

**Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
im Klinikum rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. M.B. Kiechle)**

**Langzeitergebnisse nach operativer Therapie von 670 primären
Mammakarzinompatientinnen des Zentralklinikums Augsburg.
Datenerhebung mit 6-Jahres-Follow-Up als Beitrag zum
internen, onkologischen Qualitätsmanagement.**

Sonja Christ

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. N. Harbeck
2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 27.09.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.04.2008 angenommen.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

| Inhaltsverzeichnis | Seite |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | ii |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms | 1 |
| 1.2 Etablierung von Brustkrebszentren | 2 |
| 1.2.1 Kriterien | 4 |
| 1.2.2 Qualitätssicherung durch Datendokumentation | 7 |
| 2 Zielsetzung | 10 |
| 3 Patientengut und Methoden | 11 |
| 3.1 Patientinnen und Beobachtungszeitraum | 11 |
| 3.2 Datenerhebung | 11 |
| 3.3 Definition der Stadien | 13 |
| 3.4 Diagnostik und Primärtherapie | 14 |
| 3.5 Langzeitergebnisse | 16 |
| 3.6 Statistische Auswertung | 16 |
| 4 Ergebnisse | 17 |
| 4.1 Patientinnenkollektiv | 17 |
| 4.2 Tumorcharakteristika | 19 |
| 4.3 Therapiemerkmale | 28 |
| 4.4 Nachbeobachtungsergebnisse | 30 |
| 4.4.1 Beobachtete Überlebensraten in Abhängigkeit klinisch-pathologischer Parameter | 32 |
| 4.4.2 Beobachtete Überlebensraten in Abhängigkeit von der Primärtherapie | 44 |
| 5 Diskussion | 49 |
| 6 Zusammenfassung | 62 |
| 7 Literaturverzeichnis | 64 |
| 8 Anhang | 70 |
| 8.1 Erhebungsbogen Primärdaten | 70 |
| 8.2 Antwortbrief Patientin | 72 |
| 8.3 Antwortbrief Arzt | 73 |
| 9 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen | 74 |
| 10 Danksagung | 77 |
| 11 Lebenslauf | 78 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| AC | Adriamycin, Cyclophosphamid |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| CMF | Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluouracil |
| CR | Komplettremission (complete remission) |
| CT | Computertomographie |
| DGS | Deutsche Gesellschaft für Senologie |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft |
| DFS | Rezidivfreie Überlebenszeit (disease free survival) |
| EC | Epirubicin, Cyclophosphamid |
| EIC | Prädominierende intraduktale Komponente (extensive intraductal component) |
| ER | Östrogenrezeptor |
| FEC | Fluouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid |
| Gy | Gray |
| HDCT | Hochdosis Chemotherapie |
| IRS | Immunreaktiver Score |
| JÜR | Jahres-Überlebenszeit |
| LK | Lymphknoten |
| KI | Konfidenzintervall |
| MRM | Modifiziert radikale Mastektomie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| OS | Gesamtüberlebenszeit (overall survival) |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PD | Progression der Erkrankung (progressive disease) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (progressive free survival) |
| PR | Partialremission (partial remission) |
| PR | Progesteronrezeptor |
| RR | Relatives Risiko |
| SD | Nichtprogrediente Erkrankung (stable disease) |
| SF | Standardfehler |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Aktuellen Inzidenzzahlen zufolge erkrankt in Deutschland und der westlichen Welt in etwa jede zehnte Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom.

Entsprechend den Schätzungen der WHO (*Ferlay et al.*) für das Jahr 2000 erkranken weltweit jährlich mehr als eine Million Frauen neu an einem Mammakarzinom.

In Deutschland wird bei steigender Inzidenz (100 Erkrankungen pro 100.000 Frauen) mit jährlich etwa 50.000 Neuerkrankungen und 20.000 Todesfällen gerechnet. Damit stellt der Brustkrebs die häufigste bösartige Erkrankung der Frau dar und ist für knapp 26% aller Krebsneuerkrankungen und 18% aller Krebstodesfälle der Frau verantwortlich.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, wobei jedoch 36% der Frauen vor ihrem 60. Lebensjahr erkranken. Bei den 40-55 Jährigen stellt die Erkrankung mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 76% (*Tumorregister München, 2005*) sogar die führende Todesursache dar.

Die höchste Erkrankungsrate zeichnet sich in den nördlichen europäischen Ländern ab, die niedrigste dagegen in den südlichen. Weltweit ist die höchste Mortalität in Nordamerika und den nordwesteuropäischen Ländern zu finden, Japan ist dabei das einzige Industrieland mit einer niedrigen Inzidenz des Mammakarzinoms, jedoch auch hier mit steigender Tendenz.

Die Krankheitsprognose und die Wahrscheinlichkeit der systemischen Metastasierung bei Erstdiagnose stehen in Abhängigkeit von Größe und Aggressivität des Primärtumors. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Primärtherapie können die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientin erheblich steigern. Eine kurative Therapie der Erkrankung ist vor allem im frühen und lokalen Stadium möglich (*Pfleiderer et al. , 2000*). Die Erkrankung gilt im metastasierten Stadium nach heutigem Kenntnisstand aber weiter als nicht heilbar.

1.2 Etablierung von Brustkrebszentren

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, welchen Stellenwert hier die sogenannten Brustkrebszentren einnehmen, deren Etablierung, Standardisierung und Zertifizierung Gegenstand aktueller Diskussionen ist.

Im europäischen Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten nimmt Deutschland den 8. Rang unter 17 an der EURO- CARE- Studie teilnehmenden Ländern ein (*Berrino et al. , 1995 und 1999*).

Die Versorgungssituation in Deutschland wurde im Rahmen der 1995 vom *Bundesministerium für Gesundheit* ausgeschriebenen **Feldstudie** modellhaft für die sogenannten „Tracer-Diagnosen“ Mammakarzinom, Lungenkarzinom und Rektumkarzinom überprüft. Für die hier relevante Diagnose Mammakarzinom wurden in den Jahren 1996 bis 1998 in den Tumorzentren Aachen, Dresden, Jena, Marburg, München und Stuttgart insgesamt 8.548 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom registriert. Dabei ergaben sich sowohl regionale Unterschiede in der Versorgung beim Vergleich dieser sechs Tumorzentren wie auch Unterschiede der Versorgungsqualität innerhalb der einzelnen Zentren (*Engel et al. 2002*). Hierzu zwei Beispiele:

1.) Die Rate der brusterhaltenden Operationen bei kleinen Primärtumoren (pT1= Tumordurchmesser bis maximal 2 cm) lag bezogen auf die einzelnen Zentren zwischen 51,7 und 71,5 %. Es wurden also in einer Region in Deutschland ca. 20 % mehr radikale Operationen (Mastektomien) durchgeführt als in einer anderen Region. Noch deutlicher waren die Unterschiede in einer bestimmten Region innerhalb der teilnehmenden operierenden Kliniken. PT1-Tumore wurden in einigen Kliniken zu über 90 % brusterhaltend operiert, in anderen betrug diese Rate jedoch nur knapp 50 %. Es wurden also in manchen Institutionen deutlich mehr Mastektomien durchgeführt als eigentlich entsprechend der Vorgabe der Leitlinien (*St. Gallen 1995/1998*) zu erwarten gewesen wäre. Bei der statistischen Auswertung ergab sich sowohl univariat als auch multivariat ein hochsignifikanter Effekt des Faktors „Institution“.

2.) Große Abweichungen von den Vorgaben der Leitlinien ergaben sich auch bei der Durchführung der adjuvanten, postoperativen, medikamentösen Therapie. Bei nodal- negativen Patientinnen mit mittlerer oder hoher Risikokonstellation wurden bei 66 % bzw. 53 % weder eine adjuvante Hormontherapie noch eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, obwohl

mindestens eine dieser Therapiemodalitäten als gesichert wirksam empfohlen wurde. Günstiger waren hier die Ergebnisse bei nodal-positiven Patientinnen, für die nach den Leitlinien immer eine adjuvante medikamentöse Therapie indiziert ist. Hier wurde in den verschiedenen Regionen in Deutschland bei 4 bis 18,6 % der prämenopausalen Frauen und bei 4,9 bis 20,2 % der postmenopausalen Frauen keinerlei adjuvante Therapie durchgeführt (Engel et al. 2002). Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Feldstudie, erscheint eine Vereinheitlichung der Versorgungsqualität dringend erforderlich.

Ein Brustzentrum soll sich mit allen Fragen bei Veränderungen sowie gutartigen und bösartigen Erkrankungen der weiblichen und männlichen Brust beschäftigen.

Die Tätigkeit des Brustzentrums soll der Patientin sämtliche Aspekte der Beratung im individuellen Krankheitsfall und alle notwendigen Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie bereitstellen mit dem Ziel der qualitätsgesicherten, fachübergreifenden und kooperativen Arbeit.

Eine qualitätsgesicherte Arbeit eines solchen Zentrums stützt sich im wesentlichen auf zwei Standbeine: Zum einen müssen für die Erfüllung der Standards vom medizinischen Aspekt die Leitlinien (*St. Gallen Consensus*) sowie die aktuellen **Kriterien zur Zertifikation** erfüllt werden. Zum anderen muss das Zentrum eine gut strukturierte und sorgfältige **Datendokumentation** anstreben, die neben den aktuell für die Patientin relevanten medizinischen und psychosozialen Daten auch die Langzeitergebnisse des Gesamtkonzeptes erfasst. Die Dokumentationsinhalte sollen dabei nicht nur mit einem lokalen **Tumorregister** abgestimmt werden, sie müssen auch direkt in die Datenbanken des Registers einfließen, um nicht nur eine interne sondern auch eine vergleichende Analyse der Ergebnisqualität sicherzustellen.

Nicht zuletzt hat ein Brustzentrum auch ökonomische Aspekte. Durch die Konzentration aller notwendigen Fachabteilungen in einem Haus kann erreicht werden, dass lange Wartezeiten und Mehrfachanreisen sowie Wiederholungsuntersuchungen und unnötige Maßnahmen entfallen.

