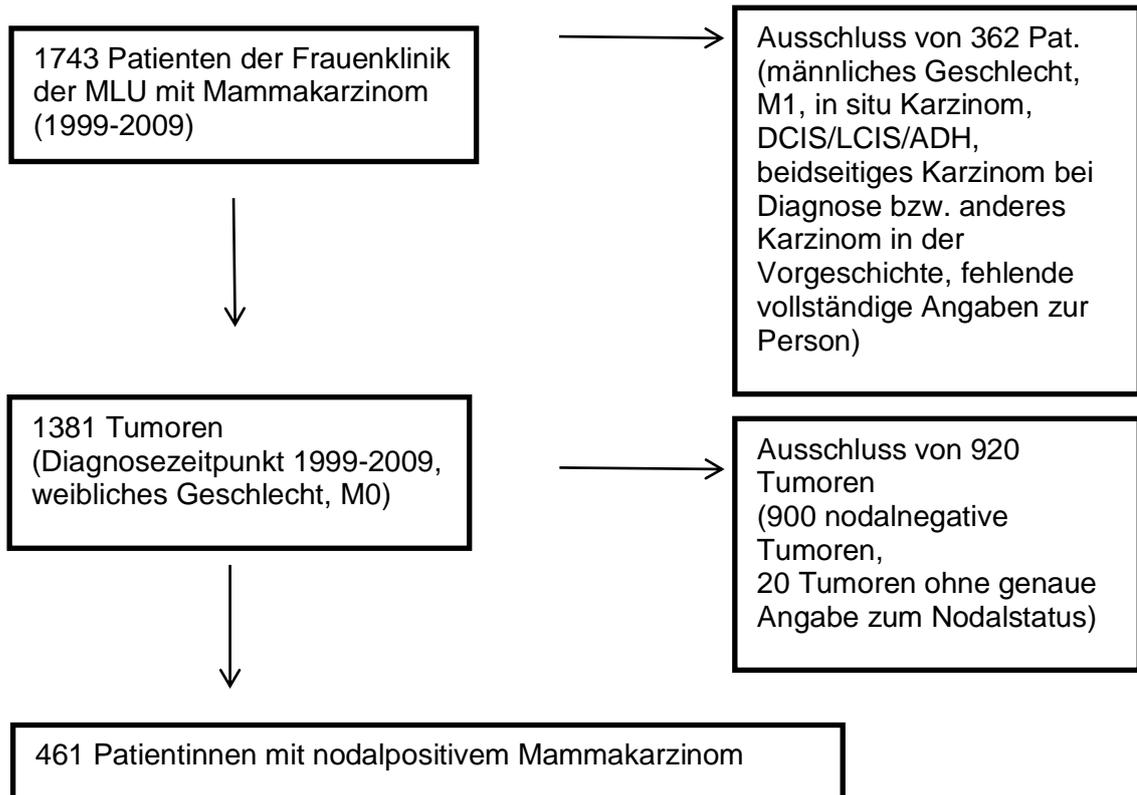
**Abbildung 1:** Fragebogen zu Patientinnen mit Mammakarzinom

### 3.2 Statistische Methoden

Zur Auswertung der Daten kam die Statistiksoftware SPSS Statistics 19 zum Einsatz, wobei folgende Verfahren im Vordergrund standen: Deskriptive Statistiken (Häufigkeiten, Kreuztabellen), Überleben (Kaplan-Meier, Cox-Regression mit Einschlussmethode). Sofern die Überlebenskurven mit Kaplan-Meier- Methode errechnet wurden (univariate Analyse), ergab sich der p-Wert (definiert als < 0,05) aus dem Log-Rank-Test. Das Cox-Regressions-Modell diente der multivariaten Analyse.

### 3.3 Vorgehen der Datenauswertung

Von den 1743 dokumentierten Patienten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2009 wurden 1381 Tumoren in die deskriptive Auswertung eingeschlossen. Hierbei waren 461 Tumoren nodalpositiv. Anhand des Diagramms wird die Auswertung der Daten deutlich (s. Abb. 2):



**Abbildung 2:** Übersicht zur statistischen Auswertung des Patientenkollektivs der MLU

Das Patientenkollektiv wurde zudem nach immunohistochemischen Typen charakterisiert. Die Einteilung erfolgte, orientierend an Minckwitz et al [45], nach ER/PR- und HER2-Status sowie Grading. Als Luminal A-like wurde definiert: ER- und/oder PR- positiv, HER2- negativ, Grading 1-2. Luminal B-like HER2-negative Tumoren waren ER- und /oder PR-positiv, HER2-negativ und Grading 3. Luminal B-like HER2-positive Tumoren waren ER- und /oder PR-positiv, HER2-positiv und Grading 1-3. Als HER2-positiv wurden klassifiziert ER-/PR-negativ, HER2-positiv, Grading 1-3, während tripelnegative Tumoren als ER- /PR-negativ und HER2-negativ definiert wurden (Grading 1-3). Die angegebenen Überlebenswahrscheinlichkeiten beziehen sich auf die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-

Überlebens. Unter der kumulativen Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens wird der Zeitraum (in Monaten) von der ersten histologischen Sicherung des Mammakarzinoms bis zum Wiedereintreten der Krankheit (Lokal- oder Kontralaterales Rezidiv, Nachweis einer Metastasierung, anderes Karzinom, Tod jeglicher Ursache) verstanden. Dies entspricht dem, in der Literatur verwendeten Terminus *invasive disease-free survival* [46]. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wird definiert als Zeitraum (in Monaten) zwischen der ersten histologischen Sicherung bis zum Tod der Patientin. Der Tod der Patientin kann durch den Brustkrebs, aber auch durch eine nicht mit dem Brustkrebs assoziierte Erkrankung bzw. einen unbekanntem Grund verursacht sein. Dies entspricht dem *overall survival* [46].

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Verteilung biologischer und pathologischer Faktoren im nodalpositiven Kollektiv

#### 4.1.1 Übersicht

**Tabelle 4:** Tumor- und Patientencharakteristika in Bezug auf die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls

<b>Prognosefaktor</b>		<b>Alle</b>	<b>pN1</b>	<b>pN2</b>	<b>pN3</b>	<b>Chi<sup>2</sup>-Wert nach Pearson</b>
<u>Tumorstadium</u> (n=461)	T1	155 (33,3%)	119 (41,3%)	22 (22,7%)	14 (18,4%)	<0,001
	T2	230 (49,9%)	136 (47,2%)	53 (54,6%)	41 (53,9%)	
	T3	44 (9,5%)	21 (7,3%)	14 (14,4%)	9 (11,8%)	
	T4	32 (6,9%)	12 (4,2%)	8 (8,2%)	12 (15,8%)	
<u>Grading</u> (n=461)	G1	40 (8,7%)	30 (10,4%)	8 (8,3%)	2 (2,6%)	<0,001
	G2	277 (60,1%)	186 (64,4%)	49 (51%)	42 (55,3%)	
	G3	141 (30,6%)	71 (24,6%)	39 (40,6%)	31 (40,8%)	
	Unbekannt	3 (0,6%)	2 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,3%)	
<u>Histologie</u> (n=461)	Duktal	372 (80,7%)	230 (79,1%)	84 (87,5%)	58 (78,4%)	n.s.
	Lobulär	42 (9,1%)	26 (8,9%)	5 (5,2%)	11 (14,9%)	
	Andere	37 (8%)	25 (8,6%)	7 (7,3%)	5 (6,8%)	
	Unbekannt	10 (2,2%)	10 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
<u>HR-Status</u> (n=461)	HR-pos.	332 (72%)	216 (75%)	73 (75,3%)	43 (56,6%)	<0,05
	HR-neg.	126 (27,3%)	69 (24%)	24 (24,7%)	33 (43,4%)	
	Unbekannt	3 (0,7%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	

<u>HER2-Status</u> (n=461)	HER2-neg.	247 (53,6%)	157 (54,5%)	55 (56,7%)	35 (48,1%)	<0,05
	HER2-pos.	91 (19,7%)	46 (16%)	20 (20,6%)	25 (31,6%)	
	Unbekannt	123 (26,7%)	85 (29,5%)	22 (22,7%)	16 (20,3%)	
<u>Menopausenstatus</u> (n=461)	Postmenop.	317 (68,8%)	200 (69,4%)	69 (71,1,0%)	48 (63,2%)	n.s.
	Prämenop.	143 (31,0%)	87 (30,2%)	28 (28,9%)	28 (36,8%)	
	Unbekannt	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
<u>Alter</u> (n=461)	<40 Jahre	37 (8%)	23 (8%)	8 (8,2%)	6 (7,9%)	n.s.
	40-55 Jahre	177 (38,4%)	109 (37,8%)	36 (37,1%)	32 (42,1%)	
	56-65 Jahre	120 (26%)	74 (25,7%)	28 (28,9%)	18 (23,7%)	
	>65 Jahre	127 (27,5%)	82 (28,5%)	25 (25,8%)	20 (26,3%)	

#### 4.1.2 Ausmaß der nodalen Infiltration

In den Jahren 1999-2009 umfasste die Patientenpopulation der Frauenklinik der MLU 461 Tumoren mit einem positiven Nodalstatus. Diese Gruppe unterteilte sich in pN1 mit 288 Fällen, pN2 mit 97 Fällen und pN3 mit 76 Fällen (s. Abb. 3).

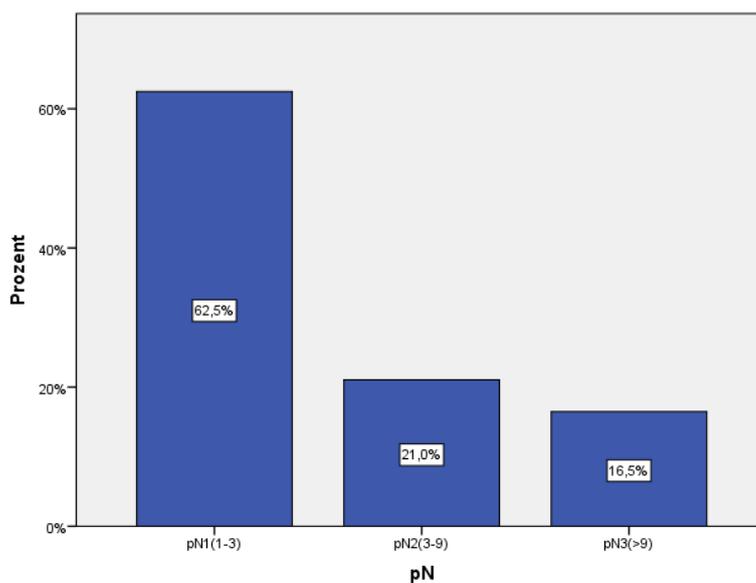
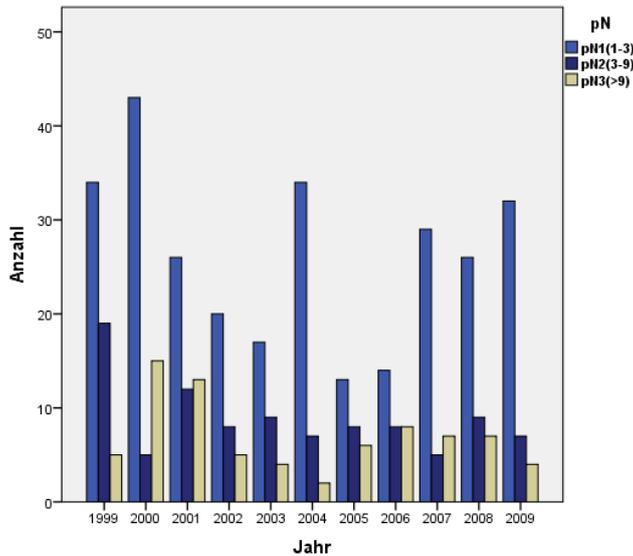


Abbildung 3: Ausmaß der nodalen Infiltration (n=461)



**Abbildung 4:** Ausmaß der nodalen Infiltration in Relation zum Diagnosezeitraum (n=461)

Über den Zeitraum von 1999-2009 war der Anteil an Tumoren mit weniger als 3 befallenen Lymphknoten im Verhältnis zum nodalpositiven Gesamtkollektiv stabil hoch bei über 45% (s. Abb. 4).

#### 4.1.3 Alter

Die Altersgruppe unter 40 Jahren schloss eine Zahl von 37 Fällen ein. Zwischen 40 und 55 Jahren waren dies 177, während der Bereich von 56 bis 65 Jahren 120 Fälle umfasste. Dem gegenüber waren in der Altersgruppe über 65 Jahre 127 Fälle zu verzeichnen. Tabelle 5 zeigt die homogene Verteilung der Nodalstadien in den Altersgruppen (kein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat Test nach Pearson).

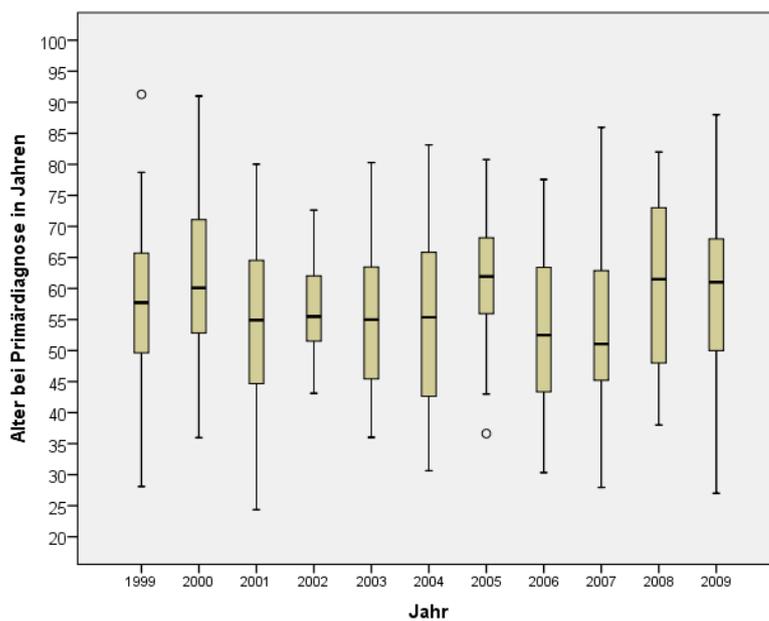
**Tabelle 5:** Alter bei Primärdiagnose in Relation zum Lymphknotenbefall

		<b>Altersgruppen</b>				<b>Gesamt</b>
		<b>&lt; 40 Jahren</b>	<b>40-55 Jahre</b>	<b>56-65 Jahre</b>	<b>&gt; 65 Jahre</b>	
<b>pN</b>	<i>pN1(1-3)</i>	23	109	74	82	288
	<i>pN2(3-9)</i>	8	36	28	25	97
	<i>pN3(&gt;9)</i>	6	32	18	20	76
<b>Gesamt</b>		<b>37</b>	<b>177</b>	<b>120</b>	<b>127</b>	<b>461</b>

In Tabelle 6 wird ersichtlich, dass der Median des Alters bei Diagnosestellung bei 57,7 Jahren liegt. Dies variiert über die Zeit der Datenerfassung nur gering (s. Abb. 5).

**Tabelle 6:** Kennwerte aller Altersgruppen

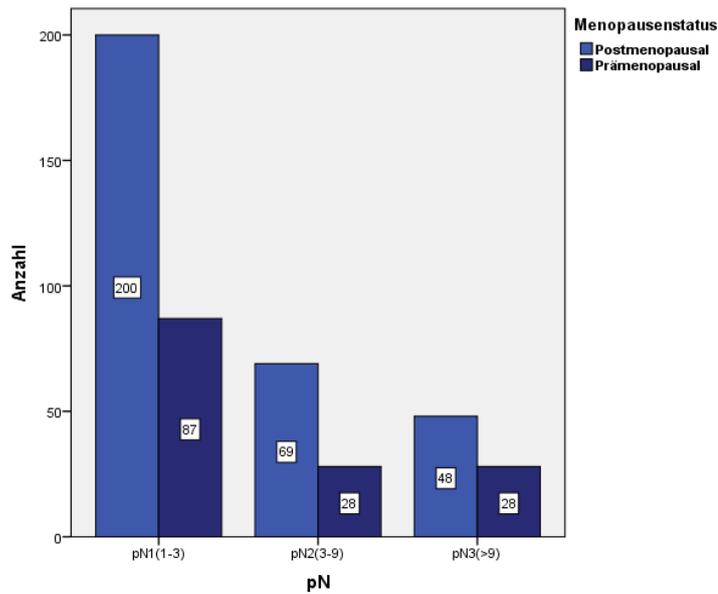
<b>Alter bei Primärdiagnose in Jahren (n=461)</b>	
Median	57,66
Standardabweichung	12,86
Minimum	24
Maximum	91



**Abbildung 5:** Alter bei Primärdiagnose in Relation zum Diagnosezeitraum (n=461)

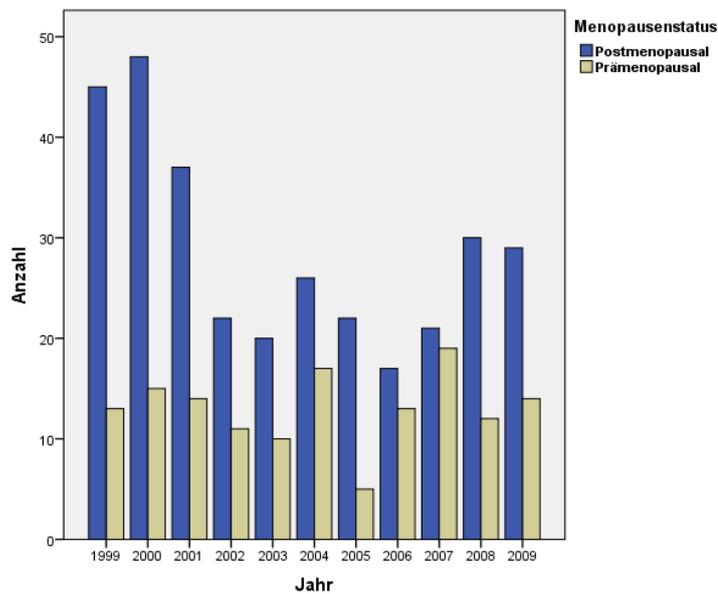
#### 4.1.4 Menopausenstatus

Der Menopausenstatus teilte die Studienpopulation in 143 Tumoren bei Frauen in der Prämenopause (31%) und 317 Tumoren bei Frauen in der Postmenopause (68,8%). Bei einer nodalpositiven Patientin ließ sich kein Menopausenstatus eruieren (0,2%). Der Nodalstatus war, wie in Abb. 6 ersichtlich, jeweils ähnlich verteilt (Chi-Quadrat Test nach Pearson  $p=0,72$ ).



**Abbildung 6:** Verteilung des Menopausenstatus (n=460)

Abbildung 7 zeigt einen stabil hohen Anteil postmenopausaler Pat. unabhängig vom Jahr der Diagnosesicherung.



**Abbildung 7:** Menopausenstatus in Relation zum Diagnosezeitraum (n=460)

#### 4.1.5 Tumorstadium

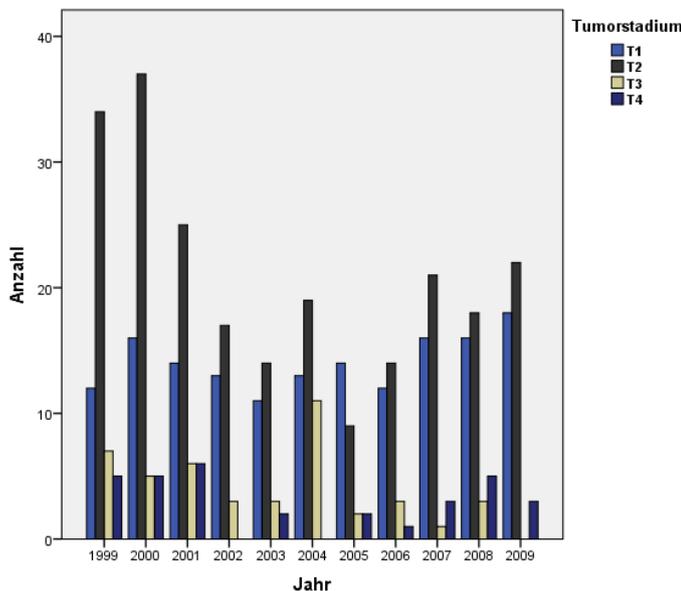
Innerhalb der Gruppe von Patientinnen mit Lymphknotenbefall gab es 155 Tumoren mit dem Tumorstadium T1 (33,6%) sowie 230 mit dem Tumorstadium T2 (49,9%). Stadium T3 war mit einer Anzahl von 44 Fällen (9,5%) vertreten, während bei 32 Fällen (6,9%)

eine Infiltration von Brustwand bzw. Haut vorlag (Stadium T4). Es ergab sich eine signifikante Wahrscheinlichkeit ( $p < 0,001$ ) für das Auftreten eines höheren Tumorstadiums mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten (s. Tbl. 7).

