

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

**Früh- und Spätrezidive von Hormonrezeptor-positiven  
Mammakarzinomen: Eine vergleichende Analyse tumorbiologischer  
Eigenschaften und Konzepten der Primärtherapie**

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Florian Dominik Schmid

Geboren am 16.02.1987

in München

2016

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Reisinger

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Toralf Reimer, Universitätsfrauenklinik, Universität  
Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr.med. Christian Junghanß, Klinik für Hämatologie, Onkologie  
und Palliativmedizin, Universität Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Nicolai Maass, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Universität Kiel

Datum der Einreichung: 20.05.2016

Datum der Verteidigung: 25.01.2017

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
1 Einleitung .....	1
1.1 Geschichte des Mammakarzinoms.....	1
1.2 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	2
1.3 Pathologie des Mammakarzinoms .....	3
1.4 Risikofaktoren und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms .....	5
1.5 Primärtherapie des Mammakarzinoms.....	6
1.5.1 Operative Therapie .....	6
1.5.2 Adjuvante Therapie .....	7
1.5.2.1 Zytostatische Therapie.....	7
1.5.2.2 Endokrine Therapie .....	9
1.5.2.3 HER2-Antikörpertherapie .....	10
1.5.2.4 Radiotherapie.....	11
1.5.3 Neoadjuvante Therapie.....	12
2 Fragestellung der Arbeit.....	13
3 Patientinnen und Methodik .....	14
3.1 Patientinnenkollektiv.....	14
3.2 Datenerhebung .....	16
3.3 Statistik.....	17
3.4 Analyse der tumorbiologischen Parameter der Primärtumore.....	19
3.4.1 Histologischer Phänotyp.....	19
3.4.2 Nukleäre Steroidhormonrezeptoren.....	20
3.4.3 Tumorgröße .....	22
3.4.4 Lymphknotenstatus.....	22
3.4.5 Histopathologisches Grading .....	23
3.4.6 HER2-Überexpression.....	24
3.4.7 Peritumorale Invasion der Lymphgefäße und der Blutgefäße.....	25
3.4.8 Lokalisation der Rezidivkrankung .....	26
3.5 Analyse der Therapiemethoden.....	27

4	Ergebnisse .....	28
4.1	Zeit zwischen Primärdiagnose und Rezidivkrankung.....	28
4.2	Alter der Patientin .....	29
4.3	Tumorbiologische Parameter der Primärtumore.....	31
4.3.1	Histologischer Phänotyp.....	31
4.3.2	Hormonrezeptorstatus .....	32
4.3.3	Tumorgröße .....	33
4.3.4	Lymphknotenstatus.....	35
4.3.5	Histopathologisches Grading .....	36
4.3.6	HER2-Überexpression.....	38
4.3.7	Peritumorale Lymphgefäßinvasion.....	38
4.3.8	Peritumorale Blutgefäßinvasion .....	39
4.3.9	Lokalisation der Rezidivkrankung .....	40
4.4	Therapie.....	42
4.4.1	Operative Therapie .....	42
4.4.2	Adjuvante Therapie .....	43
4.4.2.1	Zytostatische Therapie.....	43
4.4.2.2	Endokrine Therapie .....	46
4.4.2.3	Radiotherapie.....	47
4.5	Multivarianzanalyse .....	48
4.6	Überlebenszeitanalyse.....	52
5	Diskussion .....	54
5.1	Alter der Patientin .....	56
5.2	Histologischer Phänotyp .....	57
5.3	Hormonrezeptorstatus .....	58
5.4	Tumorgröße .....	60
5.5	Lymphknotenstatus .....	61
5.6	Histopathologisches Grading .....	62
5.7	HER2-Überexpression .....	64
5.8	Peritumorale Lymphgefäßinvasion .....	65
5.9	Peritumorale Blutgefäßinvasion.....	66
5.10	Lokalisation der Rezidivkrankung.....	68

5.11 Therapie.....	70
5.11.1 Operative Therapie.....	70
5.11.2 Adjuvante Therapie.....	71
5.11.2.1 Zytostatische Therapie.....	71
5.11.2.2 Endokrine Therapie .....	72
5.11.2.3 Radiotherapie.....	74
5.12 Multivarianzanalyse .....	75
5.13 Überlebenszeitanalyse.....	77
5.14 Diskussion der Methodik .....	78
5.15 Die Genexpressionsanalyse zur Prognoseeinschätzung.....	80
6 Zusammenfassung.....	83
7 Anhang .....	84
7.1 Tabellen .....	84
7.1.1 Häufigkeitsverteilung .....	84
7.1.2 Univarianzanalyse .....	87
7.1.3 Multivarianzanalyse .....	90
7.2 TNM-Klassifikation .....	93
7.3 Abbildungsverzeichnis.....	96
7.4 Tabellenverzeichnis.....	97
7.5 Literaturverzeichnis.....	98
Danksagung.....	115
Eidesstattliche Erklärung.....	116
Thesen .....	117

## Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
10-JÜR	10-Jahresüberlebensrate
95%-CI	95%-Konfidenzintervall
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRCA BReast Cancer	
CMF	Therapieschema mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CTX	Chemotherapie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC	Therapieschema mit Epirubicin und Cyclophosphamid
ED	Erstdiagnose
ER	Estrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	Et alii oder et aliae
FAC	Therapieschema mit 5-Fluorouracil, Anthrazyklin (Doxorubicin), Cyclophosphamid
FEC	Therapieschema mit 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FR	Frührezidiv
GnRH-A	Gonadotropin-releasing-hormone-Analagon
Gy	Gray
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HPF	High-power field
IRS	Immunreaktiver Score nach Remmele
MRM	Modifiziert radikale Mastektomie
n	Anzahl
NSAI	Nichtsteroidale Aromataseinhibitoren
OR	Odds Ratio

---

p	p-Wert
PR	Progesteronrezeptor
RIA	Radioimmunoassay
RKI	Robert Koch-Institut
SAI	Steroidaler Aromataseinhibitor
SR	Spätrezidiv
uPA	Urokinase-Plasminogenaktivator
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte des Mammakarzinoms

Die frühesten Beschreibungen von Mammakarzinomen entstanden vor rund 5.000 Jahren. Um das Jahr 2650 vor Christus fasste der ägyptische Arzt Imhotep sein chirurgisches Wissen auf Papyrus zusammen, welches Ende des 20. Jahrhunderts nach Christus entdeckt und übersetzt wurde. Diese Schriften gelten als die ersten Dokumente über Brustkrebskrankungen (Sakorafas 2009). Um das fünfte Jahrhundert vor Christus prägte die Schule um den griechischen Gelehrten Aristoteles den Begriff „Karkinos“, woraus das heutige Wort Krebs entstand. Seine Beobachtungen machte Aristoteles vor allem auf Grund von Untersuchungen an pathologischen, knotigen Veränderungen der weiblichen Brust (Pitot 2002). Eine schon von Aristoteles begründete und 600 Jahre später von dem griechischen Arzt Galenos von Pergamon weiterentwickelte Idee, sah in der Ursache von Brustkrebskrankungen einen Überschuss an „schwarzer Galle“ in der Brust der Patientin. Diese „schwarze Galle“ würde im Rahmen der monatlichen Menstruation ausgeschieden und stellte damit den Grund für das erhöhte Auftreten von Brustkrebskrankungen bei postmenopausalen Frauen dar. Auch bezüglich der Therapie prägte Galenos in dieser Zeit die Lehrmeinung und postulierte, dass der Brustkrebs im Anfangsstadium noch durch Diäten, Aderlässe und Schröpfen heilbar war. Erst in einem späteren Stadium solle chirurgisch interveniert werden (Papavramidou 2010; Sakorafas 2009). Über 1.000 Jahre, bis in das Zeitalter der Renaissance, wurde diese humoralpathologische Säftelehre von Hippokrates und Galenos nicht angezweifelt. In den darauffolgenden 500 Jahren unterlag die Therapie des Mammakarzinoms wechselnden Veränderungen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen stieg dadurch kontinuierlich bis zum Ende des 18. Jahrhunderts. Eine in den 1970er Jahren von der World Health Organization (WHO) durchgeführte Studie stellte allerdings fest, dass die Todesrate seit dem Jahr 1900 nicht weiter gesunken war. Daraus wurde gefolgert, dass die operative Therapie alleine nicht ausreichend zu sein scheint und adjuvante Therapiemöglichkeiten notwendig sein müssten (Silva 2007). Aus dieser Erkenntnis entstanden einige Studien zur adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms. Im Jahre 1976 veröffentlichten Bonadonna et al. letztlich im New England Journal of Medicine die ersten positiven Studienergebnisse, die den Weg für die Einführung von Chemotherapeutika in die Therapie von Mammakarzinomen ebneten (Bonadonna 1976). Das wachsende Verständnis für Onkogenese

und rationale Therapieansätze, wie die Einführung der Strahlentherapie, der endokrinen Therapie und der Antikörpertherapie, führte schließlich dazu, dass die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) bei invasiven Mammakarzinomen von 75% (1975) auf insgesamt knapp 90% (2013) angestiegen ist und seitdem auf diesem Niveau bleibt (RKI 2013).

## 1.2 Epidemiologie des Mammakarzinoms

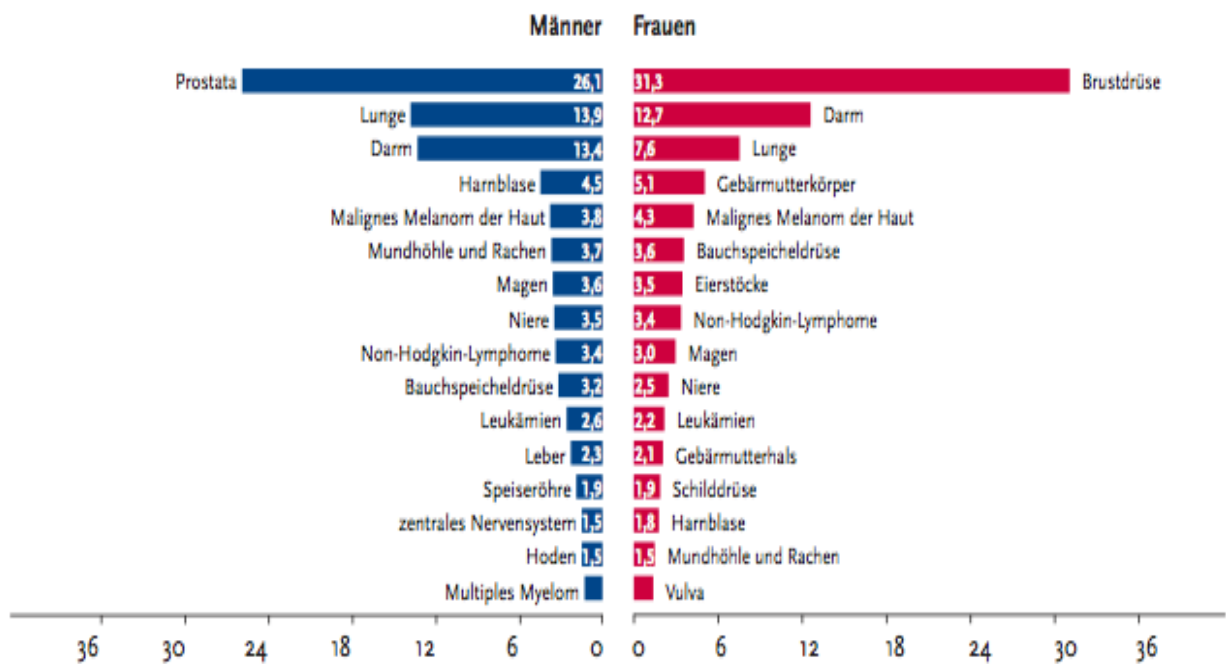
In Deutschland ist der Brustkrebs mit rund 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr die am häufigsten vorkommende Krebserkrankung der Frau (vergleiche (vgl.) Abbildung 1). Laut der Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankt jede achte Frau in Deutschland an einem Mammakarzinom (RKI 2013).

Die Erstdiagnose wird meist zwischen dem 55. und dem 64. Lebensjahr gestellt (Howlander 2013). Die relative brustkrebsbedingte 5-JÜR lag 2010 bei 87% (RKI 2013). Insgesamt konnte aber vor allem bei jüngeren Patientinnen zwischen 45 und 59 Jahren in den letzten Jahren ein Rückgang der Neuerkrankungsrate beobachtet werden (Zylka-Menhorn 2007).

Weltweit ist der Brustkrebs nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste maligne Erkrankung (Ferlay 2014). Interessanterweise ist die Inzidenz in den westeuropäischen Industrienationen, den USA und Australien/Neuseeland besonders hoch. So erkrankten in den USA im Schnitt 99,4 von 100.000 Einwohnerinnen an einem Mammakarzinom, in China hingegen nur 18,7 von 100.000 Einwohnerinnen (Parkin 2005).

Die Mortalitätsrate konnte dank Neuerungen im Therapiemanagement in den letzten drei Jahrzehnten gesenkt werden und liegt weltweit relativ konstant bei 30 pro 100.000 Frauen pro Jahr (Böcker 2012).

In Bezug auf die Neuerkrankungs- und Sterberate können zwischen den neuen und den alten Bundesländern wahrnehmbare Unterschiede beobachtet werden. So fällt auf, dass in den neuen Bundesländern sowohl die Inzidenz als auch die Mortalitätsrate geringer ist als in den alten Bundesländern. Die Ursache für diese Beobachtung ist allerdings noch nicht abschließend geklärt (Sundmacher 2011).



**Abbildung 1** Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (RKI 2013)

### 1.3 Pathologie des Mammakarzinoms

Als Mammakarzinom werden maligne, epitheliale Tumore des Brustdrüsenparenchyms bezeichnet. Die häufigste Lokalisation stellt mit 55%-65% der Fälle, der laterale, obere Quadrant der weiblichen Brust dar (Lee 2005).

95% der Mammakarzinome können histopathologisch der Gruppe der Adenokarzinome zugeordnet werden. Darüber hinaus wird der Brustkrebs anhand seiner Eindringtiefe als Carcinoma in situ oder als invasives Karzinom klassifiziert. Bei einem Carcinoma in situ handelt es sich um eine Neoplasie, bei der die Basalmembran des Brustdrüsengewebes noch intakt ist. Im Gegensatz dazu infiltriert das invasive Karzinom das umgebende Gewebe und hat damit das Potential über das Blut- beziehungsweise das Lymphgefäßsystem periphere Metastasen zu bilden (Kumar 2010). Die vorliegende Arbeit betrachtet ausschließlich invasive Mammakarzinome.

Aufgrund des Ursprungsorts der Krebszellen wird zwischen duktalem und lobulärem Mammakarzinom unterschieden. Bei ersteren proliferieren die Karzinomzellen in den Milchgängen des Brustdrüsenparenchyms. Mit rund 75% ist das invasive duktales Mammakarzinom die häufigste invasive Brustkrebsform. Die Karzinomzellen des lobulären

Karzinoms entspringen den Drüsenläppchen. Auf diese Gruppen entfallen ungefähr 10% aller invasiven Mammakarzinome. Weitere histopathologische Phänotypen stellen die verbleibenden 10% dar (Silva 2007).

Ein seit dem St. Gallen Brustkrebskongress 2013 angewandtes Klassifizierungssystem der Mammakarzinome betrifft die molekularen Eigenschaften der Tumorzellen. Eine Arbeit von Perou et al. konnte anhand von Multicluster-Genanalysen molekulare (intrinsische) Subtypen herausarbeiten, die jeweils gleiche tumorbiologische Eigenschaften und Ansprechraten auf systemische Therapieoptionen zeigten (Perou 2000). Diese intrinsischen Subtypen korrelieren signifikant mit bestimmten, in der Primärdiagnostik der Mammakarzinome untersuchten, tumorbiologischen Parametern (Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Ki-67-Expression) (Cheang 2009). Hieraus entstand das in Tabelle 1 aufgeführte Klassifizierungssystem der Mammakarzinome. Anhand der Subtypen werden spezifische Therapieregime angewandt (Goldhirsch 2013a).

Das beschriebene Klassifikationssystem fand in den Jahren, aus denen die Daten der vorliegenden Arbeit stammen, noch keinen klinischen Einsatz und es erfolgte in diesem Zeitraum keine routinemäßige Untersuchung des Proliferationsmarkers Ki-67. Daher konnte dieser Aspekt der Mammakarzinome folglich nicht betrachtet und analysiert werden.

Intrinsischer Subtyp	Tumorbiologische Parameter
Luminal A	Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus positiv, HER2-Status negativ, Ki-67-Expression <14%
Luminal B/HER2-negativ	Estrogenrezeptorstatus positiv, HER2-Status negativ und mindestens eines der folgenden Parameter: Ki-67-Expression $\geq$ 14% oder Progesteronrezeptorstatus negativ oder gering
Luminal B/HER2-positiv	Estrogenrezeptorstatus positiv, HER2-Status positiv, unabhängig von Ki-67-Expression und Progesteronrezeptorstatus
HER2-positiv	HER2-Status positiv, Estrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus negativ
Triple-negativ	Estrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus negativ, HER2-Status negativ

**Tabelle 1** Klassifikation der Mammakarzinome anhand ihres intrinsischen Subtyps (Goldhirsch 2013a)

## 1.4 Risikofaktoren und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

Grundsätzlich versteht man unter dem Begriff Risikofaktor einen Faktor, „der zu einem interessierenden Zeitpunkt zum Beispiel bei Erstdiagnose vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben, das heißt mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert“. Ein prädiktiver Faktor ist ein Parameter, „der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert“ (Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. 2015). Die Identifikation dieser Faktoren war Inhalt zahlreicher Studien, deren Nutzen in der Vorsorge und der individuellen Therapieplanung liegt. Beispielsweise spielt das fortgeschrittene Alter der Patientin in der Entwicklung des Brustkrebses eine große Rolle. So verdoppelt sich das relative Erkrankungsrisiko alle zehn Lebensjahre, bis zum Eintritt in die Menopause (McPherson 2000). Darüber hinaus sind hormonelle Faktoren entscheidend für das Auftreten. So konnten in den 1980er Jahren Brinton et al. einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Menarche und dem Auftreten von Brustkrebserkrankungen feststellen. Ihre Arbeit zeigte, dass das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken bei Patientinnen, deren Menarche vor dem zwölften Lebensjahr stattfand, um 23% höher lag, als bei Patientinnen mit einer Menarche nach dem fünfzehnten Lebensjahr (Brinton 1988). Diese Beobachtungen implizieren, dass ein längerer Zeitraum des Einflusses von weiblichen Geschlechtshormonen auf das Brustdrüsengewebe mit einem Anstieg des Brustkrebsrisikos einhergeht. Dies spiegelt sich auch in weiteren Studien wieder, die eine Risikoerhöhung bei später einsetzender Menopause, bei Nulliparität, bei hohem Alter zur Erstgeburt oder durch Einnahme einer kombinierten Hormonersatztherapie (Estrogen und Gestagen) zeigen konnten (Kvåle 1988; Paffenbarger 1980; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997). Zusätzlich gelten als gesicherte Risikofaktoren vorausgegangene Karzinome, ionisierende Strahlung, sowie Übergewicht und Bewegungsmangel bei postmenopausalen Patientinnen. Auch konnten Zusammenhänge zwischen einem dichten Drüsenkörper oder atypischen Hyperplasien im Drüsengewebe und der Entwicklung des Mammakarzinoms beobachtet werden (McPherson 2000). Die genetisch-familiäre Vorbelastung spielt ebenfalls eine große Rolle. So sind 5%-10% der Mammakarzinome vererbt. Hierbei ist die loss-of-function-Mutation der Breast Cancer Gene (BRCA1 und BRCA2) von entscheidender Bedeutung, ebenso wie die Assoziation zu genetischen Syndromen, wie dem Li-Fraumeni-Syndrom, dem Cowden-Syndrom oder auch dem Lynch-Syndrom (Garber 2005).

## 1.5 Primärtherapie des Mammakarzinoms

In Abhängigkeit von den tumorbiologischen Parametern des Primärtumors und den individuellen Faktoren der Patientin kommen folgende fünf Therapieoptionen zum Einsatz: Die operative Therapie, die zytostatische Therapie, die endokrine Therapie, die HER2-Antikörpertherapie und die Radiotherapie.

### 1.5.1 Operative Therapie

Solange das Mammakarzinom noch nicht lokal fortgeschritten ist, ist die R0-Resektion, das heißt die komplette makroskopische, sowie mikroskopische Entfernung des Tumors, Ziel der operativen Therapie und die Basis für das weitere therapeutische Vorgehen.

Ausgehend von der früher vorherrschenden Theorie, das Mammakarzinom sei ein alleinig lokal fortschreitender Tumor, wurde seit Anfang des 20. Jahrhunderts bis in die 1980er Jahre die radikale Mastektomie nach Rotter und Halsted durchgeführt, bei der die Brustdrüse unter Entfernung großer Hautareale radikal entfernt und zusätzlich der große und kleine Brustmuskel sowie alle axillären Lymphknoten komplett reseziert wurden (Veronesi 2002; Kreienberg 2006).

Ende der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde deutlich, dass bei bestimmten Tumoren (Kriterien siehe unten) zwischen einer brusterhaltenden Therapie (BET) mit nachfolgender Strahlentherapie und der radikalen Mastektomie in Bezug auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied besteht (Fisher 1989; Kreienberg 2006). Aufgrund dieser Studien wird heutzutage die BET der Mastektomie wenn möglich vorgezogen.

Für die Behandlung mit einer BET gelten folgende Indikationen (Kreienberg 2006):

- Lokal begrenzte, nichtinvasive Karzinome der Brust (DCIS und LCIS)
- Invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgöße und Brustvolumen
- Invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen

Kontraindiziert ist die BET bei folgenden Tumoren (Kreienberg 2006):

- bei Tumoren mit diffus ausgedehnten Kalzifikationen vom malignen Typ
- bei ausgedehnten assoziierten intraduktalen Karzinomen über 4-5cm Durchmesser
- bei Multizentrität
- bei nicht vollziehbarer postoperativer Strahlentherapie
- bei inflammatorischen Karzinomen

Heutzutage kann bei 20%-40% der Patientinnen nicht auf eine Mastektomie verzichtet werden, wobei sich hier die modifiziert radikale Mastektomie (MRM) als Standardoperation etabliert hat. Bei dieser Operationstechnik werden im Gegensatz zur radikalen Mastektomie die Musculi pectoralis major et minor nicht reseziert. Man geht davon aus, dass etwa die Hälfte der Mastektomien primär aufgrund der Pathologie und Größe des Tumors durchgeführt werden und die andere Hälfte als sekundäre Mastektomien nach vorheriger BET erfolgen (Kreienberg 2006).

## 1.5.2 Adjuvante Therapie

Welche Form der adjuvanten Therapie zur Anwendung kommt, ist abhängig von Tumorgröße, Lymphknotenstatus, histopathologischem Differenzierungsgrad, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus und Alter der Patientin (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012).

### 1.5.2.1 Zytostatische Therapie

Als zweite Säule der Therapie von Mammakarzinomen wurde Mitte der 1970er Jahre die Polychemotherapie eingeführt. Wie die operative Therapie veränderten sich auch die Möglichkeiten der zytostatischen Therapie im Laufe der Jahre. So bediente man sich bei der Behandlung zunächst eines Chemotherapieregimes aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF-Schema) (Bonadonna 1995). Heutzutage wird das CMF-Schema noch als Option angesehen, bei Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil oder bei Patientinnen mit vorbestehender kardialer Dysfunktion, bei denen die Gabe von Anthrazyklinen kontraindiziert ist.

Levine et al. konnten 1998 zeigen, dass die Einführung eines Anthrazyklin in die Dreifachtherapie von nodal-positiven Mammakarzinomen gegenüber dem CMF-Schema

einen statistisch signifikanten Vorteil im Bezug auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben bietet (Levine 1998). Aus dieser Beobachtung heraus entstanden daraufhin das FEC-Schema (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid), das FAC-Schema (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid) und das EC-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid).

Im Jahre 2003 beobachtete man, dass die Gabe eines Taxans (zum Beispiel (z. B.) Docetaxel, Paclitaxel) nach einer Polychemotherapie von nodal-positiven Mammakarzinomen mit Cyclophosphamid und einem Anthrazyklin (z. B. Doxorubicin) zusätzliche, positive Auswirkungen auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben zeigen konnte (Henderson 2003).

Laut der aktuellen S3-Leitlinie für die Therapie von Mammakarzinomen (2012) wird die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie im Jahr 2015 gestellt bei (AWMF 2012):

- Tumoren mit einer HER2-Überexpression
- Endokrin nicht sensitiven Tumoren (negativer Hormonrezeptorstatus)
- Fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- Nodal-positiven Tumoren oder nodal-negativen Tumoren mit hohem Rezidivrisiko
- Tumoren mit histopathologischem Differenzierungsgrad G3
- Jungem Erkrankungsalter (<35 Lebensjahre)

Das individuell zu verwendende Chemotherapieschema ist abhängig von den tumorbiologischen Faktoren des Tumors und des Allgemeinzustandes der Patientin. Die adjuvante Chemotherapie sollte aber nach heutigem Wissensstand ein Taxan enthalten (Mamounas 2005). Um bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen, diejenigen mit einem niedrigen Risikoprofil zu identifizieren, werden heutzutage Genexpressionsanalysen erstellt. Damit kann eine Subpopulation gebildet werden, bei der auf eine adjuvante, zytostatische Therapie verzichtet wird (Harris 2016). Auf diese Thematik wird am Ende dieser Arbeit nochmals näher eingegangen.

### 1.5.2.2 Endokrine Therapie

Die adjuvante endokrine Therapie ist eine wichtige Säule der Therapie Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinome. Hierbei kommen Tamoxifen als selektiver Inhibitor des Estrogenrezeptors, sowie Aromatasehemmer und Gonadotropin-releasing-hormone-(GnRH)-Analoga als Inhibitoren der Estrogensynthese zum Einsatz. Ziel dieser Therapie ist die hormonabhängige Proliferation der Tumorzellen zu blockieren.

Der selektive Estrogenrezeptormodulator Tamoxifen wird bei prä- und postmenopausalen Brustkrebspatientinnen verwendet und gilt als erstes klassisches Antiestrogen, welches als kompetitiver Antagonist am Estrogenrezeptor wirkt. Hierbei kommt es zu einer antagonistischen Estrogenwirkung, wie der gewünschten antiproliferativen Wirkung auf die Mammakarzinomzellen. Zusätzlich zeigt sich aber auch eine agonistische Wirkung an anderen Zielgeweben, sodass es beispielsweise im Bereich der Knochen bei postmenopausalen Frauen zu einer protektiven Wirkung kommt (Mamounas 2005; Aktories 2009; Love 1992).

Die zweite Arzneimittelgruppe, die zur antihormonellen Therapie verwendet wird, ist die der Aromatasehemmstoffe, welche das Enzym Aromatase, das für die Umwandlung von Androgenen in Estrogene verantwortlich ist, inhibieren (Aktories 2009). Diese Medikamentengruppe wird unterteilt in steroidale (z. B. Exemestan, Formestan) und nichtsteroidale (z. B. Anastrozol, Letrozol) Aromatasehemmstoffe. Sie finden Einsatz als Option der adjuvanten Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen (Winer 2005).

Die dritte Gruppe der endokrin wirksamen Medikamente sind die GnRH-Analoga (z. B. Goserelin). Diese Arzneimittelgruppe hemmt auf der Ebene des GnRH (Hypophyse) die Produktion der weiblichen Sexualhormone (Mutschler 2013). GnRH-Analoga werden bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom eingesetzt (Blamey 1992).

Bezüglich der Dauer der endokrinen Therapie kam es im Laufe der letzten Jahre mit der Erkenntnis, dass es bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen noch nach bis zu 15 Jahren zu Rezidiverkrankungen kommen kann, zu einer grundlegenden Veränderung. Im Zeitraum der hier vorliegenden Studie wurde die adjuvante Hormontherapie über fünf Jahre nach erfolgter operativer Versorgung weitergeführt. Die Ergebnisse der ATLAS-Studie und der aTTom-Studie konnten aber zeigen, dass die Fortführung der endokrinen Therapie mit Tamoxifen über insgesamt zehn postoperative Jahre mit einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos und der Gesamtmortalität einhergingen, ohne einen Effekt auf die nichtbrustkrebsbedingte Mortalität zu zeigen (Davies 2013; Gray 2013). Daher empfiehlt die

aktuelle Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) des Jahres 2014 eine Fortführung der endokrinen Therapie über jene zehn Jahre. Diese wird anhand des Menopausenstatus ausgewählt. So erhalten pre- oder perimenopausale Patientinnen eine Weiterführung der endokrinen Therapie mit Tamoxifen, wohingegen bei postmenopausalen Patientinnen zwischen Tamoxifen und Aromatasehemmern, gemäß der Verträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils, entschieden werden kann (Burstein 2014). Auch die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt inzwischen dieses Schema (AWMF 2012).

### 1.5.2.3 HER2-Antikörpertherapie

Da die Therapie mit dem monoklonalen HER2-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie noch keinen breiten klinischen Einsatz fand, soll hier nur kurz auf diesen Aspekt der Behandlung von Mammakarzinomen eingegangen werden.

Trastuzumab ist in allen Stadien von Mammakarzinomen mit einer Überexpression von HER2-Rezeptoren indiziert. Diese Überexpression des HER2-Rezeptors wird durch Immunhistochemie und gegebenenfalls zusätzlich durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) festgestellt. Die Antikörpertherapie soll in der adjuvanten Situation über ein Jahr erfolgen (Petrelli 2012). Eine zweijährige Einnahme von Trastuzumab zeigte keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt (Goldhirsch 2013b). Auf Grundlage einer 2015 von der CLEOPATRA Study Group veröffentlichten Arbeit, welche ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei HER2-positiven metastasierten Mammakarzinomen durch die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Pertuzumab zur Therapie mit Trastuzumab und dem Chemotherapeutikum Docetaxel zeigen konnte, wird aktuell in der First-line-Therapie ebensolcher Tumore eine duale anti-HER2-Blockade mit den Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab empfohlen (Swain 2015; Senkus 2015).

#### 1.5.2.4 Radiotherapie

Eine weitere Säule der Therapie ist die postoperative Radiotherapie. Es wurde beobachtet, dass bei 26%-38% der Fälle in der ipsilateralen Brust multiple Karzinomzellnester liegen (Rosen 1975). Daher wird versucht mit der Radiotherapie diese residualen Tumorzellen zu erreichen.

Fisher et al. konnten zeigen, dass nach einer BET die postoperative Bestrahlung der ipsilateralen Brust eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens mit sich bringt, sodass heutzutage die Radiotherapie nach BET den Therapiestandard darstellt (Fisher 1989; Clarke 2005).

Nach Mastektomie ist die postoperative Radiotherapie der Thoraxwand, laut der S3-Leitlinie bei folgenden Situationen indiziert (AWMF 2012):

- Tumore im T-Stadium 3 und 4
- Zustand nach R1/R2-Resektion mit fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion
- pT3 N0 R0 nur bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren
- pN+ (>3 befallene Lymphknoten)

Die Bestrahlung erfolgt nach BET über die gesamte Brust mit einer Boost-Bestrahlung im ehemaligen Tumorbett. Die postoperative Bestrahlung der axillären Lymphknoten ist nur indiziert bei nicht durchgeführter Axilladisektion und eindeutig klinischem Axillabefall oder bei Zustand nach axillärer R2-Dissektion (AWMF 2012). Die Strahlendosis der Radiotherapie nach BET betrug im Zeitraum aus dem die Daten der Studie stammen 45-50 Gray (Gy), verteilt auf wöchentlich fünf Einzelfractionen von 1,8-2 Gy (Clarke 2005). Die Dosis der lokalen Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) beträgt (10-) 16 Gy, die in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8-2,0 Gy/Woche) appliziert werden (Bartelink 2007).