1.2.1 Kriterien

Um eine optimale Versorgungsqualität, die sich aus Struktur- Prozess- und Ergebnisqualität zusammensetzt, zu gewährleisten, müssen von einem Mammazentrum bestimmte Kriterien erfüllt werden und es muss nach den aktuellen Leitlinien behandelt werden. An den durch Leitlinien vorgegebenen Korridoren können sich dann Maßnahmen der Diagnostik, Wahl und Technik der Therapie sowie Inhalte von Nachsorge und Dokumentation orientieren.

In Anlehnung an ein erstes Treffen von Delegierten der European Society of Mastology (EUSOMA), der European Organization for the Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperation Group (EORTC-BCCG) und von Europa Donna 1998 wurde von der EUSOMA und dem Europäischen Parlament im Jahre 2000 ein erster Anforderungskatalog für ein Brustkrebszentrum vorgestellt (*Blamey et al. 2000*).

Hauptpunkte waren hierbei: **1.** Eine vorhandene kritische Größe gemessen an der Zahl der jährlich neu aufgenommenen Fälle (mindestens 150 im Zentrum selbst diagnostizierte Mammakarzinome) **2.** Ein gefordertes Kernteam mit den Spezialisierungen: Brust-Chirurgie, Brust-Radiologie, Brust-Pathologie, Brust-Onkologie, Studienbetreuung, Daten-Management und Beteiligung an einer flächendeckenden Kooperation mit fix etablierten, interdisziplinären Besprechungen. **3.** Assoziierte Dienste wie Psychologie, Rekonstruktion, Palliative Behandlung, Lymphödem-Behandlung und genetische Beratung. Vom Kern-Team und den assoziierten Diensten sollen folgende Leistungen selbst oder in enger Kooperation mit auswärtigen Institutionen mit höchst standardisierter Qualität erbracht werden: Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie, Sonographie, Biopsie/ Zytologie/ Pathologie (inkl. Immunhistologie usw.), Labor (Tumormarker), erweiterte bildgebende Diagnostik (CT, MRT, PET), Hormontherapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie. **4.** Räumliche Unabhängigkeit des Zentrums und einheitliche Serviceleistungen betreffend Ambulanzen, Bildgebung, Diagnosemitteilung und Nachsorge sowie der Bereitstellung von Informationsmaterial und Behandlung benigner Läsionen. **5.** Forderung nach einem obligat wöchentlich stattfindenden Treffen der Mitglieder des Kern-Teams zur retro- und prospektiven Fallbesprechung. **6.** Strukturierte Dokumentation der Prozess- und Ergebnisqualität und Verwendung der Daten zum Qualitätsmanagement. **7.** Einheitliche Regelung zur Weiterbildung des Personals und dessen Freistellung für wissenschaftliches Arbeiten.

Damit auch in Deutschland ein Brustzentrum einer unabhängigen Prüfung standhalten und sich einer Zertifizierung unterziehen kann, veröffentlichten die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit 20 weiteren Fachverbänden und Selbsthilfegruppen einen umfassenden Anforderungskatalog (*Wallwiener et al. , 2003*). In Anlehnung an die Kriterien der EUSOMA (*Blamey et al. 2000; Rutgers et al. , 2001*) werden darin detailliert die Mindestanforderungen der verschiedenen Aufgabenbereiche (Kern-Team und assoziierte Dienste) für eine Erstzertifizierung, sowie die Sollanforderungen für eine Rezertifizierung nach drei Jahren bzw. zum ersten Überwachungsaudit beschrieben.

Sie sehen unter anderem vor, dass ein sich bewerbendes Klinikum mindestens 800 Therapiezyklen Chemotherapie durchgeführt haben muss - je 400 stationär beziehungsweise ambulant. Außerdem sollen die behandelnden internistischen Onkologen nachweisen können, dass sie insgesamt bereits 2000 Therapiezyklen Chemotherapie betreut haben.

Auch für die Anzahl der Operationen wurden Mindestanforderungen diskutiert. Jeder beteiligte Operateur sollte danach 50 Brustkrebsoperationen pro Jahr selbst durchführen und das Zentrum sollte 150 zu operierende und neu diagnostizierte Mammakarzinome pro Jahr nachweisen können. Diese Zahlen sind jedoch nicht prospektiv überprüft. Sie stammen aus einer Studie, die in einem Zeitraum von 1984- 1989 in 266 Krankenhäusern New Yorks knapp 50.000 Patientinnen evaluierte (*Roohan et al., 1998*). Die Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für Frauen, die in einem Zentrum behandelt wurden, in dem mehr als 150 Brustkrebs-Operationen pro Jahr durchgeführt wurden. Inwiefern diese Zahlen auf Dauer als Zertifizierungskriterium bindend sein können, muss weiterhin evaluiert werden. In ihren Vorgaben räumen die DGS und DKG außerdem ein, dass unterschiedliche Kliniken in einer Region als Verbund miteinander kooperieren dürfen, um diesen Ansprüchen zu genügen.

Nach dem Konzept von DGS und DKG setzt sich der Prozess der Zertifizierung aus mehreren Bausteinen zusammen: Vorzertifikat, TÜV- Prüfung, klinisch- wissenschaftlicher Test und Rezertifizierung.

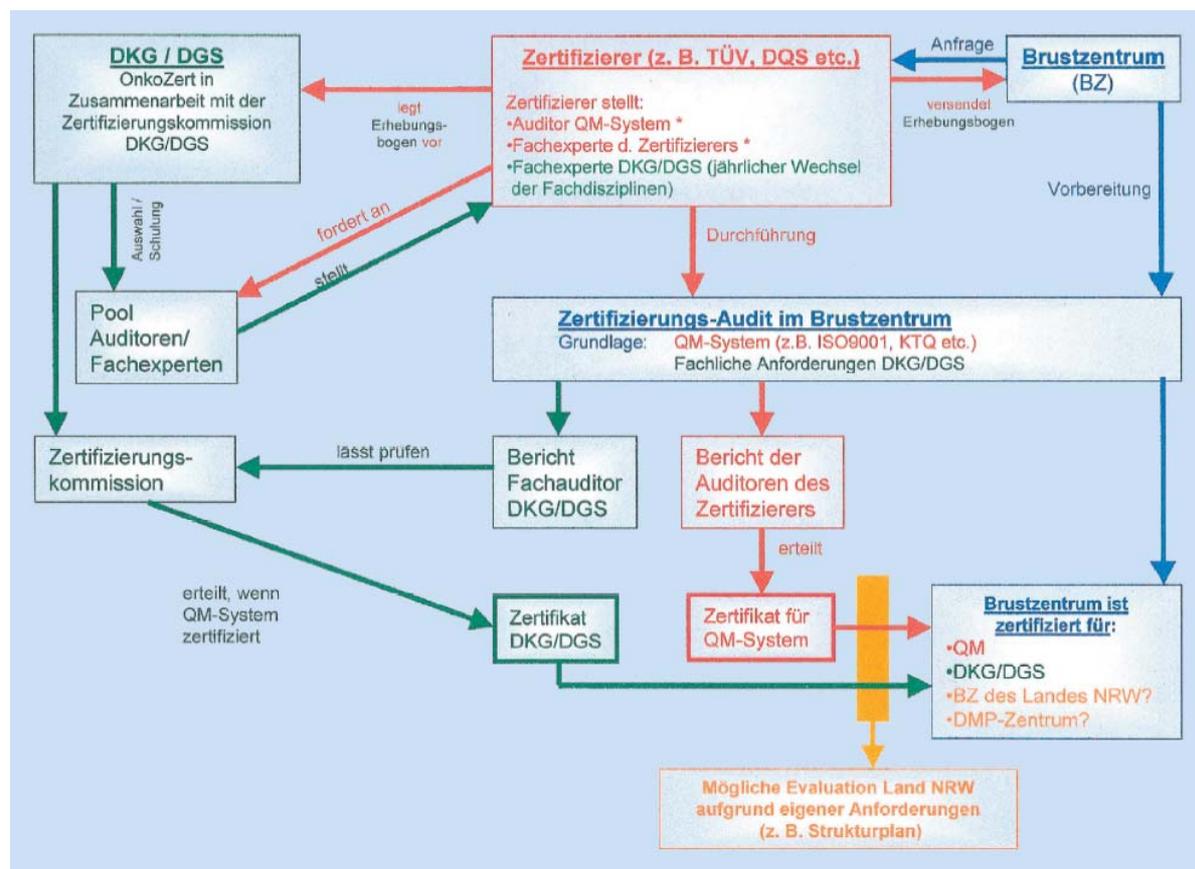
Dieses Modulsystem enthält, basierend auf dem Wissen der interdisziplinären Fachgesellschaften, ein komplettes Qualitätsmanagement und eine wissenschaftliche Qualitätssicherung. Zunächst müssen sich die Bewerber mit Hilfe von Erhebungsbögen vorab qualifizieren (*www.deutskekrebsgesellschaft.de, Fassung vom 1.4.2003*).

Anhand der Ergebnisse dieser Vorzertifizierung entscheiden Gutachter, ob das Klinikum zu dem Verfahren zugelassen wird. Ist dies der Fall, erfolgt danach mit Modul 1 eine Zertifizierung nach internationalen, technischen Standards (ISO 9001).

Im zweiten Schritt evaluieren Gutachter von DGS und DKG die Einrichtung nach klinisch-wissenschaftlichen Kriterien. Modul 3 stellt die Re-ISO-Zertifizierung dar. Eine abermalige TÜV-Prüfung und eine weitere durch die Fachgesellschaften finden nach drei Jahren statt. Nur wenn das Klinikum zu diesem Zeitpunkt die Maximalanforderungen erfüllt, soll es das endgültige Zertifikat erhalten.

Abbildung 1: Graphische Darstellung des Ablaufs des Zertifizierungsverfahrens.

(aus: ‚Der Gynäkologe‘ 10, S. 874, 2003)



Die Zertifizierungskriterien der DGS und DKG stehen aber weiterhin zur Diskussion, nicht zuletzt, da sich noch deutliche Unterschiede zu dem von der Europäischen Union und der EUSOMA erstellten Anforderungskatalog zeigen.