**Tabelle 7:** Tumorstadium in Relation zum Lymphknotenbefall

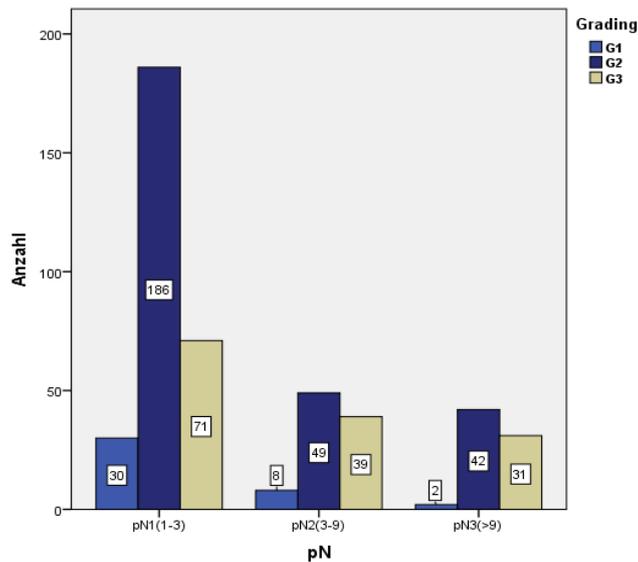
<b>T-Stadium</b>	<b>Nodalstatus</b>						<b>Gesamt</b>	
	<b>pN1(1-3)</b>		<b>pN2(3-9)</b>		<b>pN3(&gt;9)</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>		
<b>T1</b>	119	41,3%	22	22,7%	14	18,4%	155	33,6%
<b>T2</b>	136	47,2%	53	54,6%	41	53,9%	230	49,9%
<b>T3</b>	21	7,3%	14	14,4%	9	11,8%	44	9,5%
<b>T4</b>	12	4,2%	8	8,2%	12	15,8%	32	6,9%
<b>Gesamt</b>	288	100,0%	97	100,0%	76	100,0%	461	100,0%

Über 10 Jahre hinweg wurden die nodalpositiven Mammakarzinome überwiegend im Stadium T1 und T2 detektiert (s. Abb. 8). Dies könnte auf eine konstante frühe Diagnosesicherung hindeuten.



**Abbildung 8:** Tumorstadium in Relation zum Diagnosezeitraum (n=461)

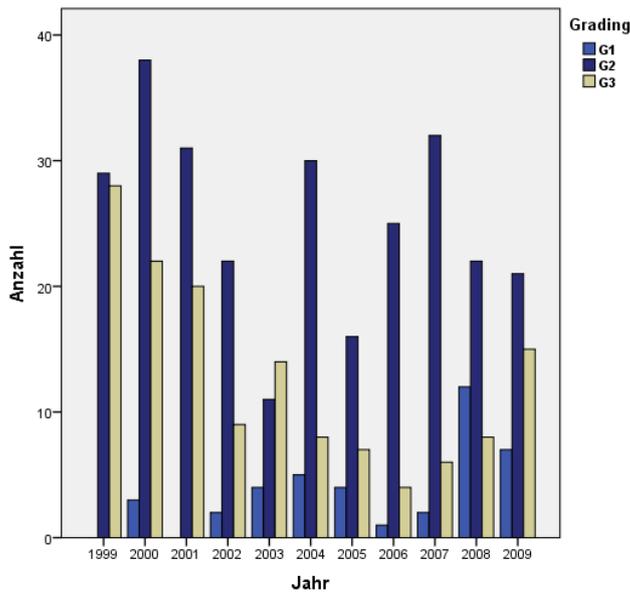
#### 4.1.6 Differenzierungsgrad



**Abbildung 9:** Verteilung des Differenzierungsgrades (n=458)

Von allen nodalpositiven Patientinnen hatten 8,7% einen Differenzierungsgrad G1 (n=40). 60,1% der Tumoren ließen sich als G2 (n=277) und 30,6% als G3 (n=141) klassifizieren. Bei 0,6% der Tumoren fand sich keine Angabe zum Differenzierungsgrad (n=3). Stellt man nun die Verteilung der Differenzierungsgrade abhängig vom Nodalstatus gegenüber, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer höheren Differenzierung (G1) und einer geringen Anzahl befallener Lymphknoten ( $p < 0,05$ ). So fiel der Anteil an G1-Tumoren mit steigendem pN-Stadium, was auch anhand Abbildung 9 ersichtlich wird.

Von 1999-2009 wurden anteilig am häufigsten G2-Tumoren diagnostiziert (s. Abb. 10).



**Abbildung 10:** Differenzierungsgrad in Relation zum Diagnosezeitraum (n=458)

#### 4.1.7 Hormonrezeptorstatus

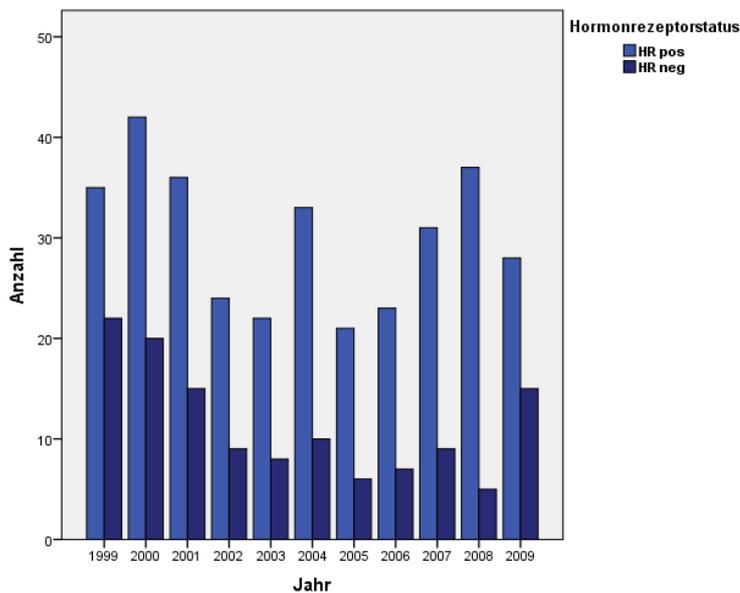
Betrachtet man den Hormonrezeptorstatus, so waren 72% (n=332) der nodalpositiven Tumoren HR-positiv, während bei 27,3% (n=126) kein Hormonrezeptor nachweisbar war. Ein unbekannter Hormonrezeptorstatus lag bei 0,7% (n=3) der Fälle vor.

Eine ähnliche Verteilung fand sich bei pN1- und pN2-Stadien. Lediglich bei mehr als neun befallenen Lymphknoten nahm der Anteil an Tumoren zu, welche keine Hormonrezeptoren exprimieren (s. Tbl. 8). Im Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson ergaben sich signifikante Werte ( $p < 0,05$ ). Die einzelne Betrachtung des Östrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors ergab: 311 ER-positive (67,5%) und 147 ER-negative (31,9%) Tumoren. Unbekannt war der ER-Status in 3 Fällen (0,6%). Dem gegenüber zeichnete sich der Progesteronrezeptorstatus wie folgt ab: 262 PR-positive Tumoren (56,8%), 196 PR-negative Tumoren (42,5%), 3 Tumoren mit PR-Status unbekannt (0,7%).

**Tabelle 8:** HR-Status in Relation zum Lymphknotenbefall

HR-Status	Nodalstatus						Gesamt	
	pN1(1-3)		pN2(3-9)		pN3(>9)			
	N	%	N	%	N	%	N	%
positiv	216	75%	73	75,3%	43	56,6%	332	72%
negativ	69	24%	24	24,7%	33	43,4%	126	27,3%
unbekannt	3	1%	0	0%	0	0%	3	0,7%
Gesamt	288	100,0%	97	100,0%	76	100,0%	461	100,0%

Abbildung 11 zeigt über 10 Jahre hinweg eine Dominanz eines positiven Hormonrezeptorstatus.



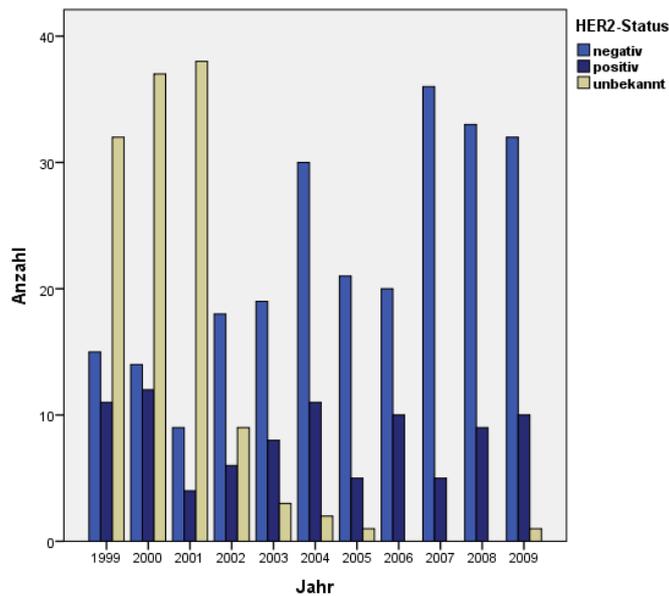
**Abbildung 11:** Hormonrezeptorstatus in Relation zum Diagnosezeitraum (n=458)

#### 4.1.8 HER2-Status

**Tabelle 9:** HER2-Status in Relation zum Lymphknotenbefall

<b>HER2- Status</b>	<b>Nodalstatus</b>						<b>Gesamt</b>	
	<b>pN1(1-3)</b>		<b>pN2(3-9)</b>		<b>pN3(&gt;9)</b>			
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>negativ</i>	157	54,5%	55	56,7%	35	48,1%	247	53,6%
<i>positiv</i>	46	16%	20	20,6%	25	31,6%	91	19,7%
<i>unbekannt</i>	85	29,5%	22	22,7%	16	20,3%	123	26,7%
<b>Gesamt</b>	<b>288</b>	<b>100,0%</b>	<b>97</b>	<b>100,0%</b>	<b>76</b>	<b>100,0%</b>	<b>461</b>	<b>100,0%</b>

Einen negativen HER2- Status fand man zu 53,6% (247 Fälle). Dem entgegen lag zu 19,7% (91 Fälle) ein positiver HER2- Status vor. Da eine vollständige Erfassung des HER2-Rezeptors erst ab dem Jahr 2004 vorlag, kann man in 26,7% der Fälle (123 Pat.) keine Angabe machen. Tabelle 9 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit eines positiven HER2-Status mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten stieg (Chi<sup>2</sup>-Test  $p < 0,05$ ). Anhand Abbildung 12 wird deutlich, dass seit 2004 die Bestimmung des HER2-Status standardmäßig erfolgte und somit der Anteil der Patientinnen mit unbekanntem Rezeptorstatus im Verlauf rückläufig war.



**Abbildung 12:** HER2-Status in Relation zum Diagnosezeitraum (n=461)

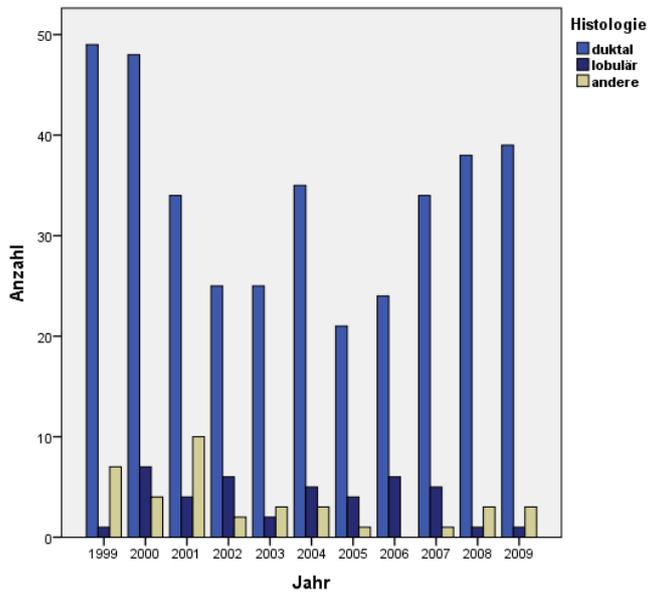
#### 4.1.9 Histologie

Von allen nodalpositiven Patientinnen hatten 372 ein duktales (80,7%) und 42 ein lobuläres Mammakarzinom (9,1%). Eine andere Histologie fand sich bei 37 Patientinnen (8%). Insgesamt gab es 10 Fälle ohne Angabe der Histologie (2,2%). In Bezug auf den histologischen Typ ließen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Nodalstadien feststellen (s. Tbl. 10).

**Tabelle 10:** Histologie in Relation zum Lymphknotenbefall

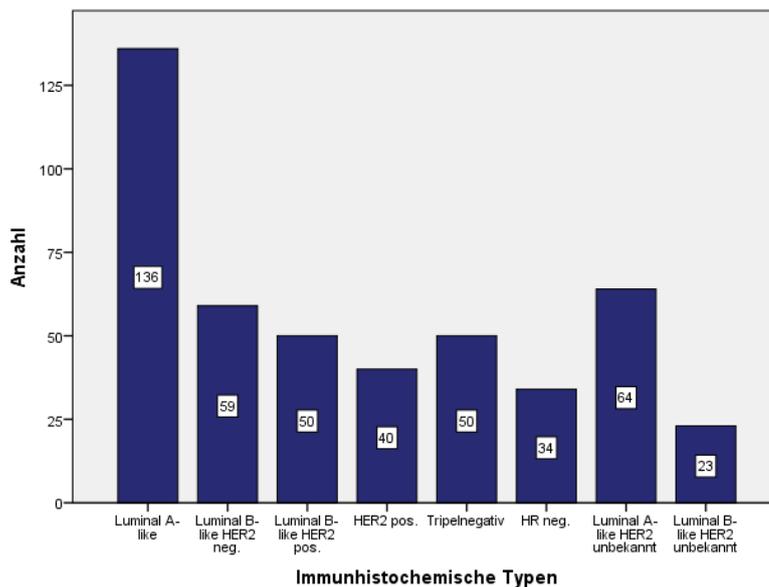
Histologie	Nodalstatus						Gesamt	
	pN1(1-3)		pN2(3-9)		pN3(>9)		N	%
	N	%	N	%	N	%		
duktal	230	79,1%	84	87,5%	58	78,4%	372	80,7%
lobulär	26	8,9%	5	5,2%	11	14,9%	42	9,1%
andere	25	8,6%	7	7,3%	5	6,8%	37	8%
unbekannt	10	3,4%	0	0%	0	0%	10	2,2%
<b>Gesamt</b>	<b>291</b>	<b>100,0%</b>	<b>96</b>	<b>100,0%</b>	<b>74</b>	<b>100,0%</b>	<b>461</b>	<b>100,0%</b>

Der duktale Typ hatte im Zeitraum von 1999-2009 eine konstante Mehrheit (s. Abb. 13).



**Abbildung 13:** Histologie in Relation zum Diagnosezeitraum (n=451)

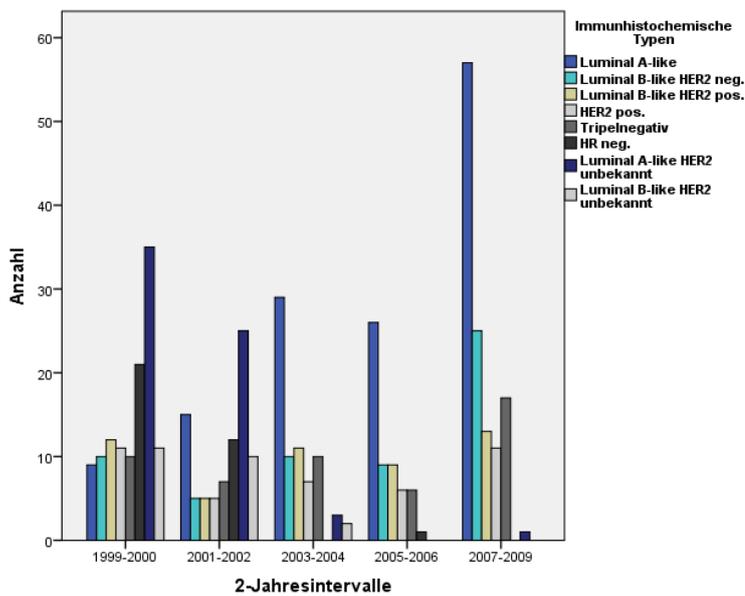
#### 4.1.10 Immunhistochemische Typen



**Abbildung 14:** Verteilung der immunhistochemischen Typen (n=456)

Von den insgesamt 461 Tumoren konnte bei 456 eine Zuordnung zu den immunhistochemischen Typen erfolgen (s. Abb. 14). Hierbei waren die Luminal A-like Tumoren die größte Gruppe. Einen ähnlichen Anteil machten die Tumoren aus, bei

denen der HER2-Status nicht bekannt war, da er, wie bereits erwähnt, erst seit 2004 regulär bestimmt wurde. Um diese Patientengruppe (n=121) transparenter zu gestalten, wurde sie in Luminal A-like HER2 unbekannt, Luminal B-like HER2 unbekannt und HR negativ (ER negativ, PR negativ, HER2 unbekannt) unterteilt. Ungefähr gleich verteilt waren die verbliebenen Luminal B-like HER2-negativ, Luminal B-like HER2-positiv, tripelnegativ und HER2-positiv. Ab 2003 zeigte sich eine relativ konstante Verteilung der immunhistochemischen Typen über das ganze Kollektiv (s. Abb. 15).