Die im Jahr 2013 veröffentlichte START-Studie konnte zeigen, dass eine Hypofraktionierung mit einer geringeren Anzahl an Sitzungen, aber einer höheren Einzeldosis der Bestrahlung (15 Sitzungen à 2,66 Gy) keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Risikos einer Rezidivkrankung gegenüber der konventionellen Bestrahlung mit 50 Gy über 25 Sitzungen bot (Haviland 2013). In den deutschen Leitlinien wird die Hypofraktionierung bisher nur bei älteren Patientinnen ohne lokoregionären Lymphknotenbefall mit <5cm großen Tumoren, die keine Chemotherapie benötigen, empfohlen (AWMF 2012).

### 1.5.3 Neoadjuvante Therapie

Laut der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2012 für die Therapie von Mammakarzinomen, wird die neoadjuvante systemische Therapie bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen eingesetzt (AWMF 2012). Sie bietet gegenüber einer adjuvanten Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen Vorteil. Aber vor allem bei Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen bietet die neoadjuvante Chemotherapie eine größere Chance mit einer BET-Technik zu operieren (Kaufmann 2006).

In der vorliegenden Studie wurden Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, ausgeschlossen, um eine Vergleichbarkeit der postoperativ gesicherten tumorbiologischen Parameter zu gewährleisten.

## 2 Fragestellung der Arbeit

Durch die vielfältigen diagnostischen Möglichkeiten wird die Einschätzung der Prognose bei Mammakarzinomen schon zum Zeitpunkt der Diagnose immer wichtiger.

Das Ziel dieser Arbeit war es, anhand von tumorbiologischen Faktoren des Primärtumors und verschiedenen Therapieoptionen unabhängige Risikofaktoren zu identifizieren, die eine möglichst genaue Aussage darüber treffen können, ob eine Rezidivkrankung in den ersten fünf Jahren nach Primärtherapie oder erst später auftritt. Es wurde darauf geachtet, dass die tumorbiologischen Faktoren routinemäßig bei der Primärdiagnostik einer Brustkrebserkrankung bestimmt wurden.

Hierzu wurden die Daten von 400 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen zwischen den Jahren 1994 und 2005 mit Hilfe von Univarianz- und Multivarianzanalysen untersucht, um sowohl tumorbiologische Faktoren als auch Faktoren der Therapie als unabhängige Vorhersagewerte über den Rezidivzeitpunkt zu identifizieren.

## 3 Patientinnen und Methodik

### 3.1 Patientinnenkollektiv

Es wurden die Daten von 400 Patientinnen untersucht, die zwischen Januar 1994 und Dezember 2005 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Rostock und der Frauenklinik des Südstadtklinikums Rostock mit der Erstdiagnose eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms behandelt wurden und im Verlauf an einem Rezidiv erkrankten.

Hierbei wurden sowohl Patientinnen mit einem Lokalrezidiv als auch Patientinnen mit Fernmetastasen als Lokalisation des Tumorrezidivs in die Studie integriert. Patientinnen, die ab dem Jahr 2006 mit einem primären Mammakarzinom an der Universitätsfrauenklinik Rostock behandelt wurden, waren nicht Teil der Studie, da im Mai 2006 die Therapie mit dem monoklonalen HER2-Antikörper Trastuzumab zugelassen wurde.

Um den Einfluss der HER2-Überexpression auf den Rezidivzeitpunkt im gesamten Patientinnenkollektiv gleichmäßig untersuchen zu können, betrachtet die vorliegende Studie ausschließlich diejenigen, in deren Primärtherapie noch keine Antikörper gegen den HER2-Rezeptor Einsatz fanden.

Es wurden nur die Daten der Patientinnen betrachtet, die bis zum Datenbankschluss am 14.03.2012 ein Rezidiv ihrer Tumorerkrankung erlitten hatten.

Zusammenfassend wurden Patientinnen nach folgenden Kriterien in die Studie ein- bzw. aus der Studie ausgeschlossen (vgl. Tabelle 2).

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Weibliches Geschlecht	Männliches Geschlecht
Histologisch gesichertes invasives Mammakarzinom	Carcinoma in situ
Histologisch gesichertes Rezidiv des primären Mammakarzinoms nach zunächst kurativer Behandlung	Patientinnen ohne Rezidivkrankung
Positiver Hormonrezeptorstatus des Primärtumors	Negativer Hormonrezeptorstatus des Primärtumors
Bei Erstdiagnose kein Nachweis von Fernmetastasen (M0-Stadium)	Bei Erstdiagnose Nachweis von Fernmetastasen (M1-Stadium)
Zum Diagnosezeitpunkt keine relevanten Zweittumore in der kontralateralen Brust oder in anderen Körperregionen	Zum Diagnosezeitpunkt Zweittumore in der kontralateralen Brust oder in anderen Körperregionen
Durchgeführte operative Therapie	Ohne operative Therapie versorgte Tumore
	Erfolgte neoadjuvante Therapie
	Datenerfassung partiell außerhalb des Tumorregisters Rostock

**Tabelle 2** Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie

Das Patientinnenkollektiv wurde anhand des Intervalls des rezidivfreien Überlebens unterteilt. In der ersten Gruppe trat das Rezidiv des invasiven Mammakarzinoms innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose auf. Diese Gruppe wird in der vorliegenden Arbeit als *Frührezidive* bezeichnet. Die zweite Gruppe erkrankte an einem Rezidiv ihres Mammakarzinoms erst fünf Jahre nach Primärdiagnose und wird als Gruppe der *Spätrezidive* geführt.

Die Fallzahl für die Frührezidive betrug 234 Patientinnen (58,5% des untersuchten Kollektivs), bei den Spätrezidiven lag diese bei 166 (41,5% des untersuchten Kollektivs).

Um den Einfluss der tumorbiologischen Parameter auf den Rezidivzeitpunkt der Mammakarzinome im Vergleich bei jüngeren und älteren Patientinnen zu untersuchen, wurde das Gesamtkollektiv in der weiterführenden statistischen Untersuchung in zwei Untergruppen geteilt. So wurden die Univarianz- und Multivarianzanalysen der einzelnen zu untersuchenden Variablen bei unter 50-Jährigen und Patientinnen ab dem 50. Lebensjahr individuell berechnet. Dies bietet zusätzlich die Chance zu analysieren, ob der Menopausenstatus der Patientinnen bei Primärdiagnose für den Zeitpunkt des Rezidivs von Relevanz ist. Durch die Unterteilung sollte eine Annäherung an den Zeitpunkt der Menopause erreicht werden.

## 3.2 Datenerhebung

Die Mehrzahl der Patientinnendaten entstammen dem klinischen Krebsregister der Universitätsmedizin Rostock. Fehlende Daten wurden mit Hilfe der Krankenakten im Archiv des Südstadtklinikums Rostock, im Archiv der Universitätsfrauenklinik Rostock und der fachärztlichen Gemeinschaftspraxis für Pathologie im Südstadtklinikum Rostock erhoben.

Erhobene Daten:

- Alter der Patientin
- Estrogenrezeptorstatus des Primärtumors (Konzentration bei Radioimmunoassay bzw. IRS-Score nach Remmele in der Immunhistochemie)
- Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors (Konzentration bei Radioimmunoassay bzw. IRS-Score nach Remmele in der Immunhistochemie)
- HER2-Status des Primärtumors (IHC oder FISH)
- Tumorgröße des Primärtumors (T-Stadium)
- Lymphknotenstatus des Primärtumors (N-Stadium)
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Fernmetastasierung des Primärtumors (M-Stadium)
- Histopathologisches Grading des Primärtumors
- Invasion der peritumoralen Lymphgefäße des Primärtumors
- Invasion der peritumoralen Blutgefäße des Primärtumors
- Histologischer Phänotyp des Primärtumors
- Datum der Primärdiagnose
- Datum der Rezidivdiagnose
- Lokalisation der Rezidivkrankung
- Datum der operativen Versorgung und Operationsmethode
- Zeitpunkt und Methode der Chemotherapie
- Zeitpunkt und Methode der endokrinen Therapie
- Datum der Strahlentherapie
- Datum des Todes der Patientin
- Datum der letzten Tumornachsorge

### 3.3 Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 20 (SPSS Inc., Chicago, USA) analysiert und statistisch ausgewertet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Balken- und Kreisdiagrammen, welche mit dem Programm Prism Version 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, USA) erstellt wurden. Bei der Anfertigung der Kaplan-Meier-Kurven und der Streudiagramme wurde sich der selbigen Software bedient.

Um eine Aussage über die statistische Signifikanz der Häufigkeitsverteilungen und der Mittelwertunterschiede der einzelnen Variablen zwischen den Patientinnen mit Früh- beziehungsweise Spätrezidiven treffen zu können, wurden die Daten mittels Chi<sup>2</sup>-Test und Mann-Whitney-U-Test analysiert. Um wiederum zu überprüfen, ob die Häufigkeitsverteilungen der qualitativen und unabhängigen Variablen zufällig sind oder ob der Unterschied eine statistische Signifikanz zeigt, wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewandt. Zur Überprüfung der Mittelwertvergleiche bei den unabhängigen Variablen, die keiner Normalverteilung unterliegen, wurde der parameterfreie U-Test nach Mann und Whitney angewandt (Kundt 2010).

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  und ein Konfidenzintervall von 95% gewählt. Die Signifikanz der Testergebnisse wurde mit dem p-Wert angegeben. Als statistisch signifikant wurden dabei Ergebnisse gewertet, die ein  $p<0,05$  zeigten. Die statistischen Tests dieser Arbeit wurden definitionsgemäß zweiseitig berechnet.

Zur Beurteilung der Stärke des Vorhersagewertes der Variablen für das Auftreten eines Früh- bzw. Spätrezidivs, wurde eine Univarianzanalyse mittels der binären logistischen Regressionsanalyse berechnet. Diese statistische Methode wurde gewählt, da die Zielvariable (Früh- oder Spätrezidiv) dichotom verteilt ist. So wurde, in Form der Odds Ratio (OR), das Risiko für das Eintreten eines Endereignisses geschätzt. Dieses einzutretende Ereignis wurde definiert als eine Rezidivkrankung des Mammakarzinoms in den ersten fünf Jahren nach Primärdiagnose. OR-Werte  $>1$  zeigen ein erhöhtes Risiko für das Eintreten des Ereignisses (Früh- bzw. Spätrezidiv), Werte  $<1$  zeigen eine Risikoreduktion. Bei einem OR-Wert von 1 bleibt das Risiko unverändert. In einer weiteren logistischen Regressionsanalyse wurde die Rezidivkrankung nach mehr als fünf Jahren als Ereignis festgelegt.

Die Faktoren, die in der Univarianzanalyse ein  $p<0,20$  erreichten, wurden in eine

Multivarianzanalyse einbezogen. Die Multivarianzanalyse wird ebenso mit Hilfe der binären logistischen Regressionsanalyse berechnet. Sie dient der Untersuchung, ob diejenigen Variablen, welche in der Univarianzanalyse einen statistischen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt zeigten, diesen ohne Interaktionen oder Wechselwirkungen untereinander ausüben. Hierbei werden die ausgewählten Variablen simultan analysiert und die OR für das Eintreten des Ereignisses (Früh- bzw. Spätrezidiv) berechnet. Bei den Variablen, die in der Multivarianzanalyse einen Signifikanzwert  $p < 0,05$  erreichen konnten, wird angenommen, dass sie einen unabhängigen Vorhersage- bzw. Prognosewert für das Eintreten entweder des Früh- oder des Spätrezidivs besitzen.

Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt. Hierbei wurde als Ereignis entweder der Eintritt des Todes der Patientin oder das Datum des Datenbankschlusses festgesetzt. Zur Überprüfung der Signifikanz der Ergebnisse wurde der Log-rank Test angewandt. Es wurde ebenfalls ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  definiert.

## 3.4 Analyse der tumorbiologischen Parameter der Primärtumore

### 3.4.1 Histologischer Phänotyp

Das Mammakarzinom lässt sich anhand des histologischen Phänotyps in unterschiedliche Formen einteilen. Diese Einteilung wurde 1982 durch die WHO vorgenommen und 2003 nochmals aktualisiert (WHO 1982, WHO 2003).

Meist erfolgt die histologische Differenzierung der Mammakarzinome zweizeitig. Zunächst wird präoperativ eine sonographisch gestützte Stanzbiopsie entnommen, die eine vorläufige Klassifikation möglich macht. Die endgültige histologische Zuordnung erfolgt durch pathologische Aufarbeitung des Operationspräparates (Kreienberg 2006).

Im Folgenden ist die Einteilung der Mammakarzinome anhand ihres vorherrschenden histologischen Phänotyps aufgezeigt (WHO 2003):

#### 1. Nicht invasive Mammakarzinome:

- Carcinoma ductale in situ (DCIS)
- Carcinoma lobulare in situ (LCIS)

#### 2. Invasive Mammakarzinome:

- Invasives duktales Karzinom (NOS=not otherwise specified)
- Invasives lobuläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Muzinöses Karzinom (Gallertkarzinom)
- Medulläres Karzinom
- Papilläres Karzinom
- Adenoid zystisches Karzinom
- Sekretorisches (juveniles) Karzinom
- Apokrines Karzinom
- Karzinom mit Metaplasie
- Morbus Paget der Mamille mit invasivem duktalem Mammakarzinom
- Inflammatorisches Karzinom

Wie bereits erwähnt, wird aktuell zur Klassifizierung der Mammakarzinome der intrinsische Subtyp herangezogen. Da dieses Klassifikationsmodell im Zeitraum aus dem die Daten der vorliegenden Arbeit stammen noch keinen klinischen Einsatz fand, konnte diese Unterteilung folglich nicht betrachtet und analysiert werden.

### 3.4.2 Nukleäre Steroidhormonrezeptoren

Etwa 60% der Mammakarzinome besitzen steroidale Estrogen- oder Progesteronrezeptoren (Harris 2000). Diese Rezeptoren gehören zu einer Superfamilie von nukleären Hormonrezeptoren und beeinflussen die Transkription von Genen. Hierbei werden Signalwege für das Wachstum, die Differenzierung und das Überleben der Tumorzellen aktiviert. Der Hormonrezeptorstatus liefert einerseits Angaben über die Prognose, andererseits Informationen über die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine endokrine Therapie und ist daher essentiell bei der Therapieplanung des Mammakarzinoms (DeVita 2001).

Die Technik zur Quantifizierung des Hormonrezeptorstatus wurde stetig weiterentwickelt. So wurde vor dem Jahr 1999 die Menge der Hormonrezeptoren mit Hilfe eines biochemischen Radioimmunoassays (RIA) untersucht. Als Wert wurde die Kapazität freier Rezeptoren für <sup>3</sup>H-markiertes Estradiol (in fmol) pro mg Tumorgewebeprobe gemessen. Hierbei wurden folgende Grenzwerte verwendet (Remmele 1997):

Konzentration im RIA	Werteskala
≤10 fmol/mg	Eindeutig negativ
11-20 fmol/mg	Grenzwertig positiv
21-100 fmol/mg	Positiv
>100 fmol/mg	Stark positiv

**Tabelle 3** Konzentrationswerte der RIA bezüglich der Kapazität freier Rezeptoren für <sup>3</sup>H-markiertes Estradiol (Remmele 1997)

Da die RIA eine große Menge Tumormaterial und radioaktiver Reagenzien erforderte, wurde eine immunhistochemische Methode mit monoklonalen Antikörpern entwickelt. Diese Methode erwies sich nicht nur als praktikabler und kostengünstiger, sondern zeigte auch eine höhere Sensitivität und Spezifität, sodass sie seit 1999 als Goldstandard bei der Detektion des Hormonrezeptorstatus angesehen wird (Harvey 1999; Hammond 2010).

Beide Methoden wurden in dieser Arbeit, dem Jahr der Erstdiagnose entsprechend, berücksichtigt.

Während des Zeitraumes der Studie galt, dass bei der immunhistochemischen Methode Tumore, bei denen eine Hormonrezeptorexpression von  $\geq 10\%$  darstellbar war, als Hormonrezeptor-positiv angesehen wurden. Aktuell werden nach der Veröffentlichung der Leitlinie der ASCO im Jahr 2010 Tumoren schon mit  $\geq 1\%$  Expression als Hormonrezeptor-positiv definiert (Hammond 2010). Als Scoring-System wird bei dieser Methode der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner verwendet. Bewertet wird der IRS mit einem Zahlenwert von 0 bis 12, wobei im Zeitraum der Studie bei einem Wert von  $>2$  von einem positiven Hormonrezeptorstatus ausgegangen wird. Der IRS errechnet sich aus dem Produkt der Werte für die Anzahl positiver Zellkerne und der Intensität der Farbreaktion (Remmele 1987). Seit der Arbeit von Hammond et al. 2010 werden allgemeingültig Mammakarzinome nur noch bei einem IRS von 0 als Hormonrezeptor-negativ angesehen (Hammond 2010). In unserer Arbeit wurden nur diejenigen Tumore betrachtet, bei denen mindestens einer der beiden Hormonrezeptortypen vermehrt expressiert wurde, da diese Tumore bei der Auswahl der Therapieoptionen jeweils als Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome angesehen wurden.

Färbeintensität Prozentsatz positiver Zellkerne	Färbeintensität			
	Keine 0 Punkte	Schwach 1 Punkt	Mäßig 2 Punkte	Stark 3 Punkte
Keine = 0 Punkte	IRS = 0	IRS = 0	IRS = 0	IRS = 0
<10% = 1 Punkt	IRS = 0	IRS = 1	IRS = 2	IRS = 3
10% - 50% = 2 Punkte	IRS = 0	IRS = 2	IRS = 4	IRS = 6
51% - 80% = 3 Punkte	IRS = 0	IRS = 3	IRS = 6	IRS = 9
>80% = 4 Punkte	IRS = 0	IRS = 4	IRS = 8	IRS = 12

**Tabelle 4** IRS nach Remmele und Stegner (AWMF 2012)

### 3.4.3 Tumorgröße

Die Größe und Ausbreitung von Mammakarzinomen wird mit Hilfe der TNM-Klassifikation der „Union Internationale contre le Cancer (UICC)“ eingeteilt. Die genaue Einteilung befindet sich im Anhang dieser Arbeit. Die Einteilung in das pathologische T-Stadium (pT) erfolgt durch den Pathologen. Im Bezug auf die Tumorgröße unterlag die TNM-Klassifikation in der vierten bis sechsten Auflage keinen Änderungen, sodass in dieser Arbeit folgende Einteilung der Tumore verwendet wurde (Hermanek 1992; Sobin 1997; Sobin 2002):

<b>T-Stadium</b>	<b>Tumorausdehnung</b>
T1	≤2cm
T2	>2cm bis 5cm
T3	>5cm
T4	Jede Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

**Tabelle 5** Einteilung der Tumorgröße in der vorliegenden Studie (nach Hermanek 1992)

### 3.4.4 Lymphknotenstatus

Zur Identifikation des Lymphknotenstatus wird bei Tumoren im T1/T2-Stadium und klinisch unauffälliger Axilla (cN0) zunächst eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie zeigt eine Sensitivität von knapp 98% bei der Vorhersage über den axillären Lymphknotenstatus ohne dass die gesamte Axilla reseziert werden muss (Veronesi 1997). Die Rate falsch-negativer Befunde liegt zwischen 5%-10% (Jeruss 2005; Krag 2007; van Wely 2008). Bei der genannten Methode wird der Sentinel-Lymphknoten, als erster Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Mammakarzinoms, entweder mit einem radioaktiven Tracer und/oder durch einen Farbstoff markiert und danach entfernt. Bei einem negativen Befund wird von einem nodal-negativen Mammakarzinom ausgegangen und es kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden. Befinden sich jedoch Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten, wird eine komplette Axilladisektion durchgeführt (Kühn 2003). Hierbei werden pro Resektionspräparat intraoperativ mindestens zehn axilläre Lymphknoten der Level I und II nach Berg entnommen um pathologisch bezüglich Größe und etwaiger perikapsulärer Ausbreitung untersucht zu werden. Eine komplette Axilladisektion wird primär bei auffälligem klinischem Axillabefund (cN+) und T3/T4-Tumoren durchgeführt (AWMF 2012).

Die pathologische Auswertung des Lymphknotenbefalls wird ebenfalls mit Hilfe der TNM-Klassifikation eingeteilt (Sobin 1997; Singletary 2002). Im Jahr 2003 wurde diese Klassifikation beim Mammakarzinom aktualisiert. Dementsprechend wurde das Staging vor dem Jahr 2003 anhand der sich entsprechenden vierten und fünften Auflage der TNM-Klassifikation durchgeführt (Hermanek 1992; Sobin 1997). In den darauf folgenden Jahren mit Hilfe der sechsten Auflage (Sobin 2002). Die unterschiedlichen Einteilungen sind im Anhang einzusehen.

Um eine Angleichung der Patientinnendaten der zwei Klassifikationsmodelle zu erzielen, wurde bei dieser Arbeit nicht das pathologische N-Stadium der TNM-Klassifikation, sondern die konkrete Anzahl der befallenen Lymphknoten als Vergleichsvariable herangezogen.

Diese Anzahl wurde in die vier unten tabellarisch dargestellten Gruppen unterteilt (vgl. Tabelle 6).

<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>
1	0 Lymphknoten
2	1 – 3 Lymphknoten
3	4 – 9 Lymphknoten
4	≥10 Lymphknoten

**Tabelle 6** Einteilung der Anzahl befallener Lymphknoten in der vorliegenden Studie

### 3.4.5 Histopathologisches Grading

Das Grading beschreibt den histopathologischen Differenzierungsgrad der Tumorzellen. Dieser Differenzierungsgrad hat einen Einfluss auf das Aggressivitätspotential des Tumors und zeigt daher eine starke Korrelation mit dem Gesamtüberleben (Kumar 2010). Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen wird beim Mammakarzinom anhand des Gradingssystems nach Bloom und Richardson (modifiziert nach Elston und Ellis) eingeteilt (Elston 1991). Diese Klassifikation wird auch Nottingham Histological Score System genannt. Dabei wird anhand der Faktoren Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und der Mitoserate ein Summenscore errechnet, der die Differenzierung der Tumorzellen widerspiegelt (vgl. Tabelle 7 und 8). Je höher der Wert des Scores, desto entdifferenzierter und entsprechend maligner ist der Primärtumor.

Merkmale	Kriterien	Score
Tubulusausbildung	>75%	1
	10% - 75%	2
	<10%	3
Kernpolymorphie	Kleine, regulär geformte Tumorzellen	1
	Moderate Vergrößerung	2
	Starke Variation	3
Mitoserate (HPF = Objektiv 40x)	0-1/HPF (0-11/10 HPF)	1
	1-2/HPF (12-22/10 HPF)	2
	>2/HPF ( $\geq 23/10$ HPF)	3

**Tabelle 7** Kriterien des histopathologischen Differenzierungsgrades nach dem Nottingham Histological Score System; HPF = High-power field (Elston 1991)

Summenscore	Grading	Definition
	GX	Nicht beurteilbar
3 - 5	G1	Gut differenziert
6 - 7	G2	Mäßig differenziert
8 - 9	G3	Schlecht differenziert

**Tabelle 8** Einteilung des histopathologischen Differenzierungsgrades (Elston 1991)

### 3.4.6 HER2-Überexpression

Das Akronym HER2 bezeichnet ein Onkogen, welches für einen transmembranen Rezeptor codiert, der zu der Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren gehört und eine intrazelluläre Tyrosinkinaseaktivität beinhaltet. In der wissenschaftlichen Literatur wird das Onkogen auch als HER2/neu geführt. In der vorliegenden Arbeit wird zur Vereinheitlichung die Abkürzung HER2 verwendet. Das Protoonkogen HER2, welches diesen Rezeptor codiert, ist in 25%-30% der Mammakarzinome amplifiziert. Gesunde Brustzellen exprimieren 20.000-50.000 HER2-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche, wohingegen sich bei Tumorzellen Millionen dieser Rezeptoren in der Zellmembran befinden (Slamon 1989; Beeghly-Fadiel 2008). Diese Amplifikation führt dazu, dass über die vermehrte Expression des Rezeptors HER2 die Zellen maligne transformieren und dadurch die Proliferation dieser Zellen gesteigert wird (Heldin 1995).

Seit dem Jahr 2000 wird an der Universitätsfrauenklinik Rostock und der Frauenklinik des Südstadtklinikums Rostock der HER2-Status bei Mammakarzinomen routinemäßig bestimmt. Auf Proteinbasis wird die Amplifikation des HER2-Rezeptors zunächst durch Immunhistochemie detektiert. Tumore mit einem stark positivem Ergebnis 3+ (einheitliches Anfärben der Zellmembranen bei >30% der invasiven Tumorzellen) werden als HER2-positive Mammakarzinome bezeichnet. Diejenigen mit keiner HER2-Überexpression 0 oder 1+ (einheitliches Anfärben der Zellmembranen bei keiner bzw. <10% der invasiven Tumorzellen) gelten als HER2-negativ. Bei einem schwach positivem Ergebnis 2+ (einheitliches Anfärben der Zellmembranen bei 10%–30% der invasiven Tumorzellen) wird auf DNA-Ebene eine FISH durchgeführt. Wenn sich bei dieser mehr als sechs Genkopien des HER2-Gens pro Zellkern anfärben lassen oder die FISH-Ratio (HER2 Gensignal im Verhältnis zum Signal des Chromosoms 17) bei mehr als 2,2 liegt, werden die Tumore ebenfalls als HER2-positiv angesehen (Wolff 2007).

### 3.4.7 Peritumorale Invasion der Lymphgefäße und der Blutgefäße

Die Blutgefäßinvasion stellt die Vorstufe der distalen Metastasierung dar und ist dementsprechend äußerst relevant für die Prognose der Mammakarzinome (Weigand 1982). Vor allem bei den nodal-negativen Karzinomen hilft die Identifikation einer Tumorzellinvasion in die peritumoral gelegenen Blut- und Lymphgefäße bei der Risikostratifizierung. So können Tumore mit einer Gefäßinvasion in eine Hochrisiko-Gruppe eingeteilt werden, da diese mit dem Auftreten okkult systemischer Metastasen korrelierten (Lee 1990).

Nicht nur die Infiltration der Tumorzellen in das Blutgefäßsystem ist von Relevanz für die Prognose des Mammakarzinoms, sondern auch die Lymphgefäßinvasion stellt einen unabhängigen Prognosefaktor für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben dar (Schoppmann 2004). Die lymphatischen Mikrogefäße, die die Tumorzellen versorgen, sind der primäre Weg für die Infiltration der lokoregionären Lymphknoten (Nathanson 2000). Daher ist es ersichtlich, dass eine Lymphgefäßinvasion beim invasiven Mammakarzinom mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen und dadurch mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht.

### 3.4.8 Lokalisation der Rezidiverkrankung

Die Lokalisation der Rezidiverkrankung kann in zwei Obergruppen unterteilt werden – das lokoregionäre Rezidiv und die Fernmetastasen. In die Gruppe der lokoregionären Rezidive fallen zum einen die intramammären Rezidive nach BET sowie weit seltener die Rezidive in der Thoraxwand und der Axilla im Bereich des ehemaligen Operationsgebietes nach Mastektomie (v. Minckwitz 2001).

Bei den regionären Lymphknotenmetastasen muss auf deren Lokalisation geachtet werden. So zählen zu den lokoregionären Rezidiven Metastasen in Lymphknoten der ipsilateralen Axilla, in ipsilateralen infra- und supraklavikuläre Lymphknoten und in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna. Metastasen in sonstigen Lymphknotenregionen gelten als Fernmetastasen (Universitätsklinikum Freiburg 2014).

In der vorliegenden Arbeit werden die Rezidiverkrankungen in die Obergruppen *lokoregionäres Rezidiv* und *Fernmetastase* eingeteilt. Zusätzlich wird die genaue Lokalisation der Fernmetastasierung betrachtet. Hierbei wird bei der Variable *Lymphknotenmetastase* zwischen der oben beschriebenen Differenzierung unterschieden und nur die als Fernmetastase klassifizierten Lymphknoten in die Analyse der genauen Lokalisation einbezogen. Bei der Fernmetastasierung wurde nur die zeitlich zuerst aufgetretene Lokalisation berücksichtigt.

### 3.5 Analyse der Therapiemethoden

In dieser Arbeit wurde bei der operativen Therapie unterschieden zwischen brusterhaltenden OP-Methoden (Segmentresektion, Quadrantektomie, Lumpektomie, lokale Exzision, subtotale Mastektomie, Reduktionsmastektomie) und der radikalen Mastektomie (modifiziert radikale Mastektomie, Ablatio).

Bezüglich der adjuvanten Chemotherapie wurde die Untersuchungsgruppe in folgende Untergruppen unterteilt:

Gruppe	Art der zytostatischen Therapie
1	Keine zytostatische Therapie
2	CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil)
3	Anthrazyklinhaltige Polychemotherapie (FAC-, FEC- oder EC-Schema)
4	Taxanhaltige Polychemotherapie

**Tabelle 9** Einteilung der zytostatischen Therapiemethoden in der vorliegenden Studie

Anhand der verwendeten endokrinen Therapie wurde die Untersuchungsgruppe in folgende Untergruppen unterteilt:

Gruppe	Art der endokrinen Therapie
1	Tamoxifen
2	Tamoxifen und zusätzlich Aromataseinhibitoren (steroidale (SAI) oder nichtsteroidale (NSAI)) oder Aromataseinhibitoren als Monotherapie
3	Tamoxifen und zusätzlich GnRH-Analoga (GnRH-A) oder GnRH-A als Monotherapie

**Tabelle 10** Einteilung der endokrinen Therapiemethoden in der vorliegenden Studie

Bezüglich der Strahlentherapie wurde die Untersuchungsgruppe lediglich in Patientinnen mit erfolgter Therapie und solchen, die keine Therapie erhielten, unterteilt.

## 4 Ergebnisse

Die mediane Zeit der Nachbeobachtung nach Primärdiagnose des Mammakarzinoms lag bei 85,5 Monaten. Hierbei wurde die Zeit zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Datum der letzten Tumornachsorge bzw. des Todes der Patientin berechnet. Der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum lag bei 2 Monaten, der längste bei 207 Monaten. Als primäres Studienziel dieser Arbeit wurde das rezidivfreie Überleben definiert.

Im Anhang dieser Arbeit werden tabellarisch die Ergebnisse der deskriptiven Statistik und der Univarianz- bzw. der Multivarianzanalysen dargestellt. Die fehlenden Werte (missing data) wurden hierbei zur Berechnung der prozentualen Häufigkeitsverteilung ausgeschlossen.

### 4.1 Zeit zwischen Primärdiagnose und Rezidivkrankung

Die mediane Zeitspanne zwischen der Primärdiagnose und der Rezidivkrankung lag bei 47 Monaten. Die kürzeste Zeit zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose eines Rezidivs lag bei 2 Monaten, die längste Zeitspanne bei 199 Monaten.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Zeitraums zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Rezidivkrankung. Der Zeitraum zwischen den beiden Endpunkten wurde in Schritten zu je sechs Monaten eingeteilt.