Die wesentlichen Unterschiede werden nachfolgend in einer Gegenüberstellung dargestellt:

Tabelle 1: Gegenüberstellung Zertifizierungskriterien der DGS und DKG

| | EUSOMA/Europäisches Parlament | Deutsche Krebsgesellschaft/ Deutsche Gesellschaft für Senologie |
|---|---|---|
| Interdisziplinäre Fallkonferenzen zur Festlegung der Therapie | 100% der Brustkrebs-Fälle | 1. Keine Mindestvorgabe für das erste Jahr 2. 20% nach dem ersten Jahr 3. 50% nach dem dritten Jahr |
| OP-Fallzahlen für Ersterkrankungen | 150 pro Zentrum, 50 pro Operateur Keine dezentrale Leistungserbringung | 150 pro Zentrum, 50 pro Operateur Dezentrale Leistungserbringung ist möglich |
| Spezialisierung der Operateure | Ausschließliche Konzentration auf Brust-OPs angestrebt | Ausschließliche Konzentration auf Brust-OPs nicht angestrebt |

Nach den Zertifizierungsrichtlinien der DGS und der DKG konnte im Frühjahr 2003 das Tübinger Brustzentrum als erstes Zentrum Deutschlands zertifiziert werden und ein Jahr später bereits die erste Rezertifizierung bestehen.

Zur Zeit (Stand August 2006) finden sich in Deutschland 117 zertifizierte Brustzentren mit 146 Kliniken, davon 18 Zentren mit 22 Kliniken in Bayern (www.senologie.org/brustzentren).

1.2.2 Qualitätssicherung durch Datendokumentation

Um die Ergebnisqualität sicher- bzw. festzustellen, ist eine genaue **Datendokumentation** von großer Bedeutung. Dabei ist die kooperative Dokumentation mit einem Tumorregister die Voraussetzung für die **Qualitätssicherung**. Mit ihr erhält jede Klinik ihre Behandlungsstatistiken und Langzeitergebnisse und der Vergleich mit anderen Institutionen kann wertvolle Anstöße für die Qualitätssicherung und **Qualitätsverbesserung** geben (*Engel et al., 2003*). Wenn jede Einrichtung nur den eigenen Beitrag in der klinikeigenen Datenbank dokumentiert, kann trotz sorgfältiger Dokumentation kein genaues Abbild der Versorgung entstehen und es gibt keine Vergleichsmöglichkeiten zwischen den verschiedenen Einrichtungen.

In Bayern sind alle Kliniken und Abteilungen, sowie niedergelassene Ärzte, die Tumorpatienten betreuen, im Zuge des Bayrischen Krebsregistergesetzes dazu angehalten, an

den von den Tumorzentren angebotenen Krebsregistrierungen mitzuwirken. Dadurch wird eine flächendeckende Erhebung aller Neuerkrankungen und Krankheitsverläufe erreicht.

So ist auch die Frauenklinik des Zentralklinikums Augsburg gehalten, durch eine strukturierte Datendokumentation und Zusammenarbeit mit einem Tumorregister für sich selbst, für das Register, aber auch für die Öffentlichkeit die Ergebnisse der Versorgungsqualität transparent zu machen. Das Zentralklinikum Augsburg ist daher dem Tumorregister Augsburg angeschlossen, welches seit Inkrafttreten des Registergesetzes vom 01.01.1998 im Aufbau und seit dem 01.01.2002 fest für den Bereich Schwaben und den Landkreis Landsberg/Lech zuständig ist.

Die Inhalte, deren Dokumentation über Formulare oder Arztbriefe erfolgen kann, müssen dabei klar definiert und mit dem jeweiligen Tumorregister abgestimmt sein. So sind als wesentliche Beispiele für die **Dokumentationsbeiträge** der verschiedenen Fachbereiche zu nennen: Für die Pathologie u.a. der pTNM-Status, Lokal- und Lymphknotenrezidive, Metastasierung und Todesursache. Die Strahlentherapie muss Berichte zu den adjuvanten und palliativen Behandlungen abgeben und operative Fächer müssen Ersterhebungen zur Primärtherapie und Folgeerhebungen zu Ereignissen in der Folgetherapie durchführen. Die Klinikärzte, sowie die niedergelassenen Kollegen müssen Arztbriefe zu den adjuvanten und palliativen Behandlungen und bei tumorbedingtem Tod verfassen. Alle Fachgebiete sollten die Ausstellung und Nutzung eines Nachsorgekalenders beherrschen.

Die Erfassung oben genannter Daten erfolgt durch das Tumorregister Augsburg, wie durch das Tumorregister München über Meldebögen mit genau differenzierten Angaben zur Patientin, ihrem Tumor, der Therapie, der etwaigen Rezidive und allen weiteren für die Erkrankung relevanten Daten.

Das Tumorregister muss dann die Daten logisch konsistent zusammenführen, das Follow-Up organisieren, die Daten der Todesbescheinigungen einfügen und die erhobenen Daten aus- und bewerten. Dies alles sollte mit einem Feedback an die datenerhebende Einrichtung geschehen.

Eine wünschenswerte zweite Dimension der Qualitätssicherung wäre zudem die Mitwirkung der Patientin, die mit ihrer Dokumentation über ihre Lebensqualität, die tatsächlich realisierte Versorgung und die Langzeitnebenwirkungen weitere wichtige Aspekte zur Beschreibung und Optimierung der Versorgungsqualität beitragen kann. In Augsburg wird dies im Rahmen des Modellprojektes *„Case- Management in der sektorenübergreifenden Versorgung von Frauen mit Brustkrebs“* seit September 2003 bereits erfolgreich realisiert.

Das Mammazentrum des Zentralklinikums Augsburg, das seit dem 26.05.2005 zertifiziert ist, arbeitet seit 1998 eng mit dem Tumorregister Augsburg zusammen. Aus der Zeit vor 1998 besteht jedoch kein genaues Bild von der Versorgungsqualität.

Die vorliegende Erhebung, welche die Patientinnendaten im Zeitraum von 1994 bis 2000 erfasst, soll durch die Erstellung einer Maske, die Erhebung eines Primärdatensatzes sowie der Erstellung eines bis Juni 2001 reichenden Follow-Ups der Beurteilung der Versorgungsergebnisse aus dieser Zeit dienen.

Damit können zudem Vergleiche zu den durch andere Register, zum Beispiel dem Tumorregister München, erfassten Daten angestellt werden.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Erhebung befasst sich mit den Primär- und Nachbeobachtungsdaten von 670 Patientinnen, die sich zwischen dem 01.01.94 und dem 30.11.2000 wegen eines erstdiagnostizierten Mammakarzinoms im Zentralklinikum Augsburg in Behandlung befanden. Es sollte eine **neue Maske** erstellt und etabliert werden, mit deren Hilfe alle relevanten **Primärdaten** erfasst werden konnten und so eine retrospektive Betrachtung der Versorgungsqualität in dem Zeitraum vom 01.01.94 bis zum 30.11.2000 zu ermöglichen.

Zum anderen sollte der Primärdatensatz die Grundlage zur Erstellung eines Follow-Ups bilden. Im Rahmen dieser Erhebung wurde ein erstes **Follow-Up**, welches im Minimum bis zum 01.06.2001 reichen musste, erstellt, so dass bereits erste **Nachbeobachtungsergebnisse** beschrieben werden können.

Darüber hinaus ist mit ihr auch die **Grundlage einer prospektiven Datenerfassung** gelegt und es kann die angelegte Datenbank auch in Zukunft weitergeführt und damit noch größere Nachbeobachtungszeiträume erfasst werden.

So sollen mit Hilfe des Primärdatensatzes und den Ergebnissen aus der ersten Nachbeobachtungszeit einerseits statistische Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Primärdaten und die Überlebensraten in Abhängigkeit verschiedener klinisch-pathologischer Parameter betrachtet und beschrieben werden. Zum anderen soll ein Vergleich zu ähnlichen Daten, respektive den Daten des Tumorzentrums München, angestellt werden, um so mögliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Datensatz der Patientinnenkollektive, der Primärversorgung und auch der Langzeitergebnisse herauszuarbeiten.

Da am Zentralklinikum Augsburg erst seit 1998 intensiv mit dem Tumorregister Augsburg zusammengearbeitet wird, war es wichtig, auch für einen längeren Zeitraum zuvor einen Datensatz zu erstellen und eine erste Nachbeobachtung auf den Weg zu bringen.

Die vorliegende Datenerhebung spiegelt die Primärbehandlung und deren Ergebnisse in einem Zeitraum von sechs Jahren wieder und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur datendokumentarischen Versorgungsqualität und ist damit von großer Bedeutung für die interne sowie vergleichende Qualitätssicherung in der Onkologie.

3 Patiententengut und Methoden

3.1 Patientinnen und Beobachtungszeitraum

Die vorliegende, prospektiv angelegte Erhebung basiert auf den Primärdaten von 670 Mammakarzinompatientinnen, die sich zwischen Januar 1994 und November 2000 im Zentralklinikum Augsburg in Behandlung befanden. Im Rahmen des internen Qualitätsmanagements in der Onkologie wurde ein Follow-Up bis mindestens Juni 2001 erstellt und es konnten so erste Ergebnisse der Überlebens- und Rezidivraten dieser Patientinnen retrospektiv ermittelt werden. Berücksichtigt wurden Malignome aller vier in Tabelle 2 (S. 14) definierten Stadien. Vorrangiges Einschlusskriterium war die Diagnose eines Primärtumors und eine vor Therapiebeginn stattgehabte Knochenmarkspunktion, die zu diesem Zeitpunkt fast regelhaft bei jeder Patientin im Rahmen eines wissenschaftlichen Projektes (*u.a. Braun et al., 2000*) durchgeführt wurde und somit keine signifikante Selektion darstellt. Die Erstdiagnose sollte nicht vor dem Jahr 1994 gestellt worden sein. Die Ausschlusskriterien zur vorliegenden Erhebung bezogen sich auf Patientinnen, die vor oder bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms an einem anderen Malignom erkrankt waren, oder bei denen es sich bereits um ein Rezidiv handelte. Ausgeschlossen wurden auch diejenigen Fälle mit unklarer Datenlage oder unvollständiger Dokumentation, insbesondere diejenigen Fälle ohne vollständiges Follow-Up, welches mindestens bis zum 01.06.2001 reichen sollte. Insgesamt erfüllten 670 Patientinnen diese Kriterien.