**Abbildung 15:** Immunhistochemische Typen in Relation zum Diagnosezeitraum (n=456)

## 4.2 Verteilung der Therapiekonzepte im nodalpositiven Kollektiv

### 4.2.1 Übersicht

**Tabelle 11:** Therapiekonzepte in Bezug auf die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls

<b>Therapie</b>	<b>Alle</b>	<b>pN1</b>	<b>pN2</b>	<b>pN3</b>	
<u>Operatives Vorgehen</u> (n=461)	BEO	6 (1,3%)	4 (1,4%)	1 (1,03%)	1 (1,3%)
	BEO mit Axilladissektion	173 (37,5%)	128 (44,4%)	27 (27,84%)	18 (23,7%)
	Ablatio	7 (1,5%)	5 (1,7%)	1 (1,03%)	1 (1,3%)
	Ablatio mit Axilladissektion	242 (52,5%)	126 (43,8%)	64 (65,97%)	52 (68,4%)
	BEO und SLND	14 (3%)	13 (4,5%)	0 (0%)	1 (1,3%)
	Ablatio und SLND	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,03%)	0
	Keine Information	17 (3,7%)	11 (3,8%)	3 (3,09%)	3 (3,9%)
<u>Adjuvante Strahlentherapie</u> (n=461)	BET	48 (10,4%)	44 (15,3%)	2 (2,1%)	2 (2,6%)
	BET und RT-LAW	127 (27,5%)	77 (26,7%)	33 (34%)	17 (22,4%)
	PMRT	14 (3%)	10 (3,5%)	3 (3,1%)	1 (1,3%)
	PMRT und RT-LAW	127 (27,5%)	30 (10,4%)	52 (53,6%)	45 (59,2%)
	Keine Radiatio	126 (27,3%)	110 (38,2)	7 (7,2%)	9 (11,8%)
	Keine Information	19 (4,1%)	17 (5,9%)	0 (0%)	2 (2,6%)

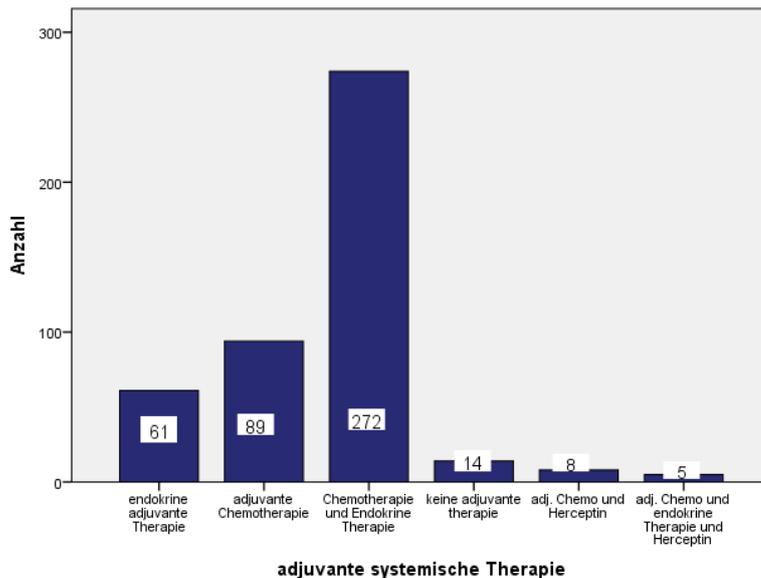
<u>Chemotherapie</u> (n=461)	CMF	40 (8,7%)	32 (11,1%)	5 (5,2%)	3 (3,9%)
	Anthrazykline	42 (9,1%)	25 (8,7%)	9 (9,3%)	8 (10,5%)
	CMF und Anthrazykline	30 (6,5%)	14 (4,9%)	9 (9,3%)	7 (9,2%)
	Taxanhaltige Chemotherapie	262 (56,8%)	151 (52,4%)	62 (63,9%)	49 (64,5%)
	Keine Chemotherapie	74 (16,1%)	54 (18,8%)	12 (12,4%)	8 (10,5%)
	Keine Information	13 (2,8%)	12 (4,2%)	0 (0%)	1 (1,3%)

#### 4.2.2 Operatives Vorgehen

Eine Information zum operativen Vorgehen lag bei 444 der 461 Patientinnen (96,3%) vor. Als häufigste Operationsart wurde bei den nodalpositiven Brustkrebspatientinnen die Ablatio mit Axilladissektion durchgeführt. Sie lag mit 52,5% (n=242) noch vor der BEO mit Axilladissektion, welche in 37,5% (n=173) der Fälle an der Frauenklinik durchgeführt wurde. Die darüber hinaus durchgeführten Arten der Operationen können der Tabelle 11 entnommen werden.

#### 4.2.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Fast alle Patientinnen mit nodalpositiver Erkrankung (435 von 461, 94,4%) haben eine systemische Therapie im Rahmen einer Erstbehandlung erhalten. Eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie wurde bei 374 Patientinnen gegeben, 72 erhielten diese als neoadjuvante Therapie. Das nachfolgende Säulendiagramm (Abb. 16) zeigt die verschiedenen Varianten der adjuvanten Therapie, welche in Form einer endokrinen Behandlung, als Chemotherapie oder als Kombination beider abgelaufen ist. Es geht hervor, dass die Kombination beider Therapieoptionen (n=272) die meistgenutzte Option darstellte. Der zweithäufigste Einsatz galt der alleinigen adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie (n=89).



**Abbildung 16:** Verteilung der adjuvant systemischen Therapie (n=449)

Erfasst wurden bezüglich der Therapie sowohl initial geplante als tatsächlich durchgeführte therapeutische Interventionen. In die Auswertung eingeflossen waren nur die Therapien, die im Rahmen des FUP als durchgeführt erfasst werden konnten. Aus diesem Grund gab es Patientinnen, für die keine Information zur stattgehabten Therapie vorlag.

Zur adjuvanten Strahlentherapie:

Bei 10,4% (n= 48) erfolgte eine adjuvante Radiatio nach BEO (BET). Eine BET mit Radiatio der Lymphabflusswege (RT-LAW) fand bei 27,5% (n=127) statt. 3% (n=14) erhielten eine Postmastektomie Radiotherapie (PMRT), 27,5% (n=127) eine PMRT mit Radiatio der Lymphabflusswege. Keine Radiatio fand bei 27,3 % (n=126) statt. Keine Information zur stattgehabten adjuvanten Radiotherapie lag bei 4,1% (n=19) vor.

Zur Chemotherapie :

Es erhielten 8,7% CMF (n=40), 9,1% Anthrazykline (n=42), 6,5% CMF und Anthrazykline (n=30) und die Mehrzahl von 56,8% eine taxanhaltige Chemotherapie (n=262). In 16,1% der Fälle wurde keine Chemotherapie verabreicht (n=74). Keine Information lag bei 2,8% (n=13) vor.

Zur endokrinen Behandlung:

Bei HR-positiven Patientinnen mit prä- und perimenopausalem Status (n=101) erhielten 55,4% Tamoxifen (n=56), 16,8% Tamoxifen und Aromatasehemmer (n=17) und 3,96% Aromatasehemmer (n=4). Die 21 Patientinnen mit initial erfasstem prämenopausalem Status erhielten einen Aromatasehemmer, da sie während der Therapie (physiologisch oder aufgrund des Effekts der Chemotherapie)

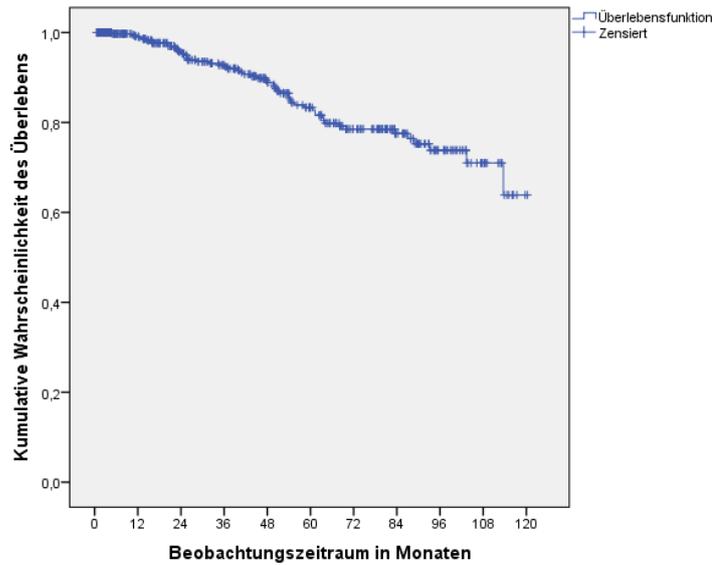
postmenopausal wurden und somit ein Wechsel auf einen Aromatasehemmer indiziert war. Bei 14,85% kam eine Kombinationstherapie mit GnRH-Analoga (1 Patientin mit Monotherapie GnRH-Analoga, 3 Patientinnen mit GnRH-Analoga und Aromatasehemmer, 7 Patientinnen mit GnRH-Analoga und Tamoxifen, 4 Patientinnen mit Tamoxifen, GnRH-Analoga und Aromatasehemmer) zur Anwendung (n=15). Keine endokrine Therapie erhielten 2,97% (n=3), keine Information zur Therapie lag bei 5,94% vor (n=6). Bei HR-positiven Patientinnen mit postmenopausalem Status (n=230) ergab sich folgende Verteilung: 24,3% Tamoxifen (n=56), 38,7% Aromatasehemmer (n=89), 30% Tamoxifen und Aromatasehemmer (n=69). Keine endokrine Therapie erhielten 2,2% (n=5), keine Information zur Therapie lag bei 4,8% vor (n=11).

Zur Anwendung von Trastuzumab:

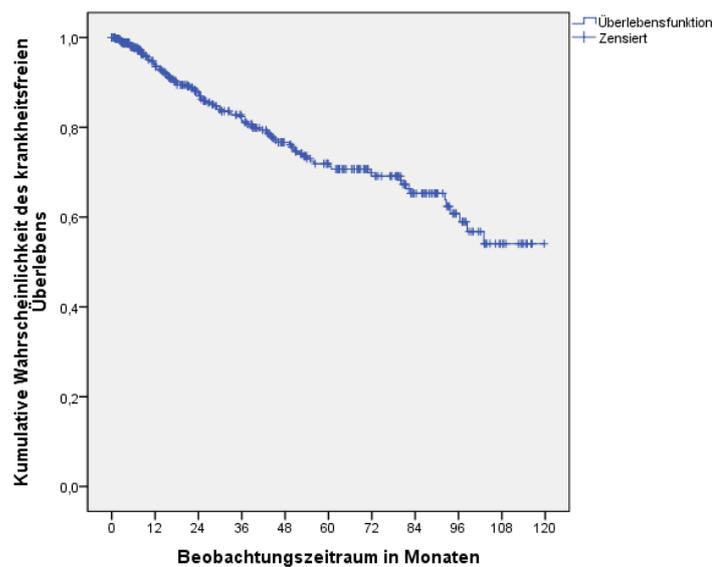
Von den 91 HER2- positiven Patientinnen erfolgte bei 33 die Gabe von Trastuzumab (36,3%), während es bei 53 Patientinnen nicht zur Anwendung kam (58,2%). Ursächlich ist, dass die Gabe von Trastuzumab erst ab 2005 standardmäßig erfolgte. Bei 5 Patientinnen (5,5%) gab es hierfür keine Angabe.

### **4.3 Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens**

Die Beobachtungszeit lag im Median bei 37 Monaten (Minimum 1 Monat, Maximum 120 Monate). Weder für die Gesamtüberlebenszeit noch für die krankheitsfreie Zeit ist der Median bisher erreicht. Abbildung 17 und 18 zeigt die kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens des nodalpositiven Kollektivs. Nach 60 Monaten betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens 71,9% (95%-KI 66,4; 77,4) und des Gesamtüberlebens 83,3% (95%-KI 78,6; 88,1).



**Abbildung 17:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens der nodalpositiven Pat. (n=461)



**Abbildung 18:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens der nodalpositiven Pat. (n=461)

#### 4.4 Einfluss der Prognosefaktoren auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens

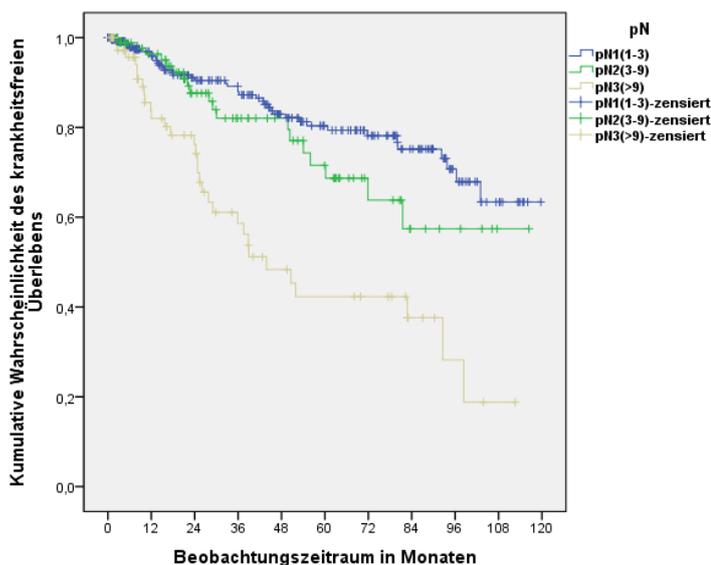
##### 4.4.1 Ausmaß der nodalen Infiltration

Mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten bei Primärdiagnose sank die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens (s. Tbl. 12,

Abb. 19). Der Einfluss des Lymphknotenbefalls auf die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 12:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall (n=461)

<b>Nodalstatus (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
pN1 (n=288)	90,2% (85,5;97,3)	80,3% (74,03;86,6)
pN2 (n=97)	77,7% (65,9;89,5)	71,6% (58,9;84,3)
pN3 (n=76)	66,3% (51,8;80,8)	42,3% (27,4;57,2)

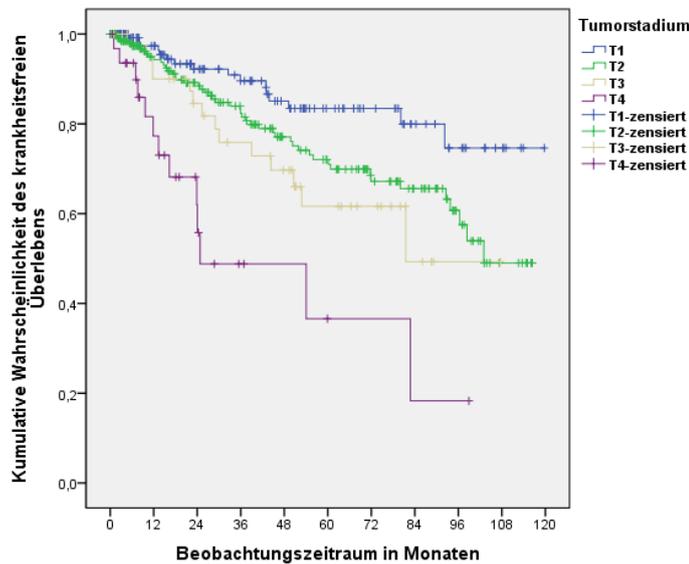


**Abbildung 19:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall (n=461)

#### 4.4.2 Tumorstadium

Die Unterschiede in der kumulativen Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens zwischen den vier T-Stadien waren hoch signifikant (s. Tbl. 23). Besonders zwischen T2 (n=230) und T3 (n=44) war eine deutliche Differenz zwischen den kumulativen Wahrscheinlichkeiten des 5-Jahres Gesamtüberlebens zu erkennen (T2: 86,2%, 95%-KI 80,1; 92,3, T3: 68,6%, 95%-KI 50,9; 86,2). In Abbildung 20 zeigt sich die größte kumulative Wahrscheinlichkeit des 5- Jahres krankheitsfreien

Überlebens im T1-Stadium (n=155) mit 83,4% (95%-KI 75,2;91,6), während diese bei Patientinnen im T4-Stadium (n=32) nur 36,6% (95%-KI 9,7; 63,5) betrug.



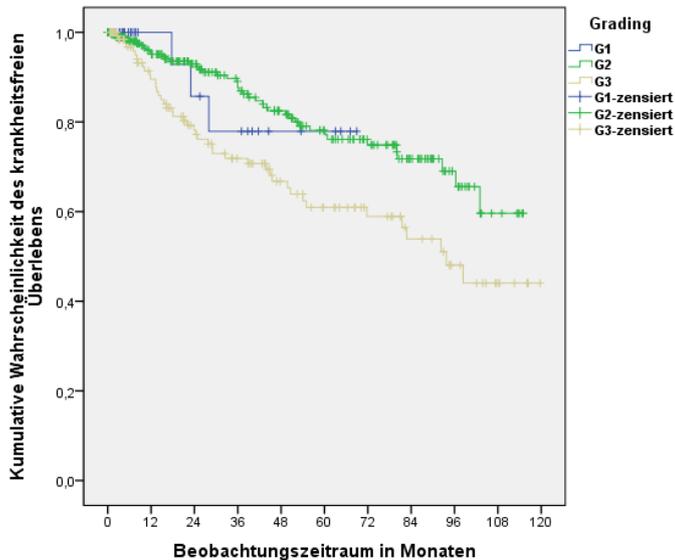
**Abbildung 20:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Tumorstadium (n=461)

#### 4.4.3 Differenzierungsgrad

Bezüglich der kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens zeigte sich bei Patientinnen mit einem G1 oder G2 Tumor kein Unterschied (s. Abb. 21). Lediglich bei G3 Tumoren differierte die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens mit 60,9% deutlich ( $p < 0,05$ ). Ähnlich verhielt sich die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (s. Tab. 13):

**Tabelle 13:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (n=458, unbekannt=3)

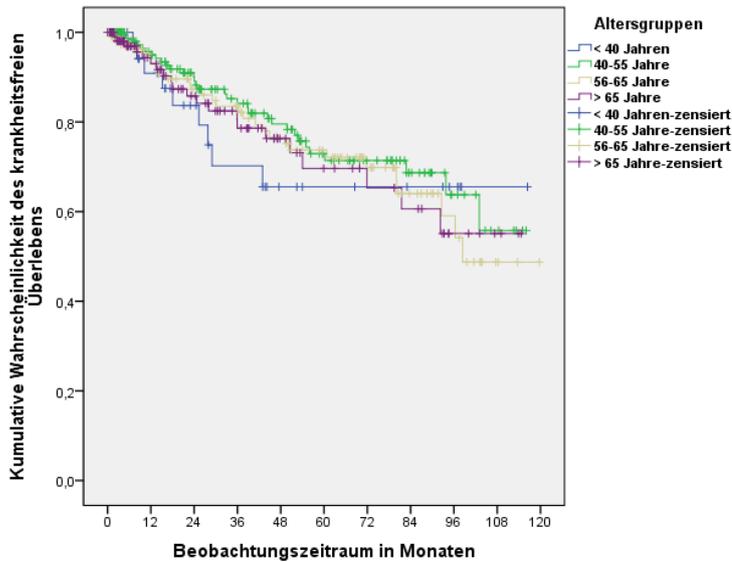
<b>Grading (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5- Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
G1 (n=40)	94,4% (83,8;104,9)	77,9% (55,8;100,1)
G2 (n=277)	88% (82,5;93,5)	78,1% (71,4;84,8)
G3 (n=141)	76% (66,9;81,1)	60,9% (50,7;71,1)



**Abbildung 21:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (n=458)

#### 4.4.4 Alter und Menopausenstatus

Im Vergleich der Altersgruppen hatten die nodalpositiven Patienten im Alter unter 40 Jahren (n=37) die schlechteste kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens mit 71,5% (95%-KI 51,9;91,1). Diese war wesentlich geringer als die, der 40-55-jährigen Patienten (n=177) mit 89,6% (95%-KI 83,7;95,5). Wiederum fiel die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens auf 85,7% (95%-KI 77,7;93,7) in der Altersgruppe zwischen 56 und 65 Jahren (n=120) und auf 71,9% (95%-KI 58,6;85,2) bei über 65-Jährigen (n=127). Auch beim 5-Jahres krankheitsfreien Überleben zeigte die jüngste Altersgruppe mit 65,5% (95%-KI 46,7;84,3) die geringste kumulative Wahrscheinlichkeit (s. Abb. 22). Sehr junge Patienten hatten somit eine ungünstigere Prognose als Patienten höherer Altersgruppen, wobei sich keine statistische Signifikanz ergab (s. Tbl. 23). Vergleicht man die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens von unter und über 40-jährigen Patientinnen, so ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p=0,6).

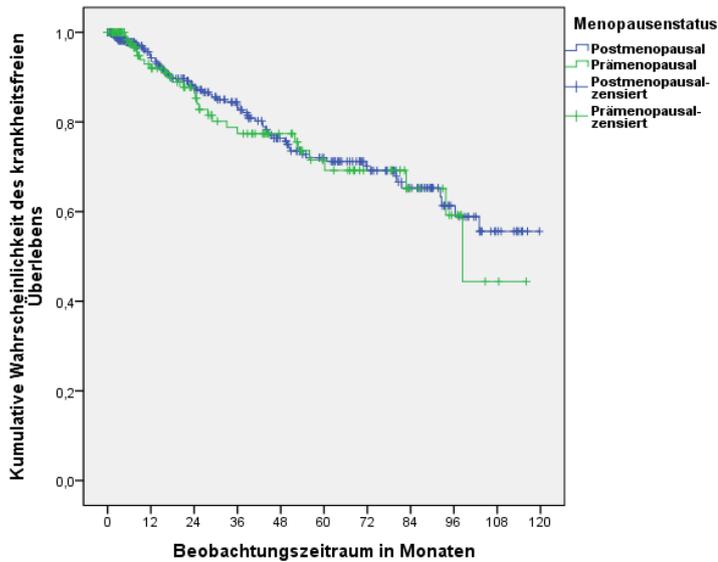


**Abbildung 22:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Alter (n=461)

Auch der Menopausenstatus wies nach der Kaplan-Meier-Methode weder bei der kumulativen Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens noch bei der kumulativen Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens statistisch signifikante Unterschiede auf (s. Tbl. 14). Die Abbildung 23 verdeutlicht dies anhand des nahen Kurvenverlaufs von prä- und postmenopausalen Patientinnen.