In dem dargestellten Diagramm zeigt sich ein Höhepunkt der Rezidivkrankung nach 12 bis 24 Monaten. Danach fällt die Wahrscheinlichkeit kontinuierlich ab, erreicht aber nicht die Nulllinie.

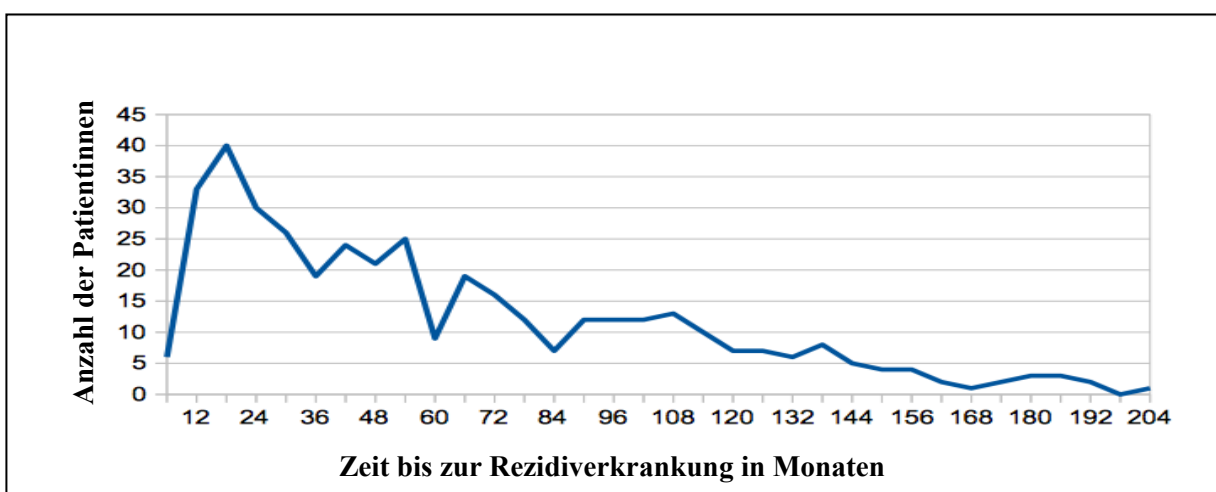


Abbildung 2 Zeit zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und Rezidivkrankung

## 4.2 Alter der Patientin

Durchschnittlich lag das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms bei knapp 58 Jahren, wobei der Unterschied in den Vergleichsgruppen der Früh- und Spätrezidive keinen signifikanten Unterschied bot ( $p=0,994$ ). In der Gruppe der Frührezidive lag das Durchschnittsalter bei 57,98 Jahren, bei den Spätrezidiven bei 57,78 Jahren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Variable *Alter der Patientin* in fünf Gruppen unterteilt:

Gruppe	Alter
1	$\leq 40$ Jahre
2	40 – 49 Jahre
3	50 – 59 Jahre
4	60 – 69 Jahre
5	$\geq 70$ Jahre

**Tabelle 11** Einteilung des Alters der Patientinnen in der vorliegenden Studie

Um den statistischen Informationsverlust zu verringern, wurde mit dem Whitney-Mann-U-Test der Mittelwertvergleich ohne die oben beschriebene Kategorisierung der Variable Alter durchgeführt. Hierbei stellte sich bei ein  $p=0,703$  ebenfalls keine Signifikanz dar.

Auffällig ist, dass die Spannweite bei den Frührezidiven größer ist als bei der Gruppe der Spätrezidive, was aber auch der erhöhten Fallzahl geschuldet sein kann (vgl. Abbildung 3). Die Spannweite lag bei den Frührezidiven bei 71,43 Jahren mit einem minimalen Wert von 20,62 Jahren und einem Maximalwert von 92,05 Jahren. Bei den Spätrezidiven lag die Spannweite bei 53,98 Jahren mit einem Minimalwert von 32,21 Jahren und einem Maximalwert von 86,19 Jahren.

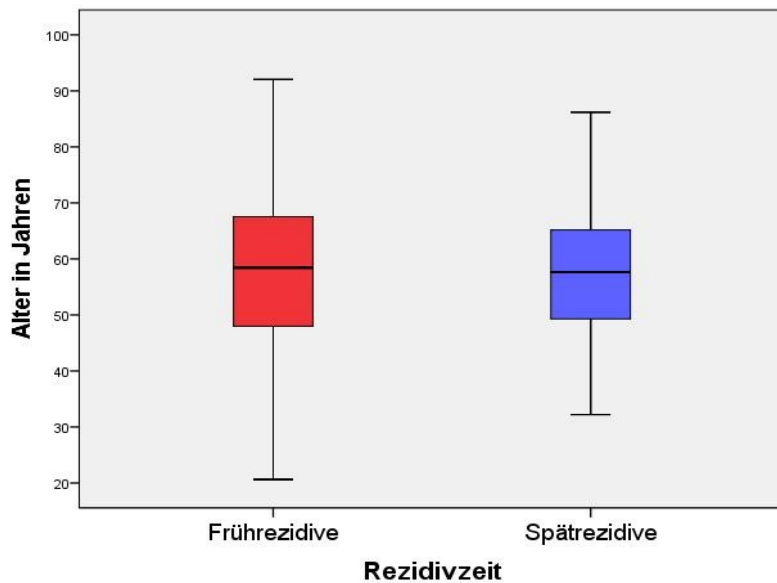


Abbildung 3 Boxplot-Diagramm der Altersverteilung

In beiden Vergleichsgruppen befindet sich die Mehrheit der Patientinnen bei Diagnosestellung des Primärkarzinoms in einem Alter zwischen 50 und 70 Jahren. Bei den Frührezidiven sind dies 50% der Subpopulation, bei den Spätrezidiven 56% (vgl. Abbildung 4).

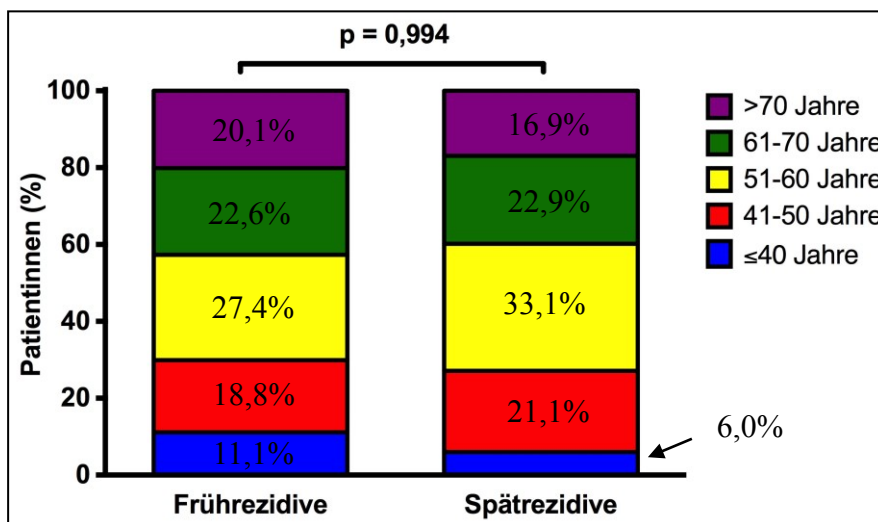


Abbildung 4 Relative Häufigkeit der Variable Alter der Patientin

Um zu untersuchen, ob die Variable *Alter der Patientin* einen prognostischen Vorhersagewert für die Entstehung eines Frührezidivs besitzt, wurde mit Hilfe der binären logistischen Regressionsanalyse eine Univarianzanalyse berechnet. Diese ergab bei  $p=0,333$  keine Signifikanz, die zeigen könnte, dass das Alter bei Diagnosestellung einen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt hat.

Die Variable *Alter der Patientin* wurde nicht in die Multivarianzanalyse einbezogen.

### 4.3 Tumorbiologische Parameter der Primärtumore

Nachfolgend wurde der Einfluss der tumorbiologischen Eigenschaften des primären Mammakarzinoms auf den Rezidivzeitpunkt untersucht. Hierbei wurden all diejenigen Parameter mit eingeschlossen, die bei der Primärdiagnostik in der Universitätsfrauenklinik Rostock und der Frauenklinik des Südstadtklinikums Rostock in dem Zeitraum der Studie erhoben wurden. Es sollte untersucht werden, ob die Ausprägung einiger tumorbiologischer Parameter mit einem erhöhtem Rezidivrisiko schon innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose assoziiert ist.

#### 4.3.1 Histologischer Phänotyp

Die in dieser Arbeit untersuchten Mammakarzinome verteilten sich im Bezug auf den histologischen Phänotyp wie folgt:

<b>Histologischer Phänotyp</b>	<b>Anzahl n=400</b>
Invasives duktales Adenokarzinom	304 (76%)
Invasives lobuläres Adenokarzinom	29 (7,2%)
Invasives duktales und lobuläres Karzinom	31 (7,7%)
Medulläres Adenokarzinom	12 (3,0%)
Muzinöses Adenokarzinom	10 (2,5%)
Tubuläres Adenokarzinom	1 (0,3%)
Papilläres Adenokarzinom	2 (0,5%)
Morbus Paget	3 (0,8%)
Inflammatorisches Karzinom	2 (0,5%)
Restgruppe	6 (1,5%)

**Tabelle 12** Absolute und relative Häufigkeiten des histologischen Phänotyps im Gesamtkollektiv (n=400)

Mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests wurde überprüft, ob es signifikante Unterschiede bei den Häufigkeitsverteilungen in den Vergleichsgruppen der Früh- und Spätrezidive gibt. Es wird zwischen den in der Tabelle 12 ersichtlichen Gruppen unterschieden. In der Gruppe *Seltene*

*Formen* wurden diejenigen Phänotypen zusammengefasst, die nicht einer der drei häufigsten Gruppen zuzuordnen waren.

Tabelle 13 zeigt die Häufigkeiten der histologischen Subtypen in den Vergleichspopulationen. Es zeigt sich bei einem  $p=0,565$  kein statistischer Unterschied im Mittelwertvergleich.

Histologischer Phänotyp	Frührezidive		Spätrezidive	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Invasives duktales Adenokarzinom	180	76,9%	121	74,2%
Invasives lobuläres Adenokarzinom	14	6,0%	15	9,2%
Invasives duktales und lobuläres Adenokarzinom	17	7,3%	14	8,6%
Seltene Formen	23	9,8%	13	8,0%
<b>Gesamt</b>	<b>234</b>	<b>100%</b>	<b>163</b>	<b>100%</b>

**Tabelle 13** Absolute und relative Häufigkeiten des histologischen Phänotyps in den Subgruppen ( $p=0,565$ ; missing data  $n=3$ )

Um zu untersuchen, ob der histologische Phänotyp einen signifikanten Einfluss auf den Zeitpunkt der Rezidiverkrankung hat, wurde eine Univarianzanalyse durchgeführt. Diese zeigte bei einem  $p=0,570$  keine statistische Signifikanz, sodass daraus geschlossen werden kann, dass der histologische Subtyp keinen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt zu haben scheint.

Die Variable *histologischer Phänotyp* wurde nicht in die Multivarianzanalyse einbezogen.

#### 4.3.2 Hormonrezeptorstatus

Bezogen auf die Expression des Estrogenrezeptors in den Mammakarzinomzellen des Primärtumors, stellte sich in den beiden Vergleichsgruppen ein annähernd gleiches Verhältnis zwischen Negativität und Positivität dar (vgl. Tabelle 14). Der Chi<sup>2</sup>-Test ergab keine Signifikanz der Mittelwertunterschiede ( $p=0,223$ ).

Bei der Univarianzanalyse stellte sich der Faktor *Estrogenrezeptorstatus* nicht als Risikofaktor dar, um in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose an einem Rezidiv zu erkranken, sodass diese Variable bei einem  $p=0,225$  nicht in die Multivarianzanalyse eingeschlossen wurde.

<b>Estrogenrezeptorstatus</b>	<b>Frührezidive</b>		<b>Spätrezidive</b>		<b>Gesamt</b>	
<b>Negativ</b>	40	17,1%	21	12,7%	61	15,2%
<b>Positiv</b>	194	82,9%	145	87,3%	339	84,8%
<b>Gesamt</b>	234	100%	166	100%	400	100%

**Tabelle 14** Absolute und relative Häufigkeit der Expression von Estrogenrezeptoren in den Subgruppen ( $p=0,223$ )

Auch bei der Expression der Progesteronrezeptoren in den Mammakarzinomzellen zeigte sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen bei einem  $p=0,177$  kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte.

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass das Risiko an einem Frührezidiv zu erkranken, bei positiver Expression des Progesteronrezeptors um 30,9% sinkt (OR: 0,69;  $p=0,179$ ). Dieses Ergebnis zeigte bei einem  $p=0,179$  keine Signifikanz, wird aber aufgrund des statistischen Trends mit  $p<0,20$  trotzdem in die Multivarianzanalyse eingeschlossen.

<b>Progesteronrezeptorstatus</b>	<b>Frührezidive</b>		<b>Spätrezidive</b>		<b>Gesamt</b>	
<b>Negativ</b>	46	19,7%	24	14,5%	70	17,5%
<b>Positiv</b>	188	80,3%	142	85,5%	330	82,5%
<b>Gesamt</b>	234	100%	166	100%	400	100%

**Tabelle 15** Absolute und relative Häufigkeit der Expression von Progesteronrezeptoren in den Subgruppen ( $p=0,177$ )

### 4.3.3 Tumorgröße

In dem untersuchten Patientinnenkollektiv befanden sich insgesamt 51% der Tumore im T1-Stadium und 35,5% im T2-Stadium. Die Stadien T3 und T4 wurden für die statistische Auswertung zu einer Gruppe zusammengeschlossen in der sich 13,5% befanden.

In der Populationsgruppe der Frührezidive waren 56,8%, bei den Spätrezidiven nur 37,9% an einem Mammakarzinom erkrankt, welches mindestens eine Tumorausbreitung von  $>2$  cm zeigte (Stadium T2 bis T4). Der U-Test nach Mann und Whitney ergab eine sehr hohe Signifikanz mit einem  $p<0,001$  (vgl. Abbildung 5).

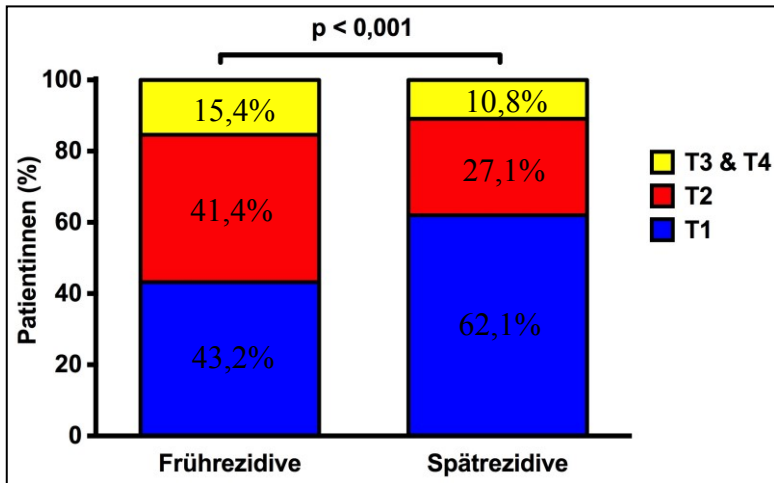


Abbildung 5 Relative Häufigkeit der Variable TumorgroÙe;  
T=T-Stadium

Um den direkten Einfluss der GröÙe des Primärtumors auf die Wahrscheinlichkeit des Entstehens einer Rezidiverkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose zu untersuchen, wurde mit der Variablen *TumorgroÙe* eine logistische Regressionsanalyse berechnet. Diese zeigte, dass das Risiko an einem Frührezidiv zu erkranken, bei Tumoren mit einer TumorgroÙe von >2cm bis 5cm (T2-Stadium) im Gegensatz zu Tumoren mit einer GröÙe von ≤2cm (T1-Stadium) um das mehr als zweifache erhöht ist (OR: 2,20;  $p < 0,001$ ).

Im Vergleich der Tumore im T3-Stadium mit Tumoren im T1-Stadium zeigte sich ebenfalls ein doppelt so hohes Risiko in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose ein Rezidiv zu erleiden (OR: 2,04;  $p = 0,026$ ).

Betrachtet man den Vergleich der Altersgruppen der unter 50-jährigen und der über 50-jährigen Patientinnen, so zeigen sich folgende Ergebnisse. Vor allem bei den älteren Patientinnen kann man eine signifikante Risikoerhöhung für das Erleiden eines Frührezidivs beobachten. Das Risiko bei großen Tumoren im Stadium T3 und T4 ist mehr als doppelt so groß im Vergleich zu den kleineren T1-Tumoren (OR: 2,39;  $p = 0,021$ ). Bei den jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren fällt dieses Risiko wesentlich geringer aus. So liegt es im Vergleich der T3- und T4-Tumore mit den T1-Tumoren nur bei 38% (OR: 1,38;  $p = 0,642$ ). Dieser zuletzt genannte OR-Wert zeigt aber keine statistische Signifikanz. Ein umgekehrtes Bild ließ sich im Vergleich der T2-Tumore mit den T1-Tumoren beobachten. Hierbei zeigt sich ein höheres Risiko von 170% bei den jüngeren Patienten, an einem Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose zu erkranken (OR: 2,70;  $p = 0,035$ ). Bei den Patientinnen über 50 Jahren liegt die Risikoerhöhung bei 116% (OR: 2,16;  $p = 0,004$ ).

Die Variable *TumorgroÙe* wurde aufgrund der signifikanten Ergebnisse in der Univarianzanalyse in die Multivarianzanalyse eingeschlossen.

#### 4.3.4 Lymphknotenstatus

Insgesamt wurden Daten über den Lymphknotenstatus bei 399 der 400 Patientinnen analysiert. Bei einer Patientin konnte der pathologische Lymphknotenstatus nicht ermittelt werden (entspricht pNX).

Bei 45,3% der Patientinnen konnten bei der Primärdiagnose keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden (pN0). Ein bis drei Lymphknoten waren bei 25,6% der Patientinnen von Metastasen befallen. In die Gruppe der Patientinnen mit vier bis neun von Metastasen befallenen Lymphknoten fielen 12,3%. 16,8% hatten bei Primärdiagnose des Mammakarzinoms schon zehn oder mehr befallene Lymphknoten.

In der Gruppe der Frührezidive waren zur Diagnosestellung bei 59% der Patientinnen regionäre Lymphknoten befallen. Bei den Spätrezidiven war dies lediglich bei 49% der Patientinnen der Fall (vgl. Abbildung 6). Da ein signifikanter Mittelwertvergleich mit einem  $p=0,004$  gezeigt werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass Patientinnen, die bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms einen Tumor mit einem hohen N-Stadium besitzen, früher an einem Rezidiv erkranken. Wenn man den U-Test für die genaue Anzahl der Lymphknoten betrachtet und nicht für die Kategorisierung, zeigt sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,006$ ).

Die durchschnittliche Anzahl der befallenen Lymphknoten liegt in der Gruppe der Frührezidive bei 5,2, in der Gruppe der Spätrezidive bei 3,2.

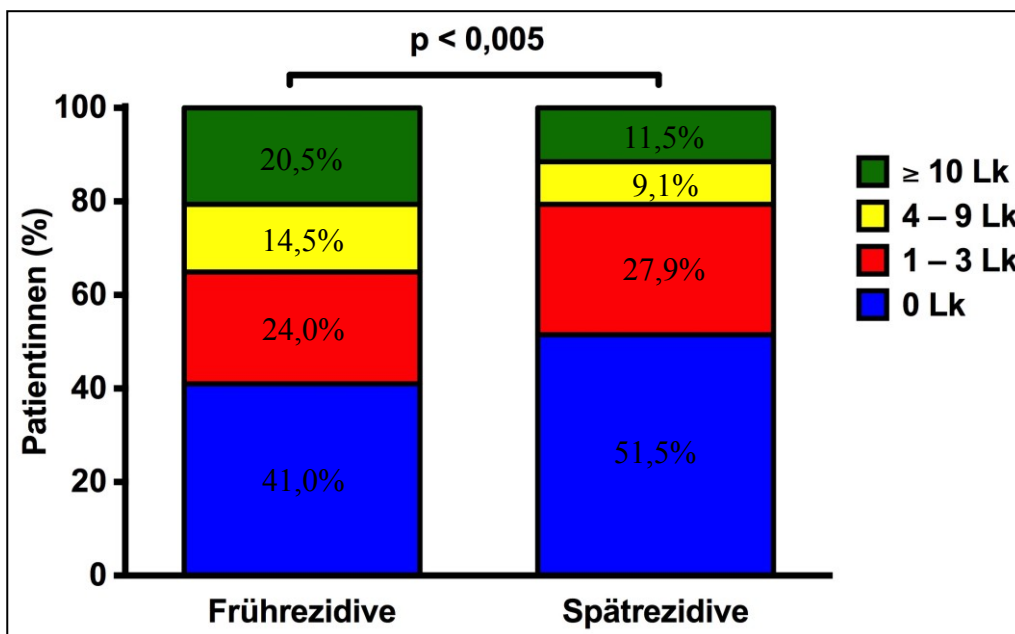


Abbildung 6 Relative Häufigkeit der Variable Anzahl befallener Lymphknoten;  
Lk = Lymphknoten

In der binären logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Patientinnen, die bei Diagnosestellung vier bis neun befallene Lymphknoten hatten, gegenüber denjenigen, die keine befallenen Lymphknoten hatten, ein mehr als doppelt so hohes Risiko besitzen an einem Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre zu erkranken (OR: 2,01;  $p=0,043$ ). Bei Befall von zehn oder mehr Lymphknoten gegenüber einem negativem Lymphknotenstatus zeigte sich ebenfalls eine Risikoerhöhung um mehr als das Doppelte (OR: 2,34;  $p=0,009$ ).

Wenn man nur den Vergleich zwischen einem positiven und einem negativen Lymphknotenstatus betrachtet, zeigt sich ein 1,5-faches Risiko eines Frührezidivs bei mindestens einem befallenen Lymphknoten (OR: 1,53;  $p=0,039$ ).

Vergleicht man nun das Risiko ein Frührezidiv zu erleiden bei Patientinnen unter 50 Jahren mit dem bei über 50-jährigen Patientinnen, zeigt sich folgendes Ergebnis:

Bei den jüngeren Patientinnen kann keine signifikante Risikoerhöhung bei positivem Lymphknotenstatus festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei den älteren Patientinnen ein statistischer Trend mit einer Risikoerhöhung um 57% (OR: 1,57;  $p=0,061$ ).

Betrachtet man die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse mit der Variablen *Anzahl befallener Lymphknoten*, so zeigt sich eine Risikoerhöhung ein Frührezidiv zu bekommen, bei Patientinnen mit vier bis neun befallenen Lymphknoten gegenüber Patientinnen mit keinen befallenen Lymphknoten. Hier ist das Risiko bei den unter 50-Jährigen um 149% erhöht, bei den über 50-Jährigen um 64%, wobei beide Odd-Ratio-Werte keine Signifikanzen zeigen und nur als Trend angesehen werden können (<50 Jahre: OR: 2,49;  $p=0,122$ ;  $\geq 50$  Jahre: OR: 1,64;  $p=0,091$ ).

Durch die hohe Signifikanz in der Univarianzanalyse wurde der Lymphknotenstatus zur Suche von unabhängigen Risikofaktoren in die Multivarianzanalyse eingeschlossen.

#### 4.3.5 Histopathologisches Grading

Insgesamt zeigte bei 14,2% der Patientinnen der Primärtumor ein G1-Score, bei 57% zeigte sich ein mäßig differenzierter G2-Score und 28,5% der Tumore waren schlechter differenziert (G3).

In der Gruppe der Frührezidive befanden sich statistisch signifikant mehr Tumore mit einem Grading G3 als in der Gruppe der Spätrezidive. Tumore mit einem Grading G1 wiederum befanden sich signifikant häufiger bei den Tumoren, die nach mehr als fünf Jahren ein Rezidiv erlitten (vgl. Abbildung 7).

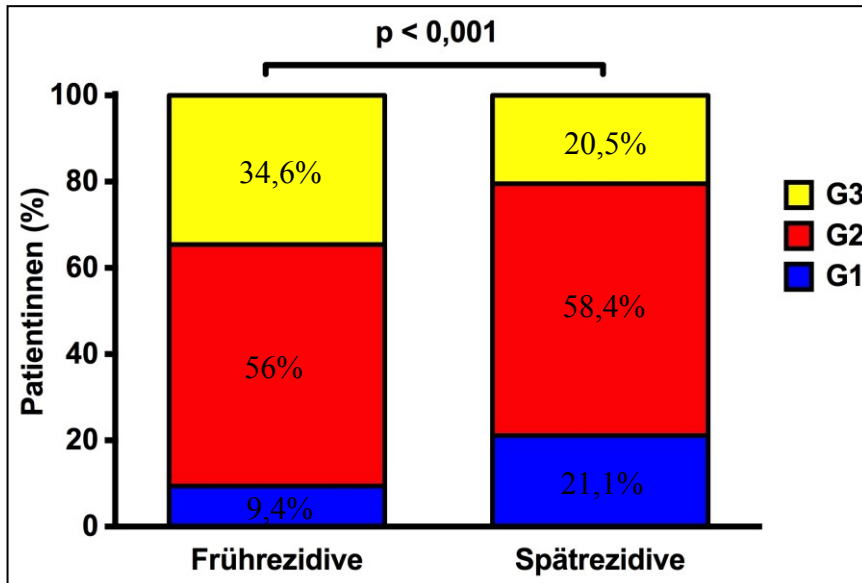


Abbildung 7 Relative Häufigkeit der Variable Grading

Bei der Univarianzanalyse zeigte sich, dass Tumore mit einem histopathologischen Grading G3 im Vergleich zu einem Grading G1 ein 3,79-fache höheres Risiko haben, an einem Rezidiv noch in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose zu erkranken (OR: 3,79;  $p < 0,001$ ). Der Vergleich der Tumore mit G2-Score und G1-Score ergab eine Risikoerhöhung um mehr als das Doppelte, ein Frührezidiv zu bekommen (OR: 2,15;  $p$ -Wert=0,012).

Betrachtet man wiederum die Unterschiede bei der Verteilung der unter 50-jährigen im Gegensatz zu den über 50-jährigen Patientinnen, zeigt sich das in Tabelle 16 dargestellte Ergebnis.

Grading	<50 Jahre		≥50 Jahre	
G1	19	16,5%	38	13,4%
G2	60	52,2%	168	58,9%
G3	36	31,3%	79	27,7%
Gesamt	115	100%	285	100%

Tabelle 16 Absolute und relative Häufigkeiten der Variable Grading in den Subgruppen ( $p=0,447$ )

Bezüglich der Univarianzanalyse zeigt sich, dass sich bei den unter 50-Jährigen das Risiko eines Frührezidivs bei den schlecht differenzierten G3-Tumoren im Vergleich zu den gut differenzierten G1-Tumoren signifikant um 381% (OR: 4,81;  $p=0,010$ ) erhöht. Bei den über 50-Jährigen zeigt sich in jenem Vergleich eine hoch signifikante Risikoerhöhung um 249% (OR: 3,49;  $p=0,002$ ). Umgekehrte Ergebnisse liefert der Vergleich der mäßig differenzierten

G2-Tumore mit den gut differenzierten G1-Tumoren, bei denen sich bei älteren Patientinnen über 50 Jahren eine Erhöhung des Risikos um 134% zeigt (OR: 2,34;  $p=0,022$ ). Bei den unter 50-jährigen Patientinnen ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Der Faktor *Grading* wird aufgrund seiner Signifikanz in die Multivarianzanalyse eingeschlossen.

#### 4.3.6 HER2-Überexpression

Insgesamt wurde bei 185 Patientinnen ab dem Jahr 2000 der HER2-Rezeptorstatus untersucht. Bei 8 Patientinnen fehlt diese Variable in den Patientenakten und konnte retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden.

Die prozentuale Aufteilung in den beiden Vergleichsgruppen der Früh- und Spätrezidive ist annähernd gleich. So zeigten in der Gruppe der Frührezidive 63% einen positiven HER2-Status, wohingegen bei den Spätrezidiven 64% positiv waren. Statistisch gesehen zeigte diese Verteilung keinen signifikanten Mittelwertunterschied ( $p=0,943$ ).

Auch die Univarianzanalyse konnte keinen signifikanten Einfluss der HER2-Überexpression auf den Zeitpunkt des Rezidives feststellen ( $p=0,942$ ).

Aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse wurde die Variable *HER2-Status* nicht in die Multivarianzanalyse aufgenommen.

#### 4.3.7 Peritumorale Lymphgefäßinvasion

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 278 Mammakarzinomen die Lymphgefäßinvasion untersucht werden. Insgesamt waren bei 68,0% der Tumoren die Lymphgefäße durch Tumorzellen infiltriert, bei 32,0% war dies nicht der Fall. In der Gruppe der Frührezidive zeigten mit 78,4% prozentual hoch signifikant mehr Tumore eine Lymphgefäßinvasion, als in der Gruppe der Spätrezidive (vgl. Abbildung 8). In dieser Gruppe konnte lediglich bei 52,3% der Tumoren die Invasion der Tumorzellen beobachtet werden. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant.

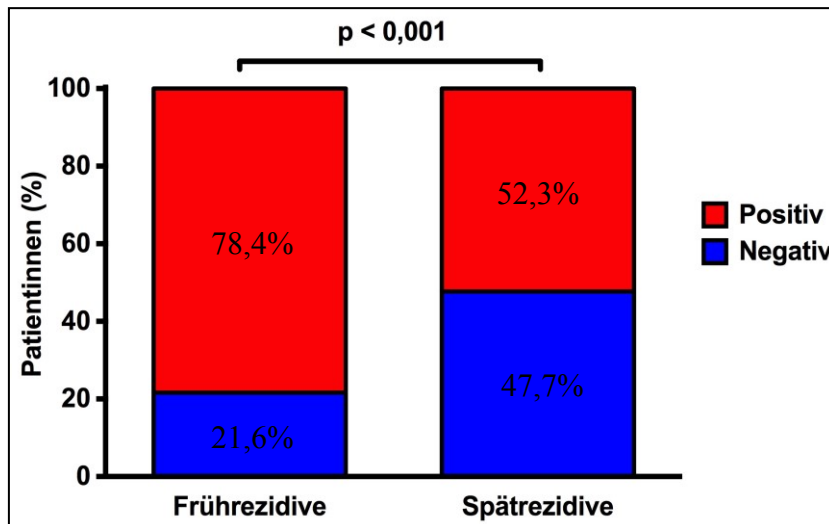


Abbildung 8 Relative Häufigkeit der Variable *Lymphgefäßinvasion*

Die logistische Regressionsanalyse ergab ein vergleichbares Ergebnis. So steigt das Risiko eines Frührezidivs bei positiver Lymphgefäßinvasion statistisch hoch signifikant um das 3,33-fache an (OR: 3,33;  $p < 0,001$ ).