3.2 Datenerhebung

Die vorliegende Datenerhebung bezieht sich in einigen Teilen auf die 1999, im Rahmen einer früheren Publikation zum Thema Mikrometastasierung (*Braun et al., 2000*), erfassten Mammakarzinompatientinnen, die zwischen 1994 und 1997 in der II. Medizinischen Klinik im Zentralklinikum Augsburg behandelt wurden und sich vor Behandlungsbeginn einer Knochenmarkspunktion unterzogen hatten.

Da dieses Kollektiv zunächst überarbeitet und vergrößert werden sollte, erhielten alle in dieser neuen Erhebung erfassten Patientinnen vor Therapiebeginn eine Knochenmarkspunktion.

Die zur Knochenmarkpunktion vorbereiteten Patientinnen gaben damit gleichzeitig ihr Einverständnis, die im Rahmen der Knochenmarkstudie (Mikrometastasensuche) erhobenen Daten zu weiteren Zwecken zur Verfügung zu stellen.

Durch die II. Medizinische Klinik wurde daher ein neues Verzeichnis der zwischen 1994 und 2000 knochenmarkspunktierten Mammakarzinompatientinnen bereitgestellt. Neben den Daten zur Punktion waren lediglich Namen und Geburtsdaten aufgelistet. So konnte zunächst aus diesen Angaben eine *Microsoft- Excel-* Datei erstellt werden. Die Krankenunterlagen dieser Patientinnen wurden dann im Krankenblattarchiv zur weiteren Durchsicht bereitgestellt. Ein Erhebungsbogen zum Erfassen der Primärdaten, der im Rahmen oben genannter Publikation als *Filemaker- Programm* bereits erstellt war, wurde für den neuen Verwendungszweck modifiziert und damit eine neue Maske erstellt (siehe Anhang). Daraufhin konnten die Primärdaten der Patientinnen im Krankenblattarchiv und mit Hilfe des hauseigenen Intranets eingesehen und eingegeben werden. Diese Primärdaten umfassten zunächst **Name**, **Geburtsdatum** und **Adresse** der Patientin und, sofern angegeben, **Name** und **Adresse** des behandelnden **Hausarztes oder Gynäkologen**.

Auf der Grundlage allein dieser Daten, wäre eine weitere Dokumentation der Krankheitsverläufe, zum Beispiel im Rahmen eines weiteren Follow-Ups nach 10 oder 15 Jahren oder eine Erweiterung des bestehenden Datensatzes jederzeit möglich. Ferner enthielt der Erhebungsbogen für den Primärdatensatz die Frage nach der **Anamnese** (Mammakarzinom, Rezidiv- lokoregional, Carcinoma in situ ductale, Carcinoma in situ lobulare), **Datum der Erstdiagnose**, **Tumoranamnese** (Ersttumor, Zweittumor, Rezidiv), **Menopausenstatus** (prämenopausal, postmenopausal), **Angaben zur Histologie des Tumors** (Befund: Carcinoma in situ ductale Komedo- und Non-Komedotyp/ Carcinoma in situ lobulare Komedo- und Non-Komedotyp/ Morbus Paget/ duktal invasiv mit und ohne intraduktalem Anteil/ lobulär invasiv mit und ohne intraduktalem Anteil; Größe des Primärtumors; Sitz des Tumors multifokal/multizentrisch; Lymphangiosis carcinomatosa/ Hämangiosis carcinomatosa; Seite; Quadrant; Histologienummern der Paraffinblöcke von Primärtumor und entfernten Lymphknoten), **TNM- Stadium** (Tumorgröße is-4d; UICC- Stadium I-IV; Grading 1-3; Nodalstatus 1-3; Fernmetastasen 0, 1, X (X = unbekannt) mit Metastasierung in Lunge/ Leber/ LK außerhalb ‚N‘/ Haut/ Pleura/ Skelett/ ZNS/ Peritoneum/ keine; Anzahl LK befallen/ LK untersucht; Resttumor in situ 0-2), **Rezeptorstatus** (Estrogen/ Progesteronrezeptor pos./ neg./ nicht bestimmt), **Angaben zum Knochenmarkspunktat** (Datum, Gesamt A45-B/B3, Gesamtzahl CK-positiver Zellen pro 2×10^6 Knochenmarkzellen, Gesamt CK18; Gesamtzahl

CK18 positiver Zellen pro 2×10^6 Knochenmarkzellen) und die **Art der Primärtherapie** (Lumpektomie/ BET/ Ablatio Mammae; Radiatio keine/ ED 2,0 Gy auf GD 50,0Gy / ED 1,8 Gy auf GD 50,4 Gy/ ED 2,0 auf < 50,0 Gy / ED 1,8 auf GD < 50,4 Gy ; Chemo keine/ CMF/ Anthracyclin/ Taxan/ HDCT/ Hormontherapie).

Sofern nicht schon aus den Krankenakten der Patientinnen hervorging, dass diese bereits verstorben waren bzw. sich noch bis Juni 2001 in Behandlung im Klinikum Augsburg befanden, wurde für die Patientinnen und ihre behandelnden Ärzte jeweils ein Serienbrief entwickelt und ihnen in einem Rückantwortverfahren zugeschickt. Der Serienbrief informierte zudem erneut die Patientinnen über die Durchführung dieser Datenerhebung. Mit der Beantwortung und dem Zurücksenden des Serienbriefes gaben die Patientinnen damit erneut ihr Einverständnis zur Erhebung und Auswertung ihrer Daten.

Der Follow-Up Brief enthielt Fragen zu dem aktuellen Status der Erkrankung (tumorfrei/ lokales Rezidiv/ Fernmetastasen) und falls Fernmetastasen aufgetreten waren, nach deren Lokalisation (Lunge/ Leber/ LK außerhalb „N“/ Haut/ Pleura/ Skelett/ ZNS/ Peritoneum/ Mamma kontralateral). Hatte sich bei der Patientin ein Rezidiv ereignet, so konnte sie über die sich anschließende Therapie Auskunft geben (keine/ operativ/ Chemo: CMF, Anthracyclin, Taxan , HDCT/ Hormontherapie/ Immuntherapie/ Radiatio) und wurde schließlich zu dem weiteren Verlauf befragt (PD: progressive disease, SD: stable disease, PR: partial remission, CR: complete remission, death)

Nach Rückerhalt des Serienbriefes konnte für 670 Patientinnen eine vollständige, d.h. bis Juni 2001 reichende Nachbeobachtung erstellt werden. Mit dieser Anzahl von Patientinnen wird in dieser Erhebung gearbeitet.

3.3 Definition der Tumorstadien

Die Einteilung der ausgewerteten 670 Mammakarzinome in Stadien erfolgte nach der zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen pTNM- Klassifikation (*Sobin et al., 1997*) anhand des postoperativen, pathologisch- anatomischen bzw. histopathologischen Befundes. Hierbei wurden zum Erzielen statistisch verwertbarer Fallzahlen jeweils nur die entsprechenden UICC- Stadien (UICC = Unio internationalis contra cancrum) berücksichtigt. Die folgenden Angaben beziehen sich somit auf die in Tabelle 2 definierten Stadien von I bis IV.

Tabelle 2: Tumorstadieneinteilung unter Berücksichtigung der pTNM und UICC- Stadien (Sobin et al., 1997)

| Stadien der Datenerhebung | Stadium | pT | pN | pM |
|----------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| Stadium I | Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium II | Stadium IIA | T0 | N1 | M0 |
| | | T1 | N1 | M0 |
| | | T2 | N0 | M0 |
| | Stadium IIB | T2 | N1 | M0 |
| | | T3 | N0 | M0 |
| Stadium III | Stadium IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | | T1 | N2 | M0 |
| | | T2 | N2 | M0 |
| | | T3 | N1,N2 | M0 |
| | Stadium IIIB | T4 | jedes N | M0 |
| | | jedes T | N3 | M0 |
| Stadium IV | Stadium IV | jedes T | jedes N | M1 |

3.4 Diagnostik und Primärtherapie

Das therapeutische Konzept der zwischen 1994 und 2000 im Zentralklinikum Augsburg erstbehandelten Mammakarzinompatientinnen richtete sich nach den zu diesem Zeitpunkt allgemein anerkannten Leitlinien (St.Gallen Consensus).