**Tabelle 14:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (n=460, unbekannt=1)

<b>Menopausenstatus (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5- Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
Prämenopausal (n=143)	82,6% (73,6;91,6)	71,5% (61,1;81,9)
Postmenopausal (n=317)	83,6% (77,9;89,3)	72% (65,3;78,7)



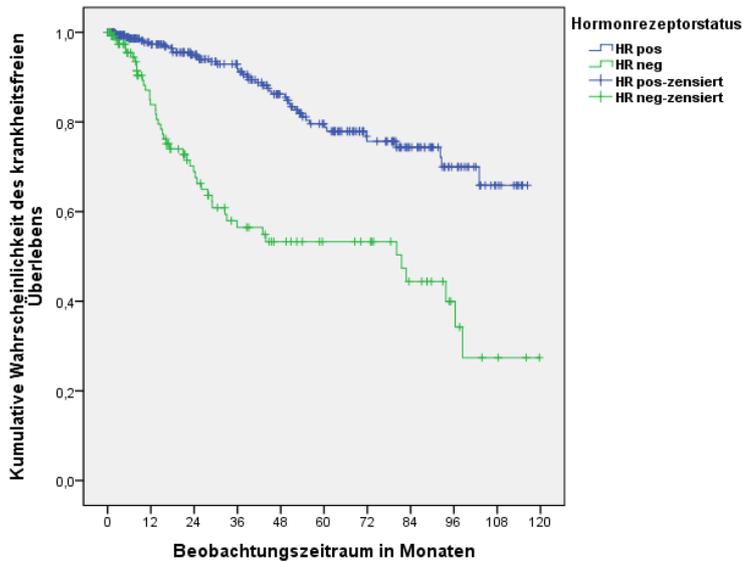
**Abbildung 23:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Menopausenstatus (n=460)

#### 4.4.5 Hormonrezeptorstatus

Die Abbildung 24 verdeutlicht die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens bei positivem Hormonrezeptorstatus. Bei Nachweis von Hormonrezeptoren lag die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens bei 79,6% vs. 53,3% bei negativem Hormonrezeptorstatus ( $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) bestand auch für die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (s. Tbl. 15).

**Tabelle 15:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (n=458, unbekannt=3)

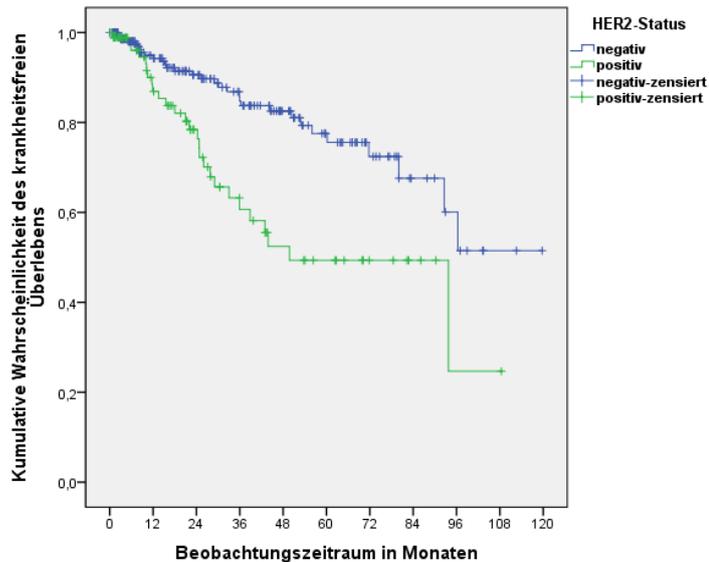
<b>Hormonrezeptorstatus (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5- Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
HR-positiv (n=332)	91,2% (86,7;95,7)	79,6% (73,3;85,9)
HR-negativ (n=126)	65% (54,0;75,9)	53,3% (42,3;64,3)



**Abbildung 24:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus (n=458)

#### 4.4.6 HER2-Status

Die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens verringerte sich von 77,5% (95% KI: 69,1;86,5) bei negativem HER2-Status (n=247) auf 49,3% (95%-KI 34,4;64,2) bei Sicherung eines positiven HER2-Status (n=91) ( $p < 0,001$ ; s. Abb. 25). Eine signifikante Differenz ( $p < 0,05$ ) ergab sich auch bei Gegenüberstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens beider Patientengruppen (HER2-negativ: 83,9%, 95%-KI 76,1;91,8, HER2-positiv: 65,5%, 95%-KI 51,2;79,8).



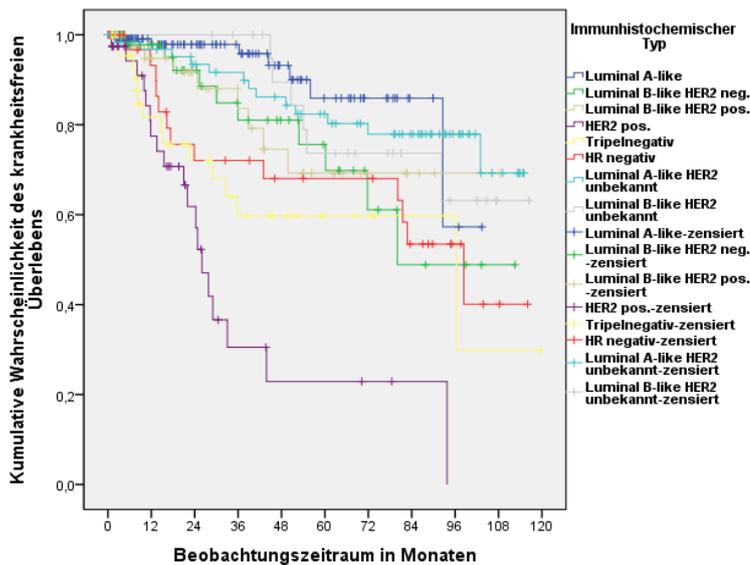
**Abbildung 25:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom HER2-Status (n=338)

#### 4.4.7 Immunhistochemische Typen

Sowohl für die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien als auch des Gesamt-Überlebens ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich der immunhistochemischen Typen ( $p < 0,001$ ). Hierbei zeigte sich die größte kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens bei Luminal A-like Tumoren (s. Abb. 26), wobei die Subgruppe derer mit unbekanntem HER2 Status die höchste kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens aufwies. Weiterhin wird anhand Tabelle 16 deutlich, dass der Nachweis eines positiven HER2-Status limitierend für die Prognose der Patientinnen ist. So hatten Luminal B-like Tumoren mit Vorhandensein eines HER2-Rezeptors eine geringere kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens als Luminal B-like, HER2-negative Tumoren.

**Tabelle 16:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5 Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens in Abhängigkeit vom immunhistochemischen Typ (n=456, unbekannt=5)

<b>Immunhistochemischer Typ (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
Luminal A-like (n=136)	94,9% (89;100,8)	85,9% (74,1;97,7)
Luminal B-like, HER2-neg. (n=59)	85,8% (70,9;100,7)	75,6% (58,9;92,3)
Luminal B-like, HER2-pos. (n=50)	83,5% (68,6;98,4)	69,2% (50,6;87,8)
HER2-positive (n=40)	46,6% (23,5;69,7)	22,9% (3,1;42,7)
Tripelnegativ (n=50)	62,4% (42,2;82,6)	59,8% (41,9;77,6)
HR negativ (n=34)	81,9% (67,4;96,4)	68% (50,8;85,2)
Luminal A-like, HER2 unbekannt (n=64)	98,1% (94,4;101,8)	82,4% (72,4;92,3)
Luminal B-like, HER2 unbekannt (n=23)	84,2% (67,7;100,7)	73,7% (53,9;93,5)



**Abbildung 26:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom immunhistochemischen Typ (n=456)

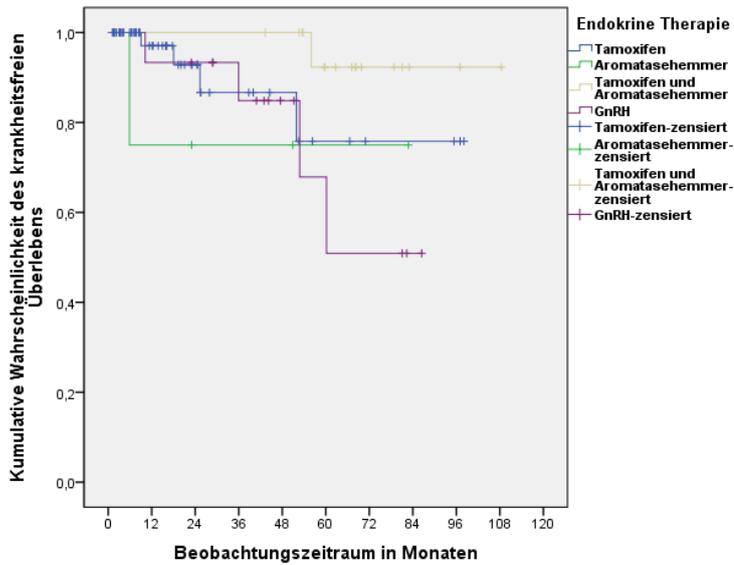
## 4.5 Einfluss der adjuvanten Therapie auf die Wahrscheinlichkeiten des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens

### 4.5.1 Endokrine Therapie

Bei prä- und perimenopausalen Frauen (s. Tbl. 17, Abb. 27) wurde unter Tamoxifen bzw. einer sequentiellen Therapie von Tamoxifen und Aromatasehemmer die größte kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens erreicht ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 17:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens in Abhängigkeit von der endokrinen Therapie bei prä- und perimenopausalen, HR-positiven Patientinnen (n=92, keine Therapie=3, unbekannt=6)

<b>Endokrine Therapie (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
Tamoxifen (n=56)	83,7% (61,9;105,5)	75,8% (52,1;99,5)
Tamoxifen+Aromatasehemmer (n=17)	100%	92,3% (77,8;106,8)
Aromatasehemmer(n=4)	100%	75% (32,5;117,5)
GnRH (n=15)	87,5% (64,6;110,4)	67,9% (34,2;101,6)

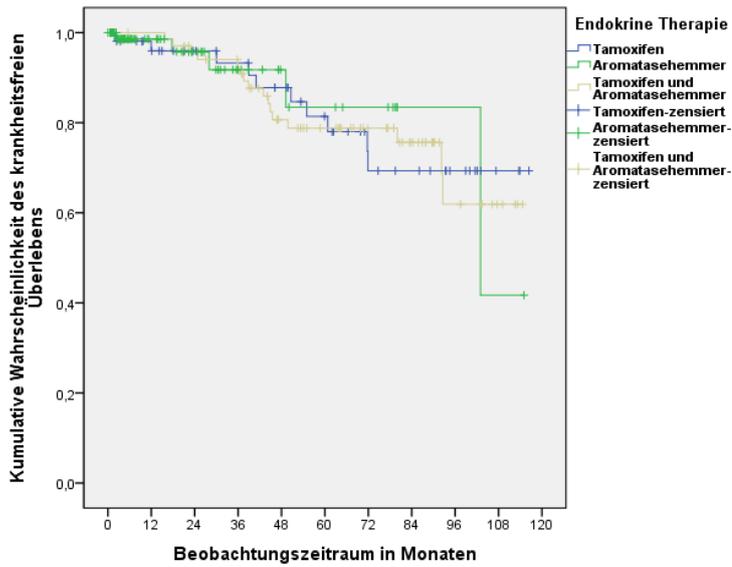


**Abbildung 27:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der endokrinen Therapie bei prä- und perimenopausalen, HR-positiven Patientinnen (n=92)

Auch beim postmenopausalen Kollektiv ergab sich kein relevanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) bezüglich der Wahrscheinlichkeit des 5- Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der angewandten endokrinen Therapie (s. Tbl. 18, Abb. 28).

**Tabelle 18:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der endokrinen Therapie bei postmenopausalen, HR-positiven Patientinnen (n=214, keine Therapie=5, unbekannt=11)

<b>Endokrine Therapie (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
Tamoxifen (n=56)	88,4% (77,6;99,2)	81,4% (68,7;94,1)
Aromatasehemmer (n=89)	87,5% (73,4;101,6)	83,4% (65,6;101,2)
Tamoxifen+Aromatasehemmer (n=69)	96,4% (91,5;101,3)	78,8% (68,4;89,2)



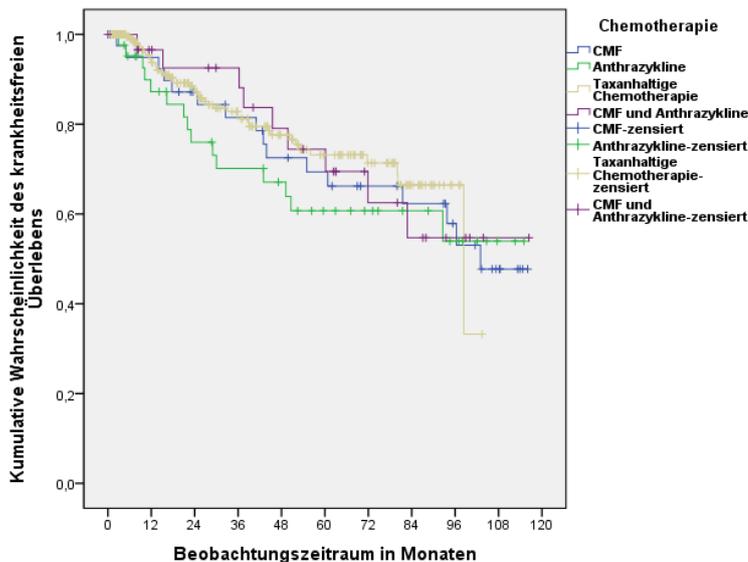
**Abbildung 28:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der endokrinen Therapie bei postmenopausalen, HR-positiven Patientinnen (n=214)

#### 4.5.2 Chemotherapie

Für den Vergleich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit der verschiedenen Chemotherapien ergaben sich weder univariat noch multivariat signifikante Unterschiede (s. Tbl. 23). Anhand Tabelle 19 wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens unter einer Kombinationstherapie aus CMF und Anthrazyklinen am größten war, bei insgesamt nahem Verlauf der Überlebenskurven (s. Abb. 29).

**Tabelle 19:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens in Abhängigkeit von der Chemotherapie (n=374, keine Therapie=74, unbekannt=13)

<b>Chemotherapie (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5- Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
CMF (n=40)	85,4% (73,6;97,2)	69,4% (54,1;84,7)
Anthrazykline (n=42)	71,2% (55,9;86,5)	60,7% (44,4;76,9)
Taxanhaltige Chemotherapie(n=262)	84,9% (78,6;91,2)	73,1% (65,5;80,7)
CMF und Anthrazykline (n=30)	92,6% (82,8;102,4)	74,4% (56,6;92,2)



**Abbildung 29:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Chemotherapie (n=374)

### 4.5.3 Anwendung von Trastuzumab

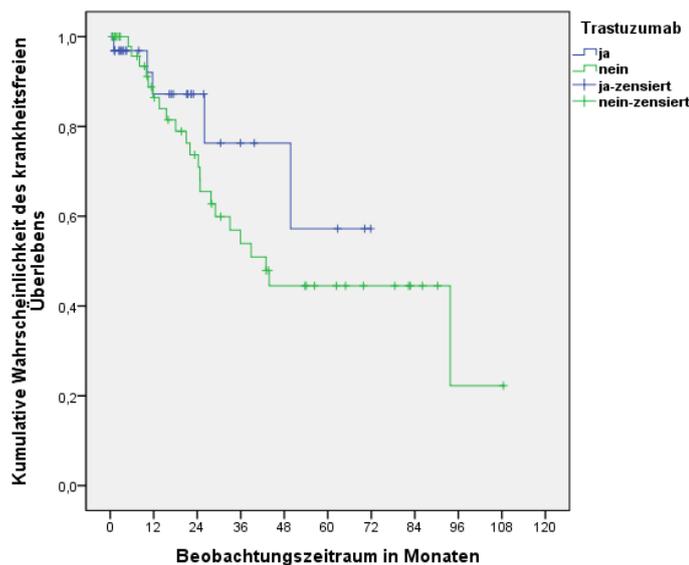
Von den 91 HER2-positiven Patientinnen erfolgte bei 33 Pat. die Gabe von Trastuzumab.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied, dennoch wurde ein möglicher Therapieeffekt deutlich. In Tabelle 20 zeigt sich eine größere kumulative

Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt- Überlebens unter Anwendung von Trastuzumab ( $p>0,05$ ). Graphisch wird dies in Abb. 30 ersichtlich.

**Tabelle 20:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens in Abhängigkeit von der Trastuzumab Therapie bei HER2-positiven Patientinnen (n=86, unbekannt=5)

<b>Trastuzumab (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
ja (n=33)	83,3% (53,5; 113,1)	57,2% (20,4;94,1)
nein (n=53)	62,5% (46,4;78,6)	44,5% (28,1;60,1)



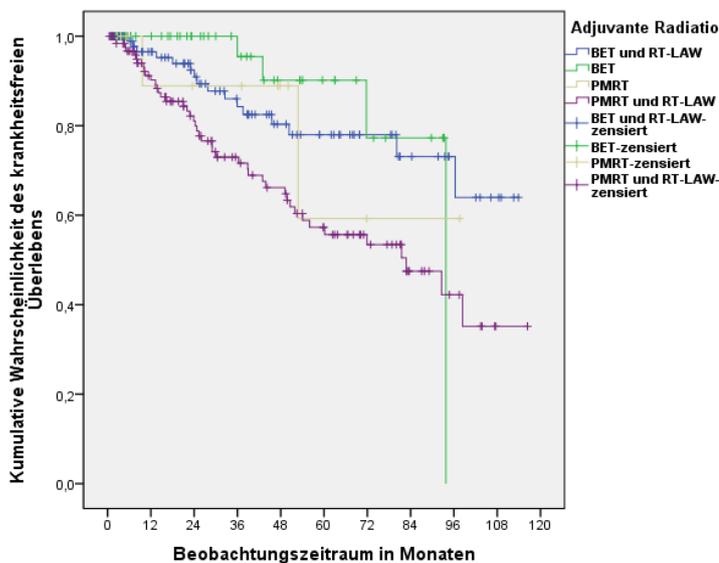
**Abbildung 30:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Trastuzumab Therapie bei HER2-positiven Patientinnen (n=86)

#### 4.5.4 Adjuvante Strahlentherapie

**Tabelle 21:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der adjuvanten Strahlentherapie (n=316, keine Therapie=126, unbekannt=19)

<b>Radiatio (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
BET (n=48)	95,8% (87,8;103,8)	90,2% (77,3;103,1)
BET und RT-LAW (n=127)	92,3% (85,8;98,8)	78,0% (67,4;88,6)
PMRT (n=14)	100%	59,3% (9,9;108,7)
PMRT und RT-LAW (n=127)	72,4% (62,6;82,2)	57,3% (46,5;68,1)

Die größte kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens ergab sich nach BET (s. Abb. 31), während die kumulative Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach PMRT größer war im Vergleich zur BET. Sowohl für BET und PMRT galt, dass sich die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens reduziert, wenn eine Bestrahlung der Lymphabflusswege indiziert war (s. Tbl. 21). Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse (s. Tbl. 23) ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ).