Betrachtet man die Analyse der verschiedenen Altersgruppen, ergibt sich folgendes Ergebnis: Die Risikoerhöhung ist mit 374% bei den unter 50-jährigen Patientinnen höher als bei den über 50-jährigen. In dieser Gruppe beträgt die Erhöhung des Risikos nur 191%. Beide Regressionsanalysen sind statistisch signifikant (<math>< 50\text{-Jährige}</math>: OR: 4,74,  $p = 0,003$ ;  $\geq 50\text{-Jährige}</math>: OR: 2,91,  $p = 0,001$ ).$

Aufgrund des hohen Anteils an missing data für die Variable *Lymphgefäßinvasion* wurde diese nicht in die Multivarianzanalyse eingeschlossen (missing data  $n = 122$ ).

#### 4.3.8 Peritumorale Blutgefäßinvasion

Bei 139 Tumoren lag eine Dokumentation zur Blutgefäßinfiltration vor. Im Vergleich zur Lymphgefäßinvasion zeigten prozentual weniger Tumore eine Invasion von Mammakarzinomzellen in die peritumoral gelegenen Blutgefäße. So wurde bei 34,5% der Tumoren eine Invasion in Blutgefäße beobachtet. Bei 65,5% zeigte sich keine Blutgefäßinfiltration.

Sowohl bei den Früh- als auch den Spätrezidiven zeigte sich, dass prozentual mehr Tumore keine Blutgefäßinvasion zeigten. Es konnte aber beobachtet werden, dass bei den Frührezidiven mit 41,6% der Fälle mehr Tumore mit positiver Invasion zu finden waren als bei den Spätrezidiven, bei denen dies nur bei 25,8% aller Spätrezidive der Fall war ( $p = 0,072$ ). Die Univarianzanalyse zeigte, dass das Risiko für ein Frührezidiv bei positiver

Blutgefäßinvasion um das 2,04-fache erhöht ist. Der zugehörige p-Wert lag bei 0,054, sodass bei einem 95%-Konfidenzintervall dieses Ergebnis nur als statistischer Trend angesehen werden kann. Auch bei der Variable *Blutgefäßinvasion* wurde die Univarianzanalyse in den beiden Subgruppen der unter 50-jährigen und der über 50-jährigen Patientinnen durchgeführt. Diese ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Die Variable *Blutgefäßinvasion* wurde ebenfalls wegen des hohen Anteils an missing data nicht in die Multivarianzanalyse eingeschlossen (missing data n=261).

#### 4.3.9 Lokalisation der Rezidiverkrankung

Nachfolgend soll eine rein deskriptive Darstellung über die Verteilung der Rezidivausbreitung in lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen beschrieben werden.

In der Gesamtpopulation konnte bei knapp 22% der Patientinnen eine lokal beschränkte Rezidiverkrankung festgestellt werden. Hierbei fällt auf, dass die Rezidive in der Gruppe der Spätrezidive prozentual bei doppelt so vielen Patientinnen als in der Gruppe der Frührezidive lokal beschränkt blieben. Es stehen den knappen 31% bei den Spätrezidiven 15% bei den Frührezidiven gegenüber. Wenn Rezidiverkrankungen in den ersten fünf Jahren nach Primärdiagnose entstehen, können prozentual mehr Rezidiverkrankungen mit einem regionären Lokus und zusätzlich einer Fernmetastasierung beobachtet werden. So zeigten die Frührezidive zu 25% eine lokoregionäre, sowie eine Fernmetastasierung. Bei den Spätrezidiven konnte die Ausbreitung nur bei 11% beobachtet werden. Die prozentuale Rate der alleinigen primären Fernmetastasen liegt in beiden Gruppen bei ungefähr 60% (vgl. Abbildung 9). Die Signifikanzprüfung ergab für den Mittelwertunterschied ein hoch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ).

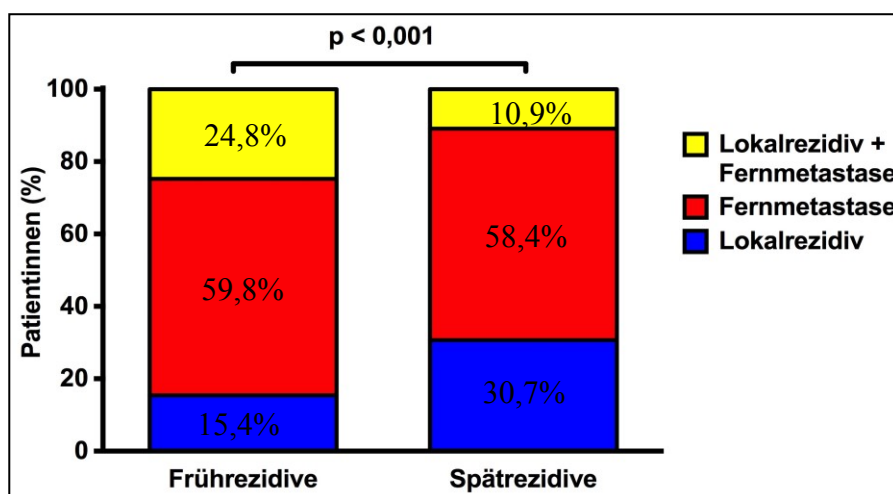
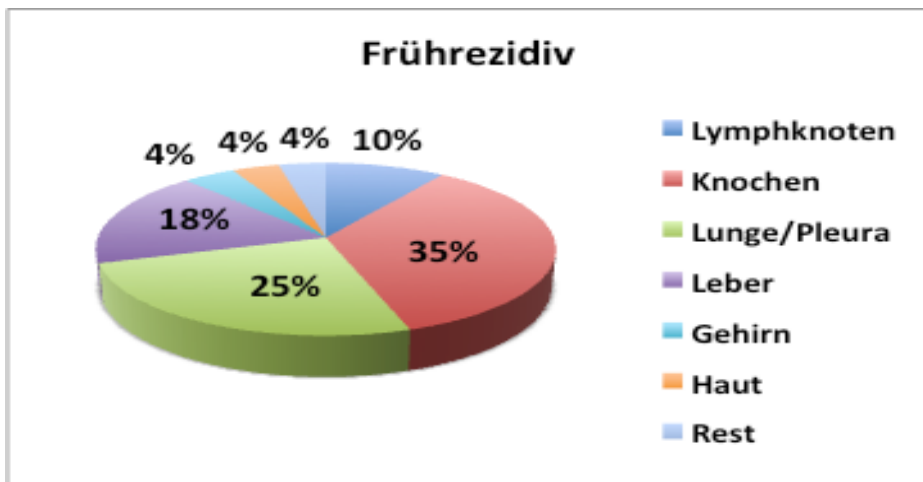
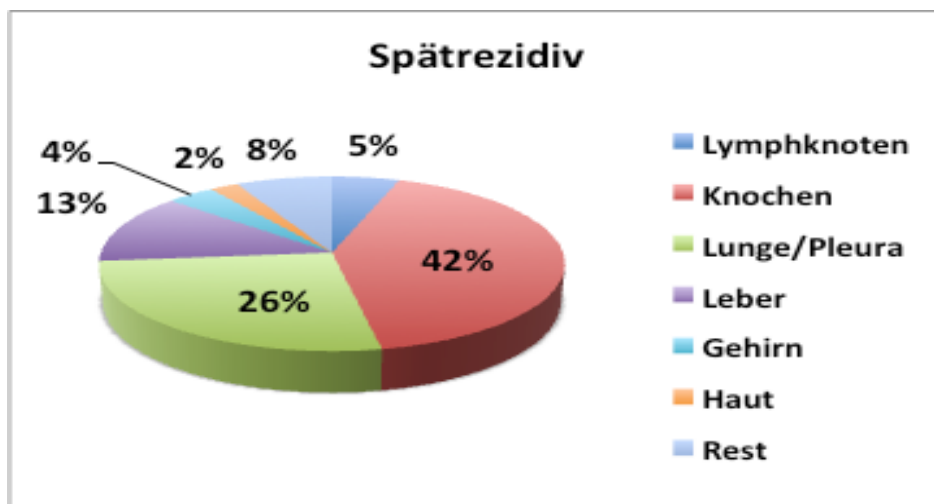


Abbildung 9 Relative Häufigkeit der Variable Lokalisation des Tumorrezidivs

Betrachtet man die exakte Lokalisation der Fernmetastasen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Am häufigsten entstehen die Rezidive sowohl in der Gruppe der Früh- als auch der Spätrezidive in den Knochen. Ossäre Metastasen bei der Rezidiverkrankung zeigten 35% der Patientinnen mit einem Frührezidiv und 42% mit einem Spätrezidiv. Weitere häufige Lokalisationen sind Lunge und Leber mit annähernd gleicher prozentualer Häufigkeitsverteilung (vgl. Abbildung 10 und 11).



**Abbildung 10** Relative Häufigkeit der Lokalisation der Fernmetastase in der Gruppe Frührezidiv



**Abbildung 11** Relative Häufigkeit der Lokalisation der Fernmetastase in der Gruppe Spätrezidiv

## 4.4 Therapie

### 4.4.1 Operative Therapie

Im Gesamtkollektiv wurde bei knapp mehr als der Hälfte der Patientinnen eine BET-Technik verwendet (53,8%). Dementsprechend entschied man sich bei knapp weniger als der Hälfte der Mammakarzinome für eine Mastektomie (46,2%).

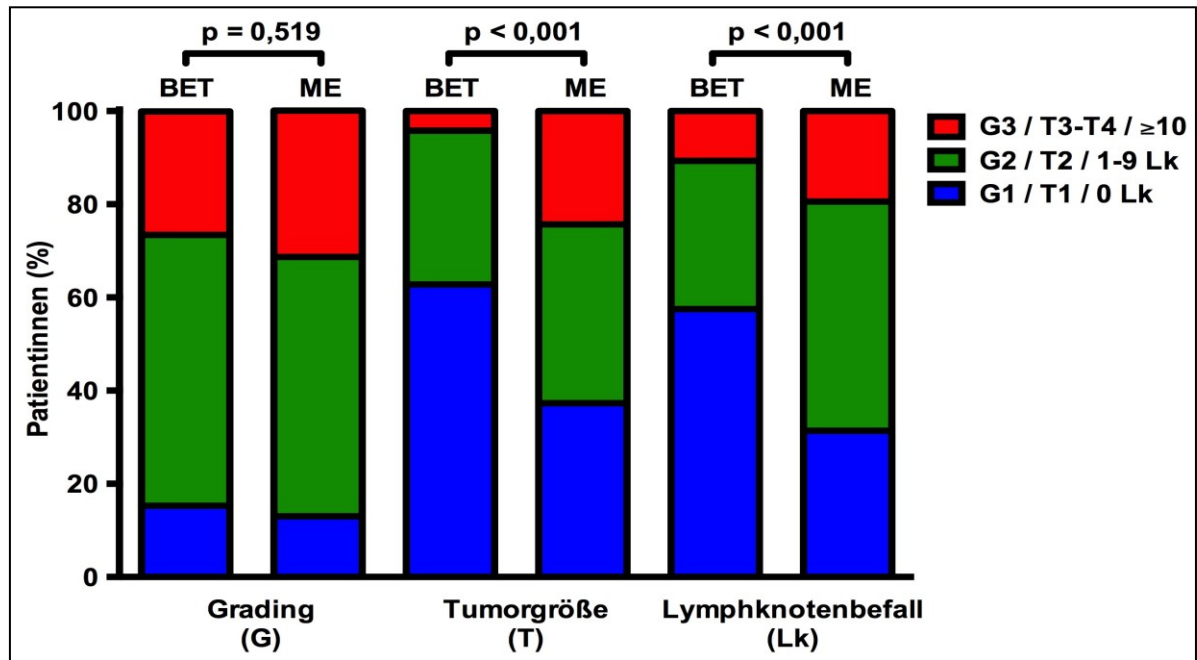
In der Gruppe der Frührezidive wurden prozentual mehr radikale Mastektomien durchgeführt als in der Gruppe der Spätrezidive (49,6% vs. 41,6%). Dieser Mittelwertunterschied zeigt aber keine statistische Signifikanz ( $p=0,114$ ).

Bei Patientinnen, die mit einer radikalen Mastektomie operiert wurden, ergab die Univarianzanalyse eine statistisch nicht signifikante Risikoerhöhung um 38% an einem Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose zu erkranken. (OR: 1,38;  $p=0,114$ ). Auch wenn dieses Ergebnis keine Signifikanz zeigte, war trotz alledem ein Trend zu beobachten.

Um die Ursache dafür zu ergründen, warum so viele Patientinnen nach einer radikalen Mastektomie ihre Rezidiverkrankung schon in den ersten fünf Jahren bekamen, wurde verglichen, wie sich die Variablen *Grading*, *Tumorgroße* und *Anzahl befallener Lymphknoten* in den Vergleichsgruppen *BET* und *Mastektomie* verteilten. Es fiel auf, dass in der Gruppe der mit einer Mastektomie operierten Tumore 24,3% ein hohes T-Stadium T3 oder T4 hatten, wohingegen sich in der Gruppe mit BET-Behandlung nur 4,2% in diesem Stadium befanden ( $p<0,001$ ).

Auch bei der Anzahl befallener Lymphknoten erkennt man einen Unterschied in der Verteilung mit einem  $p<0,001$  (vgl. Abbildung 12). Nur beim histopathologischen Grading ist der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,519$ ).

Anhand dieser statistischen Analyse konnte gezeigt werden, dass die Auswahl des operativen Managements bei Mammakarzinomen, wie zu erwarten, stark abhängig ist von den in der Primärdiagnostik gesammelten tumorbiologischen Faktoren. Das heißt biologisch aggressivere Tumore erhalten eine radikalere operative Therapie.



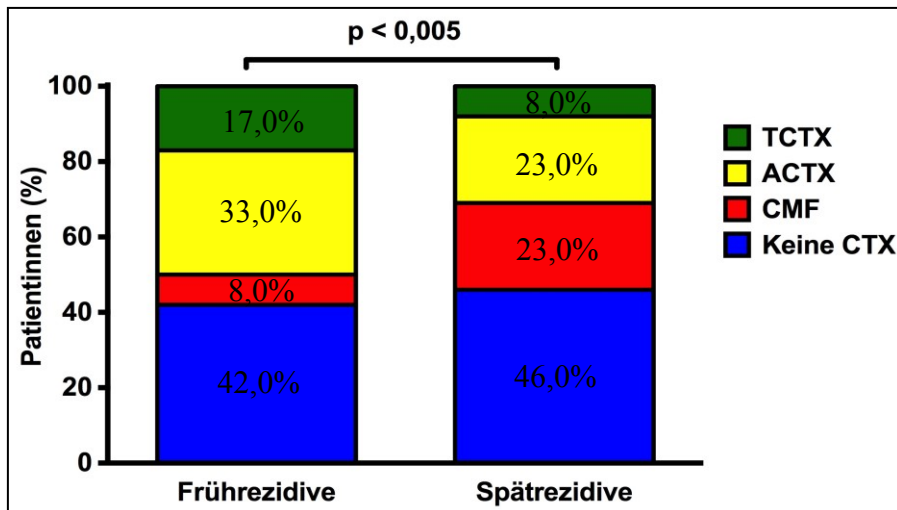
**Abbildung 12** Verteilung der Variablen BET und Mastektomie im Vergleich der tumorbiologischen Faktoren; BET = Brusterhaltene Therapie, ME = Mastektomie, Lk = Lymphknoten, T=T-Stadium, G=Grading

#### 4.4.2 Adjuvante Therapie

##### 4.4.2.1 Zytostatische Therapie

Zusätzlich zur operativen Therapie wurden 56,4% der Patientinnen mit einer systemischen Chemotherapie behandelt. Es fiel auf, dass verhältnismäßig mehr Patientinnen, die eine Polychemotherapie im CMF-Schema erhalten hatten, ein Spätrezidiv erlitten, als in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose. Wiederum ist der Anteil der Patientinnen, die eine taxanhaltige Polychemotherapie erhalten hatten, in der Gruppe der Frührezidive signifikant höher ( $p=0,001$ ).

Abbildung 13 stellt graphisch die Verteilung der Chemotherapieregime in den Vergleichsgruppen dar.



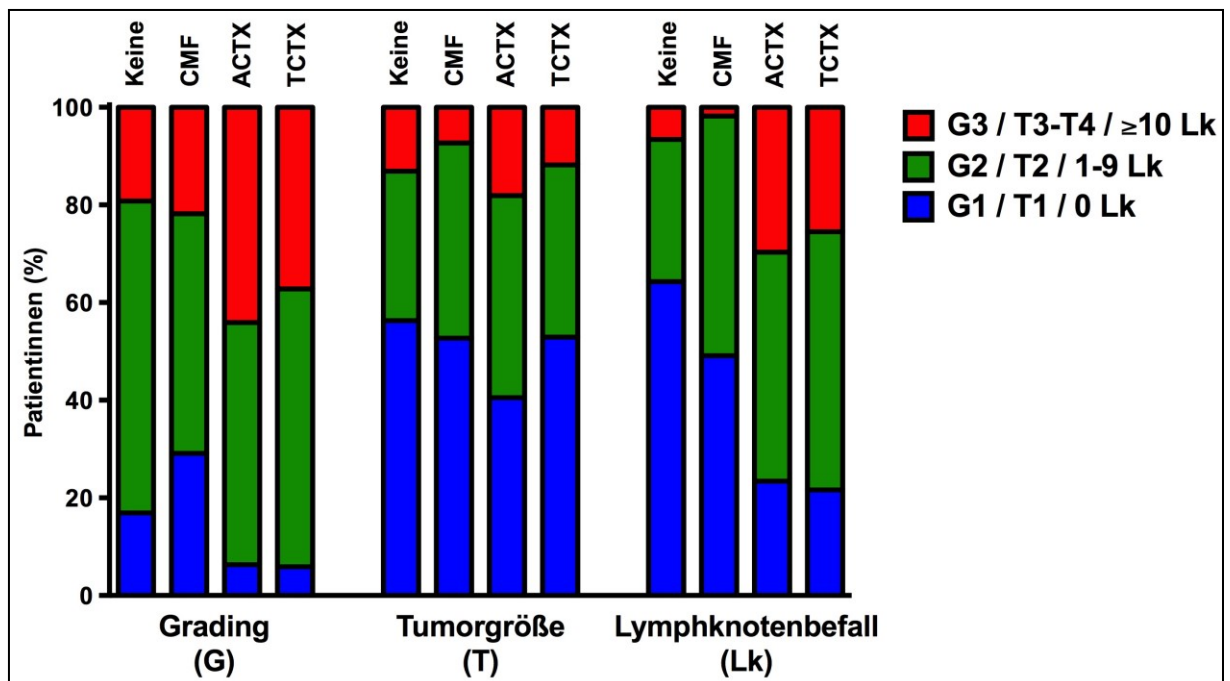
**Abbildung 13** Relative Häufigkeit der Chemotherapiemethoden; CTX = Chemotherapie, CMF = CMF-Schema, ACTX = Anthrazyklinhaltige Chemotherapie, TCTX = Taxanhaltige Chemotherapie

Um zu klären, ob sich der signifikante Unterschied auf dem Effekt der systemischen Chemotherapie begründet oder ob die Verteilung der tumorpathologischen Parameter in den Vergleichsgruppen wie bei der operativen Therapie nicht gleichmäßig ist, wurde die Häufigkeitsverteilung statistisch weiter analysiert.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass in der Patientinnengruppe, deren Tumore ein histologisches Grading G3 besitzen und damit als aggressiver einzustufen sind, signifikant häufiger adjuvant mit einer Chemotherapie behandelt wurde. In dieser Gruppe wurde darüber hinaus signifikant häufiger mit einer anthrazyklin- bzw. taxanhaltigen Chemotherapie behandelt. Wohingegen die gut differenzierten und damit weniger aggressiven G1-Tumore signifikant seltener eine Chemotherapie erhielten ( $p < 0,001$ ). Vergleichbare Beobachtungen ließen sich auch in der Verteilung der Anzahl von befallenen Lymphknoten innerhalb der Gruppen verschiedener Chemotherapieregime erkennen, die ebenfalls hoch signifikant sind: Die prognostisch günstigeren nodal-negativen Tumore werden zu 63% ohne adjuvante Polychemotherapie behandelt, wohingegen bei den prognostisch ungünstigen Tumoren mit mehr als zehn befallenen Lymphknoten nur 29% keine adjuvante Chemotherapie erhielten ( $p < 0,001$ ). Bei der Tumorgröße lässt sich kein signifikanter Unterschied ausmachen.

Die Univarianzanalyse ergab ein erhöhtes Risiko für Frührezidive bei den Tumoren, die mit einer taxanhaltigen Polychemotherapie gegenüber keiner adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden (OR: 2,30;  $p = 0,020$ ). Das CMF-Schema wiederum verringert das Risiko eines Frührezidivs gegenüber keiner adjuvanten Chemotherapie um 62% (OR: 0,38;

p=0,003). Auch die Beobachtungen der Univarianzanalyse lassen sich auf die beschriebene Ungleichheit in der Verteilung zurückführen. So ist das Risiko für ein Frührezidiv auf das Doppelte erhöht bei Tumoren, die mit einer taxanhaltigen Chemotherapie behandelt wurden. Diese Tumoren befinden sich aber, wie erwähnt, signifikant häufiger in fortgeschrittenen Entwicklungsstadien und haben daher per se ein höheres Risiko eines Frührezidivs. Dies zeigt, dass, wie bei der operativen Therapie, die Information über die tumorbiologischen Faktoren des Primärtumors entscheidend ist für die Auswahl des Chemotherapieprogrammes. Zusammenfassend kann daher postuliert werden, dass die Art der Chemotherapie keinen statistisch unabhängigen Einfluss auf den Zeitpunkt der Rezidivkrankung zu haben scheint.



**Abbildung 14** Verteilung der Variablen der Chemotherapiemethoden im Vergleich der tumorbiologischen Faktoren; CMF = CMF-Schema, ACTX = Anthrazyklinhaltige Chemotherapie, TCTX = Taxanhaltige Chemotherapie,  $p$  (Grading) <0,001,  $p$  (Tumorgröße) =0,146,  $p$  (Lymphknotenbefall) <0,001

#### 4.4.2.2 Endokrine Therapie

Es konnte bei 275 Patientinnen eine dokumentierte endokrine Therapie erfasst werden. Dies entspricht einem Anteil von 69% am Gesamtkollektiv der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome. Auf den Grund des geringen Anteils der Patientinnen mit einer endokrinen Therapie wird später in dieser Arbeit nochmals näher eingegangen.

Es konnte beobachtet werden, dass bei den Patientinnen, bei denen eine endokrine Therapie dokumentiert wurde, Rezidivkrankungen signifikant häufiger erst fünf Jahre nach Primärdiagnose auftraten. Wurde eine endokrine Therapie verordnet, befanden sich 45% der Patientinnen in der Gruppe der Spätrezidive. Bei nicht erfolgter oder nicht dokumentierter Hormontherapie konnten nur 34% der Gruppe der Spätrezidive zugeordnet werden ( $p=0,022$ ). Der bereits bei der adjuvanten Chemotherapie erwähnte Effekt, dass die bei der Primärdiagnose gewonnenen tumorbiologischen Faktoren einen Effekt auf die Auswahl der Therapiestrategie haben, spielt bei der Hormontherapie eine untergeordnetere Rolle, da zur Entscheidung für die Anwendung der endokrinen Therapie stets der Hormonrezeptorstatus herangezogen wird. Dies spiegelt sich auch dahingehend wieder, dass es, bis auf das histopathologische Grading, keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gabe einer endokrinen Therapie und der Ausprägung der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus gibt (Tumorgröße:  $p=0,387$ ; Anzahl befallener Lymphknoten:  $p=0,865$ ; Grading:  $p=0,010$ ).

Die Auswahl der verschiedenen Möglichkeiten einer endokrinen Therapie zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Nur bezüglich des Anteils an missing data konnte ein Unterschied in den Vergleichsgruppen beobachtet werden.

Die Univarianzanalyse ergab ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Güte der endokrinen Therapie als Prognosemarker für den Rezidivzeitpunkt.

#### 4.4.2.3 Radiotherapie

Insgesamt wurde bei 73,2% der Patientinnen nach operativer Versorgung des Mammakarzinoms das Tumorgebiet bestrahlt. 26,5% der Patientinnen erhielten keine Strahlentherapie. In der Gruppe der Patientinnen, deren Mammakarzinome mit einer brusterhaltenen Technik operiert wurden, betrug der Anteil der adjuvant bestrahlten Tumoren 90,7%. Bei den mit einer Mastektomie operativ therapierten Patientinnen lag dieser Anteil bei 53,4%.

<b>Postoperative Strahlentherapie</b>	<b>Frührezidive</b>		<b>Spätrezidive</b>		<b>Gesamt</b>	
<b>Ja</b>	167	71,4%	127	76,5%	294	73,5%
<b>Nein</b>	67	28,6%	39	23,5%	106	26,5%
<b>Gesamt</b>	234	100%	166	100%	400	100%

**Tabelle 17** Absolute und relative Häufigkeit der Variable postoperative Strahlentherapie in den Subgruppen ( $p=0,251$ )

Mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests wurde untersucht, ob es signifikante Mittelwertunterschiede in den Vergleichsgruppen der Früh- und Spätrezidive gibt. Der Test ergab keine Signifikanz, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Unterschied in der Verteilung zufällig ist ( $p=0,251$ ).

Um eine Aussage über den Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf den Zeitpunkt einer Rezidiverkrankung treffen zu können, wurde für die Variable *Postoperative Strahlentherapie* eine binäre logistische Regressionsanalyse berechnet. Diese ergab, dass die adjuvante Strahlentherapie ebenfalls keinen prognostischen Vorhersagewert über das Erleiden eines Rezidivs innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose zu haben scheint ( $p$ -Wert=0,252).

## 4.5 Multivarianzanalyse

Die Berechnung der Multivarianzanalyse diente der Beantwortung der Fragestellung, ob die einzelnen Variablen, die in der Univarianzanalyse eine signifikante Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Frührezidivs zeigten, als unabhängige Faktoren zu werten sind, das heißt, ob sie ohne interfaktorische Beeinflussung durch andere tumorbiologische Faktoren ihren individuellen Effekt auf den Eintrittszeitpunkt des Rezidivs ausüben. Hierbei bediente sich die Arbeit der binären logistischen Regressionsanalyse.

In die Multivarianzanalyse wurden diejenigen tumorbiologischen Variablen eingeschlossen, die in der Univarianzanalyse ein  $p < 0,20$  zeigten. Ausgeschlossen wurden, aufgrund des hohen Anteils an missing data, die beiden Variablen *peritumorale Infiltration der Lymphgefäße* und *peritumorale Infiltration der Blutgefäße*. Zusätzlich nicht bedacht wurden die verschiedenen Therapieoptionen, da der Fokus dieser Arbeit auf die Identifizierung von Faktoren der Primärdiagnostik gelegt werden sollte (vgl. Tabelle 18).

Eingeschlossene Variablen	Ausgeschlossene Variablen
Progesteronrezeptorstatus ( $p=0,179$ )	Estrogenrezeptorstatus ( $p=0,225$ )
Grading ( $p < 0,001$ )	HER2-Expression ( $p=0,942$ )
Tumorgröße ( $p < 0,001$ )	Alter der Patientin ( $p=0,333$ )
Anzahl befallener Lymphknoten ( $p=0,020$ )	Histologischer Subtyp ( $p=0,570$ )
Lymphknotenstatus ( $p=0,039$ )	Lymphgefäßinvasion (zu hoher Anteil an missing data)
	Blutgefäßinvasion (zu hoher Anteil an missing data)

**Tabelle 18** In die Multivarianzanalyse ein- und ausgeschlossene Variablen

Die Ergebnisse, welche in tabellarischer Form dem Anhang der Arbeit beigelegt sind, zeigen, dass vor allem der histologische Differenzierungsgrad (Grading), unabhängig von weiteren biologischen Faktoren, einen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt zu haben scheint. So ergab die Multivarianzanalyse, dass das Risiko an einem Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose zu erkranken, bei mäßig differenzierten G2-Tumoren im Vergleich zu den gut differenzierten G1-Tumoren statistisch signifikant um das 2,1-fache gesteigert ist (OR: 2,06;  $p=0,021$ ). Im Vergleich der schlecht differenzierten G3-Tumoren mit den G1-Tumoren zeigt sich sogar eine hoch signifikante Risikoerhöhung um das

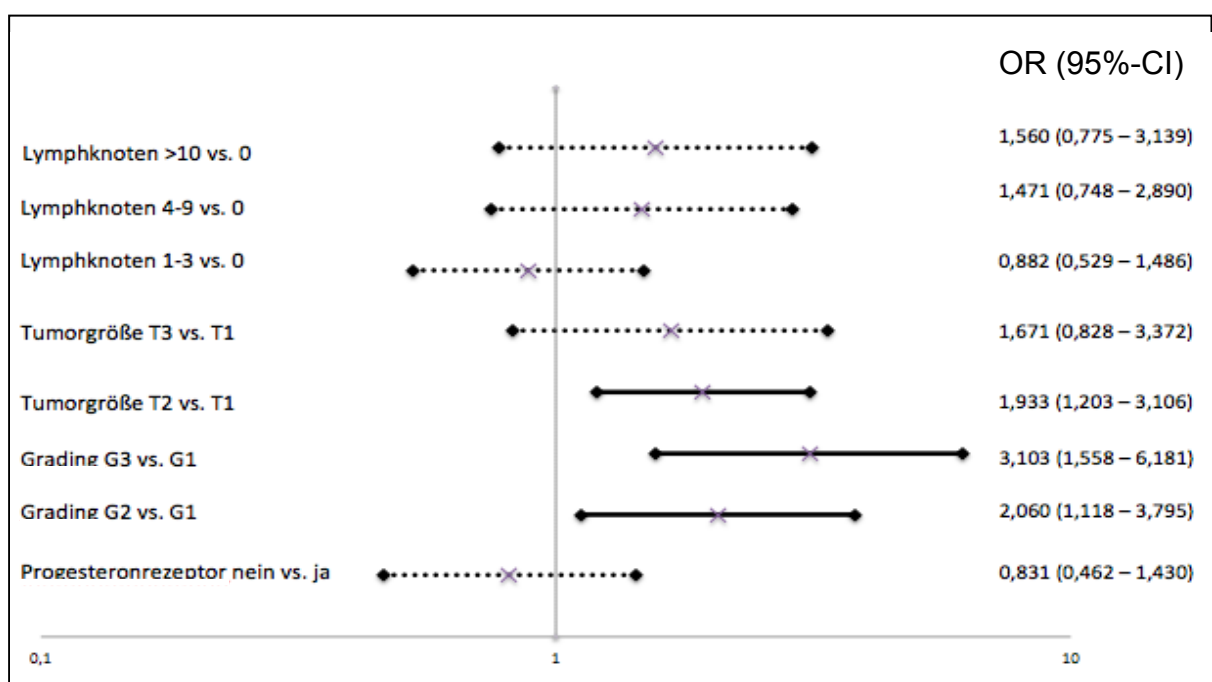
3,1-fache (OR: 3,10;  $p < 0,001$ ). Berechnet man die Multivarianzanalyse, die untersuchen soll, ob das histologische Grading als unabhängiger Prognosefaktor auch für das Auftreten eines Spätrezidives dient, können ebenfalls signifikante Ergebnisse beobachtet werden. So liegt bei dem Vergleich der Tumore mit einem Grading G3 im Vergleich zu einem Grading G1 die OR bei 0,322 ( $p < 0,001$ ).