Diagnostischer Standard war die Mammographie, oft in Kombination mit der Mammasonographie. Ergänzend kamen Stanzbiopsie, Galaktographie, Pneumozystographie oder die Sekretzytologie als weitere Diagnoseverfahren zur Anwendung. Nicht palpable Tumore oder mammographisch suspekter Mikrokalk wurden präoperativ im Radiologischen Zentrum des Klinikums feinnadelmarkiert und intraoperativ durch Präparatradiographie und anschließender Schnellschnittdiagnostik durch den Pathologen auf Vollständigkeit des Exzidates überprüft. Indikationen zur brusterhaltenden Therapie (BET) waren T1- und T2-Tumore bei günstiger Relation von Tumorgröße und Brustvolumen sowie die Beweglichkeit eines unizentrischen Tumors gegenüber der Muskulatur. Berücksichtigt wurde auch der Wunsch der Patientin im präoperativen Aufklärungsgespräch, hauptsächlich vor dem Hintergrund einer erforderlichen Nachbestrahlung und des zu erwartenden kosmetischen Ergebnisses. Routinemäßig wurde eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik durch den Pathologen durchgeführt. Waren die Resektionsränder nicht wie gefordert tumorfrei, erfolgte

die Nachresektion mit erneuter Schnellschnittbefundung. Eine Mastektomie, in der Regel modifiziert radikal (MRM) erhielten diejenigen Patientinnen mit größeren Karzinomen, einem ungünstigen Verhältnis zwischen Tumorgöße und Brustvolumen, multizentrischen Karzinomen, Hautinfiltration, Lymphangiosis carcinomatosa, den sogenannten inflammatorischen Karzinomen bzw. bei entsprechendem Wunsch der Patientin. Als relative Indikation zur MRM galt eine mediale oder zentrale Tumorlokalisierung. Präoperativ wurde die Patientin über die Möglichkeit der sekundären Wiederaufbauplastik nach Mastektomie, aufgeklärt. Mit Ausnahme von wenigen älteren oder multimorbiden Patientinnen mit nicht palpablen Lymphknoten erfolgte regelmäßig eine ipsilaterale axilläre Lymphonodektomie Level I und II. Nach routinemäßiger Clipmarkierung des Tumorbettes wurden die meisten brusterhaltend operierten Patientinnen und diejenigen nach Mastektomie mit R1 Situation drei Wochen postoperativ oder auch im Anschluß an die adjuvante Chemotherapie in der strahlentherapeutischen Ambulanz des Klinikums Augsburg mit einem Linearbeschleuniger bestrahlt. Die applizierten Gesamtdosen lagen zwischen 45 und 55 Gy (wöchentlich 5 mal 1,8 Gy) für die Brust und im Median 10 Gy für die Boostbestrahlung des Tumorbettes. Bei histologisch gesichertem Befall der regionären Lymphabflussgebiete (in der Regel ≥ 4 axilläre Lymphknoten) und einigen Fällen mit besonderem Tumorsitz wurde mit einer Herddosis von 45 Gy im Zeitraum von 4-5 Wochen nachbestrahlt.

Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem, axillärem Lymphknotenbefall und prämenopausale nodal- negative Patientinnen wurden einer adjuvanten Systemtherapie zugeführt. Die Patientinnen erhielten zumeist eine adjuvante Polychemotherapie nach dem CMF- Schema (i.d.R. sechs Zyklen Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluouracil) dem AC- Schema (i.d.R. vier Zyklen Adriamycin und Cyclophosphamid) oder dem EC-Schema (Epirubicin und Cyclophosphamid). Bei Hochrisikopatientinnen kamen zudem sequenzielle, anthrazyklinhaltige Kombinationschemotherapien wie AC oder EC gefolgt von CMF sowie das FEC-Schema (5-Fluouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid) zum Einsatz. Patientinnen nach neoadjuvanter systemischer Therapie waren im Kollektiv nicht enthalten.

Bei Nachweis positiver Hormonrezeptoren wurden die postmenopausalen aber auch einige prämenopausale Patientinnen einer adjuvanten Hormontherapie, in den meisten Fällen mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (20 mg 1-0-0), zugeführt.

3.5 Langzeitergebnisse

In der vorliegenden Erhebung wurde der Krankheitsverlauf von 670 Patientinnen ausgewertet, die im Zeitraum vom 01.01.1994 bis zum 30.11.2000 in der Frauenklinik des Zentralklinikums Augsburg wegen eines primären Mammakarzinoms behandelt wurden, sich in Zusammenarbeit mit der II. Medizinischen Klinik einer Knochenmarkspunktion unterzogen und die in 3.1 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten.

Das im Rahmen des Follow- Ups mindestens zu erreichende Datum war der 1.6.2001, die meisten Nachbeobachtungszeiträume reichen allerdings bis zum Februar 2002. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug dabei 46 Monate (1,2- 96,9 Monate).

3.6 Statistische Auswertung

Die Eingabe der Primärdaten erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms *FileMaker Pro 4,1 for Windows*, die statistische Auswertung der klinischen Daten mittels der Statistikprogramme *Excel* und *SPSS* (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Version 11,5 und 12*). Die Textverarbeitung erfolgte mit *Microsoft Word*, zur graphischen Darstellung wurden die in *SPSS* integrierten Graphikprogramme und *Microsoft Power Point* verwendet. Die **univariaten Analysen** für die rezidivfreie- und die Gesamt- Überlebenszeit wurden nach Kaplan- Meier vorgenommen (*Kaplan, Meier, 1958*). Die daraus resultierenden Fünf- Jahres- Rezidivraten wurden den entsprechenden Kaplan- Meier Tabellen entnommen. Die **multivariaten Analysen** wurden anhand des ‚Cox Proportional Hazard Model‘ (*Cox, 1972*) durchgeführt, definitionsgemäß nur an denjenigen Patientinnen, bei denen alle zu testenden Faktoren auch tatsächlich bestimmt worden waren. Alle Tests beziehen sich dabei auf ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit einem Konfidenzintervall von 95 %.

Des weiteren wurde ein Propensityscoring (*Rosenbaum PR, Rubin DB, 1983*) vorgenommen, logistische Regressionen durchgeführt sowie Receiver Operating Characteristics (ROC- Kurven) erstellt.

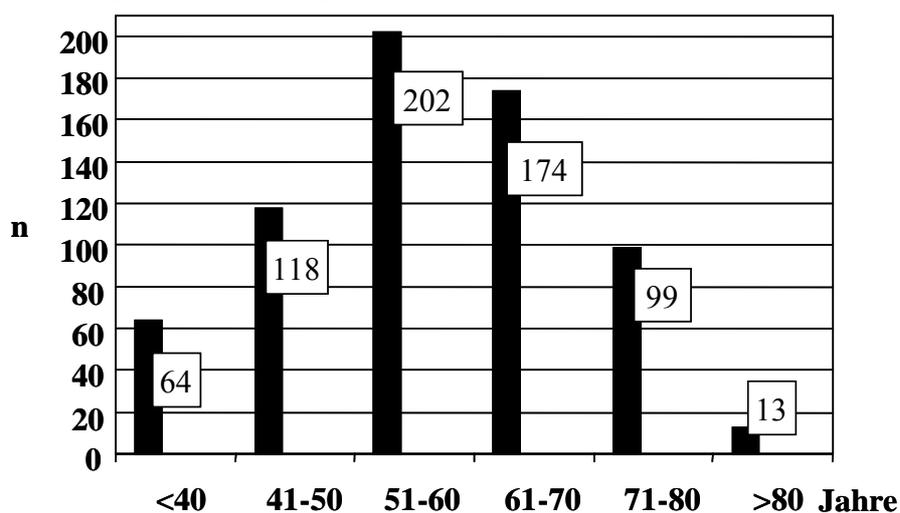
4 Ergebnisse

4.1 Patientinnenkollektiv

Zur Beschreibung des in dieser Erhebung untersuchten Patientinnenkollektivs soll zunächst das **Alter** zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrachtet werden.

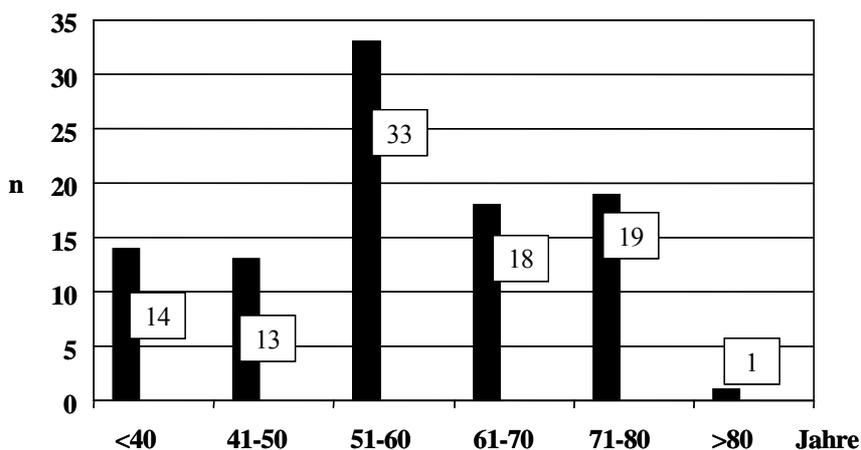
In der vorliegenden Erhebung liegt der Altersgipfel der Mammakarzinompatientinnen bei Diagnosestellung zwischen 50 und 60 Jahren ($n = 202$ von 670). Die jüngste Patientin war bei Erstdiagnose 28, die älteste 86 Jahre alt.

Abbildung 2: Altersverteilung aller Patientinnen, $n=670$



Das mediane Alter aller Patientinnen beträgt dabei 58 Jahre (28-86 Jahre, MW 57,8, SF 0,5). Der Altersmedian zeigt in dieser Erfassung eine nur geringfügige Veränderung in Hinblick auf die Stadienverteilung. So liegt der Altersmedian in den Stadien I, II und IV bei 58 Jahren und im Stadium III bei 59,5 Jahren. Für spätere Vergleiche der Mortalitätsraten folgt eine Darstellung der Altersverteilung der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen.

Abbildung 3: Altersverteilung der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen, n=98



Der Altersmedian der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 56 Jahren (31-78 Jahre, MW 55,2, SF 1,3) und zum Todeszeitpunkt bei 58 Jahren (34-82 Jahre, MW 57,7 Jahre, SF 1,3). Der Altersgipfel zum Todeszeitpunkt befindet sich mit 34% in der Gruppe der 51 bis 60 Jährigen (n=33). Die anderen folgen in den Häufigkeiten (gerundet): 19% (71-80); 18% (61-70); 14% (<40) 13% (41-50) und 1% (>80).