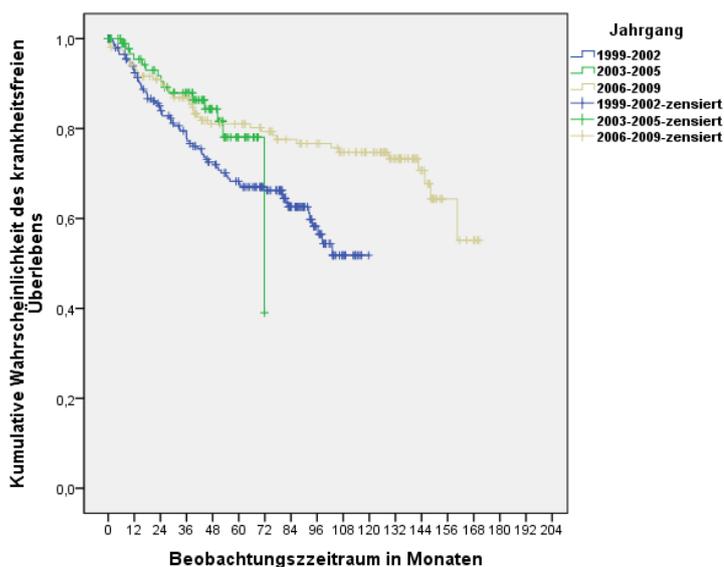
**Abbildung 31:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der adjuvanten Strahlentherapie (n=316)

#### 4.6 Veränderung der Prognose im zeitlichen Verlauf

Um die Veränderung der Prognose darstellen zu können, wurden die Patientinnen, welche im Zeitraum von 2006-2009 diagnostiziert wurden gesondert nachuntersucht. Die Daten der Nachuntersuchung wurden nur im Vergleich der Jahrgänge ausgewertet. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens differierte hierbei signifikant im Vergleich der Jahrgänge ( $p < 0.005$ , s. Tbl. 22). Graphisch wird die beste Prognose für das krankheitsfreie Überleben der Jahrgänge 2006-2009 deutlich (s. Abb. 32). Auch multivariat ergaben sich für das krankheitsfreie Überleben im Vergleich der Jahrgänge signifikante Unterschiede (s. Tbl. 23).

**Tabelle 22:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (n=461)

<b>Jahrgang (Anzahl)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>
1999-2002 (n=205)	81,7% (76,02; 87,4)	68,3% (61,4;75,2)
2003-2005 (n=100)	85,4% (74,6;96,2)	78,1% (66,7;89,4)
2006-2009 (n=156)	83,9% (77,8;89,98)	81% (74,1;87,9)



**Abbildung 32:** Kumulative Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (n=461)

#### 4.7 Multivariate Analyse (Cox-Modell)

In der multivariaten Analyse erfolgte zunächst die Bestimmung des relativen Risikos des jeweiligen Prognosefaktors in Bezug auf die Ausprägung mit der besten Prognose. Die folgende Tabelle 23 fasst die entscheidenden Ergebnisse der Kaplan-Meier Schätzer der univariaten Analyse zusammen und gibt jeweils das relative Risiko mit 95%- Konfidenzintervall an. Die signifikanten Werte sind entsprechend hervorgehoben. Die multivariate Analyse bestätigte die Relevanz des Nodalstatus für die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens von Mammakarzinom Patientinnen. Ein 2,13-fach erhöhtes Risiko zu versterben bestand bereits ab einem Nodalbefall pN2 im Vergleich zu pN1. Die hormonrezeptornegativen Patientinnen hatten ein ca. 4-fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden bzw. zu versterben im Vergleich zu hormonrezeptorpositiven Patientinnen. Eine relative Risikoerhöhung der Rezidiv- und Sterberate bestand zudem beim Nachweis eines HER2-Rezeptors (Gesamtüberleben RR HER2-pos. vs. HER2-neg 2,36; krankheitsfreies Überleben RR HER2-pos. vs. HER2-neg. 2,48). Auch beim Vergleich der immunhistochemischen Typen war die Prognose der HER2-positiven Pat. schlechter als die, der tripelnegativen Pat. (Gesamtüberleben RR HER2-pos. vs. Luminal A-like 10,16; RR tripelnegativ vs. Luminal A-like 5,72; krankheitsfreies Überleben RR HER2-pos. vs. Luminal A-like 12,16; RR tripelnegativ vs. Luminal A-like 5,46). Dies hatte sich bereits in den Überlebenszeiten der univariaten Analyse bestätigt. Auffällig war, dass lediglich ein signifikanter Unterschied des relativen Risikos von krankheitsfreiem Überleben des immunhistochemischen Typs Luminal B-like, HER2-negativ gegenüber Luminal A-like bestand.

**Tabelle 23:** Ausgewählte Ergebnisse aus uni- und multivariater Analyse

<b>Faktor</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>p-Wert (logrank)</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>	<b>p-Wert (logrank)</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>
<b>Nodalstatus</b>								
pN1	90,2% (85,5;97,3)	<b>&lt;0,001</b>			80,3% (74,03;86,6)	<b>&lt;0,001</b>		
pN2	77,7% (65,9;89,5)		<b>2,13</b>	<b>(1,06;4,3)</b>	71,6% (58,9;84,3)		1,45	(0,8;2,5)
pN3	66,3% (51,8;80,8)		<b>5,15</b>	<b>(2,8;9,4)</b>	42,3% (27,4;57,2)		<b>3,66</b>	<b>(2,3;5,9)</b>
<b>Tumorstadium</b>								
T1	88,2% (80,8;95,6)	<b>&lt;0,001</b>			83,4% (75,2;91,6)	<b>&lt;0,001</b>		
T2	86,2% (80,1;92,3)		1,67	(0,8;3,4)	72% (64,2;79,8)		<b>1,9</b>	<b>(1,1;3,4)</b>
T3	68,6% (50,9;86,2)		<b>2,87</b>	<b>(1,2;6,9)</b>	61,6% (44,5;78,7)		<b>2,55</b>	<b>(1,2;5,2)</b>
T4	64,1% (38,2;89,9)		<b>6,54</b>	<b>(2,6;16,6)</b>	36,6% (9,7;63,5)		<b>6,6</b>	<b>(3,2;13,9)</b>
<b>Grading</b>								
G1	94,4% (83,8;104,9)	<b>&lt;0,05</b>			77,9% (55,8;100,1)	<b>&lt;0,05</b>		
G2	88% (82,5;93,5)		1,63	(0,2;12,1)	78,1% (71,4;84,8)		0,91	(0,3;2,9)
G3	76% (66,9;81,1)		3,78	(0,5;27,4)	60,9% (50,7;71,1)		1,82	(0,6;5,9)
<b>HR-Status</b>								
Positiv	91,2% (86,7;95,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,44</b>	<b>(2,6;7,6)</b>	79,6% (73,3;85,9)	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,55</b>	<b>(2,3;5,3)</b>
Negativ	65% (54,0;75,9)				53,3% (42,3;64,3)			
<b>HER2-Status</b>								
Negativ	83,9% (76,1;91,8)	<b>&lt;0,05</b>	<b>2,36</b>	<b>(1,2;4,5)</b>	77,5% (69,1;86,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,48</b>	<b>(1,5;4,2)</b>
Positiv	65,5% (51,2;79,8)				49,3% (34,4;64,2)			

<b>Faktor</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>p-Wert (logrank)</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichke it des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>	<b>p-Wert (logrank)</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>
<b>Alter</b>								
<40 Jahre	71,5% (51,9;91,1)	n.s.			65,5% (46,7;84,3)	n.s.		
40-55 Jahre	89,6% (83,7;95,5)		0,44	(0,2;1,1)	72,9% (63,9;81,9)		0,74	(0,4;1,6)
56-65 Jahre	85,7% (77,7;93,7)		0,56	(0,2;1,4)	73,7% (64,1;83,3)		0,89	(0,4;1,9)
>65 Jahre	71,9% (58,6;85,2)		0,96	(0,4;2,3)	69,6% (56,5;82,7)		0,92	(0,4;2,01)
<b>Menopausenstatus</b>								
Prämenopausal	82,6% (73,6;91,6)	n.s.	0,99	(0,8;1,2)	71,5% (61,1;81,9)	n.s.	0,98	(0,9;1,1)
Postmenopausal	83,6% (77,9;89,3)				72% (65,3;78,7)			
<b>Immunhistochemische Typen</b>								
Luminal A-like	94,9% (89;100,8)	<b>&lt;0,001</b>			85,9% (74,1;97,7)	<b>&lt;0,001</b>		
Luminal B-like, HER2-negativ	85,8% (70,9;100,7)		1,65	(0,4;6,6)	75,6% (58,9;92,3)		<b>2,76</b>	<b>(1,1;7,2)</b>
Luminal B-like, HER2-positiv	83,5% (68,6;98,4)		1,86	(0,5;7,5)	69,2% (50,6;87,8)		2,58	(0,9;7,1)
HER2-positiv	46,6% (23,5;69,7)		<b>10,16</b>	<b>(3,3;31,2)</b>	22,9% (3,1;42,7)		<b>12,68</b>	<b>(5,3;30,3)</b>
Tripelnegativ	62,4% (42,2;82,6)		<b>5,72</b>	<b>(1,8;18,3)</b>	59,8% (41,9;77,6)		<b>5,46</b>	<b>(2,2;13,5)</b>
HR negative	81,9% (67,4;96,4)		<b>3,31</b>	<b>(1,0;10,6)</b>	68% (50,8;85,2)		<b>3,77</b>	<b>(1,5;9,5)</b>
Luminal A-like, HER2-unbekannt	98,1% (94,4;101,8)		0,95	(0,3;3,4)	82,4% (72,4;92,3)		1,49	(0,6;3,8)
Luminal B-like, HER2-unbekannt	84,2% (67,7;100,7)		1,79	(0,5;7,2)	73,7% (53,9;93,5)		1,81	(0,6;5,4)

<b>Faktor</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens (95%-KI)</b>	<b>p-Wert (logrank)</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>Kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (95%-KI)</b>	<b>p-Wert (logrank)</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>
<b>Chemotherapie</b>								
CMF	85,4% (73,6;97,2)	n.s.			69,4% (54,1;84,7)	n.s.		
Anthrazykline	71,2% (55,9;86,5)		1,98	(0,8;5,2)	60,7% (44,4;76,9)		1,16	(0,6;2,3)
Taxanhaltige Chemotherapie	84,9% (78,6;91,2)		1,41	(0,6;3,3)	73,1% (65,5;80,7)		0,82	(0,5;1,5)
CMF und Antrazykline	92,6% (82,8;102,4)		1,12	(0,4;3,5)	74,4% (56,6;92,2)		0,89	(0,4;2,04)
<b>Adjuvante Radiotherapie</b>								
PMRT und RT-LAW	72,4% (62,6;82,2)	<b>&lt;0,05</b>			57,3% (46,5;68,1)	<b>&lt;0,05</b>		
PMRT	100%		0,11	(0,02;0,82)	59,3% (9,9;108,7)		0,27	(0,1;0,75)
BET und RT-LAW	92,3% (85,8;98,8)		0,5	(0,27;0,94)	78,0% (67,4;88,6)		0,44	(0,26;0,74)
BET	95,8% (87,8;103,8)		0,35	(0,26;0,76)	90,2% (77,3;103,1)		0,43	(0,25;0,78)
<b>Jahrgang</b>								
1999-2002	81,7% (76,02;87,4)	n.s.			68,3% (61,4;75,2)	<b>&lt;0,005</b>		
2003-2005	85,4% (74,6;96,2)		0,64	(0,3;1,3)	78,1% (66,7;89,4)		0,59	(0,3;1,1)
2006-2009	83,9% (77,8;89,98)		0,72	(0,4;1,2)	81% (74,1;87,9)		0,51	(0,3;0,8)

Zur Untersuchung des Einflusses mehrerer Faktoren auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens wurden im Folgenden die Prognosefaktoren Nodalstatus, Grading, Tumorstadium, HR-Status und HER2-Status in ein Cox-Regressions-Modell eingeschlossen.

**Tabelle 24:** Multivariate Analyse (Cox-Modell) der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens unter Einschluss von Nodalstatus, Grading, Tumorstadium, HR- und HER2-Status (n=461)

<b>Prognosefaktor</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert (multivariat)</b>
<i>pN2 vs. pN1</i>	1,87	(0,9;4,02)	<i>n.s.</i>
<i>pN3 vs. pN1</i>	3,56	(1,8;6,95)	<0,001
<i>G2 vs. G1</i>	0,60	(0,08;4,8)	<i>n.s.</i>
<i>G3 vs. G1</i>	0,63	(0,07;5,4)	<i>n.s.</i>
<i>T2 vs. T1</i>	1,43	(0,7;3,03)	<i>n.s.</i>
<i>T3 vs. T1</i>	2,78	(1,1;7,05)	<0,05
<i>T4 vs. T1</i>	2,72	(0,96;7,7)	<i>n.s.</i>
<i>HR neg. vs. HR pos.</i>	3,4	(1,8;6,6)	<0,001
<i>HER2- pos. vs. HER2 -neg.</i>	1,31	(0,6;2,8)	<i>n.s.</i>

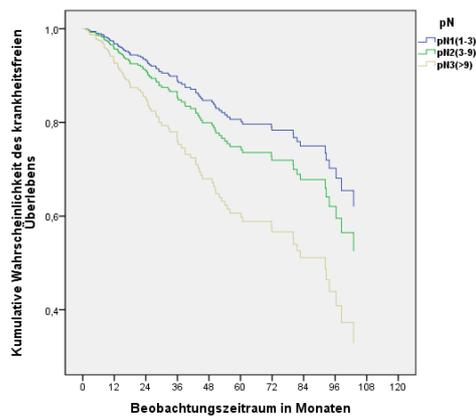
Unter Einwirkung mehrerer Prognosefaktoren verringerte sich der Einfluss des Nodalstatus auf das Gesamtüberleben (s. Tbl. 24). Erst ab einem Nodalbefall von mehr als 9 Lymphknoten vergrößerte sich das relative Risiko um 3,5. Deutlich hervor trat die relative Risikoerhöhung bei Nichtvorhandensein eines Hormonrezeptors.

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (s. Tbl. 25) war der Hormonrezeptorstatus der stärkste Faktor. HR-negative Patientinnen hatten ein ca. dreifach erhöhtes Risiko für ein Rezidiv.

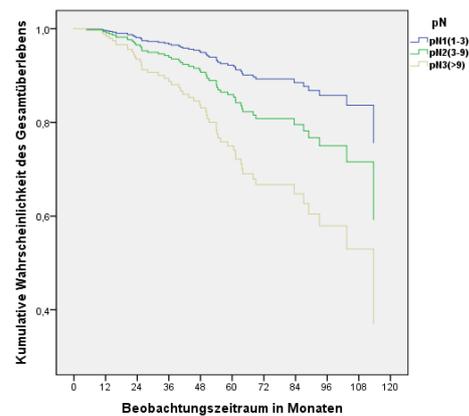
**Tabelle 25:** Multivariate Analyse (Cox Modell) der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens unter Einschluss von Nodalstatus, Grading, Tumorstadium, HR- und HER2-Status (n=461)

<b>Prognosefaktor</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert (multivariat)</b>
<i>pN2 vs. pN1</i>	1,35	(0,8;2,4)	<i>n.s.</i>
<i>pN3 vs. pN1</i>	2,33	(1,4;3,9)	<0,05
<i>G2 vs. G1</i>	0,36	(0,1;1,2)	<i>n.s.</i>
<i>G3 vs. G1</i>	0,33	(0,09;1,2)	<i>n.s.</i>
<i>T2 vs. T1</i>	1,97	(1,1;3,5)	<0,05
<i>T3 vs. T1</i>	2,89	(1,4;6,1)	<0,05
<i>T4 vs. T1</i>	5,19	(2,3;11,7)	<0,001
<i>HR neg. vs. HR pos.</i>	3,09	(1,9;5,1)	<0,001
<i>HER2- pos. vs. HER2 -neg.</i>	1,99	(1,1;3,5)	<0,05

Der nahe Kurvenverlauf von pN1 und pN2 in Abbildung 33 und 34 verdeutlicht die fehlende statistisch signifikante Risikoerhöhung des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens.



**Abbildung 33:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens: Nodalstatus adjustiert nach Grading, Tumorstadium, HR- und HER2-Status (n=461)



**Abbildung 34:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens: Nodalstatus adjustiert nach Grading, Tumorstadium, HR- und HER2-Status (n=461)

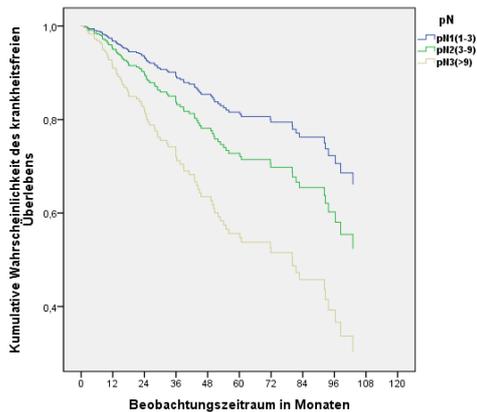
Unter Einschluss von Nodalstatus und immunhistochemischen Typen in das Cox Modell (Abb. 35/36), ergaben sich keine besonderen Veränderungen des relativen Risikos im Vergleich zu den Einzelbetrachtungen in Tbl. 23. Lediglich das relative Risiko der tripelnegativen Tumoren vergrößerte sich (s. Tbl. 26,27).

**Tabelle 26:** Multivariate Analyse (Cox-Modell) der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens unter Einschluss von Nodalstatus und immunhistochemischen Typen (n=461)

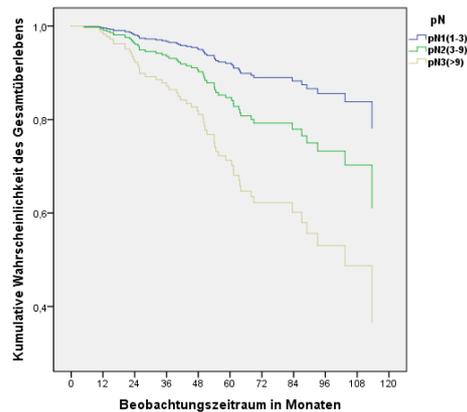
<b>Prognosefaktor</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert (multivariat)</b>
<i>pN2 vs. pN1</i>	1,99	(0,96;4,2)	<i>n.s.</i>
<i>pN3 vs. pN1</i>	4,1	(2,1;7,6)	<i>&lt;0,001</i>
<i>Luminal B-like, HER2-neg. vs. Luminal A-like</i>	1,8	(0,5;7,3)	<i>n.s.</i>
<i>Luminal B-like, HER2-pos. vs. Luminal A-like</i>	1,75	(0,4;7,04)	<i>n.s.</i>
<i>HER2-positiv vs. Luminal A-like</i>	7,1	(2,3;22,01)	<i>p&lt;0,05</i>
<i>Tripelnegativ vs. Luminal A-like</i>	7,1	(2,2; 22,9)	<i>p&lt;0,05</i>
<i>HR negativ vs. Luminal A-like</i>	3,3	(0,99;10,8)	<i>n.s.</i>
<i>Luminal A-like, HER2- unbek. vs. Luminal A-like</i>	1,3	(0,35;4,5)	<i>n.s.</i>
<i>Luminal B-like, HER2-unbek. vs. Luminal A-like</i>	2,2	(0,5;8,9)	<i>n.s.</i>

**Tabelle 27:** Multivariate Analyse (Cox-Modell) der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens unter Einschluss von Nodalstatus und immunhistochemischen Typen (n=461)

<b>Prognosefaktor</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert (multivariat)</b>
<i>pN2 vs. pN1</i>	1,6	(0,89;2,7)	<i>n.s.</i>
<i>pN3 vs. pN1</i>	2,9	(1,7;4,8)	<i>&lt;0,001</i>
<i>Luminal B-like, HER2-neg. vs. Luminal A-like</i>	2,9	(1,1;7,7)	<i>&lt;0,05</i>
<i>Luminal B-like, HER2-pos. vs. Luminal A-like</i>	2,5	(0,89;6,8)	<i>n.s.</i>
<i>HER2-positiv vs. Luminal A-like</i>	10,1	(4,2;24,5)	<i>&lt;0,001</i>
<i>Tripelnegativ vs. Luminal A-like</i>	6,3	(2,5;15,6)	<i>&lt;0,001</i>
<i>HR negativ vs. Luminal A-like</i>	3,5	(1,4;8,8)	<i>&lt;0,05</i>
<i>Luminal A-like, HER2- unbek. vs. Luminal A-like</i>	1,8	(0,72;4,7)	<i>n.s.</i>
<i>Luminal B-like, HER2-unbek. vs. Luminal A-like</i>	1,9	(0,7;5,9)	<i>n.s.</i>

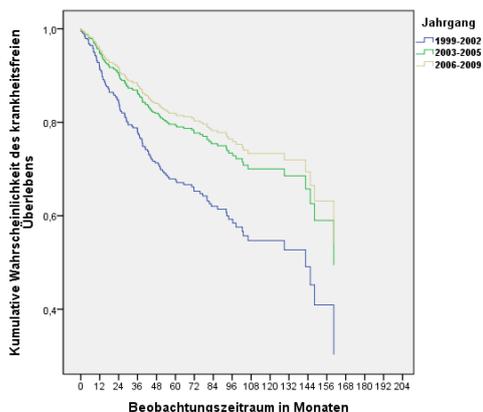


**Abbildung 35:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens: Nodalstatus adjustiert nach immunhistochemischen Typen (n=461)

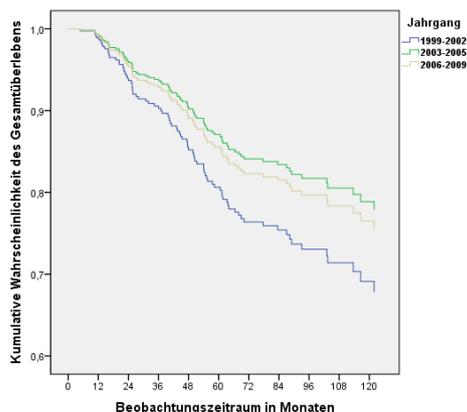


**Abbildung 36:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens: Nodalstatus adjustiert nach immunhistochemischen Typen (n=461)

Bezüglich der Jahrgänge ergab sich ein relatives Risiko von 0,5 im Vergleich der Jahrgänge 2006-2009 zu den Jahrgängen 1999-2002 für das krankheitsfreie Überleben (s. Tbl. 23, Abb.37). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in der multivariaten Analyse des Gesamtüberlebens (s. Tbl. 23, Abb. 38). Die Jahrgänge wurden sowohl nach Nodalstatus, als auch nach immunhistochemischen Typen adjustiert (Abb. 39/40). Es blieb aber auch hier lediglich bei einer relevanten Risikoreduktion des krankheitsfreien Überlebens der Jahrgänge 2006-2009 gegenüber 1999-2002. Der Einfluss von Nodalstatus oder immunhistochemischen Typen verstärkte diesen Effekt nicht (s. Tbl. 29). Für das Gesamtüberleben ergab sich keine signifikante Risikoreduktion im Vergleich der Jahrgänge (s. Tbl. 28).