Die Tumorgröße scheint ebenfalls einen prognostisch unabhängigen Faktor für das Frührezidiv darzustellen. Es zeigt sich im Vergleich der T1- mit den T2-Tumoren eine Risikoerhöhung um 93% für ein Frührezidiv, wenn der Tumor eine Größe von 2 bis 5 cm hat (OR: 1,93;  $p = 0,006$ ). Der Vergleich der Tumore im T3-Stadium mit denen im T1-Stadium ergab keine statistisch signifikante Risikoerhöhung. Wie bei der Analyse des histologischen Gradings, wurde auch bei der Tumorgröße in der Multivarianzanalyse, welche das Spätrezidiv als einzutretendes Ereignis definierte, eine signifikante Risikoveränderung beobachtet. So sinkt das Risiko für das Auftreten eines Spätrezidives um 48% bei den T2-Tumoren im Vergleich zu den T1-Tumoren (OR: 0,52;  $p = 0,006$ ). Bei den T3-Tumoren wurde im Vergleich zu den T1-Tumoren keine signifikante Risikoveränderung beobachtet. Die weiteren biologischen Faktoren, die in der Univarianzanalyse Signifikanzen oder statistische Trends in der Beurteilung des prognostischen Vorhersagewertes zeigen konnten, scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen und können daher nicht als unabhängige Prognosefaktoren für die Entstehung eines Frührezidivs angesehen werden. So konnten bei den Variablen *Progesteronrezeptorstatus*, sowie *Lymphknotenstatus* und *Anzahl befallener Lymphknoten* keine signifikanten Veränderungen der Risikoeinschätzung gezeigt werden.

Betrachtet man die Multivarianzanalyse in den Vergleichsgruppen der Patientinnen unter 50 Jahren und über 50 Jahren konnte ein weiteres interessantes Ergebnis beobachtet werden.

So scheint die Risikoerhöhung bei geringerem histologischen Differenzierungsgrad der Primärtumore bei den über 50-jährigen Patientinnen signifikant leicht höher zu sein als in der Gesamtpopulation. Es zeigte sich im Vergleich der G2- mit den G1-Tumoren ein um das 2,26-fach erhöhtes Risiko eines Frührezidivs (OR: 2,26;  $p = 0,034$ ). Im Vergleich der G3- mit den G1-Tumoren ist das Risiko um das 2,73-fache erhöht (OR: 2,73;  $p = 0,018$ ). Bei der Variable Tumorgröße zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Tumore mit einem T-Stadium 2 haben im Vergleich zu den T1-Tumoren ein 2,01-faches Risiko einer Entwicklung eines Frührezidivs (OR: 2,01;  $p = 0,014$ ). In der Gruppe der unter 50-jährigen Patientinnen zeigte sich bei den G3-Tumoren im Vergleich zu den G1-Tumoren sogar eine Risikoerhöhung um das 4,22-fache (OR: 4,22;  $p = 0,028$ ). Die Variable *Tumorgröße* zeigte in dieser Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

Das unten aufgeführte Forest-Plot-Diagramm zeigt eine Zusammenfassung der für die Multivarianzanalyse relevanten Variablen (vgl. Abbildung 15). Die Endpunkte der Linien grenzen jeweils 95%-CI ein. Die Kreuze zeigen die OR. Die Variablen, die der Signifikanzprüfung standhielten, sind durch eine durchgezogene Linie dargestellt. Zusammenfassend kann hier nochmals gezeigt werden, dass schlussendlich die Differenzierung des histopathologischen Gradings und die Ausdehnung des Primarius als tumorbiologische Faktoren gelten dürfen, die eine Rezidivkrankung in den ersten fünf posttherapeutischen Jahren sehr wahrscheinlich machen.



**Abbildung 15** Forest-Plot der Variablen in der Multivarianzanalyse; Durchgezogene Linie symbolisiert statistisch signifikante Ergebnisse, gepunktete Linie statistisch nicht signifikante Ergebnisse

Um die beiden in der Studie unabhängigen Parameter noch deutlicher herauszustellen, wurden Streudiagramme erstellt, welche die direkte Korrelation zwischen der jeweiligen Variablen und dem Rezidivzeitpunkt darstellen (vgl. Abbildung 16 und 17).

Abbildung 16 bildet die hoch signifikante Korrelation ab. Es zeigt sich graphisch die bereits beschriebene Häufung von frühen Rezidiven in der Gruppe der großen Tumoren in Stadium T3 und T4. Die durchgezogene Linie definiert den Median, welcher bei den T1-Tumoren bei 5 Jahren, bei den T2-Tumoren bei 3,25 Jahren und bei den T3/T4-Tumoren bei 2,15 Jahren nach der Primärdiagnose liegt.

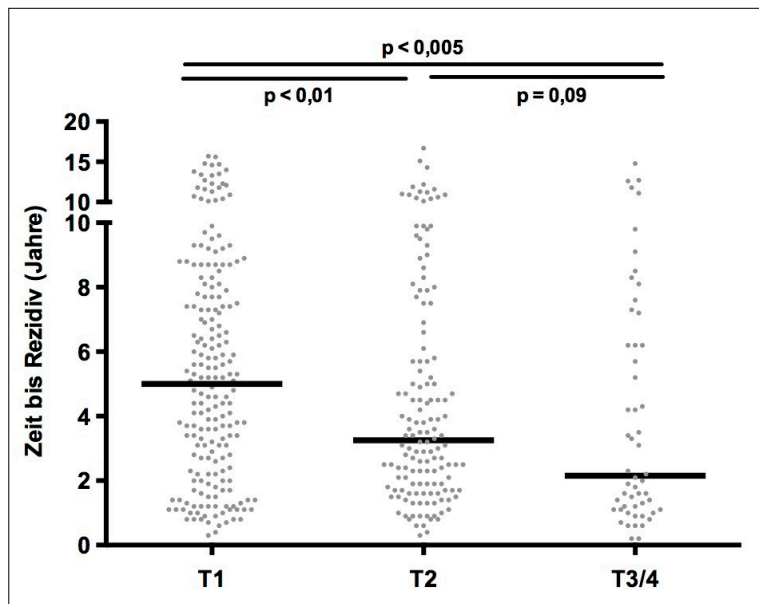


Abbildung 16 Streudiagramm der Korrelation zwischen der Tumorgröße (T-Stadium) und dem Rezidivzeitpunkt

Das Streudiagramm für den zweiten in dieser Studie gezeigten unabhängigen Prognosefaktor, das histopathologische Grading zeigt ebenfalls graphisch die starke, statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen einem hohem Grading und einem frühen Eintritt der Rezidivkrankung. Die Mediane liegen in dieser Verteilung bei den G1-Tumoren bei 6,7 Jahren, bei den G2-Tumoren bei 4,25 Jahren und bei den G3-Tumoren bei 2,4 Jahren nach der Primärdiagnose (vgl. Abbildung 17).

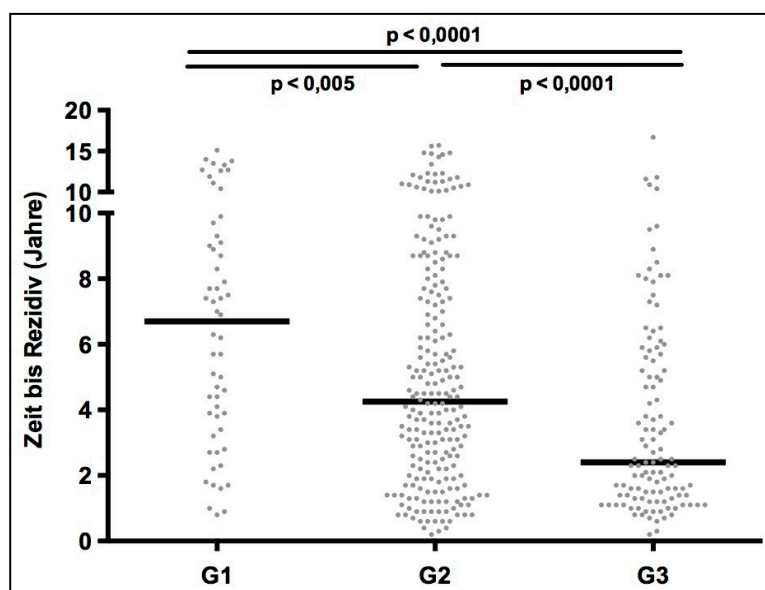


Abbildung 17 Streudiagramm der Korrelation zwischen dem Grading und dem Rezidivzeitpunkt

## 4.6 Überlebenszeitanalyse

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven konnten zeigen, dass Patientinnen mit einem Frührezidiv signifikant früher versterben als Patientinnen mit Spätrezidiven. Dies trifft nicht nur für die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Tod der Patientin zu, sondern auch für die Zeit zwischen der Diagnose der Rezidivkrankung und dem Tod der Patientin (vgl. Abbildung 18 und 19).

In der Gruppe der Frührezidive waren zum Zeitpunkt von 53 Monaten nach Primärdiagnose 50% aller Patientinnen verstorben oder ihr Nachsorgezeitraum endete. Erlitten die Patientinnen ein Spätrezidiv war dies nach 142 Monaten der Fall. Nach der Diagnose einer Rezidivkrankung verstarben in der Gruppe der Frührezidive 50% in den ersten 22 Monaten. In der Gruppe, der Patientinnen, die ihre Rezidivdiagnose erst fünf Jahre nach erfolgter Therapie der Primärerkrankung erhielt, waren nach 28 Monaten 50% der Patientinnen verstorben oder der Nachsorgezeitraum endete.

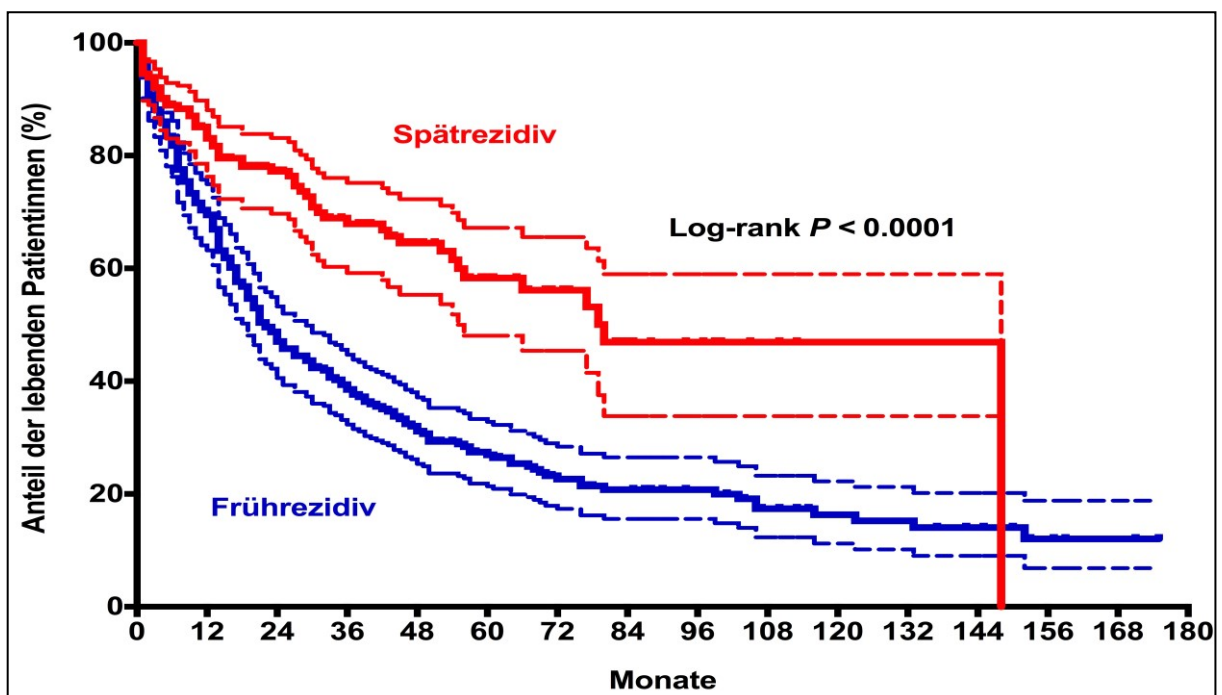


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit Zeitpunkt der Rezidivkrankung als Beginn und Tod bzw. Ende des Untersuchungszeitraumes als Endpunkt

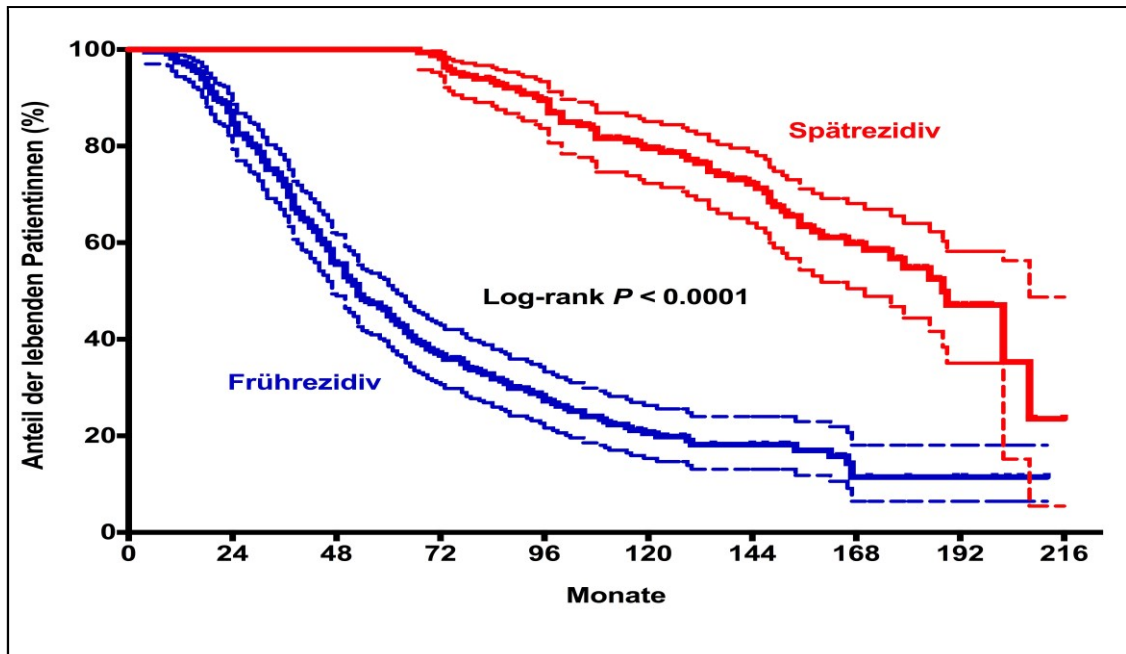
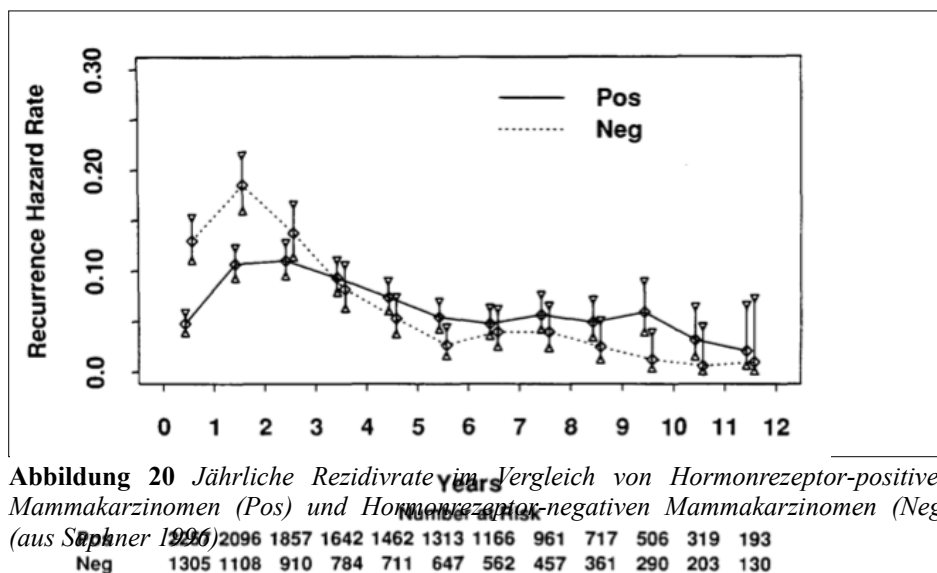


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Tod bzw. Ende des Untersuchungszeitraumes als Endpunkt

## 5 Diskussion

Obwohl die 5-JÜR der invasiven Mammakarzinome inzwischen bei 90% liegt, bleibt das Thema Brustkrebs sowohl eine wissenschaftliche, als auch eine gesellschaftliche Herausforderung. Im Fokus der vorliegenden Arbeit standen Patientinnen, die eine Rezidivkrankung ihres Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms erlitten hatten. Eine solche Rezidivkrankung tritt im Verlauf bei rund 40%-45% aller Mammakarzinompatientinnen (Hormonrezeptor-positiv und -negativ) auf und geht, abhängig von der Lokalisation, mit einer teils hohen Mortalitätsrate einher (Saphner 1996; Gerber 2010). Lokoregionäre Rezidive werden zunächst als kurativ angesehen und zeigen eine 5-JÜR von 68%-81%, wohingegen Rezidivkrankungen mit Fernmetastasierung als nicht mehr heilbar angesehen werden und mit einem medianen Überleben von ein bis drei Jahren einhergehen (Christiansen 2008; Gennari 2005; Beutel 2006). 70% der Rezidive entstehen in den ersten drei Jahren nach erfolgter operativer Therapie (Song 2012). Da das Feld der therapeutischen Interventionsmöglichkeiten immer breiter wird, gewinnen heutzutage Instrumentarien an Bedeutung, die zur Prognoseeinschätzung über den möglichen Zeitraum des Eintritts einer solchen Rezidivkrankung herangezogen werden können (Elston 1991). Grundsätzlich ist die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Rezidivkrankung über die Jahre nicht konstant gleich hoch. Einige Arbeitsgruppen haben sich mit der Thematik des Zeitpunktes von Rezidivkrankung beim Mammakarzinom beschäftigt. So konnten Saphner et al. zeigen, dass es zu einer Häufung von Rezidivkrankungen ein bis drei Jahre nach erfolgter operativer Therapie kommt. Abbildung 20 stellt die Kurve des jährlichen postoperativen Rezidivrisikos dar (Saphner 1996).



**Abbildung 20** Jährliche Rezidivrate im Vergleich von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen (Pos) und Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen (Neg) (aus Saphner 1996)

Es zeigte sich, dass die Hazard Rate sowohl bei Hormonrezeptor-positiven, als auch bei -negativen Mammakarzinomen bis zum zweiten postoperativen Jahr stetig ansteigt (Saphner 1996). Hierbei wird eine auch von Anderson et al. gemachte Beobachtung deutlich: Bei Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen kommt es um den 17. postoperativen Monat zu einem steilen Anstieg des Rezidivrisikos. Im Gegensatz dazu bleibt die jährliche Rezidivrate bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen relativ konstant (Anderson 2006). Um das sechste Jahr kann in beiden Vergleichsgruppen ein Tiefpunkt beobachtet werden, bevor das Risiko in den darauffolgenden Jahren, vor allem bei den Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen, wieder leicht ansteigt (Saphner 1996). Das Risiko eines frühen Rezidivs ist grundsätzlich höher bei Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen, wohingegen Hormonrezeptor-positivere eher in der Gruppe der Spätrezidive vertreten sind (Demicheli 2010). Eine Studie von Esserman et al. postulierte, dass das Risiko einer Rezidivkrankung und eines darauf folgenden Todes der Patientin noch für 20 Jahre nach Therapie Bestand hat (Esserman 2011). Aufgrund dieser Beobachtungen wurde in der vorliegenden Studie die Gesamtpopulation der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome in zwei Vergleichsgruppen unterteilt: Frührezidive bis einschließlich des fünften postoperativen Jahres und Spätrezidive ab dem fünften Jahr nach erfolgter chirurgischer Therapie.

Ziel dieser Arbeit war es mit Hilfe einer retrospektiven Analyse der Daten von 400 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Rostock und der damaligen Frauenklinik am Südstadtklinikum Rostock, tumorbiologische Faktoren zu ergründen, die helfen können eine Aussage über den Rezidivzeitraum der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome zu treffen. Diese tumorbiologischen Faktoren sollten diejenigen sein, die routinemäßig bei der primären Diagnosestellung mitbestimmt werden. Das Wissen über die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in den ersten fünf Jahren nach Primärdiagnose kann entscheidend sein für die Auswahl geeigneter Therapieformen und die Intensität der Nachkontrolle. Prädiktive Faktoren für ein Spätrezidiv bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen sollen auch eine Hilfestellung für die Indikation einer erweiterten (extended) endokrinen Therapie geben.

Zusätzlich wurden in dieser Arbeit die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten dahingehend betrachtet, ob sie Aussagen über den Rezidivzeitraum treffen können.

## 5.1 Alter der Patientin

Es konnte unter anderem durch Adami et al. gezeigt werden, dass das Alter der Patientin bei Diagnosestellung entscheidend ist für die Prognose von Brustkrebserkrankungen. Die höchste Überlebensrate weisen Patientinnen im Alter von 45 bis 49 Lebensjahren auf, wohingegen bei jüngeren und älteren Patientinnen eine schlechtere Prognose zu beobachten war (Adami 1986). Als frühe Brustkrebserkrankung wird ein Alter unter 35 Lebensjahren angesehen, da hier gezeigt werden konnte, dass ein darunter liegendes Alter bei Diagnosestellung mit einer signifikanten Prognoseverschlechterung einhergeht (Han 2009). Heutzutage geht man sogar davon aus, dass eine Brustkrebserkrankung bei sehr jungen Patientinnen als eine eigene biologische Entität angesehen werden muss (Anders 2008). Über das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms variieren die Angaben in der wissenschaftlichen Literatur. So ergab eine Metaanalyse von 53 epidemiologischen Studien mit 58.515 an Brustkrebs erkrankten Frauen ein durchschnittliches Alter bei Erstdiagnose von 52,1 Jahren (Hamajima 2002). Cortesi et al. geben in ihrer Studie das Durchschnittsalter mit 61 Jahren an (Cortesi 2013). In der vorliegenden Arbeit lag das durchschnittliche Alter der Patientinnen zur Erstdiagnose bei knapp 58 Jahren und damit im Rahmen der aus den vorherigen Studien erbrachten Daten. Betont werden soll aber nochmals, dass es sich bei der Untersuchungsgruppe unserer Studie um ein hochselektiertes Kollektiv aus Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen und stattgefundenen Rezidiverkrankungen handelt.

Bezüglich des Zeitpunktes der Rezidiverkrankung wiesen die Daten der vorliegenden Arbeit keinen Effekt des Alters der Patientinnen bei Diagnosestellung auf. Sowohl die Mittelwertanalyse, als auch die Univarianzanalyse zeigten keine signifikanten Ergebnisse. Eine vergleichbare Arbeit von Song et al. untersuchte anstelle des Alters der Patientinnen den Menopausenstatus und kam ebenfalls auf keine signifikanten Unterschiede, wobei diese Studie Mammakarzinome mit positiven und negativen Hormonrezeptorstatus einschloss (Song 2012). Auch eine Arbeit von Kennecke et al., die zwischen Früh- und Spätrezidiven bei einem Cut-off-Wert von 2,5 Jahren unterschied, konnte keine Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen beobachten (Kennecke 2008). Einzig eine Studie der Arbeitsgruppe um Ahn kam beim Vergleich der oben bereits erwähnten frühen Brustkrebserkrankungen unter dem 35. Lebensjahr zu Karzinomen nach dem 35. Lebensjahr, zu dem Schluss, dass in der Gruppe der jüngeren Patientinnen signifikant häufiger Frührezidive auftraten (Ahn 2013). Die

beiden zuletzt genannten Arbeiten untersuchten, wie die vorliegende Studie, nur Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome.

Zusammenfassend zeigte sich daher, dass das Alter der Patientinnen bei Diagnose einen Einfluss auf die Prognose zu haben scheint, nicht aber als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Frührezidivs angesehen werden kann.

## 5.2 Histologischer Phänotyp

In der Literatur ist als häufigster histologischer Phänotyp der Mammakarzinome das invasiv-duktales Karzinom mit ungefähr 75% aller Mammakarzinome angegeben. 5%-10% können der Gruppe der invasiv-lobuläre Karzinome zugeordnet werden; als zweithäufigster Phänotyp in der histologischen Klassifikation. Die weiteren Formen sind in der Literatur mit noch geringeren prozentualen Vorkommen beschrieben (Silva 2007). Diese prozentuale Häufigkeitsverteilung zeigte sich auch in den Daten der vorliegenden Arbeit (vgl. Tabelle 19).

<b>Histologischer Phänotyp</b>	<b>Vorliegende Arbeit n=400</b>	<b>Silva (2007)</b>
Invasives duktales Adenokarzinom	76%	75%
Invasives lobuläres Adenokarzinom	7,2%	5-10%
Invasives duktales und lobuläres Adenokarzinom	7,7%	k. A.
Medulläres Adenokarzinom	3,0%	5-7%
Muzinöses Adenokarzinom	2,5%	3%
Tubuläres Adenokarzinom	0,3%	5%
Papilläres Adenokarzinom	0,5%	1-2%
Morbus Paget	0,8%	k. A.
Inflammatorisches Karzinom	0,5%	1-3%
Sonstige Phänotypen	1,5%	k. A.

**Tabelle 19** Prozentuale Häufigkeiten der Variable histologischer Phänotyp im Vergleich;

k. A. = keine Angabe

Dies kann als Kriterium dafür gewertet werden, dass die erhobenen Daten einen vergleichbaren Querschnitt durch die Population der Mammakarzinome widerspiegeln, obgleich es sich in der Untersuchungsgruppe um eine hochselektionierte Population aus Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen mit erlittener Rezidivkrankungen handelt.

In der Aggressivität, der Prognose und in der Form der Metastasierung zeigen die unterschiedlichen histologischen Subtypen Unterschiede. So haben muzinöse Mammakarzinome eine 5-JÜR von 95%, wohingegen die wesentlich häufigeren duktafen Mammakarzinome eine 5-JÜR von 79 % aufweisen (Baltzer 2004).

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten ergab sowohl bei der Analyse der Mittelwertvergleiche, als auch in der Univarianzanalyse bezüglich des Rezidivzeitpunktes keine signifikanten Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen. In der Literatur gibt es bezüglich des histopathologischen Phänotyps im Vergleich der Rezidivzeitpunkte wenige Studien. So konnte aber beispielsweise die weiter oben bereits erwähnte Studie von Kennecke et al., die nur postmenopausale Patientinnen nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen untersuchte, ebenfalls keine statistischen Unterschiede im Bezug auf den Rezidivzeitpunkt zeigen (Kennecke 2008).

Grundsätzlich kann behauptet werden, dass der statistische Vergleich der histopathologischen Subtypen durch den hohen prozentualen Anteil von invasiv-duktafen Karzinomen schwer fällt. So ist die Fallzahl der weiteren Subtypen so gering, dass auch in der vorliegenden Arbeit keine signifikant auswertbare schließende Statistik durchgeführt werden konnte.

### 5.3 Hormonrezeptorstatus

Die Expression nukleärer Steroidhormonrezeptoren beim Mammakarzinom hat Einfluss sowohl auf die Tumorbiologie, als auch auf therapeutische Möglichkeiten. Ma et al. zeigten in ihrer Studie, dass eine große Zahl der Risikofaktoren (z. B. hohes Alter bei Erstgeburt), wie auch der präventiven Faktoren der Mammakarzinome (z. B. Multiparität) von großer Bedeutung für die Entstehung Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinome sind. Bei der Entwicklung Hormonrezeptor-negativer Tumoren konnte diese starke Korrelation nicht beobachtet werden (Ma 2006). Eine Metaanalyse beobachtete darüber hinaus, dass ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einer geringeren Mortalitätsrate und einer besseren Prognose einhergeht (Dunnwald 2007). Diese Beobachtung ist letztlich auch bedingt durch das bessere therapeutische Targeting mittels der Möglichkeiten endokriner Therapieschemata

(Fisher 2004). Wie in der Einführung des Kapitels *Diskussion* bereits erwähnt und von Knight et al. schon 1977 postuliert, neigen Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome im Vergleich zu -negativen im postoperativen Verlauf eher zu später einsetzenden Rezidiven (Knight 1977). In der vorliegenden Studie wurden nur solche Tumore betrachtet, welche entweder Estrogen- und/oder Progesteronrezeptoren in ihrem Zellkern aufwiesen und daher der Gruppe der Hormonrezeptor-positiven Tumoren zugeordnet werden konnten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten keine Korrelation zwischen den jeweiligen Steroidhormonrezeptortypen und dem Zeitpunkt des Eintreffens einer Rezidiverkrankung darstellen. Die Auswertung der gesammelten Daten zeigte weder in Bezug auf die Mittelwertvergleiche zwischen den Subpopulationen noch auf die Univarianzanalyse signifikante Unterschiede in der Verteilung.

Weitere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der untersuchten Fragestellung. So konnte eine Studie von Song et al. ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Expression einer der beiden Steroidhormonrezeptortypen und dem Eintritt eines Frührezidivs feststellen (Song 2012). Auch eine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Studie von Ahn et al. konnte bezüglich der Progesteronrezeptorexpression keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen Früh- und Spätrezidiven beobachten (Ahn 2013). Zu einem anderen Ergebnis kamen Nishimura et al.. Sie beschäftigen sich mit der Suche nach prädiktiven Faktoren für Spätrezidive und erkannten, dass der Progesteronrezeptor einen unabhängigen Prognosefaktor hierfür darstellt (Nishimura 2013). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht wiederholt werden. Der Unterschied ist wahrscheinlich darauf begründet, dass in der Studie von Nishimura et al. der Cut-off-Wert für die Spätrezidive bei zehn Jahren liegt und nicht wie in der vorliegenden Arbeit bei fünf Jahren.

Es ist zu beachten, dass alle genannten Studien der überarbeiteten IRS-Score-Klassifizierung unterliegen und daher auch Mammakarzinome als Hormonrezeptor-positiv gewertet wurden, bei denen der IRS-Score bei 1 oder 2 lag. Im Zeitraum der Daten der vorliegenden Studie wurde diese Mammakarzinome noch als Hormonrezeptor-negativ angesehen.

Vergleichend kann daher postuliert werden, dass bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen die Art des Steroidhormonrezeptors keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der Rezidiverkrankung zu haben scheint.

## 5.4 Tumorgröße

Carter et al. konnten zeigen, dass die lokale Ausdehnung des Primärtumors einen negativen Einfluss auf die Mortalität aufweist. Dieser Effekt scheint bei Patientinnen mit einem positiven Lymphknotenstatus größer zu sein als bei Patientinnen, die keine befallenen Lymphknoten besitzen. So liegt die 5-JÜR bei Tumoren mit einem Durchmesser von unter 2 cm bei 91%, unabhängig von der Anzahl befallener Lymphknoten. Bei Tumorgrößen von 2 cm bis 5 cm liegt die 5-JÜR bei 80%, bei Tumoren über 5 cm nur noch bei 63% (Carter 1989).