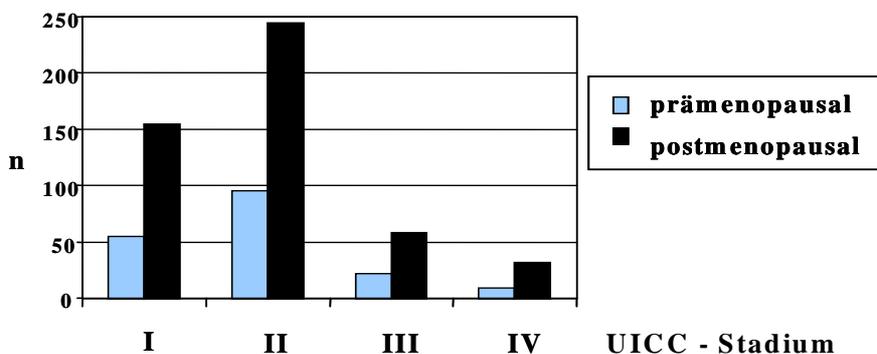
Der mit dem Alter korrelierende **Menopausenstatus** wird im Folgenden betrachtet.

Da aus der Datendokumentation nicht exakt hervorging, ob die Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prä- bzw. postmenopausal war, wurde als cut-off- Grenze das Alter von 50 Jahren herangezogen. Jünger als 50 und genau 50 Jahre alte Patientinnen galten hiernach als prämenopausal, diejenigen älter als 50 Jahre wurden als postmenopausal angesehen.

Demnach waren 180 der 670 Patientinnen (27%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prämenopausal, 490 (73%) der Frauen befanden sich in der Postmenopause.

Aufgeteilt in die Tumorstadien nach UICC ergibt sich die folgende Verteilung:

Abbildung 4: Menopausenstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=670



4.2 Tumorcharakteristika

Der TNM- Status bzw. der postoperative **pTNM- Status** (Tumorgröße, Nodalstatus, Fernmetastasierung) zählt neben dem Alter, dem histologischen Typ, dem Grading und dem Steroidhormonrezeptorstatus zu den sogenannten traditionellen Prognosefaktoren mit gesicherter, klinischer Relevanz. Er sollte obligat bei jeder Patientin zum Zeitpunkt der Primärtherapie bestimmt werden (*Harbeck et al., 2002*).

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Einteilung nach dem TNM- System und dem UICC- System, welches der vorliegenden Datenerhebung zu Grunde liegt, die zum Erhebungszeitraum und damit zum Diagnose- und Therapiezeitpunkt aktuelle Klassifizierung (*Sobin et al., 1997*) wiedergibt und nicht die heute geltende, 2003 geänderte Klassifikation.

Anhand der Größe des Primärtumors (pT), des Nodalstatus (pN) und der Fernmetastasierung (pM) wurden, wie in 3.3 beschrieben, die Mammakarzinome dieser Erhebung nach UICC - Kriterien in die Stadien I-IV unterteilt.

Tabelle 3: Tumorstadien der UICC- Stadien I-IV (*Sobin et al., 1997*).

| UICC - Tumorstadium | n | % |
|---------------------|-----|-----|
| I | 209 | 31 |
| II | 340 | 51 |
| III | 80 | 12 |
| IV | 41 | 6 |
| gesamt | 670 | 100 |

Die **Tumorgröße** ist bezüglich der prognostischen Signifikanz ein entscheidender Faktor.

Mit zunehmender Tumorgröße nimmt auch die Häufigkeit axillärer Lymphknotenmetastasen zu und die Überlebensrate vermindert sich (*Harbeck et al., 2003*).

In der vorliegenden Datenerhebung sind nach Einteilung gemäß des postoperativen TNM- Systems (Tabelle 2, S.14) die meisten operierten Mammakarzinome pT1- (46,4%, n= 311) und pT2- (39,4%, n=264) Tumore.

Tabelle 4: Einteilung der Tumorgröße nach dem pTNM- System (Sobin et al., 1997) n=670

| Tumorgröße | n | % |
|----------------------------------|----------|----------|
| pT1 (0-2cm) | 311 | 46,4 |
| pT2 (2-5cm) | 264 | 39,4 |
| pT3 (>5cm) | 46 | 6,9 |
| pT4 (mit Infiltr. der Brustwand) | 49 | 7,3 |
| gesamt | 670 | 100 |

Der kleinste invasive Tumor hatte dabei einen Durchmesser von 1 mm, der größte einen von 15 cm. Wurden Patientinnen brusterhaltend operiert, so betrug die mediane Tumorgröße 1,5 cm, bei mastektomierten Frauen 2,2 cm. Therapieunabhängig wurden folgende, stadienspezifische mediane Tumorgrößen ermittelt (Standardabweichung in Klammern): Stadium I 1,4 cm (0,6), Stadium II 2,4 cm (1,1), Stadium III 3,5 cm (2,5) und Stadium IV 3,0 cm (3,1).

Der bedeutendste prognostische Faktor beim primären Mammakarzinom ist das Vorkommen bzw. das Fehlen von **axillären Lymphknotenmetastasen** (*Tumormanual Mammacarcinom, 2003*).

Nodalpositiv gelten hierbei Patientinnen mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen in beweglichen (N1) und/ oder fixierten (N2) axillären Lymphknoten und/ oder Lymphknotenmetastasen entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (N3).

Im untersuchten Gesamtkollektiv waren 331 Patientinnen (49,4 %) nodalnegativ und 329 (49,1 %) nodalpositiv. Bei 10 Patientinnen (1,5%) konnte aufgrund fehlender Datendokumentation keine Aussage zum Nodalstatus gemacht werden.

Tabelle 5: Einteilung des Lymphknotenstatus nach dem pTNM- System, n=670

| Lymphknotenstatus | n | % |
|--------------------------|----------|----------|
| pN0 | 331 | 49 |
| pN1 | 295 | 44 |
| pN2 | 33 | 5 |
| pN3 | 1 | 0,1 |
| X | 10 | 1,5 |
| gesamt | 670 | 100 |

Im vorliegenden Kollektiv wurden bei allen axilladissezierten Patientinnen im Mittel 14,3 Lymphknoten untersucht.

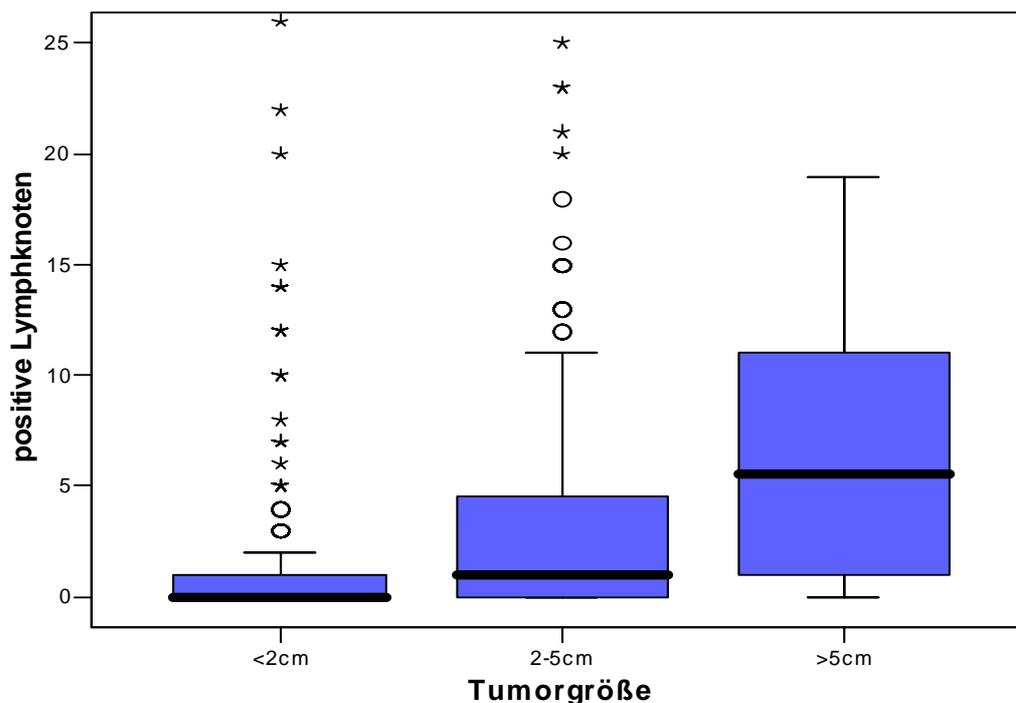
Tabelle 6: Anzahl untersuchter und positiver axillärer Lymphknoten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (Mittelwert), n=660

| Lymphknoten | Alle Stadien | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
|--------------------|--------------|-----------|------------|-------------|------------|
| LK untersucht | 14,3 | 13,7 | 14,8 | 14,1 | 14,1 |
| LK positiv | 4,0 | entfällt | 2,7 | 7,1 | 8,1 |

Bei den Patientinnen mit positivem Nodalstatus, definitionsgemäß also bei denjenigen in den Stadien II-IV, wurden im Mittel 4,0 befallene Lymphknoten gefunden (Stadium II 2,7; Stadium III 7,1 und Stadium IV 8,1).

Die folgende Grafik zeigt den Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und dem Lymphknotenstatus. Die Sternchen markieren dabei Extremwerte, die Kreisfigur Ausreißer. Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Anzahl befallener Lymphknoten mit zunehmender Tumorgöße (n=621). Mittelwerte: < 2cm: 1,26; 2-5 cm: 3,27; >5 cm: 6,5.

Abbildung 5: Korrelation von Tumorgöße und Anzahl befallener Lymphknoten, n=621



Ein weiteres zu beschreibendes Charakteristikum ist die primäre **Metastasierung**, also die Metastasierung bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms.

Tabelle 7: Fernmetastasierung (M1) bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms, n=41

| Lokalisation der Metastasen | n | % |
|------------------------------------|----------|----------|
| Knochen | 26 | 51 |
| Lunge/Pleura | 4 | 8 |
| Leber | 12 | 24 |
| ZNS | 4 | 8 |
| LK ausserhalb ‚N‘ | 5 | 10 |

Bei 41 Patientinnen, also 6,1% des Gesamtkollektivs, bestand zum Zeitpunkt der Primärtherapie eine Fernmetastasierung. Die Metastasen wurden dabei in mehr als der Hälfte (51%) der Fälle im Knochen und in einem Viertel der Fälle (24%) viszeral gesehen. Die Gesamtanzahl der Metastasen ist durch das Mehrfachvorkommen von Filiae in einigen Fällen begründet. Das Auftreten von weiteren Fernmetastasen im Krankheitsverlauf wird in 4.4 im Rahmen der Nachbeobachtungsergebnisse beschrieben.