**Abbildung 37:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens: Jahrgang (n=461)



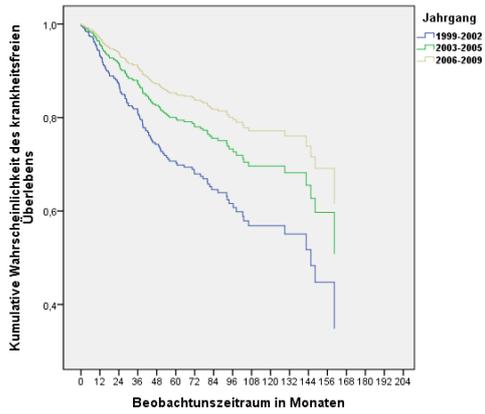
**Abbildung 38:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens: Jahrgang (n=461)

**Tabelle 28:** Multivariate Analyse (Cox-Modell) der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens unter Einschluss von Jahrgang, Nodalstatus und immunhistochemischen Typen (n=461)

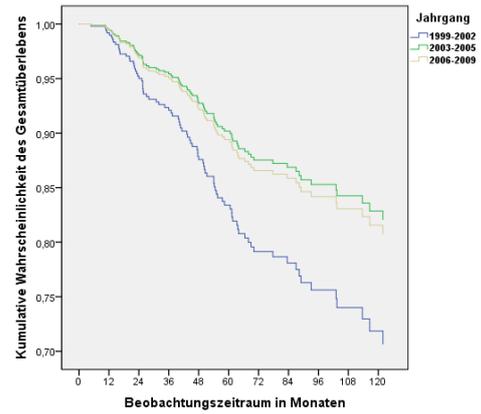
<b>Prognosefaktor</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert (multivariat)</b>
<i>Jahrgang 2003-2005 vs. Jahrgang 1999-2002</i>	0,57	(0,3;1,2)	n.s.
<i>Jahrgang 2006-2009 vs. Jahrgang 1999-2002</i>	0,6	(0,4;1,1)	n.s.
<i>pN2 vs. pN1</i>	1,8	(0,99;3,1)	n.s.
<i>pN3 vs. pN1</i>	2,9	(1,8; 4,8)	<0,001
<i>Luminal B-like, HER2-neg. vs. Luminal A-like</i>	0,57	(0,2;1,6)	n.s.
<i>Luminal B-like, HER2-pos. vs. Luminal A-like</i>	1,1	(0,5;2,6)	n.s.
<i>HER2-positiv vs. Luminal A-like</i>	2,9	(1,5;5,8)	<0,05
<i>Tripelnegativ vs. Luminal A-like</i>	3,4	(1,7;6,7)	<0,001
<i>HR negativ vs. Luminal A-like</i>	1,5	(0,6;3,6)	n.s.
<i>Luminal A-like, HER2- unbek. vs. Luminal A-like</i>	0,5	(0,2;1,4)	n.s.
<i>Luminal B-like, HER2-unbek. vs. Luminal A-like</i>	0,9	(0,3;2,9)	n.s.

**Tabelle 29:** Multivariate Analyse (Cox-Modell) der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens unter Einschluss von Jahrgang, Nodalstatus und immunhistochemischen Typen (n=461)

<b>Prognosefaktor</b>	<b>RR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert (multivariat)</b>
<i>Jahrgang 2003-2005 vs. Jahrgang 1999-2002</i>	0,6	(0,3;1,2)	n.s.
<i>Jahrgang 2006-2009 vs. Jahrgang 1999-2002</i>	0,5	(0,3;0,7)	<0,05
<i>pN2 vs. pN1</i>	1,5	(0,95;2,5)	n.s.
<i>pN3 vs. pN1</i>	3,1	(2,05;4,8)	<0,001
<i>Luminal B-like, HER2-neg. vs. Luminal A-like</i>	1,7	(0,8;3,3)	n.s.
<i>Luminal B-like, HER2-pos. vs. Luminal A-like</i>	1,9	(0,9;3,7)	n.s.
<i>HER2-positiv vs. Luminal A-like</i>	3,9	(2,2;7,3)	<0,001
<i>Tripelnegativ vs. Luminal A-like</i>	3,4	(1,8;6,3)	<0,001
<i>HR negativ vs. Luminal A-like</i>	1,8	(0,9;3,9)	n.s.
<i>Luminal A-like, HER2- unbek. vs. Luminal A-like</i>	0,99	(0,5;2,1)	n.s.
<i>Luminal B-like, HER2-unbek. vs. Luminal A-like</i>	1,1	(0,4;2,8)	n.s.



**Abbildung 39:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens: Jahrgang adjustiert nach Nodalstatus und immunhistochemischen Typen (n=461)



**Abbildung 40:** Multivariate Analyse der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens: Jahrgang adjustiert nach Nodalstatus und immunhistochemischen Typen (n=461)

## 5. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 1743 Patienten dokumentiert, welche an der Frauenklinik der Martin-Luther-Universität von 1999-2009 erfasst wurden. Von diesen 1743 Patienten hatten 1381 Patientinnen ein singuläres invasives Karzinom. Bei 461 Patientinnen lag ein Befall der axillären Lymphknoten (33,4%) vor, nur diese wurden in die Auswertung eingeschlossen.

Die Untersuchung zielte auf folgende Aspekte:

1. Verteilung etablierter Prognosefaktoren (Tumorstadium, Grading, Histologie, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus) im nodalpositiven Kollektiv.
2. Bestätigung des Einflusses von Prognosefaktoren auf die Wahrscheinlichkeit von krankheitsfreiem und Gesamt-Überleben nodalpositiver Mammakarzinom-Patientinnen.
3. Vergleich der Wahrscheinlichkeit von krankheitsfreiem und Gesamt-Überleben der immunhistochemischen Typen anhand des Patientenkollektivs der MLU.
4. Bestätigung des Einflusses von adjuvanter Therapie auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens nodalpositiver Mammakarzinom-Patientinnen.
5. Veränderung der Prognose des Mammakarzinoms im zeitlichen Verlauf.

### 5.1 Prognosefaktoren

In den Jahren 1999-2009 umfasste die Patientenpopulation der Frauenklinik der MLU 461 nodalpositive Tumoren, welche auf ihre biologischen und pathologischen Tumoreigenschaften hin untersucht wurden.

Es bestätigte sich, dass sich bei steigender Anzahl befallener Lymphknoten das Risiko einer schlechten Tumorbiologie und großen Tumorausdehnung erhöht. Die Ergebnisse zeigten, dass je mehr Lymphknoten befallen waren, desto eher war ein höheres Tumorgrößenstadium zu erwarten. So hatten beispielsweise 12 von 76 Patientinnen im pN3-Stadium versus 12 von 288 Patientinnen im pN1-Stadium einen T4-Tumor ( $p < 0,001$ ). Auch in Bezug auf das Grading ließ sich ein Zusammenhang zwischen einem höheren Grading (G2, G3) und einem ausgedehnteren Nodalbefall darstellen ( $p < 0,001$ ). 40,8% der Tumoren im pN3-Stadium hatten einen Differenzierungsgrad G3. Eine vergleichbare Situation lag bei pN1 nur für 24,6% vor. Ein weiterer signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen dem Befall der Lymphknoten und der HER2-

Überexpression ( $p < 0,05$ ). Ebenfalls statistisch signifikant war die Verteilung des Hormonrezeptorstatus ( $p > 0,05$ ), wobei Patientinnen im pN1-Stadium prozentual häufiger einen negativen HER2-Status und einen positiven Hormonrezeptorstatus aufwiesen. Es ließ sich allerdings kein Zusammenhang eines erhöhten Nodalbefalls und eines bestimmten histologischen Typs nachweisen. Auch ergab sich keine Assoziation zwischen vermehrten Lymphknotenbefall und höherem Lebensalter oder Postmenopausenstatus bei Primärdiagnose.

Ein weiterer Schwerpunkt der Analyse der Patientenpopulation der MLU war die Testung des Einflusses von Prognosefaktoren auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens nodalpositiver Mammakarzinom-Patientinnen. Es bestätigte sich hierbei ein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien als auch des Gesamt-Überlebens für die Faktoren Tumorstadium, Grading, HR- und HER2-Status. Keine Signifikanz konnte für die Faktoren Alter und Menopausenstatus gefunden werden. In der multivariaten Analyse war unter Einschluss all jener signifikanter Faktoren der HR-Status die stärkste Einflussgröße auf das krankheitsfreie- und Gesamt-Überleben. Das relative Risiko zu versterben oder ein Rezidiv zu erleiden verdreifachte sich bei negativem HR-Status ( $p < 0,001$ ).

Eine Untersuchung eines rein nodalpositiven Kollektivs findet sich bei Dumontet et al (2010) und Ragage et al (2010) [47, 48]. In der Multicenter Studie von Dumontet et al wurden 1491 Patienten eingeschlossen, wobei nach Randomisierung 1350 in die Auswertung gingen [47]. Von diesen erhielten 663 Patientinnen eine Chemotherapie bestehend aus Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid (FAC) und 679 Patientinnen Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) sowie 8 Patientinnen keine zytotoxische Therapie [47]. Analysiert wurden Patienteneigenschaften (Alter, Menopausenstatus), Tumoreigenschaften (Grading, Tumorgöße), Anzahl der befallenen Lymphknoten, biologische Marker (HER2-Status, ER/PR-Status) und ihr Einfluss auf das disease-free survival sowie overall survival. Laut Definition entsprechen diese dem krankheitsfreien und Gesamt-Überleben der Daten der MLU. Mit signifikant kürzerem krankheitsfreiem und Gesamt-Überleben assoziiert waren folgende Faktoren: eine Tumorgöße über 2,3 cm, duktolobuläre Histologie, Progesteronrezeptor-/Estrogenrezeptorexpression  $< 80\%$ , mehr als 2 befallene Lymphknoten, Grading 3, hohe Ki67/p53 Level [47]. Ein positiver HER2-Status zeigte nur eine Korrelation zum Gesamtüberleben. Keinen signifikanten Einfluss hatten sowohl das Alter als auch Menopausenstatus [47]. Diese Ergebnisse entsprechen in weiten Teilen der Analyse der MLU, sind aber insofern nur schwer vergleichbar, da sich die angewandten Therapieformen bei Dumontet et al von denen

der MLU unterscheiden. Dies hat Einfluss auf die Korrelation der Überlebenszeiten mit den prädiktiven Faktoren.

In die Studie von Ragage et al [48] wurden zwischen 1989 und 1992 374 nodalpositive Patienten in die Analyse eingeschlossen. Ziel der Studie war die Detektion des Einflusses der lymphovaskulären Invasion eines Mammakarzinoms für nodalpositive Patienten [48]. Darüber hinaus erfolgte die Untersuchung des Einflusses der Prognosefaktoren Alter, HR- und HER2-Status, Tumorgröße, Grading, Mitoserate und Proliferationsindex (Ki-67/Mib1) auf das 10-Jahres Gesamt- und metastasenfrees Überleben [48]. Die Art der adjuvanten Therapie mit Chemo- und/oder endokriner Therapie wurde abhängig vom Lymphknotenstatus, HR-Status und Menopausenstatus entschieden. In diesem Zeitraum war eine Chemotherapie (anthrazyklinhaltig) nur für prämenopausale Patientinnen Standard, während Tamoxifen überwiegend die HR-positiven postmenopausalen Patientinnen bzw. die Patientinnen mit einer Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe erhielten [48]. Trastuzumab wurde nicht verabreicht. Ein kürzeres Gesamt- und metastasenfrees Überleben findet sich bei Patienten mit einer lymphovaskulären Invasion [48]. Ein kürzeres metastasenfrees Überleben ist darüber hinaus auch assoziiert mit: Alter unter 40 Jahren, Tumorgröße>2cm, Mitoserate>2, Proliferationsindex>20%, Grading>2, negativer Hormonrezeptorstatus und positiver HER2-Status [48]. Auch wenn in der Studie von Ragage et al das metastasenfrees Überleben untersucht wurde, bestätigt diese Analyse die Ergebnisse der MLU bezüglich der Bedeutung der Prognosefaktoren Tumorgröße, Grading, HR- und HER2-Status für das nodalpositive Kollektiv. Gegensätzlich zeigt sich bei Ragage et al, dass ein niedriges Alter bei Diagnosestellung signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Im Rahmen der Analyse der MLU fand sich eine geringere Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens bei unter 40- Jährigen, allerdings ohne Nachweis statistischer Signifikanz. Kritisch ist erneut zu bemerken, dass aufgrund der fehlenden Standardisierung der Therapie die Vergleichbarkeit der Daten nicht ausreichend gegeben ist.

## **5.2 Immunhistochemische Typen**

Beim Vergleich der immunhistochemischen Typen im Kollektiv der MLU ergab sich die größte Wahrscheinlichkeit des 5- Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens bei Luminal-A-like Tumoren (n=136). Zudem zeigte sich der Nachweis eines positiven HER2-Status limitierend für die Prognose der Patientinnen. So hatten Luminal B-like Tumoren mit Vorhandensein eines HER2-Rezeptors (n=50) mit 69,2% und 83,5% eine geringere Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien bzw. Gesamt-Überlebens

als Luminal B-like, HER2-negative Tumoren (n=59; Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens 75,6%; Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens 85,8%). Das kürzeste krankheitsfreie und Gesamtüberleben hatten HER2- positive Tumoren (n=40; Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens 22,9%; Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens 46,6%) und lagen damit auch unter den tripelnegativen Tumoren (n=50; Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens 59,8%; Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens 62,4%). Dies entspricht den Ergebnissen aktueller Studien sowie den Daten des Tumorregisters München. Bei der Auswertung der Daten von 2004-2016 (insgesamt 170349 Pat.) im Einzugsgebiet des Tumorregisters München war der Luminal-B-like-Typ (HER2-neu negativ) mit 50,6% (n=116443) am häufigsten, gefolgt vom Luminal-A-like-Typ mit 33,9% (n=14746) [49]. Hierbei erfolgte der Vergleich des relativen (tumorspezifischen) 5-Jahres-Überlebens. Nach 5 Jahren leben noch 94,8% Luminal-A-like-Tumoren, gefolgt von 86,7% Luminal-B-like (HER2-negativ) und 86,4% Luminal-B-like (HER2-positiv) [49]. Die schlechteste Prognose haben HER2-positive und tripelnegative Tumoren (relatives 5-Jahres-Überleben 79,9% bzw. 73,8%) [49].

Die Analyse von Ahn et al von 2015 untersuchte die Unterschiede im klinischen Outcome von Luminal A und Luminal B Tumoren anhand der Klassifikation von St. Gallen 2013 [50]. Im Vergleich von insgesamt 267 Patientendaten zeigte sich die größte Rückfallrate bei HER2-positiven Tumoren [50]. Anschließend folgten tripelnegative Tumoren, Luminal B und Luminal A Tumoren [50]. Gegensätzlich dazu war die höchste Todesrate bei tripelnegativen Tumoren zu beobachten, gefolgt von HER2-positiven Tumoren und Luminal A und Luminal B [50].

Die Analyse von Prat et al aus dem Jahr 2015 unterstreicht drei Faktoren, um die Prognose eines Mammakarzinoms voraussagen zu können: Nodalstatus, Tumorgroße und intrinsische Subtypen [51]. Im Rahmen einer Multicenter Phase III- Studie konnte gezeigt werden, dass die 5- und 10-Jahres krankheitsfreie Überlebensrate von Luminal B Tumoren unter der, der Luminal A Tumoren liegt [51]. Interessanterweise war zu beobachten, dass die Überlebenskurve der Luminal B Tumoren, die der basal like Typen im Bereich des 10 Jahres Follow up kreuzen [51]. Nach 10 Jahren scheint der Krankheitsverlauf der Luminal B Tumoren schlechter als der der basal like Typen [51]. Stark limitierend für die Daten der MLU ist die Tatsache, dass keine Bestimmung des Ki-67 Index für die Charakterisierung der immunhistochemischen Typen erfolgte und eine große Anzahl von Fällen vorhanden war, bei denen der HER2-Status unbekannt blieb (n=121).

Bezüglich der Klassifikation des HER2-Status soll an dieser Stelle auch auf die Tatsache verwiesen werden, dass, wie im deskriptiven Teil beschrieben, der Anteil der

Tumoren mit unbekanntem HER2-Status kontinuierlich abfällt. Zudem hält sich das Verhältnis von HER2-positiven zu HER2-negativen Tumoren weitestgehend stabil. Dies ist deshalb zu erwähnen, da man seit der Einführung der HER2-Bestimmung 2004 von einer gewissen Lernkurve bezüglich der Testung ausgehen kann.

Mit der Qualität der HER2-Testung hat sich 2011 Choritz et al beschäftigt [52]. Er gab Pathologen in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Möglichkeit ihre Ergebnisse und damit die positive Rate an HER2-Rezeptoren untereinander zu vergleichen [52]. Von vorausgehenden Studien wurde eine positive Rate von 18-22% publiziert [52]. Die Studie von Choritz et al verfolgte zwei Ziele. Zum einen Labore zu identifizieren, deren Testung eine hohe Rate an falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen hat. Zum anderen eine kalkulierte Rate an positiven Fällen zu detektieren, welche in der Gruppe von Brust- und Magenkarzinomen in Zentraleuropa zu erwarten ist [52]. 42 Institute stellten insgesamt 18081 Ergebnisse auf einer Internetplattform zur Verfügung. Die positive Detektionsrate für HER2 beim Brustkrebs reichte von 7,6% bis 31,6% [52]. Die Durchschnittsrate aller 42 Institute lag bei 14,61+/-4,55%. Sechs Institute wurden aufgrund zu stark abweichender Ergebnisse ausgeschlossen. Bei den verbliebenen 10916 Ergebnissen lag die positive Detektionsrate bei 16,7+/-3,2% (99%-Konfidenzintervall 16,6-16,8%) [52]. Sechs Institute lagen wiederum außerhalb des 99%-Konfidenzintervalls. Von den verbliebenen 36 Instituten waren nur 6 Institute innerhalb des 95-99,5%- Konfidenzintervalls [52]. Anhand der Ergebnisse wird klar, dass ein Monitoring der positiven Detektionsrate und ein Vergleich mit dem zu erwartenden Wert helfen könnte, um potenzielle Fehler in der Testung des HER2-Status zu erkennen und damit die Gefahr von Unter- oder Überschätzung zu minimieren [52]. Ein weiterer Aspekt der Prognoseänderung bezüglich HER2 ist neben einer verbesserten Diagnostik auch die daraus resultierende Therapiemöglichkeit. Die 2005 erstmals veröffentlichten Daten der Studien NCCTG-N9831, NASBP-B31, HERA und BCIRG-006 bestätigen die Verbesserung von krankheitsfreiem und Gesamt-Überleben durch Anwendung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab [26]. Somit muss man ab 2005 mit einer Prognoseänderung des HER2-positiven Mammakarzinom durch den Therapieeffekt rechnen. Im Kollektiv der MLU wird dies besonders bei den 91 HER2-positiven Patientinnen deutlich. 33 erhielten Trastuzumab (36,3%). Bei 53 Patientinnen wurde kein Trastuzumab angewendet (58,2%). Die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens verbesserte sich von 62,5% auf 83,3% bei Anwendung von Trastuzumab. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen.