Herauszufinden, ob die Tumorgröße nicht nur einen Einfluss auf die Sterblichkeit besitzt, sondern ob es auch einen statistischen Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des Primärtumors und dem Zeitpunkt einer Rezidivkrankung gibt, war eines der Ziele dieser Arbeit. Die analysierten Daten ergaben in Bezug auf die Tumorgröße hoch signifikante Ergebnisse bei der Mittelwertanalyse und der Univarianzanalyse. So waren in der Gruppe der Frührezidive rund 43% Primärtumore in einem T-Stadium 1 vertreten, wohingegen bei den Spätrezidiven bei 62% der Primärtumore jene lokale Ausdehnung gefunden werden konnte. Dementsprechend geringer war die Anzahl an T2-Tumoren in der Gruppe der Spätrezidive.

Es zeigte sich darüber hinaus sowohl im Vergleich der Tumore im Stadium T2 mit den Tumoren im Stadium T1, als auch im Vergleich zwischen T3-Tumoren mit T1-Tumoren, eine signifikante Risikoerhöhung um das Zweifache für das Eintreten eines Frührezidivs. Diese Beobachtungen lassen auf folgendes schließen: Je lokal ausgedehnter der Primärtumor gewesen ist, desto höher scheint das Risiko zu sein, an einem frühen Rezidiv innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose zu erkranken.

Darüber hinaus zeigten die Daten, dass bei Patientinnen unterhalb des 50. Lebensjahres vor allem Tumore im Stadium T2 mit einem erhöhten Risiko eines Frührezidivs einhergehen. Wohingegen bei älteren Patientinnen wohl die sehr großen T3- und T4-Tumore bei der Risikoerhöhung für ein Frührezidiv eine Rolle spielen.

Interessanterweise zeigte eine Studie von Esserman et al. keine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Fähigkeit dieser Variablen zur Unterscheidung des Risikos für Früh- bzw. Spätrezidive. Die genannte Studie untersuchte aber die Korrelation bei Patientinnen unabhängig von ihrem Hormonrezeptorstatus und schloss ebenfalls Patientinnen mit ein, die am Ende des Untersuchungszeitraums keine Rezidivkrankung erlitten hatten (Esserman 2011). Durch eine Multivarianzanalyse postulierten Sestak et al. wiederum, dass die

Tumorgröße ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Rezidiverkrankung nach fünf Jahren postoperativ ist (Sestak 2013).

Nach der Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit kann daher davon ausgegangen werden, dass die lokale Ausbreitung der Tumorerkrankung einen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt zu haben scheint, obwohl in der bisher veröffentlichten Literatur auch widersprüchlich zu dieser Aussage stehende Arbeiten existieren.

## 5.5 Lymphknotenstatus

Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert stark mit der Prognose der Patientin und ist daher entscheidend für das postoperative Therapiemanagement. So zeigten Carter et al. nicht nur den bereits beschriebenen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Mortalitätsrate, sondern beobachteten auch, dass ein positiver Lymphknotenstatus mit einer geringeren 5-JÜR einhergeht. Die 5-JÜR bei Tumorgrößen von 2 cm bis 5 cm (T2-Stadium) mit negativen Lymphknotenstatus liegt bei 89%, wohingegen bei ein bis drei befallenen Lymphknoten diese Rate auf 80% und bei mehr als vier befallenen Lymphknoten auf 59% absinkt (Carter 1989).

Die in dieser Arbeit untersuchten Daten konnten zeigen, dass sich in der Gruppe der Frührezidive statistisch signifikant mehr Patientinnen mit einem positiven Lymphknotenstatus befanden, als in der Gruppe der Spätrezidive. Wie auch bei der Variable *Tumorgröße* kann daher aus den Ergebnissen geschlussfolgert werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines Auftretts der Rezidiverkrankung schon innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose signifikant größer ist, wenn regionäre Lymphknoten befallen sind, wobei diese Variable, wie später beschrieben wird, sich nicht unabhängig von anderen biologischen Faktoren verhält. Durch die Univarianzanalyse konnte weiterführend gezeigt werden, dass sich das Risiko eines Frührezidivs bei vier oder mehr befallenen Lymphknoten verdoppelt.

Die Ergebnisse einer Studie von Ahn et al. unterstützen die gemachten Beobachtungen: So konnte auch diese Studie eine signifikant erhöhte Anzahl befallener Lymphknoten bei Patientinnen mit einer Rezidiverkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre beobachten. Eine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Univarianzanalyse zur Einschätzung der Risikofaktoren wurde in der Studie von Ahn et al. jedoch nicht berechnet. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Risikoerhöhung zwischen Früh- bzw. Spätrezidiven und Patientinnen ohne Rezidiv. Hierbei zeigten sich im Vergleich der Gruppe Frührezidive mit Patientinnen ohne

Rezidiv eine hoch signifikante OR von knapp 10 bei Tumoren im Stadium N3 vs. N0. Interessanterweise zeigte sich diese Signifikanz nicht im Vergleich der Spätrezidive mit der Gruppe ohne Rezidive (Ahn 2013).

Auch Mansell et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass das Vorhandensein von mehr als drei befallenen Lymphknoten ein unabhängiger Prädiktor für das Frührezidiv darstellt. Bei dieser Studie muss aber erwähnt werden, dass der Cut-off-Wert für Frührezidive bei 2,5 Jahren lag und nur postmenopausale Patientinnen betrachtet wurden (Mansell 2009).

Im Vergleich der Daten der unter 50-jährigen mit denen der über 50-jährigen Patientinnen konnte bei der Variable *Lymphknotenstatus*, sowie bei der Variable *Anzahl befallener Lymphknoten* kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Es zeichnete sich lediglich ein in Bezug auf den Lymphknotenstatus statistischer Trend mit einer Risikoerhöhung um 57% bei den älteren Patientinnen ab.

Der Vergleich der bereits veröffentlichten Studien mit der vorliegenden legt nahe, dass es bei einer größeren Anzahl befallener Lymphknoten zu einem erhöhten Risiko eines Rezidivs innerhalb der ersten fünf Jahre kommt, wobei es keinen Unterschied zu machen scheint, in welchem Lebensjahr sich die Patientin befindet.

## 5.6 Histopathologisches Grading

Die Ausprägung des histopathologischen Differenzierungsgrades als hilfreicher Prognosefaktor, wurde in zahlreichen Studien dargelegt. So erkannten schon 1957 Bloom und Richardson den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Differenzierungsgrad der Mammakarzinomzellen und einer geringeren Überlebensrate (Bloom 1957). Kute et al. konnten dann später zeigen, dass ein niedriger Differenzierungsgrad der Tumorzellen, auch eine negative Auswirkung auf das rezidivfreie Überleben operabler Mammakarzinome besitzt (Kute 2004).

Der Differenzierungsgrad von Mammakarzinomzellen scheint einen signifikanten Einfluss auf den Zeitpunkt des Entstehens eines Rezidives zu haben. Um zu untersuchen, ob das histopathologische Grading einen Vorhersagewert für die Entstehung eines Frührezidivs darstellt, wurde auch diese Variable einer statistischen Auswertung unterzogen.

Bei dem tumorbiologischen Faktor *Grading* konnte eine statistisch hoch signifikante Häufung höhergradiger Primärtumore in der Subpopulation der Frührezidive beobachtet werden. Die Univarianzanalyse ergab bei niedrig differenzierten oder undifferenzierten Tumoren im

Vergleich zu den Tumoren mit gut differenzierten Karzinomzellen ein fast vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Frührezidivs. Wiederum zeigten sich bei den Spätrezidiven fast doppelt so viele Primärtumore mit einem G1-Grading als bei den Frührezidiven. Hierbei spiegelte sich diese Risikoerhöhung vor allem bei den jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren wieder, wohingegen die OR-Werte bei Patientinnen über 50 Jahren geringer ausfielen. Diese Ergebnisse deuten an, dass vor allem bei prä- und perimenopausalen Patientinnen das Vorhandensein eines hohen histopathologischen Gradings G3 für eine starke Risikoerhöhung des Rezidivs innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primärdiagnose spricht.

Die schon im vorherigen Kapitel erwähnte Studie von Ahn et al. kam zu einem ähnlichen Ergebnis: So wurde auch hier die gleiche statistisch stark signifikante Korrelation zwischen einem hohen histopathologischen Grading und einem frühen Eintritt der Rezidivkrankung beobachtet. Die Univarianzanalyse dieser Studie ergab mit einer OR von 8,2 im Vergleich G3 vs. G1/G2 eine deutliche Risikoerhöhung (Ahn 2013).

Auch Song et al. konnten in der Gruppe der Patientinnen mit Frührezidiven hoch signifikant mehr Tumore mit einem Grading G3 finden als in der Gruppe der Spätrezidive. Hierbei muss erwähnt werden, dass in dieser Studie der Cut-off-Wert zwischen den Vergleichsgruppen bei zwei Jahren postoperativ gesetzt wurde (Song 2012).

Die Deckung der Ergebnisse der Studien von Ahn et al. und Song et al. mit der vorliegenden Arbeit, lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Ausprägung des histopathologischen Gradings einen Risikofaktor für das Auftreten von Rezidivkrankungen in den ersten fünf postoperativen Jahren darstellt und dass die Risikoerhöhung vor allem bei prä- und perimenopausale Patientinnen von Bedeutung zu sein scheint.

## 5.7 HER2-Überexpression

Die Überexpression des HER2-Rezeptors auf Mammakarzinomzellen besitzt nicht nur einen Einfluss auf die Prognose, sondern bietet auch, wie bereits beschrieben, einen erfolgreichen Angriffspunkt für die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab. Daher gehört der HER2-Rezeptorstatus seit dem Jahr 2000 zur Routinediagnostik aller Mammakarzinome (Fitzgibbons 2000). Bezüglich der Prognose HER2-positiver Mammakarzinome wurden Ende der 1980er Jahre mehrere Studien durchgeführt: So konnten Tandon et al. durch Multivarianzanalysen zeigen, dass die Überexpression des HER2-Rezeptors bei Hormonrezeptor-positiven und nodal-positiven Mammakarzinomen mit einem statistisch kürzerem krankheitsfreiem und Gesamtüberleben assoziiert ist. Diese Beobachtung konnte bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren nicht wiederholt werden (Tandon 1989). Bei Tumoren mit einem negativen Lymphknotenstatus konnten Paterson et al. zeigen, dass das Auftreten einer HER2-Amplifikation ein unabhängiger, statistisch hoch signifikanter Prognosefaktor für ein kürzeres krankheitsfreies Überleben und eine schlechtere Prognose ist (Paterson 1991). Da erst seit dem Jahr 2000 an der Universitätsfrauenklinik Rostock die HER2-Überexpression routinemäßig bei der Primärdiagnostik mitbestimmt wird, wurden in der vorliegenden Studie nur die Daten der Patientinnen mit der Primärdiagnose einer Brustkrebserkrankung ab dem 1.1.2000 betrachtet.

Unsere Arbeit zeigte einen überraschend hohen Anteil an HER2-positiven Mammakarzinomen im untersuchten Kollektiv (63-64%). Eine epidemiologische Studie von Parise et al. an 123.780 Patientinnen mit einer Brustkrebserkrankung ergab einen Anteil von nur 16,4% HER2-positiven Mammakarzinomen am Gesamtkollektiv der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome (Parise 2014). Diese Diskrepanz zwischen der Häufigkeitsverteilung liegt am ehesten darin begründet, dass es sich bei den Tumoren unserer Studie nur um solche handelte, deren Primärerkrankung im Verlauf eine Rezidivkrankung folgte. Studien konnten belegen, dass HER2-positiven Mammakarzinomen mit einem erhöhtem Rezidivrisiko einhergehen (Shim 2014).

In der Analyse dieser Daten konnten bezüglich einer Korrelation zwischen der Ausprägung des HER2-Rezeptors und dem Eintritt eines Früh- bzw. Spätrezidivs weder in der Mittelwertanalyse noch in der Univarianzanalyse signifikante Unterschiede beobachtet werden. Vergleicht man die gewonnenen Ergebnisse mit bereits veröffentlichten Studien, so zeigt sich ein uneinheitliches Bild. Ali et al. fanden ebenfalls keine statistische Korrelation,

wohingegen Slamon et al. den HER2-Rezeptor in einer Multivarianzanalyse als unabhängigen Prognosefaktor für die Zeit bis zum Eintritt einer Rezidivkrankung erkannten (Ali 1988; Slamon 1989). Beide Studien unterschieden aber nicht zwischen Hormonrezeptor-positiven und -negativen Mammakarzinomen. Darüber hinaus muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass die beiden genannten Studien in einer Zeit erfolgten, als der Grenzwert für ein stark positives Ergebnis in der Immunhistochemie bezüglich des HER2-Statuses noch bei einem Anteil von >10% der invasiven Tumorzellen lag. Auch die 2012 veröffentlichte Studie von Song et al., die die Grenze zwischen Früh- und Spätrezidiv bei zwei Jahren definiert, konnte keine Signifikanz bezüglich des Rezidivzeitraumes feststellen. In dieser Studie wiederum lag der Grenzwert in der Immunhistochemie für die Positivität des HER2-Rezeptorstatus schon bei den heutzutage üblichen 30% (Song 2012). Zusammenfassend kann daher behauptet werden, dass die HER2-Überexpression zwar mit der Prognose und der Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Rezidivkrankung korreliert, auf den Zeitpunkt der Rezidivkrankung wohl aber keinen Einfluss zu haben scheint.

## 5.8 Peritumorale Lymphgefäßinvasion

Das Eindringen von Tumorzellen in das peritumorale Lymphgefäßsystem ist ein entscheidender Faktor für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen. Dieser Entwicklung folgt häufig die Bildung von Fernmetastasen. Schoppmann et al. konnten einerseits beweisen, dass die histologische Erfassung einer Lymphgefäßinvasion signifikant mit der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen korreliert. Andererseits zeigten sie, dass die Lymphgefäßinvasion einen negativen Prognosefaktor für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben darstellt (Schoppmann 2004).

Die vorliegende Arbeit untersucht nun den Zusammenhang zwischen der Lymphgefäßinvasion und dem Eintrittszeitraum eines Rezidivs. Die Analyse der Daten zeigte hoch signifikante Unterschiede in beiden Vergleichsgruppen. So konnte bei fast 80% der Primärtumore in der Gruppe der Frührezidive eine Invasion festgestellt werden, wohingegen in der Gruppe der Spätrezidiven nur bei 52% der Primärtumore ein Eindringen der Tumorzellen in die Lymphgefäße beschrieben wurde. Die Risikoerhöhung für eine Rezidivkrankung in den ersten fünf Jahren steigt auf das mehr als Dreifache bei positiver Lymphgefäßinvasion, wobei diese Beobachtung bei den unter 50-jährigen Patientinnen höher ausfällt als bei den älteren Patientinnen. Leider wurde bei 30% der ermittelten

Mammakarzinome keine pathologische Diagnostik der peritumoralen Lymphgefäßinvasion erhoben, sodass dieser Parameter aufgrund des hohen Anteils an missing data aus der abschließenden Multivarianzanalyse ausgeschlossen werden musste und daher keine Analyse über die Unabhängigkeit der Lymphgefäßinvasion von anderen tumorbiologischen Parametern beschrieben werden konnte. Interessanterweise konnten die gewonnenen, hochsignifikanten Ergebnisse in der Studie von Ahn et al. nicht beobachtet werden, obwohl auch diese Arbeit Patientinnen mit einer Fernmetastasierung zur Primärdiagnosestellung aus der Studie ausgeschlossen hatten. So wurden keine Unterschiede in der Verteilung von Früh- und Spätrezidive beobachtet. Alleine der Vergleich zwischen Spätrezidiven und Patientinnen ohne Rezidiv zeigte ein signifikantes Ergebnis, welches besagt, dass bei der Gruppe der Patientinnen ohne Rezidivkrankung im Follow-up-Zeitraum signifikant seltener eine positive Lymphgefäßinvasion zu beobachten war (Ahn 2013). Eine Studie von Kennecke et al., die postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen unter Tamoxifen-Therapie untersuchte, kam zu dem gleichem, der vorliegenden Arbeit nicht entsprechendem Schluss wie die Studie von Ahn et al. (Kennecke 2008). Auch diese Studie untersuchte nur Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome, schloss aber fortgeschrittene Tumoren mit einem T-Stadium 3 und 4 aus, sodass die Daten nicht gänzlich vergleichbar sind. Es kann daher nicht schließend geklärt werden, ob die Lymphgefäßinvasion einen prognostischen Wert für den Rezidivzeitpunkt darstellt, da sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit bereits erhobenen Analysen nicht decken.

## 5.9 Peritumorale Blutgefäßinvasion

Der prozentuale Anteil von Mammakarzinomen mit invadierten peritumoralen Blutgefäßen ist in der Literatur unterschiedlich angegeben: In einer Studie von Cortesi et al., in der alle invasiven, nicht-metastasierten Brustkrebskrankungen innerhalb von zehn Jahren in Modena untersucht wurden, konnte bei 13% aller Fälle eine solche Blutgefäßinvasion beschrieben werden (Cortesi 2013). Weigand et al. beobachtete in ihrer Studie einen Anteil von 35% mit positiver Blutgefäßinvasion (Weigand 1982). Hierbei ist aber zu erwähnen, dass genauso wie in der vorliegenden Studie, Tumore mit in der Primärdiagnostik bereits aufgefallener Dissemination der Erkrankung ausgeschlossen wurden.

In den erhobenen Daten waren bei 34,5% aller Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome Blutgefäßinvasionen dokumentiert. Die gesammelten Daten liegen daher in dem von Weigand

et al. beobachteten Rahmen (Weigand 1982). Prozentual gesehen zeigte die Gruppe der Frührezidive mit 42% einen größeren Anteil positiver Invasion als die Gruppe der Spätrezidive, in der nur 26% eine Blutgefäßinvasion aufwiesen. Dieser Unterschied kann aber nach Auswertung der statistischen Analyse nur als Trend betrachtet werden. Auch in der Univarianzanalyse zeigte sich nur ein statistischer Trend.

Über die Bedeutung der Blutgefäßinvasion auf den Rezidivzeitpunkt wurden bis heute sehr wenige Studien veröffentlicht. Die Cooperative Breast Cancer Group kam schon 1978 zu einem vergleichenden Ergebnis: Sie konnten bei prämenopausalen Patientinnen eine Korrelation zwischen der Blutgefäßinvasion und einem frühen Eintritt der Rezidivkrankung feststellen. Bei postmenopausalen Patientinnen konnte die Korrelation nicht beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studien decken sich daher nur in Teilen mit der vorliegenden Arbeit (Goldenberg 1978). Weigand et al. konnten ebenfalls eine starke Korrelation zwischen einer peritumoralen Blutgefäßinvasion und einer Rezidivkrankung innerhalb der ersten drei Jahren nach Primärdiagnose beobachten (Weigand 1982). In beiden Studien wurden wiederum Hormonrezeptor-positive, wie -negative Primärtumore betrachtet.

Man kann schlussendlich zum Faktor Blutgefäßinvasion feststellen, dass die Blutgefäßinvasion wohl einen geringeren prognostischen Vorhersagewert für das Erleiden eines Frührezidivs zu haben scheint als die Lymphgefäßinvasion. Bei der Interpretation der Daten muss bedacht werden, dass alle Primärtumore mit einer Fernmetastasierung (M1) aus der Studie ausgeschlossen wurden. Daher kann die vorliegende Studie keine adäquate Aussage über den ungestörten Zusammenhang zwischen einer Invasion der Tumorzellen in das Blutsystem und dem Rezidivzeitpunkt machen. Diese Fragestellung stellt einen Ansatzpunkt für weitere Arbeiten dar.

## 5.10 Lokalisation der Rezidiverkrankung

Noch bis 30 Jahre nach der primären Diagnose eines Mammakarzinoms können Rezidiverkrankungen auftreten (Rutqvist 1985). Je kleiner die Entfernung zwischen der Rezidiverkrankung und dem Lokus des Primärtumors, desto eher wird der therapeutische Schwerpunkt auf lokale Behandlungsmethoden (Operation und Radiotherapie) gelegt und desto besser ist die Chance auf Heilung. In diesem Stadium werden auch Rezidiverkrankungen noch als heilbar angesehen (von Minckwitz 2001). Trotz alledem wird die Brustkrebserkrankung heutzutage als systemische Erkrankung betrachtet und so können auch schon früh erkannte Erkrankungen mit niedrigen Tumorstadien Mikrofernmetastasen entwickelt haben (Rosano 2007). In der Situation eines histologisch gesicherten lokoregionären Rezidivs wird zum Ausschluss von Fernmetastasen ein Re-Staging durchgeführt. Dieses beinhaltet neben der Sonographie bzw. der Mammographie der kontralateralen Brust, eine Röntgendiagnostik der Lunge, eine Sonographie der Leber und eine Knochenszintigraphie (AWMF 2012). Per definitionem wird bei Eintritt von Fernmetastasen von einer palliativen Situation gesprochen. Die mittlere Überlebensrate bei Frauen mit einem metastasierten Mammakarzinom liegt dann nur noch bei ein bis drei Jahren (Gennari 2005; Beutel 2006). Mit zunehmender räumlicher Entfernung der Rezidiverkrankung vom primären Herd werden systemische Therapieregime angewendet. Daher ist die Ausbreitung des Rezidivs für die Prognose und für die Therapieentscheidung von großer Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit beschränkte sich die Rezidiverkrankung bei 22% der Patientinnen in der Gesamtpopulation auf eine lokale Ausbreitung. Hierbei ist erwähnenswert, dass in der Gruppe der Spätrezidive doppelt so viele Patientinnen mit einem Lokalrezidiv zu finden waren als in der Gruppe der Frührezidive. Dementsprechend wurden in der Gruppe der Frührezidive mehr Patientinnen mit einer alleinigen Fernmetastase oder einem kombinierten Befund aus Fernmetastase und Lokalrezidiv beobachtet. Auch in der Literatur wird die Fernmetastasierung generell als die häufigste Form der Rezidiverkrankung angesehen (Howell 2005). Zusätzlich wurde der Ort der Fernmetastasierung untersucht. Ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Fernmetastasierung und dem Rezidivzeitpunkt konnte nicht gefunden werden. Die häufigste Lokalisation ist in beiden Gruppen die Knochenbeteiligung, gefolgt von Lunge-/Pleura- und Leberherden. In der Literatur werden ähnliche prozentuale Verteilungen angegeben. Am häufigsten ist mit 30%-40% eine

Metastasierung in das Skelettsystem. Weniger häufig werden bei Rezidiven Metastasen in der Lunge (~20%) oder in der Leber (~15%) gefunden (Kamby 1988). Es konnte also gezeigt werden, dass sich die Daten der vorliegenden Arbeit mit Daten der Literatur decken, wobei auch hier wieder darauf hinzuweisen ist, dass sich das untersuchte Patientinnenkollektiv aus einer hochselektionierten Population zusammensetzt. Eine Studie von Song et al. ergab vergleichbare Ergebnisse. Sie schloss alleinig systemisch metastasierte Mammakarzinome ein und untersuchte den Ort der Fernmetastasierung bezüglich des Rezidivzeitpunktes. Hierbei zeigten sich zwar geringe Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen. Diese hielt aber einer Signifikanzprüfung nicht stand (Song 2012).

Da es sich bei dieser Variable, um einen Faktor der Rezidiverkrankung und nicht der primären Diagnosestellung handelt, wurde keine Univarianzanalyse zur Identifizierung von Risikoerhöhung erstellt.

Zusammenfassend kann daher postuliert werden, dass die Daten der Arbeit durch die ähnliche Häufigkeitsverteilung als repräsentativ angesehen werden können und dass es sich um so häufiger um distale Fernmetastasen handelt, je früher eine Rezidiverkrankung eintritt.

## 5.11 Therapie

### 5.11.1 Operative Therapie

In den Daten der vorliegenden Arbeit wurden 54% der Tumore mit einer BET-Technik operiert, bei 46% wurde eine Mastektomie vollzogen. Damit liegt der Prozentsatz der mit BET behandelten Tumoren niedriger als der aus der Literatur zu entnehmende Anteil von 60%-80% (Kreienberg 2006). Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass die Daten aus den Jahren 1994 bis 2005 stammen und daher mit den heutigen Daten schwer zu vergleichen sind. Zusätzlich muss beachtet werden, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv nur um Patientinnen handelt, die im Laufe ihrer Erkrankung ein Rezidiv erlitten und daher wahrscheinlich Tumoren besaßen, die primär tumorbiologisch aggressivere Charaktereigenschaften zeigten und daher häufiger mit einer Mastektomie behandelt werden mussten.

Der Unterschied in der Verteilung, wie auch die Univarianzanalyse zwischen den Vergleichsgruppen, zeigte zwar geringfügige Unterschiede, die aber einer Signifikanzprüfung nicht standhielten.

Der beobachtete statistische Trend in der Mittelwertanalyse zwischen Früh- und Spätrezidiven wurde ebenfalls von Kennecke et al. in ihrer Studie bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen beobachtet (Kennecke 2008). Es muss allerdings davon ausgegangen werden, dass die Unterschiede daher rühren, dass sich in der Gruppe der Frührezidive signifikant mehr Tumore mit einer aggressiveren Tumorbiologie befanden (größere lokale Ausdehnung, größere Anzahl befallener Lymphknoten) und daher primär radikaler operativ therapiert wurden. Das bedeutet, dass der Zusammenhang zwischen einer operativen Therapie mit einer BET-Methode und dem Eintreten eines Frührezidivs zwar vorhanden ist, aber nicht als unabhängig von den biologischen Eigenschaften des Primärtumors bewertet werden kann.

Die bereits erwähnte Studie von Ahn et al. konnte bezüglich der Operationsmethode ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Frührezidive und der Spätrezidive beobachten, sodass zusammenfassend behauptet werden kann, dass die Wahl der Operationstechnik wohl keinen von den biologischen Faktoren des Primärtumors unabhängigen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt zu haben scheint (Ahn 2013).

## 5.11.2 Adjuvante Therapie

### 5.11.2.1 Zytostatische Therapie

Eine Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) an 75.000 Frauen erkannte schon 1992 den Nutzen einer Polychemotherapie bei der Therapie des Mammakarzinoms. Es konnte gezeigt werden, dass durch die adjuvante Polychemotherapie die Rezidivquote um 26% und die Mortalität um 16% gesenkt werden konnte (EBCTCG 1992).

In der vorliegenden Studie erhielten insgesamt knapp mehr als die Hälfte aller Patientinnen eine adjuvante systemische Chemotherapie, wobei der Anteil der mit einem anthrazyklinhaltigen Regime therapierten Tumore am größten war. Diese Beobachtung gründet sich wahrscheinlich darauf, dass die betrachteten Daten aus den Jahren 1994 bis 2005 stammen. Im Jahr 1998 wurde von Levine et al. postuliert, dass die Einführung eines Anthrazyklins in das Chemotherapieregime einen Überlebensvorteil bietet, woraufhin in den darauffolgenden Jahren die Verwendung der FEC-, EC- und FAC-Schemata zunahm (Levine 1998). Zuvor wurden vor allem Patientinnen mit einem nodal-positiven Brustkrebs und nach primärer operativer Versorgung durch eine Mastektomie, mit dem CMF-Schema behandelt. Dies entstammt einer Studie von Bonnadonna et al., die 1995 zeigen konnten, dass die postoperative Chemotherapie mit dem CMF-Schema im genannten Patientinnenkollektiv mit einem signifikant längeren rezidivfreien und Gesamtüberleben einherging (Bonnadonna 1995). Erst im Jahre 2003 wurde die Chemotherapie ein weiteres Mal durch die Einführung von taxanhaltigen Regimen erweitert, nachdem Henderson et al. und Mamounas et al. wiederum einen Vorteil bezüglich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens zeigen konnten (Henderson 2003; Mamounas 2005). Laut der aktuellen S3-Leitlinie (2012) wird die adjuvante Chemotherapie vor allem bei Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen durchgeführt. Eine von Fisher et al. publizierte Arbeit erkannte aber, dass auch bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen eine zusätzlich zur endokrinen Therapie mit Tamoxifen gegebene Chemotherapie mit einer starken Risikoreduzierung für ein frühes Rezidiv korreliert. Vor allem Patientinnen, deren primäre Tumordiagnostik ein erhöhtes Risiko für frühe Rezidive ergab, profitierten von einer adjuvanten Chemotherapie (Fisher 1997). Diese Aussage spiegelt sich in den Daten der vorliegenden Studie dahinein wieder, dass gezeigt werden konnte, dass vor allem Hochrisiko-Tumore mit einem Grading G3 und einer großen Anzahl befallener Lymphknoten eine Chemotherapie erhielten. Diese gehen wiederum mit einem erhöhten Risiko einer Frührezidivkrankung einher, was die Erklärung

dafür bietet, warum sich vermehrt Tumoren mit erfolgter Chemotherapie in der Gruppe der Frührezidive befanden.

Daher kann festgestellt werden, dass die Identifikation von Risikofaktoren für ein frühes Rezidiv von großer Bedeutung ist, um die therapeutischen Möglichkeiten optimal auszunutzen.

#### 5.11.2.2 Endokrine Therapie

2005 veröffentlichte die EBCTCG eine Arbeit, die zeigen konnte, dass die Gabe von Tamoxifen über fünf Jahre nach erfolgter operativer Therapie und gegebenenfalls erfolgter Bestrahlung, die jährliche Mortalitätsrate um 31% senken konnte; unabhängig von einer erfolgten Chemotherapie, vom Alter der Patientinnen, vom Progesteronrezeptorstatus oder anderen Tumorcharakteristika. Zusätzlich kann durch eine fünfjährige Gabe von Tamoxifen die brustkrebsbedingte Sterblichkeit in den ersten zehn Jahren um 30% gesenkt werden und das Rezidivrisiko nach 15 Jahren um 12% reduziert werden (EBCTCG 2011; EBCTCG 2005).

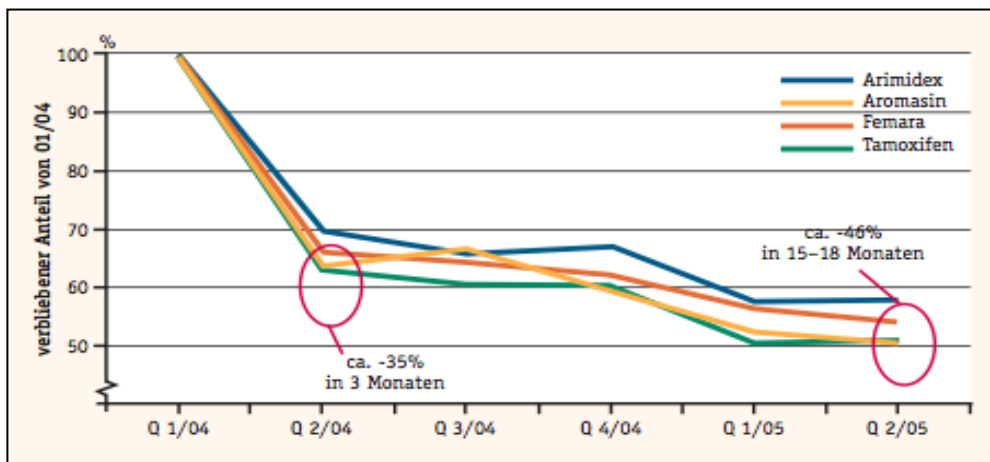
In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass in der Gruppe der Spätrezidive signifikant mehr Patientinnen zu finden waren, die eine endokrine Therapie erhielten, sodass daraus geschlussfolgert werden kann, dass sich nach einer erfolgten Hormontherapie die Wahrscheinlichkeit einer Rezidiverkrankung in den ersten fünf Jahren verringert, obgleich die Univarianzanalyse keine signifikanten Ergebnisse bot. Da die Auswahl der passenden endokrinen Therapie sich nicht grundsätzlich an biologischen Eigenschaften des Primärtumors, sondern am Menopausenstatus der Patientinnen richtet, zeigten sich erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwendeten Hormontherapieschemata.