Das histopathologische **Grading** zur Beurteilung des Malignitätsgrades invasiver Mammakarzinome wird auch in Augsburg nach einer Modifikation des von *Bloom und Richardson* vorgeschlagenen Gradings entsprechend *Elston und Ellis (1991)* bzw. modifiziert nach *Biesterfeld (1997)* vorgenommen.

Die semiquantitativ beurteilten zytologischen und histologischen Kriterien sind dabei die Tubulusbildung, die Kernpolymorphie und die Mitoserate. Ihnen werden Scorewerte zugeordnet (Tabelle 8, S. 23), deren jeweiliger Summenscore zwischen einem G1 (= gut differenziert), einem G2 (= mäßig differenziert) und einem G3-Tumor (= schlecht differenziert) unterscheidet.

Tabelle 8: Kriterien des Gradings nach Elston und Ellis (1991)

| Merkmale | Kriterien | Scorewert |
|-------------------|-------------------------|------------------|
| Tubulusausbildung | >75% | 1 |
| | 10-75% | 2 |
| | <10% | 3 |
| Kernpolymorphie | gering | 1 |
| | mittelgradig | 2 |
| | stark | 3 |
| Mitoserate | 0-5/10 HPF ¹ | 1 |
| | 6-11/10 HPF | 2 |
| | >12 /10 HPF | 3 |

¹HPF= high power field (400-fache Vergrößerung im Mikroskop), unter Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis, 1991.

Tabelle 9: Bedeutung der Summencors nach Elston und Ellis (1991)

| Summenscore (3-9) | Malignitätsgrad | G-Gruppe | Definition |
|--------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|
| 3,4,5 | gering | G1 | gut differenziert |
| 6,7 | mäßig | G2 | mäßig differenziert |
| 8,9 | hoch | G3/4 | schlecht differenziert |

Tabelle 10: Histopathologisches Grading in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=670

| Grading | Alle Stadien | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
|----------------|---------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| G1 | 49 (7) | 34 (16) | 15 (4) | - | - |
| G2 | 345 (52) | 130 (62) | 178 (52) | 23 (29) | 14 (34) |
| G3 | 245 (37) | 36 (17) | 134 (39) | 50 (62) | 25 (61) |
| X | 31 (5) | 9 (4) | 13 (4) | 7 (9) | 2 (5) |
| gesamt | 670 | 209 | 340 | 80 | 41 |

In der vorliegenden Datenerhebung konnte bei 49 Patientinnen ein hochdifferenzierter Tumor diagnostiziert werden. Diese traten dann zumeist im Stadium I auf (69,4%). In der Mehrheit wurden G2 (n=345) und G3 (n=245) differenzierte Tumore vorgefunden. Merklich nahm der Anteil an schlecht differenzierten Tumoren mit der Höhe des Stadiums zu. Nicht zugeordnet werden konnten 31 Fälle mit fehlenden Angaben zum Differenzierungsgrad.

Ein weiteres bedeutendes Tumorcharakteristikum ist der **histologische Typ** des Karzinoms. Das invasive Mammakarzinom wird formal untergliedert in diejenigen Tumore, die von den Epithelien der Milchgänge (**duktale Karzinome**) bzw. von den Läppchenazini (**lobuläre Karzinome**) ausgehen, darüber hinaus in andere histologische Typen wie das medulläre, tubuläre, muzinöse oder das inflammatorische Karzinom

Tabelle 11: Histologische Karzinomtypen in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=670

| Histologischer Typ | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| duktal invasiv | 326 (49) | 102 (49) | 175 (51) | 30 (38) | 19 (46) |
| duktal + intradukt. Anteil | 193 (29) | 76 (32) | 94 (28) | 23 (29) | 9 (22) |
| lobulär invasiv | 102 (15) | 28 (13) | 48 (14) | 19 (24) | 7 (17) |
| dukt./lob.(gem.) | 22 (3) | 9 (4) | 9 (3) | 1 (1) | 3 (7) |
| tubulär | 4 (0,6) | 2 (1) | 2 (0,6) | - | - |
| inflammatorisch | 6 (0,9) | - | - | 5 (6) | 1 (3) |
| muzinös | 6 (0,9) | - | 6 (1,8) | - | - |
| medullär | 6 (0,9) | - | 5 (1,5) | 1 (1,3) | - |
| andere | 5 (0,8) | 1 (0,5) | 1 (0,3) | 1 (1,3) | 2 (5) |
| gesamt | 670 | 209 | 340 | 80 | 41 |

Unter den Mammakarzinompatientinnen am Zentralklinikum Augsburg dominierte in 77% (n=519) der Fälle das duktales Karzinom („duktal invasiv“ und „duktal mit intraduktaler Komponente“ klassifizierte Karzinome zusammen). Ein lobuläres Karzinom wurde in 15% (n=102) der Fälle diagnostiziert, ein gemischt duktales-lobuläres-invasives Karzinom in 3% (n=22) der Fälle. Andere histologische Typen wie das medulläre, tubuläre, muzinöse oder das inflammatorische Karzinom wurden in sehr geringen Fallzahlen von 0,2% - 0,9% gesehen.

Mammakarzinome mit einer **extensiven intraduktalen Komponente (EIC)** haben einen intraduktalen Tumoranteil von mindestens 25%, der über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinausreicht.

Bei den 519 Patientinnen mit einem duktal- invasiven Karzinom fand sich in 193 Fällen (37%) eine extensive intraduktale Komponente. Bei den 102 Patientinnen mit einem lobulär-invasiven Tumor fand sich diese in 20 Fällen (19,6%).

Eine **Lymphangiosis carcinomatosa** beschreibt die Ausbreitung des Karzinoms in den Lymphgefäßen und stellt ein signifikant hohes und unabhängiges Rezidivrisiko dar (*Tumormanual Mammacarcinom, 2003*).

Eine Lymphangiosis carcinomatosa ist zu diagnostizieren, wenn kapilläre Gefäße, die eindeutig von einem gleichmäßigen Endothelsaum ausgekleidet werden, Tumorkomplexe enthalten. Diese sollen definitionsgemäß nicht mehr als 75% der Querschnittsfläche einnehmen (*Lebeau et al. , 2003*). Bei den untersuchten Patientinnen dieser Erhebung wurde in 72 Operationspräparaten eine peritumoröse Lymphgefäßinvasion diagnostiziert.

Tabelle 12: Lymphangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=670

| Lymphangiosis carcinomatosa | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| ja | 72 (11) | 2 (1) | 34 (10) | 24 (30) | 12 (30) |
| nein | 598 (89) | 207 (99) | 306 (90) | 56 (70) | 29 (70) |
| gesamt | 670 | 209 | 340 | 80 | 41 |

Die Bestimmung des **Steroidhormonrezeptorstatus** eines invasiven Mammakarzinoms wird im Rahmen der Primärdiagnostik derzeit obligat durchgeführt. Hierbei gelten diejenigen Karzinome rezeptorpositiv, bei denen mehr als 10% der Tumorzellkerne für Östrogen (ER) und/ oder Progesteron (PR) positiv reagieren. Rezeptornegativ gelten diejenigen Tumore, welche keine Kernanfärbbarkeit für ER und/ oder PR aufweisen (*Goldhirsch et al., 2001*).

Zusätzlich kann der IRS (Immun Reaktiver Score) nach *Remmele* und *Stegner (1987)* mit Werten von 0 bis 12 semiquantitativ durch die Multiplikation von Färbeintensität und Prozentsatz rezeptorpositiver Tumorzellen bestimmt werden. In dieser Erhebung wurde der IRS jedoch nicht betrachtet.

Die Tumore der Mammakarzinompatientinnen am Zentralklinikum Augsburg wurden immunhistochemisch untersucht und waren zu 70,2% (n=431) hormonrezeptorpositiv (hier entweder ER positiv, PR positiv oder beide positiv). Bei 55 Patientinnen konnte wegen fehlender Datendokumentation keine Aussage zum Rezeptorstatus gemacht werden.

Tabelle 13: Hormonrezeptorstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=615

| Rezeptorstatus | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| positiv | 432 (70) | 160 (83) | 210 (66) | 38 (55) | 24 (65) |
| negativ | 183 (30) | 33 (17) | 107 (34) | 30 (45) | 13 (35) |
| gesamt | 615 | 193 | 317 | 68 | 37 |

Tabelle 14: Östrogenrezeptorstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=615

| Östrogenrezeptor | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| positiv | 348 (62) | 138 (72) | 189 (60) | 35 (51) | 22 (59) |
| negativ | 231 (38) | 55 (28) | 128 (40) | 33 (49) | 15 (41) |
| gesamt | 615 | 193 | 317 | 68 | 37 |

Tabelle 15: Progesteronrezeptor in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=615

| Progesteronrezeptor | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|----------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| positiv | 359 (58) | 142 (74) | 172 (54) | 27 (40) | 18 (49) |
| negativ | 256 (42) | 51 (26) | 145 (46) | 41 (60) | 19 (51) |
| gesamt | 615 | 193 | 317 | 68 | 37 |