### 5.3 Adjuvante Therapie

Zunächst zur adjuvanten Strahlentherapie: Die Daten der MLU zeigten mit 90,2% (95%-KI 77,3;103,1) die höchste Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überleben nach Brusterhaltender Operation und adjuvanter Radiatio. Es ergab sich eine große Differenz zu Patienten mit Postmastektomie Radiotherapie und RT-LAW. Hier betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens lediglich 57,3% (95%-KI 46,5; 68,1). Es bestand ein relatives Risiko von 0,43 im Vergleich von BET zu PMRT und RT-LAW. Die höchste kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens bestand nach Postmastektomie Radiotherapie (100%) sowie mit 95,8% (95%-KI 87,8;103,8) nach Brusterhaltender Operation und adjuvanter Bestrahlung. Sobald eine Radiotherapie der Lymphabflusswege indiziert war, reduzierte sich die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens, wobei dies die Patienten mit höherem Nodalbefall betraf. So betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens für BET und RT-LAW 92,3% (95%-KI 85,8;98,8) vs. 72,4% (95%-KI 62,6;82,2) für PMRT und RT-LAW. Es bestand ein relatives Risiko von 0,5 im Vergleich von BET und RT-LAW zu PMRT und RT-LAW. Der Vergleich erfolgte allerdings nur zwischen den einzelnen Radiotherapien. Ein standardisierter Vergleich zwischen Operationen mit oder ohne adjuvante Radiotherapie war nicht möglich.

Der Benefit einer adjuvanten Strahlentherapie ist in der Literatur mehrfach belegt. Einer der Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group aus dem Jahr 2011 untersuchte 10801 Patientinnen in 17 Studien [53]. Die 10-Jahres- Rezidivrate betrug für Patientinnen mit Strahlentherapie 19,3% vs. 35% für Pat., die nur eine operative Versorgung erhielten [37]. Bei den 1050 nodalpositiven Patientinnen, bei denen eine Strahlentherapie durchgeführt wurde, ergab sich eine Reduktion der 1-Jahres Rezidivrate von 26,0% auf 5,1% (RR 0,20, 95%KI 0,14-0,29) [53]. Nach 10 Jahren lag die absolute Reduktion der Rezidivrate bei 21,2% (95% KI 14,5-27,9; 2p<0,00001) [53]. Für alle Patientinnen, unabhängig vom Nodalstatus galt: Durch die Vermeidung von ca. vier Rezidiven kann über einen Zeitraum von 15 Jahren ein brustkrebsspezifischer Tod verhindert werden [53].

Bereits 1976 begann Fisher et al in einer prospektiven Studie an 1851 Patientinnen die Gleichwertigkeit von Mastektomie und brusterhaltender Therapie mit adjuvanter Bestrahlung zu hinterfragen [40]. Nach 20 Jahren bestand kein signifikanter Unterschied im Lokalrezidivrisiko. Die lokale Rückfallrate von brusterhaltender Operation ohne Ganzbrustbestrahlung lag mit 39,2% deutlich über der Rückfallrate von brusterhaltender Operation mit adjuvanter Bestrahlung (14,3%) [40].

Auch in der retrospektiven Analyse von Vinh-Hung et al. bestätigte sich ein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Strahlentherapie unabhängig vom Operationsverfahren [40]. Hierbei erfolgte die Auswertung von 83776 nodalpositiven und nodalnegativen Patientinnen (pT1/2, M0), welche entweder eine Mastektomie mit oder ohne adjuvante Bestrahlung oder eine brusterhaltende Operation mit oder ohne adjuvante Bestrahlung erhielten [40]. Unabhängig von der Art der Operation konnte durch die Bestrahlung eine relative Reduktion des Sterberisikos von 15,4% erreicht werden [40].

Bezüglich der endokrinen Therapie hatte das prä- und perimenopausale Kollektiv die höchste Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens unter der sequentiellen Therapie von Tamoxifen und Aromatasehemmern (92,3% bzw. 100%), wobei sich keine statistische Signifikanz ergab. Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zur Studienlage und aktuellen Therapieempfehlungen, da bei prämenopausalen Patientinnen die Indikation zur alleinigen Anwendung von Tamoxifen besteht [11]. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen der MLU könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Teil der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt prämenopausal war und unter Therapie amenorrhöisch wurde, sodass ein Wechsel der endokrinen Therapie von Tamoxifen auf Aromatasehemmer sinnvoll war.

Die EBCTCG Studie zeigte 1995 eine Reduktion des Rezidivrisikos bei Frauen unter 50 Jahren bei der Anwendung von Tamoxifen für 5 Jahre im Vergleich zu keiner Therapie. Weitere Studien wie NATO (Tamoxifen versus keine Therapie) und NASBP (Tamoxifen versus Placebo) bestätigen dies [54]. Bei Vorhandensein von Kontraindikationen gegenüber Tamoxifen stellt die Anwendung von GnRH-Agonisten eine Alternative dar [20]. Ob es einen zusätzlichen Benefit für eine Kombination von GnRH-Analoga zu Tamoxifen nach Chemotherapie (Pat. mit erhöhtem Rezidivrisiko) gibt, sollte anhand der Studien TEXT und SOFT geklärt werden [55]. Hier wurden 4690 prämenopausale hormonrezeptorpositive Frauen nachbeobachtet, welche entweder Tamoxifen und GnRH-Analoga (Triptorelin) oder Exemestan und GnRH-Analoga über 5 Jahre erhielten [55]. Etwa die Hälfte der Patientinnen unterzog sich zudem einer Chemotherapie. Es konnte gezeigt werden, dass das rezidivfreie Überleben unter Exemestan und GnRH-Analoga größer ist (91,1%), als unter Tamoxifen und GnRH-Analoga (87,3%) [55]. Besonders groß ist der Effekt bei den Patientinnen, die aufgrund eines erhöhten Risikoprofils eine Chemotherapie erhalten haben [55]. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war nicht signifikant verschieden. Über 96% der Patientinnen waren nach 5 Jahren am Leben [56].

Eine Aromatasehemmertherapie in der Prä- und Perimenopause bleibt aber prinzipiell kontraindiziert und sollte nur bei hohem Rezidivrisiko erwogen werden und unter ovarieller Suppression erfolgen [55]. Die Untersucher der MA.17- Studie fanden allerdings in einer Subgruppenanalyse von prä- und perimenopausalen Pat. einen Benefit für eine Aromatasehemmertherapie, wenn die Pat. unter 5-jähriger Tamoxifentherapie postmenopausal geworden sind [22]. Dies ähnelt den Ergebnissen im Patientenkollektiv der MLU.

Im untersuchten postmenopausalen Kollektiv der MLU bestand das größte krankheitsfreie Überleben nach 60 Monaten mit 83,4% unter einer Therapie mit Aromatasehemmern ( $p>0,05$ ). Bezüglich des Gesamtüberlebens war die Wahrscheinlichkeit unter sequentieller Therapie von Tamoxifen und Aromatasehemmer größer als unter Monotherapie von Aromatasehemmern (Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres-Gesamtüberlebens: Tamoxifen und Aromatasehemmer 96,4%, Aromatasehemmer 87,5%). Wie die Daten der MLU für das krankheitsfreie Überleben bestätigten, gilt die Therapie mit Aromatasehemmer seit Veröffentlichung der ATAC Studie 2002 als Standard in der Behandlung postmenopausaler Patientinnen [57]. Mittlerweile zeigten viele große Studien die Überlegenheit von Aromatasehemmern in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben [57]. Ein Überlebensvorteil konnte allerdings nur selten nachgewiesen werden [56].

Im Zeitraum von 1999 bis 2009 erhielten 374 nodalpositive Patientinnen eine Chemotherapie. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 33 Patientinnen (82,5%), die eine Therapie mit CMF erhalten haben, noch am Leben. Unter der Therapie mit Anthrazyklinen waren dies 31 Frauen (73,8%). Bei der Kombination von CMF und Anthrazyklinen überlebten 83,3% und bei Anwendung einer taxanhaltigen Chemotherapie 89,7% die Nachbeobachtungszeit. Krankheitsfrei am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 60% der Patientinnen mit CMF, 64,3% der Patientinnen mit Anthrazyklinen, 70% der Patientinnen mit CMF und Anthrazyklinen und 83,6% derer mit einer taxanhaltigen Chemotherapie. Signifikante Unterschiede für das krankheitsfreie und Gesamt-Überleben ergaben sich nicht. An dieser Stelle sollte angemerkt sein, dass bei 74 Pat. keine Chemotherapie durchgeführt wurde. Zum größten Teil handelte es sich hier allerdings um Tumoren mit pN1-Stadium (72,9%).

Einen Überblick über den Stellenwert verschiedener Polychemotherapie-Schemata gibt die 2012 erschienene Analyse der EBCTCG anhand des Vergleichs von 123 randomisierten Studien [58]. Hierbei wurden verglichen: Taxan- und Anthrazyklin-haltige Chemotherapien vs. nicht Taxan-haltige Chemotherapie ( $n=44000$ ); Anthrazyklin-haltige Chemotherapie untereinander ( $n=7000$ ) oder vs. CMF ( $n=18000$ );

Polychemotherapie vs. keine Chemotherapie (n=32000) [58]. Bei der Metaanalyse der Studien Taxan- und Anthrazyklin-haltige Chemotherapie versus Anthrazyklin-haltiges Regime ergab sich für den Taxaneffekt ein relatives Risiko von 0,87 bezüglich der Brustkrebsmortalität und ein relatives Risiko von 0,89 für die Gesamtmortalität [58]. Die Regime 4-mal AC und CMF sind in Bezug auf die Senkung der brustkrebsspezifischen Mortalität gleich effektiv (RR 0,98), auch bezüglich der Gesamtmortalität ist 4-mal AC mit CMF gleichwertig (RR 0,97) [58]. Anthrazyklin-basierte Chemotherapien mit höherer kumulativer Dosis (z.B. CAF oder CEF mit einer kumulativen Anthrazyklin Dosis von 240mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin oder 360mg/m<sup>2</sup> Epirubicin) sind dem CMF Schema allerdings bezüglich Brustkrebsmortalität (RR 0,80) und Gesamtmortalität (RR 0,84) überlegen [58]. Für den Vergleich eines Anthrazyklin-basierten Regimes versus keine Chemotherapie bzw. CMF versus keine Chemotherapie zeigte sich ein relatives Risiko von 0,79 bzw. 0,76 für die brustkrebsspezifische Mortalität und 0,84 für die Gesamtmortalität [58]. In Zusammenschau führt eine Therapie mit 4-mal Doxorubicin und Cyclophosphamid in gleicher Weise wie CMF zu einer Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität um 20-25% [58]. Eine weitere Reduktion der Brustkrebsmortalität um 15-20% kann durch eine Dosiserhöhung der Anthrazyklin-haltigen Schemata (z.B. CEF, CAF) oder durch Ergänzung von vier Zyklen eines Taxanes zum Standardregime von 4-mal AC erreicht werden [58]. Zudem kann laut der Autoren durch eine effektive Chemotherapie im Vergleich zu keinerlei Chemotherapie die Brustkrebsmortalität um insgesamt 36% minimiert werden [58]. Diese Ergebnisse waren für alle Metaanalysen, welche mit einem Taxan-basierten oder Anthrazyklin-basierten Regime durchgeführt wurden, unabhängig von Alter, Nodalstatus, Tumorgröße, Grading und ER-Status konstant [58].

Vergleicht man dies mit den Ergebnissen der MLU, so zeigte sich zwar durch die Ergänzung eines Taxans keine Verbesserung der Überlebenschancen, aber insgesamt ein positiver Therapieerfolg bei einer Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens von 92,6% (95%-KI:82,8;102,4) unter CMF und Anthrazyklinen ( $p>0,05$ ). Während sich in der Metaanalyse der EBCTCG kein signifikanter Unterschied der brustkrebsspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität zwischen CMF und Standard 4-mal AC findet, zeigten die Ergebnisse der MLU eine höhere Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien- und Gesamtüberlebens bei Anwendung von CMF im Vergleich zu Anthrazyklinen ( $p>0,05$ ). Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens war eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie (CMF und Anthrazykline) mit 74,4% (95%-KI 82,8;102,4) einer taxanhaltigen Chemotherapie mit 73,1% (95%-KI 65,5;80,7) gleichwertig ( $p>0,05$ ).

Kontrovers zur Analyse der EBCTGG beschreibt z.B. die E 2197 von 2008 keinen Profit für die Ergänzung einer Chemotherapie mittels Taxanen bei der Analyse von 2882 nodalpositiven Patientinnen [59]. Es wurde kein signifikanter Unterschied für das 5-Jahres krankheitsfreie und Gesamtüberleben zwischen der Anwendung von Doxorubicin und Docetaxel im Vergleich zu Doxorubicin und Cyclophosphamid gefunden [59]. Allerdings hatten alle Pat. ein pN1 Stadium [59].

Prinzipiell wird diskutiert, ob nodalpositive Patientinnen bei denen nur 1-3 Lymphknoten befallen sind und eine günstige Tumorbiologie vorliegt (Luminal A), überhaupt von einer Chemotherapie profitieren [60]. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurde im Kollektiv der MLU die Daten der nodalnegativen Patientinnen hinzugezogen und die Prognose der Luminal A-like Tumoren bei Befall von 1-3 Lymphknoten (n=90) mit nodalnegativen Luminal A-like Tumoren (n=272) verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich krankheitsfreiem und Gesamt-Überleben. So war die Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens 94,3% (95%-KI 86,3; 102,3) bei Lymphknotenbefall vs. 99,1% (95%-KI 97,3; 100,9) bei fehlendem Lymphknotenbefall (p=0,23). Ebenfalls gering waren die Unterschiede der Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens (p=0,61): pN1 Luminal A-like 91,1% (95%-KI 80,7; 101,5); pN0 Luminal A-like 94,6% (95%-KI 90,1; 96,6). Auch bezüglich der Hazard Ratio ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich der beiden Fallgruppen bestand somit keine relative Risikoerhöhung ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben. Die Luminal A-like Tumoren mit Befall von maximal 3 Lymphknoten waren somit ein Kollektiv, dessen Prognose zufriedenstellend war.

Ob man in dieser Gruppe auf eine zytotoxische Therapie verzichten könnte, damit setzten sich auch die Daten der WSG-PlanB-Studie von Gluz et al. auseinander [61]. Im Zeitraum von 2009 bis 2011 wurden 3198 Pat. eingeschlossen, wobei 41,1% nodalpositiv waren [61]. Es sollte initial bei HER2-negativen Mammakarzinom-Pat. untersucht werden, ob eine Taxan-basierte, anthrazyklinfreie Chemotherapie in gleicher Weise wirksam ist wie eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie [61]. Nachdem 274 Pat. eingeschlossen waren, wurde im August 2009 entschieden, dass bei Pat. mit HR-positiven Tumoren, maximal 3 befallenen Lymphknoten und Recurrence-Score-Werten von maximal 11 (Oncotype DX® geringes Risiko) auf eine Chemotherapie verzichtet wird [61]. Es zeigte sich eine positive ereignisfreie Überlebenszeit von 98%, vergleichbar mit den Pat. mit adjuvanter Chemotherapie und Recurrence-Score-Werte von 12-25 (Oncotype DX® mittleres Risiko) [61]. Auch die prospektiven 5-Jahres-Nachbeobachtungsdaten aus der WSG-PlanB-Studie bestätigen eine gute ereignisfreie

Überlebenszeit von 94% für Pat. mit pN0-pN1 und Recurrence-Score Werten von 0-11 [22].

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die MINDACT-Studie, in der nodalpositive Pat. (pN1a) aufgrund des MammaPrint-Ergebnisses als low-risk bewertet wurden [35]. Jene 1550 Pat. wurden entweder mit Chemotherapie oder nur endokrin behandelt, wobei beide Gruppen einen günstigen Verlauf zeigten [35]. Das fernmetastasenfreie 5-Jahres-Überleben betrug 94,7% ohne Chemotherapie vs. 96,2% mit Chemotherapie [35].

Der Verzicht auf eine Chemotherapie bei pN1 Patientinnen mit günstiger Tumorbilogie bedarf aber weiterhin einer intensiven Aufklärung [35]. Es ist davon auszugehen, dass sich Therapieentscheidungen bei nodalpositiven Mammakarzinom Pat. zunehmend am biologischen Subtyp orientieren.

#### **5.4 Prognose des Mammakarzinoms im zeitlichen Verlauf**

Um die zeitliche Veränderung der Prognose des Mammakarzinoms zu untersuchen, wurden die kumulativen Wahrscheinlichkeiten des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamtüberlebens der Jahrgänge 1999-2002, 2003-2005 und 2006-2009 gegenübergestellt. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für den Vergleich der kumulativen Wahrscheinlichkeiten des Gesamtüberlebens. Allerdings zeigte sich eine signifikante Verbesserung der kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens von 68,3% (95%-KI 61,4;75,2) auf 81% (95%-KI 74,1;87,9) beim Vergleich der Jahrgänge 1999-2002 und 2006-2009. Es bestand ein relatives Risiko von 0,5 im Vergleich von 2006-2009 zu 1999-2002.

Ein ähnliches Ergebnis ergab die Auswertung der Daten des Tumorregisters München, wobei hier das relative (tumorspezifische) 5-Jahres Überleben aller Patientinnen ohne primäre Metastasierung untersucht wurde [49]. Das relative 5-Jahres Überleben beträgt für den Zeitraum 1998-2007 88,0% und steigert sich im Zeitraum von 2008-2016 auf 89,8% [49]. Auch das Gesamtüberleben unterliegt diesem Trend (1998-2007 81,3%; 2008-2016 83,4%). Die Autoren schlussfolgern, dass die Prognose des Mammakarzinoms insgesamt gut ist [49].

Um eine leitliniengerechte Behandlung des Mammakarzinoms zu gewährleisten, führte die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Senologie 2003 ein Zertifizierungssystem ein [62]. Als erstes Brustzentrum der neuen Bundesländer erfolgte 2004 am Universitätsklinikum Halle (Saale) die Zertifizierung. Mit der Bedeutung dieses Prozesses setzte sich 2016 das Deutsche Ärzteblatt anhand der Daten des 2003 zertifizierten Brustzentrum am Standort Tübingen auseinander. Die

Auswertung der Qualitätsindikatoren zeigte eine signifikante Zunahme der geforderten Zielwerte im zeitlichen Verlauf [62]. So wurde bis 2007 die Rate an präoperativen histologischen Sicherungen von 58% auf 88% angehoben und der Anteil der Patienten, die eine angemessene endokrine Therapie erhalten haben, stieg von 27% auf 93% [62]. Diese Qualitätsindikatoren gelten als Surrogatmarker für die Langzeitprognose. Dennoch geben die Autoren an, dass ein statistischer Nachweis für den Zusammenhang zwischen Zertifizierung und Prognose nur schwer führbar ist [62]. Hierfür bedürfte es einer randomisierten Zuteilung ähnlicher Zentren, was momentan nicht umsetzbar ist [62]. Somit bleibt unklar, ob die beobachtete Verbesserung der Prognose des Mammakarzinoms in den letzten 20 Jahren eine Folge der Zertifizierung, der Früherkennungsprogramme oder der verbesserten systemischen Therapie ist [62].