In der schon erwähnten Studie von Ahn et al. konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zwischen Patientinnen mit Früh- bzw. Spätrezidiven keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Einsatzes einer endokrinen Therapie bestehen. Es konnte aber, wie schon durch die EBCTCG postuliert, gezeigt werden, dass unter einer endokrinen Therapie hochsignifikant weniger Patientinnen per se eine Rezidiverkrankung erleiden (Ahn 2013).

Bei der Betrachtung der erfolgten antihormonellen Therapie fiel in der vorliegenden Arbeit auf, dass 31% aller Fälle keine schriftlich nachgewiesene Therapie erhielten, obwohl sie einen positiven Hormonrezeptorstatus zeigten. Ob dies auf eine fehlende Dokumentation oder auf Nichteinnahme der Medikamente durch die Patientinnen zurückzuführen ist, konnte

retrospektiv betrachtet nicht ermittelt werden. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass wesentlich mehr Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen eine antihormonelle Therapie erhielten, als es aus den Daten des Krebsregisters Rostock ersichtlich war.

Bezüglich der möglichen Nichteinnahme der Medikamente konnten Studien zeigen, dass die Adhärenz bei der endokrinen Therapie (Tamoxifen) nach vier Jahren bei nur 50% lag (Partridge 2003). Eine am Universitätsklinikum Marburg durchgeführte Untersuchung beobachtete, dass jede dritte bis vierte Patientin nach 15-monatiger Therapiedauer ihre Folgepreskriptionen für die adjuvante endokrine Therapie nicht mehr bei ihrem Gynäkologen abgeholt hatte (Hadji 2007; vgl. Abbildung 21). Dies legt nahe, dass die in der vorliegenden Studie erhobenen Ergebnisse der Untersuchung einer erfolgten endokrinen Therapie als Prognosefaktor für den Rezidivzeitraum nur eine bedingte Aussagekraft besitzen, da der Anteil der Patientinnen, die über den geplanten Zeitraum eine Hormontherapie verschrieben bekommen und letztendlich auch eingenommen hatten, nicht überzeugend genug darzustellen war.



**Abbildung 21** Anteil der Patientinnen mit Weiterführung der endokrinen Therapie (aus Hadji 2007)

Bezüglich des Therapieschemas einer endokrinen Therapie veröffentlichte kürzlich, im Jahr 2015, die EBCTCG eine Metaanalyse, die bei postmenopausalen Patientinnen die endokrine Therapie mit Tamoxifen vs. Aromatasehemmer jeweils über fünf Jahre bzw. vs. der Kombination der beiden Medikamentengruppen in sukzessiver Reihenfolge (zunächst Tamoxifen über zwei bis drei Jahre und darauffolgend Aromatasehemmer bis zum fünften Jahr nach einer erfolgten Operation) verglich. Hierbei zeigte sich, dass die alleinige Gabe von Aromatasehemmer über fünf Jahre, ebenso wie die Gabe von Aromatasehemmern nach einer

Therapie mit Tamoxifen über zwei bis drei Jahre, gegenüber einer Monotherapie mit Tamoxifen jeweils mit einer signifikant geringeren Rezidivrate und einer höheren Gesamtüberlebensrate einhergingen (EBCTCG 2015). In der deutschen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (2012) wird bei prämenopausalen Patientinnen weiterhin die Tamoxifen-Therapie empfohlen. Bei postmenopausalen Patientinnen wird auf die Rezidivrisikoreduktion durch Aromatasehemmer zwar hingewiesen, aber es werden weiterhin die jeweilige Monotherapien mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern, wie auch die sukzessive Kombinationstherapie der beiden aufgeführt. Hier entscheidet die Verträglichkeit und das jeweilige Nebenwirkungsprofil der Medikation (AWMF 2012).

Es kann daher zusammenfassend postuliert werden, dass die antihormonelle Therapie bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen einen enormen Überlebensvorteil bietet und heutzutage durch die Weiterführung der Therapie mit Tamoxifen bzw. Aromatasehemmern über zehn Jahre einen zusätzlichen therapeutischen Effekt im Bezug auf das rezidivfreie Überleben bietet.

#### 5.11.2.3 Radiotherapie

Grundsätzlich wird angestrebt, dass Patientinnen, die mit einer BET-Technik operiert werden, laut der aktuellen S3-Leitlinie (2012) zusätzlich eine postoperative Strahlentherapie erhalten sollten. Daher ist der Anteil der mit einer Radiotherapie behandelten Patientinnen in dieser Studie bei der BET-Technik mit 91% höher als der Anteil in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen (53,4%).

Aber auch bei Patientinnen, deren Mammakarzinom operativ mit einer Mastektomie behandelt wurde, konnten Clarke et al. beobachten, dass durch eine Bestrahlung der Brustwand und der regionären Lymphknoten das Risiko eines lokalen Rezidives innerhalb der ersten fünf Jahre von 23% auf 6% gesenkt werden konnte. Die Mortalität reduzierte sich vor allem bei Patientinnen mit einem hohen Lokalrezidivrisiko (Clarke 2005).

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen postoperativer Strahlentherapie und Rezidivzeitpunkt konnten sowohl in der Mittelwertanalyse, als auch in der Univarianzanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, die ebenfalls versucht haben einen Zusammenhang zwischen den genannten Variablen zu finden, so dass davon ausgegangen werden muss, dass eine erfolgte postoperative Strahlentherapie nur eine Aussage über die Mortalität, nicht aber über den Rezidivzeitpunkt machen kann (Ahn 2013; Kennecke 2008).

## 5.12 Multivarianzanalyse

In der Betrachtung der Ergebnisse der Multivarianzanalyse zeigte sich, dass vor allem der histologische Differenzierungsgrad (Grading) einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines Frührezidivs darstellt. So verdreifacht sich das Risiko im Vergleich der G3- zu den G1-Tumoren. Ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor konnte die primäre Tumormgröße identifiziert werden. Hier zeigte zu allererst der Vergleich der Tumore im T2-Stadium vs. Tumore im T1-Stadium eine signifikante Risikoerhöhung um das Doppelte, wohingegen der Vergleich der T3-Tumore vs. T1-Tumore keine Signifikanzen ergab. Sowohl das Grading als auch die Tumormgröße zeigten ebenfalls in der Multivarianzanalyse mit der Variable *Spätrezidiv* als Ereignisvariable signifikante Ergebnisse.

Interessanterweise konnte der Parameter *Lymphknotenstatus* seine signifikanten Ergebnisse der Univarianzanalyse in der Multivarianzanalyse nicht wiederholen. Sodass davon ausgegangen werden muss, dass die Anzahl befallener Lymphknoten wahrscheinlich einen Einfluss auf das allgemeine Rezidivrisiko hat, jedoch kein unabhängiger Risikofaktor für die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiven darstellt. Bei der Variablen *Progesteronrezeptorstatus*, die in der Univarianzanalyse nur einen statistischen Trend zeigte, konnte in der Multivarianzanalyse keine Signifikanz beobachtet werden.

Wie auch in der Analyse der Einzelfaktoren, wurde in der Multivarianzanalyse ebenfalls der Unterschied der Ergebnisse in den beiden Vergleichsgruppen der Patientinnen unter 50 Jahren und über 50 Jahren untersucht. Die Resultate dieser Analyse konnten zeigen, dass bei den jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren in dieser Arbeit kein einziger unabhängiger Vorhersageparameter für das Frührezidiv gefunden werden konnte. Wohingegen sich bei den älteren Patientinnen über 50 Jahren der histologische Differenzierungsgrad und die Tumormgröße als unabhängige Prognosefaktoren herausstellten. Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass in dieser Gruppe die OR im Mittel größere Werte annahm als in der Gesamtpopulation.

Abschließend kann daher postuliert werden, dass von den tumorbiologischen Faktoren, die in der Primärdiagnostik von Mammakarzinomen routinemäßig mitbestimmt werden, letztlich nur der histologische Differenzierungsgrad und die Tumormgröße als unabhängige prognostische Risikofaktoren für die Entstehung einer Rezidivkrankung in den ersten fünf postoperativen Jahren angesehen werden können. Interessanterweise scheint die Anzahl befallener Lymphknoten alleine für den Rezidivzeitpunkt keine statistisch

signifikante Rolle zu spielen.

Vergleichend soll die Studie von Sestak et al. erwähnt werden, die zwar auch die Tumorgroße, nicht aber das Grading als unabhängigen Faktor für das Entstehen eines Rezidivs innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen identifizierten. Diese Studie konnte aber, im Gegensatz zu der vorliegenden, eine hohe Signifikanz bezüglich des Lymphknotenstatus als Risikofaktor für ein Frührezidiv beobachten (Sestak 2013). Der Unterschied zwischen beiden Studien liegt darin, dass bei Sestak et al. nur Tumore untersucht wurden, deren Estrogenrezeptorstatus positiv war, wohingegen in der vorliegenden Arbeit auch Tumore betrachtet wurden, bei denen alleinig bezüglich des Progesteronrezeptors eine vermehrte Expression nachgewiesen wurde.

Interessanterweise konnte die mit der vorliegenden Studie am besten vergleichbare Arbeit von Ahn et al. in ihrer Multivarianzanalyse zusätzlich zum histologischen Grading, noch ein Alter der Patientinnen über 35 Jahren, das Erhalten einer adjuvanten endokrinen Therapie und den positiven Lymphknotenstatus als unabhängige Risikofaktoren für ein Frührezidiv herausarbeiten (Ahn 2013). Eine Arbeit von Lumachi et al. identifizierte ebenfalls in einer retrospektiven Multivarianzanalyse die Tumorgroße als unabhängigen Risikofaktor. In ihrer Studie erwies sich wiederum das Alter der Patientinnen, sowie die Anzahl an Steroidhormonrezeptoren in den Mammakarzinomzellen als unabhängige Risikofaktoren (Lumachi 2001). Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit ist zu erwähnen, dass nur operierte Tumore im Stadium T1 und T2 betrachtet wurden und daher dieses Ergebnis nicht vollständig vergleichbar ist.

So kann zusammenfassend gesagt werden, dass es in der Literatur, wie auch in der vorliegenden Arbeit eine Übereinstimmung darin gibt, dass die Tumorgroße unabhängig von anderen Faktoren mit der Entwicklung eines Frührezidivs korreliert. Das in dieser Arbeit am stärksten eine Signifikanz zeigende histopathologische Grading konnte in anderen Studien nicht in einer Multivarianzanalyse als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden.

## 5.13 Überlebenszeitanalyse

Nach den Ergebnissen der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse kann davon ausgegangen werden, dass diejenigen Primärtumore, denen frühe Rezidiverkrankungen folgen, aggressiver sind, da in dieser Gruppe die Patientinnen durchschnittlich früher versterben. Auch die Frührezidiverkrankungen selbst zeigen wohl bezüglich des Überlebens aggressivere tumorbiologische Charaktereigenschaften. Es wurde jeweils die Gesamtmortalität betrachtet. Dies deckt sich mit Beobachtungen die Fourquet et al. schon 1989 aufstellten. Sie konnten zeigen, dass die Prognose von Rezidiverkrankungen beim Mammakarzinom signifikant schlechter ist, wenn das Rezidiv in den ersten drei Jahren nach Primärdiagnose auftrat, wobei zu beachten ist, dass in dieser Studie nicht bezüglich des Hormonrezeptors unterschieden wurde (Fourquet 1989). Diese Beobachtung findet wahrscheinlich ihren Ursprung auch darin, dass Primärtumore, die früh rezidivieren eher mit einer Fernmetastasierung einhergehen. Dies zeigten sowohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie als auch beispielsweise eine Arbeit von Kemperman et al., die herausfanden, dass das Lokalrezidiv als ein unabhängiger Prognosefaktor für die Entstehung von Fernmetastasen zu gelten hat (Kemperman 1995). Daher kann davon ausgegangen werden, dass diejenigen Tumore, die früh lokal rezidivieren, Tumoreigenschaften tragen müssen, die das Risiko einer begleitenden Fernmetastasierung erhöhen und damit die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen verringern (Fisher 1991).

## 5.14 Diskussion der Methodik

Als Stärke dieser Arbeit kann die große Studienpopulation von 400 Patientinnen gewertet werden, die eine verlässliche statistische Signifikanzprüfung ermöglichen konnte. Ein weiterer Vorteil der Studie liegt im langen Beobachtungszeitraum von elf Jahren, durch den unerwartete personelle, sowie strukturelle Veränderungen innerhalb eines Klinikums statistisch ausgeglichen werden konnten.

Der genannte lange Untersuchungszeitraum birgt aber nicht nur Vorteile. Zwischen 1994 und 2005 kam es zu mehreren Wechseln bezüglich der pathologischen Untersuchungsmethoden von Mammakarzinomen. So wurde beispielsweise im Jahre 1999 zur Detektion der Steroidhormonrezeptoren das Radioimmunoassay von der Immunhistochemie als Goldstandard abgelöst, sodass die Tabellarisierung der Daten in dieser Arbeit mit unterschiedlichen Standards durchgeführt wurde. Außerdem veränderte sich die TNM-Klassifikation über den genannten Zeitraum. Dies erschwerte teils die Vergleichbarkeit der Daten. Durch eine Anpassung und Herauslösung der pathologischen Untersuchungsbefunde aus dem Klassifikationssystem konnte dieses Problem gelöst werden. So wurde beispielsweise die konkrete Anzahl der befallenen Lymphknoten anstatt des N-Stadiums der TNM-Klassifikation als Variable verwendet. Auch bei der Interpretation des HER2-Status erfolgte eine Anpassung des Grenzwertes. So wurde erst ab dem Jahr 2007 der beschriebene Cut-off-Wert in der Immunhistochemie, von einem Anteil von >30% Tumorzellen mit Anfärbung der Zellmembran, verwendet. Im Zeitraum aus dem die Daten der vorliegenden Arbeit stammen, lag der Grenzwert für das Erreichen der Wertung 3+ in der Immunhistochemie (positiver HER2-Status) noch bei >10%. Dies erschwerte die Vergleichbarkeit der in dieser Studie gemachten Beobachtungen mit neueren Studien. Dasselbe gilt auch für die Einteilung des Hormonrezeptorstatus, bezüglich dessen seit einer Arbeit von Hammond et al. aus dem Jahr 2010 der Grundwert ebenfalls einer Änderung unterlag. So wurde vorher bei einem IRS von 0 bis 2 von einem Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom ausgegangen, wohingegen heutzutage nur noch ein IRS von 0 einen negativen Hormonrezeptorstatus beschreibt (Hammond 2010).

Ebenfalls gestaltete sich die retrospektive Datenerhebung in Einzelfällen schwierig und es konnten nicht alle tumorbiologischen Faktoren und therapeutische Interventionen erhoben werden. Hieraus entstand der teilweise sehr hohe Anteil an missing data.

Grundsätzlich darf bei einem retrospektiven Studiendesign nicht davon ausgegangen werden,

dass die Patientinnen die verordnete medikamentöse Therapie gemäß des Therapieschemas einnahmen und es besteht immer ein ungewisser Anteil von Non-Adhärenz. Daher müssen die Ergebnisse der Analyse bezüglich der Variablen *endokrine Therapie* und *zytostatische Therapie* mit Vorsicht betrachtet werden.

Es wurden in dieser Arbeit bewusst Daten der Jahre vor 2005 untersucht, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen der Expression von HER2-Genen und des Rezidivzeitpunktes, ohne den Einfluss der 2005 begonnenen Therapie mit Trastuzumab, feststellen zu können. Daher entstammen die Daten einem Patientinnenkollektiv, das bezüglich der heutigen Therapieoptionen und Überlebenswahrscheinlichkeiten nicht mehr vollständig vergleichbar ist. Trotz alledem konnten einige Zusammenhänge, die unabhängig von den heutigen Therapiemöglichkeiten sind, aufgezeigt werden.

Aktuell werden in den Leitlinien über die Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen noch weitere tumorbiologische Faktoren genannt, die in der primären Routinediagnostik empfohlen werden. So konnte eine Metaanalyse zeigen, dass die Ausprägung des Antigens Ki67 als Proliferationsmarker von Tumorzellen betrachtet werden kann und daher eine hohe Konzentration dieses Markers im gewonnen Tumormaterial mit einem niedrigeren rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben der Patientinnen einhergeht (de Azambuja 2007). Daher fand die Konzentration von Ki67 auch Anwendung in der Klassifizierung des intrinsischen Subtyps von Mammakarzinomen nach dem St. Gallen Konsensus 2015 (siehe Seite 4) und in der weiter unten beschriebenen Genexpressionsanalyse. Aufgrund dessen spielt die Ausprägung dieses Parameters heutzutage eine große Rolle in der Entscheidung über eine etwaig einzusetzende adjuvante Chemotherapie (Senkus 2015). Leider wurde die Ki67-Expression im Zeitraum der Datenerhebung noch nicht routinemäßig mitbestimmt, sodass die vorliegende Arbeit keine Aussagen über dessen prognostischen Wert bezüglich des Zeitpunktes einer Rezidivkrankung treffen konnte. Darüber hinaus konnte die Population aufgrund dessen nicht in die heutzutage gängige Klassifikation bezüglich des intrinsischen Subtyps nach dem St. Gallen Konsensus eingeteilt werden. Das Rezidivrisiko bei frühen nodal-negativen Mammakarzinomen kann laut der S3-Leitlinie für Mammakarzinome durch die Bestimmung der Tumorkonzentration des Urokinase-Plasminogenaktivators (uPA) abgeschätzt werden (AWMF 2012). Auch dieser Parameter wurde im Untersuchungszeitraum nicht bestimmt und konnte daher nicht in die Studie mit einbezogen werden. Diese beiden in der Untersuchung fehlenden Parameter schwächen die Studie bezüglich einer Vergleichbarkeit mit dem heutzutage gängigen Ablauf der Primärdiagnostik.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der Methodik sagen, dass die vorliegende Arbeit, obgleich ihres retrospektiven, unizentrischen Studiendesigns, verlässliche und statistisch verwertbare Daten liefert, die aber in einem prospektiven Studiendesign mit den heutigen Algorithmen der Primärdiagnostik und Therapieoptionen von größerer Vergleichbarkeit sein könnte.

## 5.15 Die Genexpressionsanalyse zur Prognoseeinschätzung

Patientinnen mit Hormorezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen profitieren stark von einer endokrinen Therapie. Der Nutzen einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie gegenüber den zytotoxischen Nebenwirkungen dieser Medikamente bleibt aber unsicher (Fisher 2004).

So konnte gezeigt werden, dass bei 85% der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen eine (neo-)adjuvante Chemotherapie keinen Überlebensvorteil bezüglich der 10-JÜR bietet (Peto 2012). Daher stellte sich im letzten Jahrzehnt zunehmend die Frage, ob sich neben den tumorbiologischen Faktoren und klinischen Algorithmen, wie dem St. Gallen Konsensus, noch weitere Methoden finden lassen würden, die sich als signifikante Prognosefaktoren eignen und daher für die Entscheidung über den Einsatz einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie in der oben erwähnten Subpopulation hilfreich sein können. Ein viel versprechender neuer Ansatz untersucht das Genexpressionsprofil von Mammakarzinomzellen und bietet damit eine neue Möglichkeit zu gezielten, individuellen Therapiekonzepten (Sinn 2013). Zusätzlich bietet die Genexpressionsanalyse eine objektive, besser vergleichbare Untersuchungsmethode, da gezeigt werden konnte, dass die konventionellen Analysemethoden der histopathologischen Eigenschaften von Mammakarzinomzellen starken interindividuellen Abweichungen unterliegen (Furness 2003).

In diesem Kapitel wird daher kurz auf die heutigen Möglichkeiten eingegangen und drei Multigen-Assays vorgestellt. Es existieren weitere Multigen-Assays, es soll aber anhand der dargestellten Produkte die Grundidee der Genexpressionsanalyse und deren Nutzen für die Brustkrebstherapie exemplarisch dargestellt werden.

Das stark verbreitete Multigen-Assay Oncotype DX® (Genomic Health, Redwood City, CA, USA) untersucht quantitativ die Expression von 21 Genen bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen. Aus den Ergebnissen der Genexpressionsanalyse lässt sich mit

mathematischen Algorithmen eine Punktzahl (Recurrence Score) errechnen, die über die Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Rezidivkrankung und den Nutzen einer Chemotherapie Aussagen treffen kann (Harbeck 2014). Patientinnen, die in die Hoch-Risiko-Gruppe eingeteilt werden, profitieren demnach signifikant stärker von einer Chemotherapie als Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score. Bei letzterem kann in Abhängigkeit des klinischen Zustandes der Patientin auf eine Chemotherapie verzichtet werden und die Patientinnen können alleinig mit einer endokrinen Therapie versorgt werden (Markopoulos 2013). Dies gilt sowohl für Patientinnen mit und ohne positiven Lymphknotenbefall (Eiermann 2013). Der Einsatz der Genexpressionsanalyse mittels Oncotype DX® ist in der Diagnostik und Auswahl der möglichen Therapieoptionen bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen aktuell in den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), der ASCO und dem St. Gallen Konsensus empfohlen (Senkus 2015; Harris 2016; Coates 2015).

Ein weiterer Test ist das EndoPredict®-Assay (Sividon Diagnostics, Köln, Deutschland) welches die Genexpression von zwölf Genen untersucht und in Kombination mit der Tumorgröße und dem Nodalstatus den EPclin-Score beschreibt (Sinn 2013). Eine Studie von Dubsy et al. konnte zeigen, dass der EPclin-Score eine Subgruppe von Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen und postmenopausalen Mammakarzinomen definieren kann, die einzig mit einer endokrinen Therapie, über eine sehr geringe Rezidivrate (5%) in den ersten zehn Jahren der Nachsorge verfügen. Darüber hinaus zeigte sich, dass 47%-57% der Patientinnen, die durch die bisherige Risikostratifizierung in die Gruppe der Mammakarzinome mit einem mittleren oder hohen Rezidivrisiko eingeordnet wurden, durch das EndoPredict®-Assay der Niedrig-Risiko-Gruppe zugeordnet werden konnten und daher für diese Patientinnen die Chemotherapie nicht mehr indiziert war (Dubsy 2013a). Im Gegensatz zum Oncotype DX® verfügt der errechnete Score des EndoPredict® nur über einen prognostischen Wert und nicht über einen prädiktiven Wert für den Nutzen einer Chemotherapie (Sinn 2013). Der prognostische Wert aber wiederum ist vor allem für Spätrezidive signifikant (Dubsy 2013b). Daher wird der Einsatz des EndoPredict®-Assays sowohl in der ESMO-Leitlinie, in der ASCO-Leitlinie, als auch im St. Gallen Konsensus empfohlen (Senkus 2015; Harris 2016; Coates 2015).

Eine Risikoeinschätzung für eine Rezidivkrankung bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen in den ersten fünf Jahren der Nachsorge kann zudem über das MammaPrint®-Assay (Agendia, Amsterdam, Niederlande) erfolgen, welches 70 Gene untersucht. Hierbei wird das Ergebnis analog zum EndoPredict®-Assay in Niedrig-Risiko-

und Hoch-Risiko-Fälle eingeteilt (Slodkowska 2009). Das Mammaprint®-Assay ist nur für die Prognoseeinschätzung, nicht aber als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (Harris 2016).

Zusammenfassend bietet die Genexpressionsanalyse heutzutage einen wichtigen Ansatz, diejenigen Mammakarzinome zu identifizieren, bei denen das Risiko einer Rezidivkrankung so gering ist, dass auf eine zytotoxische Chemotherapie verzichtet werden kann und daher den Patientinnen viele medikamentöse Nebenwirkungen erspart werden. Diese gelingt aber nur in der Kombination mit den klinisch-pathologischen Parametern der Mammakarzinome (Azim 2013). In einer Anfang 2016 erschienenen Leitlinie der ASCO zum Nutzen von Biomarkern bei der Therapieentscheidung von frühen invasiven, nodal-negativen und Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen, wird nochmals auf den hohen Stellenwert der Genexpressionsanalyse hingewiesen und deren Nutzung empfohlen (Harris 2016).

## 6 Zusammenfassung

Mit Hilfe einer retrospektiven Analyse der Daten von 400 Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom und einer erlittenen Rezidivkrankung, konnte festgestellt werden, dass bezüglich des Rezidivzeitpunktes vor allem die tumorbiologischen Faktoren *Tumorgröße* und *histopathologisches Grading* signifikante Prognosefaktoren darstellen. So kann mit dem Wissen über ihre Ausprägung eine Aussage über das Risiko einer Rezidivkrankung in den ersten fünf Jahren nach erfolgter operativer Therapie getroffen werden. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die tumorbiologischen Faktoren *positiver Progesteronrezeptorstatus* und *axillärer Lymphknotenstatus* zwar mit dem Auftreten eines Frührezidivs des Mammakarzinoms assoziiert sind, aber wohl nicht als von anderen tumorbiologischen Parametern unabhängige Prognosefaktoren bezüglich des Zeitpunktes der Rezidivkrankung angesehen werden können.

Weiterhin zeigten die Daten, dass, desto früher eine Rezidivkrankung auftritt, es sich umso häufiger um distale Fernmetastasen handelt, deren Prognose wesentlich schlechter ist als bei Lokalrezidiven.

Das Wissen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Frührezidivs durch die Analyse der tumorbiologischen Faktoren bei der Primärdiagnostik soll helfen, individualisierte, auf das jeweilige Risiko der Patientin abgestimmte Therapiekonzepte zu finden. So können Patientinnen mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer frühen und damit häufig mit einer distalen Fernmetastasierung assoziierten Rezidivkrankung, selektiver mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgt werden. Dem gegenüber kann bei Patientinnen, bei denen das Risiko für ein frühes Rezidiv als gering eingestuft wird, in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin auf die nebenwirkungsreiche Chemotherapie verzichtet werden. Hierzu stellt, neben den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tumorfaktoren, heutzutage auch die Genexpressionsanalyse mit Hilfe von Multigen-Arrays eine wichtige Entscheidungshilfe dar.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen

#### 7.1.1 Häufigkeitsverteilung

<b>Variable</b>	<b>Frührezidiv n=234</b>	<b>Spätrezidiv n=166</b>	<b>Gesamt n=400</b>	<b>p</b>
<b>Alter</b>				0,994
≤40 Jahre	26 (11,1%)	10 (6,0%)	36 (9,0%)	
41 – 50 Jahre	44 (18,8%)	35 (21,1%)	79 (19,8%)	
51 – 60 Jahre	64 (27,4%)	55 (33,1%)	119 (29,7%)	
61 – 70 Jahre	53 (22,6%)	38 (22,9%)	91 (22,7%)	
>70 Jahre	47 (20,1%)	28 (16,9%)	75 (18,8%)	
<b>Histologischer Phänotyp</b>				0,565
Invasiv duktales Karzinom	180 (76,9%)	121 (74,2%)	301 (75,5%)	
Invasiv lobuläres Karzinom	14 (6,0%)	15 (9,2%)	29 (7,5%)	
Invasiv duktales und lobuläres Karzinom	17 (7,3%)	14 (8,6%)	31 (7,8%)	
Restgruppe	23 (9,8%)	13 (8,0%)	36 (9,2%)	
Missing data		3	3	
<b>Estrogenrezeptorstatus</b>				0,223
Negativ	40 (17,1%)	21 (12,7%)	61 (15,2%)	
Positiv	194 (82,9%)	145 (87,3%)	339 (84,8%)	
<b>Progesteronrezeptorstatus</b>				0,177
Negativ	46 (19,7%)	24 (14,5%)	70 (17,5%)	
Positiv	188 (80,3%)	142 (85,5%)	330 (82,5%)	
<b>Tumorgröße</b>				<0,001
T1	101 (43,2%)	103 (62,1%)	204 (51,0%)	
T2	97 (41,4%)	45 (27,1%)	142 (35,5%)	
T3 & T4	36 (15,4%)	18 (10,8%)	54 (13,5%)	
<b>Lymphknotenstatus</b>				0,038
N0	96 (41,0%)	85 (51,5%)	181 (45,4%)	
N1 – N3	138 (59,0%)	80 (48,5%)	218 (54,6%)	
Missing data		1	1	

<b>Variable</b>	<b>Frührezidiv n=234</b>	<b>Spätrezidiv n=166</b>	<b>Gesamt n=400</b>	<b>p</b>
<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>				0,004
0 Lk	96 (41,0%)	85 (51,5%)	181 (45,3%)	
1 – 3 Lk	56 (24,0%)	46 (27,9%)	102 (25,6%)	
4 – 9 Lk	34 (14,5%)	15 (9,1%)	49 (12,3%)	
≥10 Lk	48 (20,5%)	19 (11,5%)	67 (16,8%)	
Missing data		1	1	
<b>Grading</b>				<0,001
G1	22 (9,4%)	35 (21,1%)	57 (14,2%)	
G2	131 (56%)	97 (58,4%)	228 (57,0%)	
G3	81 (34,6%)	34 (20,5%)	115 (28,8%)	
<b>HER2-Überexpression</b>				0,943
Negativ	82 (63,1%)	35 (63,6%)	117 (63,2%)	
Positiv	48 (36,9%)	20 (36,4%)	68 (36,8%)	
Missing data	104	111	215	
<b>Lymphgefäßinvasion</b>				<0,001
Negativ	36 (21,6%)	53 (47,7%)	89 (32,0%)	
Positiv	131 (78,4%)	58 (52,3%)	189 (68,0%)	
Missing data	67	55	122	
<b>Blutgefäßinvasion</b>				0,072
Negativ	45 (58,4%)	46 (74,2%)	91 (65,5%)	
Positiv	32 (41,6%)	16 (25,8%)	48 (34,5%)	
Missing data	157	104	261	
<b>Lokalisation des Tumorrezidivs</b>				<0,001
Lokalrezidiv	36 (15,4%)	51 (30,7%)	87 (21,7%)	
Fernmetastase	140 (59,8)	97 (58,4%)	237 (59,3%)	
Lokalrezidiv und Fernmetastase	58 (24,8%)	18 (10,9%)	76 (19%)	
<b>OP-Technik</b>				0,114
BET	118 (50,4%)	97 (58,4%)	215 (53,7%)	
Mastektomie	116 (49,6%)	69 (41,6%)	185 (46,3%)	

<b>Variable</b>	<b>Frührezidiv n=234</b>	<b>Spätrezidiv n=166</b>	<b>Gesamt n=400</b>	<b>p</b>
<b>Chemotherapie</b>				0,435
Ja	130 (58,0%)	87 (54,0%)	217 (54,3%)	
Nein	94 (42,0%)	74 (46,0%)	168 (45,7%)	
Missing data	10	5	15	
<b>Chemotherapie-Schema</b>				0,001
Keine	94 (42,0%)	74 (46,0%)	168 (43,7%)	
CMF	18 (8,0%)	37 (23,0%)	55 (14,3%)	
Anthrazyklinhaltig	74 (33,0%)	37 (23,0%)	111 (28,8%)	
Taxanhaltig	38 (17,0%)	13 (8,0%)	51 (13,2%)	
Missing Data	10	5	15	
<b>Endokrine Therapie</b>				0,022
Ja	151 (64,5%)	124 (74,7%)	275 (68,8%)	
Missing Data	83 (35,5%)	42 (25,3%)	125 (31,2%)	
<b>Art der endokrinen Therapie</b>				0,883
Tamoxifen	82 (54,3%)	71 (57,3%)	153 (55,6%)	
+ NSAI oder NSAI-Monotherapie	45 (29,8%)	35 (28,2%)	80 (29,1%)	
+ GnRH-A oder GnRH-Monotherapie	24 (15,9%)	18 (14,5%)	42 (15,3%)	
Missing Data	83	42	125	
<b>Strahlentherapie</b>				0,251
Ja	167 (71,4%)	127 (76,5%)	294 (73,5%)	
Nein	67 (28,6%)	39 (23,5%)	106 (26,5%)	