## **5.5 Limitationen**

Als problematisch anzusehen ist die Betrachtung der intrinsischen Subtypen. Hierbei erfolgte eine Klassifikation anhand der Parameter ER-Status, PR-Status, Grading und HER2-Status. Der Ki-67-Index konnte bei fehlender Bestimmung nicht mit einfließen, wodurch die Aussagekraft, der in dieser Arbeit vorgenommenen Einteilung limitiert ist. Außerdem verbleibt eine große Gruppe von Tumoren, dessen HER2-Status unbekannt ist. Weiterhin sind die Ergebnisse der endokrinen und zytotoxischen Therapie in ihrer Tragweite limitiert. Wie bereits erwähnt, kann ein Vergleich der Therapieoptionen aus verschiedenen Gründen nur eingeschränkt vorgenommen werden. Zum einen sind die Fallzahlen für die einzelnen Therapieoptionen sehr unterschiedlich. Andererseits werden Jahrgänge miteinander verglichen, bei denen manche der Präparate erst zeitlich später zum Einsatz kommen (z.B. Aromatasehemmer erst ab 2002). Weiterhin problematisch ist, dass nicht einzelne Medikamente, sondern Gruppierungen von Medikamenten für die Überlebensanalyse genutzt wurden. In die Analyse einbezogen wurden Behandlungen mit Letrozol, Exemestan und Anastrozol. Darüber hinaus handelt es sich lediglich um eine retrospektive Analyse ohne Randomisierung. Bei der retrospektiven Analyse von Therapieoptionen haben mehrere Kovariaten Einfluss, was die Aussagekraft in puncto Überlegenheit erschwert.

## 6. Zusammenfassung

Diese Analyse untersuchte etablierte prognostische Faktoren anhand des Patientenkollektivs der MLU sowie deren Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit einer nodalpositiven Mammakarzinom-Patientin. Des Weiteren wurde der Effekt von adjuvanter Therapie auf die Prognose betrachtet. Hierfür wurden 1743 Patienten dokumentiert, welche an der Frauenklinik der Martin-Luther-Universität von 1999-2009 erfasst wurden. Von diesen 1743 Patienten hatten 1381 Patientinnen ein singuläres invasives Karzinom und davon wiederum 461 Patientinnen einen Befall der axillären Lymphknoten. Die verwendeten Daten entstammten dem Krankenhaus-Register des Brustzentrums. Ein Einverständnis der Patienten zur Datenerhebung für die Blut- und Gewebebank im Rahmen des Krebsregisters lag vor. Ein Ethikvotum für das Krebsregister war vorhanden.

Die Beobachtungszeit der 461 nodalpositiven Patientinnen lag im Median bei 37 Monaten (Maximum 120 Monate). Es waren größtenteils Patientinnen im pN1-Stadium (n=288, 62,5%). Es bestand eine homogene Verteilung der Altersgruppen, wobei der Median bei Diagnosestellung 57,7 Jahre betrug. 68,8% der Patientinnen waren postmenopausal (n=317) sowie 72% HR-positiv (n=332). Eine systemische Therapie wurde bei 94,4% der Pat. (n=435) durchgeführt.

Die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens betrug 83,3% (95%-KI 78,6; 88,1), die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens 71,9% (95%- KI 66,4;77,4).

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens der nodalpositiven Mammakarzinom-Patientinnen für die Prognosefaktoren Tumorstadium, Grading, Hormonrezeptorstatus sowie HER2-Status ( $p < 0,05$ ). Dies entspricht in großen Teilen der vorhandenen Literatur.

Ebenfalls der aktuellen Datenlage entsprechend hatten Luminal A-like Tumoren mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens von 85,9% (95%-KI 74,1;97,7) die beste Prognose. Das kürzeste 5-Jahres krankheitsfreie Überleben fand sich mit 22,9% (95%-KI 3,1;42,7) bei HER2- positiven Tumoren, gefolgt von tripelnegativen Tumoren mit 59,8% (95%-KI 41,9;77,6). Die Ergebnisse der MLU waren signifikant, aber durch die fehlende Bestimmung des Ki-67 Index für die Charakterisierung der immunhistochemischen Typen limitiert. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass sich die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens von Luminal A-like Tumoren mit Befall von 1-3 Lymphknoten kaum von nodalnegativen Luminal A-like Tumoren unterschied ( $p > 0,05$ ). Daran wird

die Bedeutung des biologischen Subtyps für die Prognose einer nodalpositiven Mammakarzinom-Patientin deutlich.

Bezüglich der adjuvanten Therapie konnte keine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeiten durch eine taxanhaltige Chemotherapie nachgewiesen werden. Bei einer kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens von 92,6% unter CMF und Anthrazyklinen zeigte sich aber ein guter Therapieeffekt ( $p > 0,05$ ). Die Metaanalyse der EBCTCG ergab hingegen eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 15-20% durch die Ergänzung von vier Zyklen eines Taxans zum Standardregime von 4-mal AC. Während sich zudem kein signifikanter Unterschied der brustkrebspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität zwischen CMF und Standard 4-mal AC fand, zeigten die Ergebnisse der MLU eine höhere Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien- und Gesamtüberlebens bei alleiniger Anwendung von CMF im Vergleich zu Anthrazyklinen ( $p > 0,05$ ). Limitierend für diese Ergebnisse der MLU und damit den Vergleich mit anderen Daten ist die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Analyse ohne Randomisierung handelte. In Bezug auf die adjuvante Strahlentherapie zeigten die Daten der MLU eine breite Spanne der kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens von 90,2% (95%-KI 77,3;103,1) für brusterhaltende Operation und adjuvanter Radiotherapie bis 57,3% (95%-KI 46,5; 68,1) bei Postmastektomie Radiotherapie und RT-LAW (RR 0,43). Der laut Studienlage klar belegte Benefit einer adjuvanten Strahlentherapie konnte anhand dieser Daten nicht gezeigt werden, da kein standardisierter Vergleich zwischen Operationen mit oder ohne adjuvante Radiotherapie möglich war.

Dass die Prognose des Mammakarzinoms einer zeitlichen Veränderung unterliegt, konnte für den Vergleich der kumulativen Wahrscheinlichkeiten des krankheitsfreien Überlebens signifikant nachgewiesen werden. Hierbei ergab sich eine Verbesserung der kumulativen Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens von 68,3% (95%-KI 61,4;75,2) auf 81% (95%-KI 74,1;87,9) bei Gegenüberstellung der Jahrgänge 1999 bis 2002 und 2006 bis 2009. Ursächlich könnte neben der Früherkennung die Optimierung der Therapien sein. Bei dieser kontinuierlichen Verbesserung der Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens ergibt sich für die Prognose des nodalpositiven Mammakarzinoms eine positive Entwicklungstendenz.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2011/2012; 10. Ausgabe, 2015.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile).  
Zugegriffen: 29.11.2020.
2. Engel J, Schrodi S, Schubert-Frischle G: Epidemiologie des Mammakarzinoms. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg): Colloquium Senologie 2015/2016. Agileum, München, 2015, S. 9-22.
3. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends; 7. Ausgabe, 2010  
<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3227/22aJOdYnmXV0I.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Zugegriffen: 02.10.2020.
4. Peters E, Anzeneder T, Jackisch C, Dimpfl T, Kunz G, Katalinic A, Waldmann A (2015) Versorgung primärer Mammakarzinome bei älteren Frauen mit adjuvanter Therapie- retrospektive Analyse der Daten von über 3000 Patientinnen der PATH-Biobank nach zweijährigem Follow-up. Deutsches Ärzteblatt 112: 577-584.
5. Chang JC, Hilsenbeck S: Prognostic and Predictive Markers. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK (ed): Diseases of the Breast. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, p. 675-691.
6. Kreipe HH, Schmidt M: Pathologie, Prognose und Prädiktion. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (Hrsg): Colloquium Senologie 2018/2019. Lukon, München, 2018, S. 67-90.
7. Kantelhardt E, Vetter M, Harbeck N, Thomssen C: Praxisrelevante und evidenzbasierte prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom. In: Untch M, Sitteck H (Hrsg): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Zuckschwerdt, München, 2008, S.228-237.
8. 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.
9. Kreipe HH, Schmidt M: Pathologie, Prognose und Prädiktion. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg): Colloquium Senologie 2014/2015. Agileum, München, 2014, S. 37-58.
10. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO (2009) Ki67 Index,

- HER2 Status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of National Cancer Institute* 101: 736-750.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, Panel Members (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: 1736-1747.
  12. Kreipe HH, Schmidt M: Pathologie, Prognose und Prädiktion. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg.): *Colloquium Senologie 2015/2016*. Agileum, München, 2015, S. 37-55.
  13. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JGM, Krüger A, Kiechle M, Jänicke F, Schmitt M, Foekens JA (2002) Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-Risk according to Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (n=3424). *Cancer Research* 62: 4617-4622.
  14. Croucher DR, Saunders DN, Stillfried GE, Ranson M (2007) A structural basis for differential cell signalling by PAI-1 and PAI-2 in breast cancer cells. *Biochemical Journal* 408: 203-210.
  15. Harbeck N, Kates RE, Gauger K, Willems A, Kiechle M, Magdolen V, Schmitt M (2004) Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer. *Thromb Haemost* 91: 450-456.
  16. Foekens JA, Look MP, Peters HA, Van Putten WLJ, Portengen H, Klijn JGM (1995) Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1: predictors of poor response to Tamoxifen therapy in recurrent breast cancer. *Journal of National Cancer Institute* 87: 751-756.
  17. Meijer-van Gelder ME, Look MP, Peters HA, Schmitt M, Brünner N, Harbeck N, Klijn JGM, Foekens JA (2004) Urokinase-type plasminogen activator system in breast cancer: Association with tamoxifen Therapy in recurrent disease. *Cancer Research* 64: 4563-4568.
  18. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.: *Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapie*; Version 2016. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugegriffen: 29.11.2020.
  19. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.: *Prognostische und prädiktive Faktoren*; Version 2019. <https://www.ago->

online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma.  
Zugegriffen: 29.11.2020.

20. Thomssen C: Systemische Therapie: Luminal-A-Tumoren. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg): Colloquium Senologie 2014/2015. Agileum, München, 2014, S. 121-148.
21. Bartlett JMS, Brookes CL, Robson T, Van de Velde CJH, Billingham LJ, Campbell FM, Grant M, Hasenburg A, Hille ETM, Kay C, Kieback DG, Putter H, Markopoulos C, Kranenbarg EMK, Mallon EA, Dirix L, Seynaeve C, Rea D (2011) Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *Journal of Clinical Oncology* 29: 1531-1538.
22. Thomssen C: Systemische Therapie: Luminal-A-Tumoren. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (Hrsg): Colloquium Senologie 2018/2019. Lukon, München, 2018, S.169-207.
23. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Annals of Oncology* 20: 1329-1329.
24. Müller V: Systemische Therapie: HER2-positive Mammakarzinome. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg): Colloquium Senologie 2014/2015. Agileum, München, 2014, S. 181-197.
25. Wagner S, Wagner A, Brandner P, Hauptmann G (2011) Update Mammakarzinom, Bericht vom Konsensusmeeting St. Gallen 2011 und vom Kongress der ASCO in Chicago 2011. *Frauenarzt* 52:787-791 (<https://www.frauenarzt-saar.de/doc/Update-Mammakarzinom.pdf>)
26. Müller V: Systemische Therapie: HER2-positive Mammakarzinome. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD: Colloquium Senologie 2015/2016. Agileum, München, 2015, S. 183-199.
27. Müller V, Witzel I: HER2-positive Mammakarzinome. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (Hrsg): Colloquium Senologie 2018/2019. Lukon, München, 2018, S. 241-262.
28. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.: Prognostische und prädiktive Faktoren; Version 2011. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugegriffen: 29.11.2020.

29. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.: Prognostische und prädiktive Faktoren; Version 2015. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugriffen: 29.11.2020.
30. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.:  
Diagnostik und Therapie primäres und metastasiertes Mammakarzinom;  
Version 2008. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugriffen: 29.11.2020
31. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.: Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapie; Version 2015. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugriffen: 29.11.2020.
32. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhardt M, Thürlimann B, Senn HJ (2015) Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 26: 1533-1546 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511219/>).
33. Moebus V, Jackisch C, Lueck H-J, Du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, Kuhn W, Nitz U, Schneeweiss A, Huober J, Harbeck N, Von Minckwitz G, Runnebaum IB, Hinke A, Kreienberg R, Konecny GE, Untch M (2010) Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 28:2874-2880.
34. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.: Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapie; Version 2019. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugriffen: 29.11.2020.
35. Harbeck N: Systemische Therapie: Luminal-B-Tumoren. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (Hrsg): *Colloquium Senologie 2018/2019*. Lukon, München, 2018, S. 211-237.
36. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V.: Adjuvante Strahlentherapie; Version 2011. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugriffen: 29.11.2020.

37. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V: Adjuvante Strahlentherapie; Version 2015. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugegriffen: 29.11.2020.
38. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V: Adjuvante Strahlentherapie; Version 2019. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugegriffen: 29.11.2020.
39. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie e.V: Adjuvante Strahlentherapie; Version 2016. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugegriffen: 29.11.2020.
40. Matuschek C, Boelke E, Budach W: Strahlentherapie. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (Hrsg): Colloquium Senologie 2018/2019. Lukon, München, 2018, S. 155-165.
41. Kühn T: Lokale Therapie: Operation. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (Hrsg): Colloquium Senologie 2018/2019. Lukon, München, 2018, S. 131-152.
42. Straver ME, Meijnen P, Van Tienhoven G, Van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, Demonty G, duez N, Cataliotti L, Klinkenbijn J, Westenberg HA, Van der Mijle H, Hurkmans C, Rutgers EJT (2010) Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 28:731-737.
43. Janni W, Kühn T, Schwentner L, Kreienberg r, Fehm T, Wöckel A (2014) Sentinel-Node-Biopsie und Axilladisektion beim Mammakarzinom- Evidenz und ihre Grenzen. *Deutsches Ärzteblatt* 111: 244-249.
44. Liedtke C, Costa SD: Operation: Tumorentfernung einschließlich Axilla-Management und Brustrekonstruktion. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg): Colloquium Senologie 2015/2016. Agileum, München, 2015, S. 89-97.
45. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 30: 1796-1804.
46. Hudis CA, Barlow WE, Constantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapmann JAW, Sparano JA, Hunsberger S, Enos RA, Gelber RD, Zujewski JA (2007) Proposal

- for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *Journal of Clinical Oncology* 25: 2127-2132.
47. Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M, Lafannechere L, Reed JC (2010) BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 16: 3988-3997.
  48. Ragage F, Debled M, MacGrogan G, Brouste V, Desrousseaux M, Soubeyran I, Tunon de Lara C, Mauriac L, De Mascarel I (2010) Is it useful to detect lymphovascular invasion in lymph node-positive patients with primary operable breast cancer?. *Cancer* 116: 3093-3101.
  49. Schrodi S, Schubert-Fritschle G, Engel J: Epidemiologie des Mammakarzinoms. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C (Hrsg): *Colloquium Senologie 2018/2019*. Lukon, München, 2018, S. 49-64.
  50. Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, Oh MK, Yoon HK (2015) Differences in clinical outcomes between luminal A and B type breast cancers according to the St. Gallen consensus 2013. *Journal of Breast Cancer* 18: 149-159.
  51. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, Diez M, Viladot M, Arance A, Munoz M (2015) Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast* 24: 526-535.
  52. Choritz H, Büsche G, Kreipe H (2011) Quality assessment of HER2 testing by monitoring of positivity rates. *Virchow Arch* 459: 283-289.
  53. Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG) (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 Women in 17 randomised trials. *The Lancet* 378: 1707-1716.
  54. Emens LA, Davidson NE (2009) Postoperative Endocrine Therapy for Invasive Breast Cancer. *Cancer Treat Res.* 151: 139-161  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086398/>).
  55. Wagner S (2014): Update zur antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms; *Frauenarzt* 55: 794-796 (<https://www.frauenarzt-saar.de/doc/ASCO-Antihormon-Mammakarzinom.pdf>).
  56. Thomssen C: Systemische Therapie: Luminal-A-Tumoren. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg): *Colloquium Senologie 2015/2016*. Agileum, München, 2015, S. 115-147.
  57. Files JA, MD; Ko MG, MD; Pruthi S, MD (2010) Managing aromatase inhibitors in breast cancer survivors: not just for oncologists. *Mayo Clinic Proceedings* 85: 560-566.

58. Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG) (2012) Comparisons between different psychotherapy regimes for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 379: 432-444.
59. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Davidson NE (2008) Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamid in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *Journal of Clinical Oncology* 26: 4092-4099.
60. Harbeck N: Systemische Therapie: Luminal-B-Tumoren. In: Untch M, Harbeck N, Thomssen C, Costa SD (Hrsg): *Colloquium Senologie 2015/2016*. Agileum, München, 2015, S. 151-180.
61. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, Kraemer S, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Kusche M, Heyl V, Lorenz-Salehi F, Just M., Hofmann D, Degenhardt T, Liedtke C, Svedman C, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N (2016) West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *Journal of Clinical Oncology* 34: 2341-2348
62. Bruckner SJ, Taran FA, Hahn M, Bamberg, M, Wallwiener D, Hartkopf AD (2016) Interdisziplinäre Behandlung von Mammakarzinomen: Das Brustzentrum der Zukunft. *Deutsches Ärzteblatt* 113: A 1590-1593.

## 8. Thesen

1. In der Untersuchung wurden 461 nodalpositive Patientinnen eingeschlossen, welche von 1999 bis 2009 an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der MLU behandelt wurden. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens lag bei 83,3%, die kumulative Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien Überlebens bei 71,9%.
2. Nachgewiesen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Befall der Lymphknoten und einem höheren Tumorstadium, einem höheren Grading, einer HER2-Überexpression sowie einem negativen HR-Status ( $p < 0,05$ ).
3. Die Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens verringerte sich mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten bei Primärdiagnose ( $p < 0,001$ ).
4. Es bestätigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien als auch des Gesamt-Überlebens für die Faktoren Tumorstadium, Grading, HR- und HER2-Status. In der Multivariaten Analyse ist der HR-Status (unter Einschluss von Nodalstatus, Tumorstadium, Grading und HER2-Status) der stärkste Faktor für das krankheitsfreie Überleben (RR 3,09).
5. Die immunhistochemischen Typen waren auch bei positivem Nodalstatus bestimmend für die Prognose, wobei Luminal A-like Tumoren mit 94,9% die größte Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres Gesamtüberlebens hatten ( $p < 0,001$ ).
6. Die Art der adjuvanten endokrinen – oder Chemotherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens.
7. Die Art der adjuvanten Strahlentherapie hatte signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens, wobei die beste Prognose nach brusterhaltender Operation und adjuvanter Radiatio bestand ( $p < 0,05$ ).
8. Die Prognose des nodalpositiven Mammakarzinoms unterlag einer zeitlichen Veränderung. Für das krankheitsfreie Überleben bestand ein relatives Risiko von 0,5 für den Vergleich der Jahrgänge 2006-2009 zu 1999-2002.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Anne-Katrin Spinda, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Leipzig, den

Anne-Katrin Spinda

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Leipzig, den

Anne-Katrin Spinda

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Christoph Thomssen, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, der diese Dissertation konstruktiv begleitet hat und dessen Anregungen von großer Bedeutung waren, um einen Fokus zu finden.

Für die sachkundige und verständnisvolle Unterstützung danke ich ebenso Frau PD Dr. med. Eva Kantelhardt, die trotz meiner langjährigen Arbeit immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Für die Bereitstellung der richtungsgebenden Routinebefunde zur prognostischen Auswertung bin ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Wickenhauser und dem Institut für Pathologie der MLU Halle- Wittenberg sehr verbunden.

Auch danke ich an dieser Stelle Tina Ruider, welche zum Zeitpunkt der Datenerfassung für jede Frage offen war, sowie Annika Lingner für ihre intensive Unterstützung bei der Datensammlung.

Weiterhin bedanke ich mich sehr bei Frau Dr. rer. nat. Martina Vetter und Frau Sandy Kaufhold für die Durchführung der Nachbeobachtung der Patientenjahrgänge 2006-2009, welche inhaltlich von großer Bedeutung war.

Mein persönlicher Dank gilt Dr. med. Jörg Ermisch, der gewillt war, dieses Projekt nicht aufzugeben.