## 7.1.2 Univarianzanalyse

<b>Variable</b> Ereignis = Frührezidiv	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>95%-CI</b>
<b>Alter</b>			
<40 Jahre	Referenz		
40 – 49 Jahre	0,484	0,095	0,206 – 1,136
50 – 59 Jahre	0,448	0,053	0,198 – 1,010
60 – 69 Jahre	0,536	0,146	0,232 – 1,242
≥70 Jahre	0,646	0,322	0,271 – 1,536
<b>Histologischer Phänotyp</b>			
Invasiv duktales Karzinom	Referenz		
Invasiv lobuläres Karzinom	0,627	0,232	0,292 – 1,347
Invasiv duktales und lobuläres Karzinom	0,816	0,593	0,388 – 1,718
Restgruppe	1,189	0,636	0,580 – 2,439
<b>Estrogenrezeptorstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	0,702	0,225	0,397 – 1,242
<b>Progesteronrezeptorstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	0,691	0,179	0,403 – 1,185
<b>Tumorgröße</b>			
T1	Referenz		
T2	2,198	0,001	1,405 – 3,439
T3 & T4	2,040	0,026	1,008 – 3,825
<b>Lymphknotenstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	1,527	0,039	1,002 – 2,282
<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>			
0 Lk	Referenz		
1 – 3 Lk	1,078	0,763	0,662 – 1,754
4 – 9 Lk	2,007	0,043	1,023 – 3,938
≥10 Lk	2,237	0,009	1,220 – 4,101

<b>Variable</b> Ereignis = Frührezidiv	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>95%-CI</b>
<b>Grading</b>			
G1	Referenz		
G2	2,149	0,012	1,186 – 3,893
G3	3,790	<0,001	1,945 – 7,384
<b>HER2-Überexpression</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	1,024	0,942	0,532 – 1,972
<b>Lymphgefäßinvasion</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	3,325	<0,001	1,696-5,616
<b>Blutgefäßinvasion</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	2,044	0,054	0,988-4,231
<b>Lokalisation des Tumorrezidivs</b>			
Lokalrezidiv	Referenz		
Fernmetastase	2,045	0,005	1,241-3,368
Lokalrezidiv und Fernmetastase	4,565	<0,001	2,314-9,006
<b>OP-Methode</b>			
BET	Referenz		
Mastektomie	1,382	0,114	0,925 – 2,064
<b>Chemotherapie</b>			
Nein	Referenz		
Ja	1,176	0,435	0,782 – 1,769
<b>Chemotherapie-Schema</b>			
Keine	Referenz		
CMF	0,383	0,003	0,202 – 0,727
Anthrazyklinhaltig	1,574	0,074	0,956 – 2,592
Taxanhaltig	2,301	0,020	1,143 – 4,632
<b>Endokrine Therapie</b>			
Missing Data	Referenz		
Ja	0,594	0,022	0,380 – 0,928

<b>Variable</b> Ereignis = Frührezidiv	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>95%-CI</b>
<b>Art der endokrinen Therapie</b>			
Tamoxifen alleine	Referenz		
+ SAI/NSAI oder SAI/NSAI-Monotherapie	1,113	0,699	0,646 – 1,918
+ GnRH-A oder GnRH-A-Monotherapie	1,154	0,683	0,580 – 2,299
<b>Strahlentherapie</b>			
Nein	Referenz		
Ja	0,765	0,252	0,485 – 1,209

### 7.1.3 Multivarianzanalyse

Variable	OR	p	95%-CI
<b>Progesteronrezeptor</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	0,813	0,472	0,462 - 1,430
<b>Grading</b>			
G1	Referenz		
G2	2,060	0,021	1,118 - 3,795
G3	3,103	< 0,001	1,558 - 6,181
<b>Tumorgröße</b>			
T1	Referenz		
T2	1,933	0,006	1,203 - 3,106
T3 & T4	1,671	0,152	0,828 - 3,372
<b>Lymphknotenstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	1,537	0,228	0,764 – 3,094
<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>			
0 Lk	Referenz		
1-3 Lk	0,886	0,646	0,529 – 1,486
4-9 Lk	1,471	0,263	0,748 – 2,890
≥10 Lk	1,560	0,212	0,775 – 3,139

<b>Variable</b> <b>Patientinnen &lt;50 Jahren</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>95%-CI</b>
<b>Progesteronrezeptorstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	1,001	0,999	0,297 - 3,375
<b>Grading</b>			
G1	Referenz		
G2	1,818	0,285	0,608 - 5,439
G3	4,220	0,028	1,167 - 15,262
<b>Tumorgröße</b>			
T1	Referenz		
T2	1,964	0,188	0,719 - 5,364
T3 & T4	1,488	0,561	0,390 - 5,672
<b>Lymphknotenstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	1,486	0,618	0,313 – 7,053
<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>			
0 Lk	Referenz		
1-3Lk	0,665	0,409	0,253 – 1,752
4-9 Lk	1,636	0,448	0,459 – 5,830
≥10 Lk	1,486	0,618	0,313 – 7,053

<b>Variable</b> <b>Patientinnen <math>\geq 50</math> Jahren</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>95%-CI</b>
<b>Progesteronrezeptorstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	0,730	0,342	0,382 - 1,397
<b>Grading</b>			
G1	Referenz		
G2	2,255	0,034	1,064 - 4,777
G3	2,763	0,018	1,189 - 6,419
<b>Tumorgröße</b>			
T1	Referenz		
T2	2,014	0,014	1,155 - 3,515
T3 & T4	1,984	0,111	0,855 - 4,600
<b>Lymphknotenstatus</b>			
Negativ	Referenz		
Positiv	1,529	0,292	0,694 – 3,367
<b>Anzahl befallener Lymphknoten</b>			
0 Lk	Referenz		
1-3Lk	0,881	0,953	0,509 – 1,785
4-9 Lk	1,255	0,587	0,552 – 2,849
$\geq 10$ Lk	1,529	0,292	0,694 – 3,367

## 7.2 TNM-Klassifikation

### **T-Stadium (4. - 6. Auflage) (Hermanek 1993; Sobin 1997; Sobin 2002)**

- TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen)
- T0** Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
  - T1mic** Mikroinvasion 0,1cm oder weniger
  - T1a** Mehr als 0,1cm, aber nicht mehr als 0,5cm
  - T1b** Mehr als 0,5cm, aber nicht mehr als 1cm
  - T1c** Mehr als 1cm, aber nicht mehr als 2cm
- T2** Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- T3** Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- T4** Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut, soweit T4a bis T4d beschrieben
  - T4a** Mit Ausdehnung auf die Brustwand
  - T4b** Mit Ödem oder Ulzerationen der Brusthaut oder Satellitenknötchen
  - T4c** Kriterien 4a und 4b gemeinsam
  - T4d** Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

### **pN-Stadium (4. Auflage ab 1992 und 5. Auflage ab 1997) (Hermanek 1993; Sobin 1997)**

- pNX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
- pN0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1** Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
  - pN1a** Nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2cm)
  - pN1b** Metastase(n) in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2cm
    - pN1bi** Metastase in 1-3 Lymphknoten, wenigstens eine größer als 0,2cm, aber alle kleiner als 2cm
    - pN1bii** Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten, wenigstens eine größer als 0,2cm

**pN1biii** Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus, alle kleiner als 2cm

**pN1iv** Metastasen in Lymphknoten, 2cm oder mehr

**pN2** Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert

**pN3** Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

### **pN-Stadium 6. Auflage ab 2003 (Sobin 2002)**

**pNX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

**pN0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen

**pN1mi** Mikrometastase (>0,2mm, aber nicht >0,2cm)

**pN1** Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar

**pN1a** Metastase(n) in 1-3 axillären Lymphknoten, zumindest eine >0,2cm

**pN1b** Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar

**pN1c** Metastase(n) in 1-3 axillären Lymphknoten *und* Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar

**pN2** Metastase(n) in 4-9 axillären Lymphknoten *oder* in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen

**pN2a** Metastase(n) in 4-9 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2cm in größter Ausdehnung

**pN2b** Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen

**pN3**

Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten *oder* in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten *oder* in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase *oder* mehr als 3 axillären Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), nur mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna *oder* Metastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten

**pN3a** Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten zumindest eine  $>0,2\text{cm}$  *oder* in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten

**pN3b** Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase *oder* mehr als 3 axillären Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), nur mikroskopisch nachweisbarer (en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

**pN3c** Metastase(n) in ipsilateralen, supraklavikulären Lymphknoten

**Histologisches Grading (Sobin 2002)**

GX: Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

G1: Gut differenziert

G2: Mäßig differenziert

G3: Schlecht differenziert

### 7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 <i>Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010</i> .....	3
Abbildung 2 <i>Zeit zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und Rezidivkrankung</i> .....	28
Abbildung 3 <i>Boxplot-Diagramm der Altersverteilung</i> .....	30
Abbildung 4 <i>Relative Häufigkeit der Variable Alter der Patientin</i> .....	30
Abbildung 5 <i>Relative Häufigkeit der Variable Tumorgroße</i> .....	34
Abbildung 6 <i>Relative Häufigkeit der Variable Anzahl befallener Lymphknoten</i> .....	35
Abbildung 7 <i>Relative Häufigkeit der Variable Grading</i> .....	37
Abbildung 8 <i>Relative Häufigkeit der Variable Lymphgefäßinvasion</i> .....	39
Abbildung 9 <i>Relative Häufigkeit der Variable Lokalisation des Tumorrezidivs</i> .....	40
Abbildung 10 <i>Relative Häufigkeit der Lokalisation der Fernmetastase in der Gruppe Frührezidiv</i> .....	41
Abbildung 11 <i>Relative Häufigkeit der Lokalisation der Fernmetastase in der Gruppe Spätrezidiv</i> .....	41
Abbildung 12 <i>Verteilung der Variablen BET und Mastektomie im Vergleich der tumorbiologischen Faktoren</i> .....	43
Abbildung 13 <i>Relative Häufigkeit der Chemotherapiemethoden</i> .....	44
Abbildung 14 <i>Verteilung der Variablen der Chemotherapiemethoden im Vergleich der tumorbiologischen Faktoren</i> .....	45
Abbildung 15 <i>Forest-Plot der Variablen in der Multivarianzanalyse</i> .....	50
Abbildung 16 <i>Streudiagramm der Korrelation zwischen der Tumorgroße (T-Stadium) und dem Rezidivzeitpunkt</i> .....	51
Abbildung 17 <i>Streudiagramm der Korrelation zwischen dem Grading und dem Rezidivzeitpunkt</i> .....	51
Abbildung 18 <i>Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit Zeitpunkt der Rezidivkrankung als Beginn und Tod bzw. Ende des Untersuchungszeitraumes als Endpunkt</i> .....	52
Abbildung 19 <i>Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Tod bzw. Ende des Untersuchungszeitraumes als Endpunkt</i> .....	53
Abbildung 20 <i>Jährliche Rezidivrate im Vergleich von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen (Pos) und Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen (Neg)</i> .....	54
Abbildung 21 <i>Anteil der Patientinnen mit Weiterführung der endokrinen Therapie</i> .....	72

## 7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Einteilung der Mammakarzinome anhand ihres intrinsischen Subtyps</i> .....	4
Tabelle 2	<i>Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie</i> .....	15
Tabelle 3	<i>Konzentrationswerte der RIA bezüglich der Kapazität freier Rezeptoren für 3H- markiertes Estradiol</i> .....	20
Tabelle 4	<i>IRS nach Remmele und Stegner</i> .....	21
Tabelle 5	<i>Einteilung der Tumorgröße in der vorliegenden Studie</i> .....	22
Tabelle 6	<i>Einteilung der Anzahl befallener Lymphknoten in der vorliegenden Studie</i> .....	23
Tabelle 7	<i>Kriterien des histopathologischen Differenzierungsgrades nach dem Nottingham Histological Score System</i> .....	24
Tabelle 8	<i>Einteilung des histopathologischen Differenzierungsgrades</i> .....	24
Tabelle 9	<i>Einteilung der zytostatischen Therapiemethoden in der vorliegenden Studie</i> .....	27
Tabelle 10	<i>Einteilung der endokrinen Therapiemethoden in der vorliegenden Studie</i> .....	27
Tabelle 11	<i>Einteilung des Alters der Patientinnen in der vorliegenden Studie</i> .....	29
Tabelle 12	<i>Absolute und relative Häufigkeiten des histologischen Phänotyps im Gesamtkollektiv</i> .....	31
Tabelle 13	<i>Absolute und relative Häufigkeiten des histologischen Phänotyps in den Subgruppen</i> .....	32
Tabelle 14	<i>Absolute und relative Häufigkeit der Expression von Estrogenrezeptoren in den Subgruppen</i> .....	33
Tabelle 15	<i>Absolute und relative Häufigkeit der Expression von Progesteronrezeptoren in den Subgruppen</i> .....	33
Tabelle 16	<i>Absolute und relative Häufigkeiten der Variable Grading in den Subgruppen</i> .....	37
Tabelle 17	<i>Absolute und relative Häufigkeit der Variable postoperative Strahlentherapie in den Subgruppen</i> .....	47
Tabelle 18	<i>In die Multivarianzanalyse ein- und ausgeschlossene Variablen</i> .....	48
Tabelle 19	<i>Prozentuale Häufigkeiten der Variable histologischer Phänotyp</i> .....	57

## 7.5 Literaturverzeichnis

1. Adami HO, Malaker B, Holmberg L, Persson I, Stone B (1986): The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 315(9):559-63
2. Ahn SG, Lee HM, Cho SH, Bae SJ, Lee SA, Hwang SH et al. (2013): The difference in prognostic factors between early recurrence and late recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer: nodal stage differently impacts early and late recurrence. *PLoS ONE* 8(5):e63510
3. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2009): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier. München. 10. Auflage
4. Ali IU, Campbell G, Lidereau R, Callahan R (1988): Lack of evidence for the prognostic significance of c-erbB-2 amplification in human breast carcinoma. *Oncogene Res* 3(2):139-46
5. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y et al. (2008): Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 26(20):3324-30
6. Anderson WF, Chen BE, Jatoi I, Rosenberg PS (2006): Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 100(1):121-26
7. AWMF (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 2012. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_1\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf) (abgerufen am 25.04.2014)

8. Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M et al. (2013): Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 24(3):647-54
9. Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F (2004): *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme Verlag. Stuttgart. 1. Auflage
10. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. (2007): Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25(22):3259-65
11. Beeghly-Fadiel A, Kataoka N, Shu XO, Cai Q, Deming SL, Gao YT et al. (2008): Her-2/neu amplification and breast cancer survival: results from the Shanghai breast cancer study. *Oncol Rep* 19(5):1347-54
12. Beutel B, Lück HJ, Schwab R, Traut A, duBois A (2006): Gibt es eine Verbesserung der Überlebensrate (ÜR) beim metastasierten Mammakarzinom? Ein Beitrag zur aktuellen Kontroverse. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 67(S1):FV\_O\_02\_16
13. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, Bianco AR, Namer M (1992): Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 28A(4-5):810-14
14. Bloom HJ, Richardson WW (1957): Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 11(3):359-77
15. Böcker W, Denk H, Heitz P (2012): *Pathologie*. Elsevier GmbH. München. 5. Auflage
16. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C et al. (1976): Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294(8):405-10

17. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C (1995): Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332(14):901-06
18. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr (1988): Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 6(3):245-54
19. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE et al. (2014): Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 32(21):2255-69
20. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989): Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63(1):181-87
21. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al. (2009): Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101(10):736-50
22. Christiansen P, Al-Suliman N, Bjerre K, Møller S (2008): Recurrence pattern and prognosis in low-risk breast cancer patients-data from the DBCG 89-A programme. *Acta Oncol* 47(4):691-703
23. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V et al. (2005): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366(9503):2087-106
24. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M et al. (2015): Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 26(8):1533-46

25. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997): Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350(9084):1047-59
26. Cortesi L, Marcheselli L, Guarneri V, Cirilli C, Braghiroli B, Toss A et al. (2013): Tumor size, node status, grading, HER2 and estrogen receptor status still retain a strong value in patients with operable breast cancer diagnosed in recent years. *Int J Cancer* 132(2):E58-65
27. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. (2013): Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381(9869):805-16.
28. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V et al. (2007): Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 96(10):1504-13
29. Demicheli R, Ardoino I, Boracchi P, Coradini D, Agresti R, Ferraris C et al. (2010): Recurrence and mortality according to estrogen receptor status for breast cancer patients undergoing conservative surgery. Ipsilateral breast tumour recurrence dynamics provides clues for tumour biology within the residual breast. *BMC Cancer* 10:656
30. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (2001): *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 6. Auflage
31. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. (2013a): EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24(3):640-47
32. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. (2013b): The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 109(12):2959-64

33. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI (2007): Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 9(1):R6
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1992): Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 339(8785):71-85
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365(9472):1687-717
36. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2011): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378(9793):771-84
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2015): Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386(10001):1341-52
38. Eiermann W, Rezai M, Kümmel S, Kühn T, Warm M, Friedrichs K et al. (2013): The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 24(3):618-24
39. 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):403-10
40. Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E et al. (2011): Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 129(2):607-16

41. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. (2014): Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5):E359-86
42. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L et al. (1989): Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320(13):822-28
43. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al. (1991): Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338(8763):327-31
44. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL et al. (1997): Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 89(22):1673-82
45. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER et al. (2004): Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *The Lancet* 364(9437):858-68
46. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. (2000): Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124(7):966-78
47. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC et al. (1989): Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17(4):719-25.
48. Furness PN, Taub N, Assmann KJ, Banfi G, Cosyns JP, Dorman AM et al. (2003): International variation in histologic grading is large, and persistent feedback does not improve reproducibility. *Am J Surg Pathol* 27(6):805-10

49. Garber JE, Offit K (2005): Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 23(2):276-92
50. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P (2005): Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 104(8):1742-50
51. Gerber B, Freund M, Reimer T (2010): Rezidiviertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. *Dtsch Arztebl Int* 107(6):85-91
52. Goldenberg IS, Carter AC, Friedell GH, Hankey BF (1978): Identification of breast cancer patients with high risk of early recurrence after radical mastectomy. II. Clinical and pathological correlations. A report of the Primary Therapy of Breast Cancer Study Group. *Cancer* 42(6):2809-26
53. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. (2013a): Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24(9):2206-23
54. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM et al. (2013b): 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 382(9897):1021-28
55. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. (2003): A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349(19):1793-802
56. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM et al. (2013): aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31(18):5
57. Hadji P, Ziller V, Kalder M, Torode J, Jakisch C (2007): Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms. *Frauenarzt* 48(2):146-50

58. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr et al. (2002): Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87(11):1234-45
59. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. (2010): American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 134(7):e48-72
60. Han W, Kang SY (2009): Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119(1):193-200
61. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S (2014): Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev* 40(3):434-44
62. Harris JR, Lippmann ME, Morrow M (2000): *Diseases of the breast*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2. Auflage
63. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. (2007): American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25(33):5287-312
64. Harris L, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM et al. (2016): Use for biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 34(10):1134-50
65. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC (1999): Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 17(5):1474-81

66. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ et al. (2013): The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14(11):1086-94
67. Heldin CH (1995): Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. *Cell* 80(2):213-23
68. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. (2003): Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21(6):976-83
69. Hermanek P, Spiessel B, Scheibe O (1993): TNM-Klassifikation maligner Tumore. Springer. Berlin, Heidelberg. 4. Auflage
70. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. (2005): Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365(9453):60-62
71. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF et al. (2013): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Bethesda, MD
72. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E Jr et al. (2005): Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 12(1):34-40
73. Kamby G, Vejborg I, Kristensen B, Olsen LO, Mouridsen HT (1988): Metastatic pattern in recurrent breast cancer: Special reference to intrathoracic recurrences. *Cancer* 62(10):2226-33

74. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. (2006): Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24(12):1940-49
75. Kemperman H, Borger J, Hart A, Peterse H, Bartelink H, van Dongen J (1995): Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 31A(5):690-98
76. Kennecke H, McArthur H, Olivotto IA, Speers C, Bajdik C, Chia SK et al. (2008): Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 112(7):1437-44
77. Knight WA, Livingston RB, Gregory EJ, McGuire WL (1977): Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 37(12):4669-71
78. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der deutschen Krebsgesellschaft e.V. (2015): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primären und metastasiertem Brustkrebs. W. Zuckschwerdt Verlag. München. 1. Auflage
79. Krag D, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T et al. (2007): Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 8(10):881-88
80. Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D (2006): Management des Mammakarzinoms. Springer Verlag. Heidelberg. 3. Auflage
81. Kühn T, Bembenek A, Büchels H, Decker T, Dunst J, Müllerleile U et al. (2003): Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom, Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 63:835-40

82. Kumar V, Abbas A (2010): Pathologic Basic of Disease. Saunders Elsevier. Philadelphia, PA. 8. Auflage
83. Kundt G, Krentz H, Glass Ä (2010): Epidemiologie und medizinische Biometrie. Shaker-Verlag. Aachen. 5. überarbeitete Auflage
84. Kute TE, Russel GB, Zbieranski N, Long R, Williams H, Stackhouse C et al. (2004): Prognostic markers in node-negative breast cancer: a prospective study. *Cytometry B: Clin Cytom* 59(1):24-31
85. Kvåle G, Heuch I (1988): Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 62(8):1625-31
86. Lee AH (2005): Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast* 14(2):151-52
87. Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ (1990): Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 8(9):1457-65
88. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H et al. (1998): Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 16(8):2651-58
89. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC et al. (1992): Effects of Tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 326(13):852-56
90. Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Basso S, Basso U, Boccagni P (2001): Predictive value of different prognostic factors in breast cancer recurrences: multivariate analysis using a logistic regression model. *Anticancer Res* 21(6A):4105-08

91. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G (2006): Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 8(4):R43
92. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B et al. (2005): Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23(16):3686-96
93. Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, Abram P, Carpenter R, Gattuso J et al. (2009): Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 117(1):91-98
94. Markopoulos C (2013): Overview of the use of Oncotype DX(®) as an additional treatment decision tool in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 13(2):179-94
95. McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000): ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 321(7261):624-28
96. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P (2013): Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart. 10 Auflage
97. Nathanson SD, Zarbo RJ, Wachna DL, Spence CA, Andrzejewski TA, Abrams J (2000): Microvessels that predict axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg* 135(5):586-93
98. Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano M, Fujisue M et al. (2013): Evaluation of factors related to late recurrence--later than 10 years after the initial treatment-in primary breast cancer. *Oncology* 85(2):100-10
99. Paffenbarger RS Jr, Kambert JB, Chang HG (1980): Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol* 112(2):258-68

100. Papavramidou N, Papavramidis T, Demetriou T (2010): Ancient greek and greco–roman methods in modern surgical treatment of cancer. *Ann Surg Oncol* 17(3):665-67
101. Parise CA, Caggiano V (2014): Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *J Cancer Epidemiol* 2014:469251
102. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005): Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55(2):74-108
103. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J (2003): Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21(4):602-06
104. Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, Paterson AH, Lees AW, Jamil N et al. (1991): Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 51(2):556-67
105. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. (2000): Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406(6797):747-52
106. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. (2012): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432-44
107. Petrelli F, Barni S (2012): Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol* 29(2):503-10
108. Pitot HC (2002): *Fundamentals of Oncology*. Marcel Dekker. New York, Basel. 4. Auflage
109. Remmele W, Stegner HE (1987): Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 8(3):138-40

110. Remmele W (1997): Pathologie Band 4. Springer Verlag. Berlin und Heidelberg. 2. neubearbeitete Auflage
111. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ et al. (2008): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Bethesda, MD
112. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin. 9. Ausgabe
113. Rosano G (2007): The importance of distant metastasis and its impact on survival rates on early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *European Oncology Disease* 1(1):22-25
114. Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA, Schottenfeld D, Robbins GF (1975): "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 35(3):739-47
115. Rutqvist LE, Wallren A (1985): Long-term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 55(3):658-65
116. Sakorafas GH, Safioleas M (2009): Breast cancer surgery: an historical narrative. Part I. From prehistoric times to Renaissance. *Eur J Cancer Care (Engl)* 18(6):530-44
117. Saphner T, Tormey DC, Gray R (1996): Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14(10):2738-46
118. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, Taucher S, Geleff S, Rudas M et al. (2004): Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 240(2):306-12
119. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E et al. (2015): Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Supplement 5):v8-v30

120. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW et al. (2013): Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 105(19):1504-11
121. Shim HJ, Kim SH, Kang BJ, Choi BG, Kim HS, Cha ES et al. (2014): Breast cancer recurrence according to molecular subtype. *Asian Pac J Cancer Prev* 15(14):5539-44
122. Silva OE, Zurrada S (2007): *Brustkrebs – Diagnostik und Therapie*. Elsevier GmbH. München. 1. Auflage
123. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. (2002): Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20(17):3628-36
124. Sinn P, Aulmann S, Wirtz R, Schott S, Marmé F, Varga Z et al. (2013): Multigene Assays for Classification, Prognosis, and Prediction in Breast Cancer: a Critical Review on the Background and Clinical Utility. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 73(9):932-940
125. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et al. (1989): Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244(4905):707-12
126. Slodkowska EA, Ross JS (2009): MammaPrint 70-gene signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn* 9(5):417-22
127. Sobin LH, Flemin ID (1997): *TNM Classification of Malignant Tumors*, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 80(9):1803-04
128. Sobin LH, Wittekind C (2002): *TNM Classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons. New Jersey. 6. Auflage

129. Song WJ, Kim KI, Park SH, Kwon MS, Lee TH, Park HK et al. (2012): The risk factors influencing between the early and late recurrence in systemic recurrent breast cancer. *J Breast Cancer* 15(2):218-23
130. Sundmacher L, Kimmerle J, Latzitis N, Busse R (2011): Vermeidbare Sterbefälle in Deutschland: Räumliche Verteilung und regionale Konzentrationen. *Gesundheitswesen* 73(4):229-37
131. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. (2015): Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372(8):724-34
132. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL (1989): HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 7(8):1120-28
133. Universitätsklinikum Freiburg (2014): Brustkrebs bei Frauen. Verfügbar unter: [http://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09\\_zentren/cccf/pdf/cccf\\_kkr\\_ko\\_dierhilfe\\_brustkrebs.pdf](http://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_ko_dierhilfe_brustkrebs.pdf) (abgerufen am 01.08.2014)
134. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M et al. (1997): Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349(9069):1864-67
135. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. (2002): Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347(16):1227-32
136. van Wely BJ, Smidt ML, de Kievit IM, Wauters CA, Strobbe LJ (2008): False-negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 95(11):1352-55
137. von Minckwitz G, Kaufmann M (2001): Das Mammakarzinom – Verlauf, Rezidiv und Rezidivtherapie. *Der Gynäkologe* 34(11):1065

138. Weigand R, Isenberg WM, Russo J, Brennan M, Rich MA (1982): Blood vessel invasion and axillary lymph node involvement as prognostic indicators for human breast cancer. *Cancer* 50(5):962-69
139. WHO (1982): Histological typing of breast tumors - Second Edition. *Am J Clin Pathol* 78(6):806-16
140. WHO (2003): Tumours of the Breast and Female Genital Organs. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 1. Auflage
141. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN et al. (2005): American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 23(3):619-29
142. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. (2007): American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 225(1):118-45
143. Zylka-Menhorn V (2007): Brustkrebs: Neuerkrankungsrate ist rückläufig. *Dtsch Arztebl* 104(51-52):A-3509

## Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Prof. Dr. med. Reimer als meinem Doktorvater für die geduldige und kompetente Beratung danken. Ein weiteres Dankeschön gilt Prof. Dr.-Ing. Kundt (Institut für Biostatistik und Epidemiologie) für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Und ein ganz großer Dank gebührt meiner Familie und all der vielen Freunde, die mich auf diesem Weg immer unterstützt haben und ohne deren Hilfe ich vielleicht gar nicht dort stünde, wo ich heute stehe.

Vielen Dank!

# Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

„Früh- und Spätrezidive von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen: Eine vergleichende Analyse tumorbiologischer Eigenschaften und Konzepten der Primärtherapie“

in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Rostock

unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Toralf Reimer

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

# Thesen

1. Die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Frührezidivs (innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre) bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen ist umso höher, je undifferenzierter bei Erstdiagnose das histopathologische Grading der Primärtumore war.
2. Die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Frührezidivs (innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre) von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen ist umso höher je lokal ausgedehnter der Primärtumor bei Diagnose des Primärtumors war.
3. Eine hohe Anzahl befallener Lymphknoten bei Erstdiagnose eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms scheint die Wahrscheinlichkeit für ein Frührezidiv (innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre) zu erhöhen. Diese Korrelation zeigte jedoch keine statistische Unabhängigkeit von den weiteren bei der Primärdiagnose gewonnenen tumorbiologischen Parametern.
4. Keinen Einfluss auf den Rezidivzeitpunkt haben das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose, der histologische Phänotyp der Primärtumore, die Art des Steroidhormonrezeptor, eine HER2-Überexpression oder eine peritumorale Blutgefäßinvasion der Primärtumore.
5. Eine peritumorale Lymphgefäßinvasion stellt eine Risikoerhöhung für das Entstehen von Frührezidiven (innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre) dar, wobei unsere Arbeit nur Tumoren ohne Fernmetastasierung betrachtete und daher keine für die Gesamtheit der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome geltende Aussage getroffen werden konnte.
6. Patientinnen mit Primärtumoren, welche ein Rezidiv innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre erleiden, sterben signifikant früher als Patientinnen mit einem späteren Rezidiv. Die Überlebenszeit nach der Rezidivdiagnose ist bei Frührezidiven signifikant kürzer als bei Spätrezidiven.

7. Je früher ein Rezidiv eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms auftritt, desto wahrscheinlicher ist es, dass dieses sich als Fernmetastase zeigt. Je später ein Rezidiv auftritt, desto größer ist die Chance, dass es sich um ein Lokalrezidiv handelt.

8. Mit Hilfe der in unserer Arbeit herausgefundenen tumorbiologischen Parameter, lässt sich eine Subgruppe von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen identifizieren, bei der die Wahrscheinlichkeit eines frühen Rezidivs hoch ist und daher schon in der Primärtherapie eventuell aggressivere Therapieschemata verwendet werden sollten. Darüberhinaus bedarf die bei der Primärdiagnose identifizierte Patientinnengruppe einer engeren Nachsorge mit ärztlicher Motivation zur Compliance im Hinblick auf die indizierte endokrine Therapie.

9. Die große Studienpopulation von 400 Patientinnen unserer Arbeit ermöglichte eine statistisch verlässliche Signifikanzprüfung, obgleich das retrospektive, unizentrische Studiendesign kritisch diskutiert werden muss.

10. In Zukunft werden Genexpressionsanalysen mittels Multigen-Assays immer mehr an Bedeutung gewinnen, die bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen die Wahrscheinlichkeit des Eintritts und des Zeitpunktes einer Rezidivkrankung und den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie der Primärtumore unterstützend prognostizieren können