Tabelle 16: Zusammenfassung der Patientinnendaten und Tumorcharakteristika, n=670

| | n (%) |
|---|------------|
| Menopausenstatus | |
| prä/ perimenopausal | 180 (26,8) |
| postmenopausal | 490 (72,2) |
| Lymphknotenstatus | |
| positiv | 329 (49,1) |
| negativ | 334 (49,9) |
| Tumorgröße | |
| 0-2 cm | 311 (46,4) |
| 2-5 cm | 263 (39,2) |
| >5 cm | 46 (6,8) |
| Jede Größe mit Infiltration der Brustwand | 50 (7,4) |
| Steroidhormonrezeptorstatus | |
| positiv | 432 (64,5) |
| negativ | 183 (27,3) |
| n.b. | 55 (8,2) |
| Östrogenrezeptorstatus | |
| positiv | 384 (57,3) |
| negativ | 231 (34,5) |
| n.b. | 55 (8,2) |
| Progesteronrezeptorstatus | |
| positiv | 359 (53,6) |
| negativ | 256 (38,2) |
| n.b. | 55 (8,2) |
| Grading (Bloom-Richardson) | |
| G1/2 | 394 (58,8) |
| G3/4 | 245 (36,6) |
| X | 31 (4,6) |
| Histologischer Typ | |
| duktal invasiv | 519 (77,5) |
| lobulär invasiv | 102 (15,2) |
| andere | 49 (7,3) |
| Rezidiv (von M0) | |
| nein | 514 (76,7) |
| ja | 115 (18,3) |
| Verstorben | |
| nein | 547 (81,6) |
| ja | 123 (18,3) |
| davon tumorabhängig | 98 (79,7) |

4.3 Therapiemerkmale

Die operative Therapie des primären Mammakarzinoms ist durch eine im höchsten Maße standardisierte und leitliniengerechte Vorgehensweise gekennzeichnet, bestimmt vom diagnostischen und histopathologischen Befund, aber auch eingehend auf den Wunsch der Patientin. Als Verfahren bieten sich die **brusterhaltende Therapie (BET)** an, dies bedeutet Tumorexzision (ggf. in Verbindung mit einem plastisch- chirurgischen Eingriff), Axilladisektion und Strahlentherapie. Des weiteren die **modifiziert radikale Mastektomie (MRM)** und die MRM mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau (*Eiermann et al., 2003*). In der vorliegenden Datenerhebung konnten 207 der 670 Patientinnen brusterhaltend operiert werden. 459 Patientinnen wurden mastektomiert. Bei 4 Patientinnen war die operative Primärtherapie wegen fehlender Datendokumentation nicht zu ermitteln.

Tabelle 17: Operationsverfahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=666

| Op-Verfahren | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|---------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| BET | 207 (31) | 107 (51) | 85 (25) | 8 (10) | 7 (17) |
| Mastektomie | 459 (69) | 102 (49) | 252 (75) | 71 (90) | 34 (83) |
| gesamt | 666 | 209 | 337 | 79 | 41 |

Die **adjuvante, systemische Therapie** soll unterstützend zur operativen Maßnahme und der Strahlentherapie eventuelle Tumorreste und sogenannte Mikrometastasen, die klinisch, apparativ und/ oder histopathologisch noch nicht nachweisbar sind, in **kurativer Absicht** behandeln. Daher muss eine Makrometastasierung, die in der Regel nicht mehr kurativ behandelbar ist, zuvor ausgeschlossen werden. 356 der im Klinikum Augsburg behandelten Patientinnen (53%) erhielten in Abhängigkeit von ihrem Befund eine adjuvante Chemotherapie, wobei sich bei 17 Patientinnen wegen fehlender Datendokumentation keine Angabe machen ließ.

Tabelle 18: Chemotherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=356

| Chemotherapie | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| CMF | 142 (39,9) | 39 (82,9) | 90 (41,9) | 10 (15,8) | 3 (9,6) |
| AC | 116 (32,6) | 7 (14,9) | 71 (33,0) | 21 (33,3) | 17 (54,8) |
| AC → CMF | 69 (19,4) | 0 (0) | 39 (18,1) | 22 (34,9) | 8 (25,8) |
| andere | 29 (8,1) | 1 (2,1) | 15 (6,9) | 10 (15,8) | 3 (9,6) |
| gesamt | 356 | 47 | 215 | 63 | 31 |

Auf das Gesamtkollektiv gesehen erhielten im Stadium I 22,5 % (47 von 209), im Stadium II 63,2 % (215 von 340), im Stadium III 78,8 % (63 von 80) und im Stadium IV 75,6% (31 von 41) eine Chemotherapie. Die Gabe von Taxanen fand in der Maske zur Primärdatenerhebung keine eigene Aufführung. Die in wenigen Fällen verabreichten Taxane werden in der Gruppe ‚andere‘ mit berücksichtigt.

Das Antiöstrogen Tamoxifen stellte lange die **adjuvante, endokrine Therapie** der Wahl bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor dar (*Tumormanual Mammakarzinome, 2003*). In der vorliegenden Erhebung wurden 254 Patientinnen mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (20-30 mg pro Tag) behandelt. Davon erhielten 109 die Antiöstrogene allein, die übrigen zusätzlich zu einer Chemotherapie. Der Datenerhebungsmodus gab dabei keine Auskunft über den zeitlichen Zusammenhang der Gabe. 219 der adjuvant endokrin therapierten Patientinnen waren dabei hormonrezeptorpositiv.

Tabelle 19: Endokrine Therapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium, n=670

| Endokrine Therapie | Alle Stadien n (%) | Stadium I n (%) | Stadium II n (%) | Stadium III n (%) | Stadium IV n (%) |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| ja | 254 (37,9) | 114 (54,5) | 112 (32,9) | 18 (22,5) | 10 (24,4) |
| nein | 416 (62,1) | 95 (45,5) | 228 (67,1) | 62 (77,5) | 31 (75,6) |
| gesamt | 670 | 209 | 340 | 80 | 41 |

Die postoperative **Radiotherapie** senkt bei brusterhaltender wie auch nach mammaablativer Chirurgie die Rate der lokalen und regionären Rezidive auf etwa ein Drittel und erhöht damit signifikant die Überlebensrate (*Tumormanual Mammakarzinome, 2003*). Im Augsburger Patientinnenkollektiv wurden 357 Frauen nach dem Eingriff bestrahlt.

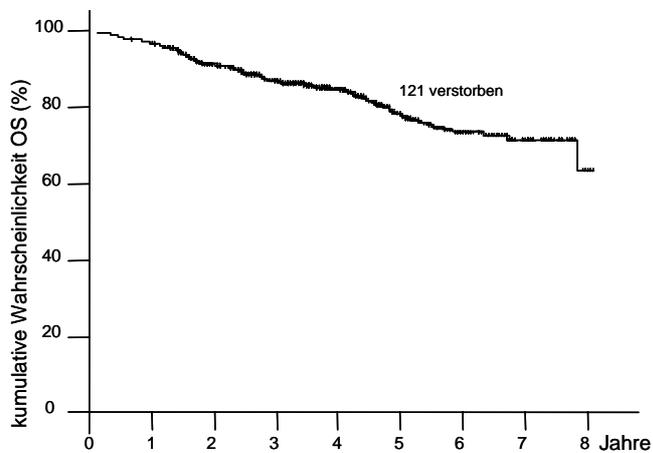
4.4 Nachbeobachtungsergebnisse

Durch die konsequente Erfassung und Dokumentation nicht nur der krankheitsspezifischen, sondern auch der persönlichen Daten wie der Patientinnenadresse und der Adresse des behandelnden, niedergelassenen Arztes, war es möglich und wird es auch in Zukunft möglich sein, durch ein gezieltes Anschreiben Nachbeobachtungsdaten zu erheben. Im Rahmen der vorliegenden Erhebung konnte für 670 der zwischen dem 01.01.1994 und dem 30.11.2000 erstbehandelten Mammakarzinompatientinnen des Augsburger Zentralklinikums eine lückenlose Nachbeobachtung angeschlossen werden. Diese reicht im Minimum bis zum 01.06.2001, in den meisten Fällen aber bis Februar 2002, so dass sich eine mediane Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten (1,2 - 96,9 Monate) ergab.

Die Berechnung der **rezidivfreien Überlebenszeiten** (nachfolgend DFS = disease free survival) und der **Gesamtüberlebenszeiten** (nachfolgend OS = overall survival) kann, insbesondere in Zusammenhang mit den erhobenen Primärdaten, wichtige Hinweise auf die Behandlungsergebnisse liefern und ist damit ein wesentlicher Bestandteil der Qualitätssicherung. Das Zielkriterium der im Folgenden angegebenen rezidivfreien Überlebenszeiten ist stets der erste Zeitpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung bzw. das Todesdatum, wenn eine Patientin ohne dokumentiertes Rezidiv, dafür aber sicher tumorabhängig verstarb. Zwei Fälle, deren Nachbeobachtungs-Information nur den Tod der Patientin beinhaltete, ohne Angabe des Todesdatums und der Todesursache wurden von der Analyse ausgeschlossen, so dass im Folgenden die Daten von 688 Patientinnen analysiert werden. Für die zwischen 1994 und 2000 erstmals behandelten Tumorpatientinnen ergab sich hierbei unabhängig vom Stadium ein **5-Jahres-DFS** von **71,3 %** (8-Jahres-DFS 51,4 %) und

ein **5-Jahres-OS** von **78,1 %** (8-Jahres-OS 63,8%), bei einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 80,8 Monaten (6,7 Jahren).

Abbildung 6 : Gesamtüberlebenszeit (OS) aller Patientinnen, n=668



Es folgt eine getrennte Betrachtung der Kollektive der primär nicht metastasierten und der metastasierten Patientinnen.

Abbildung 7: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) der primär nicht metastasierten Patientinnen (M0), n=627

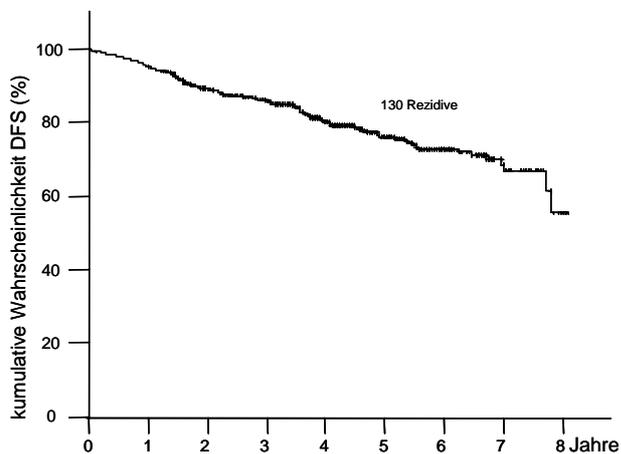
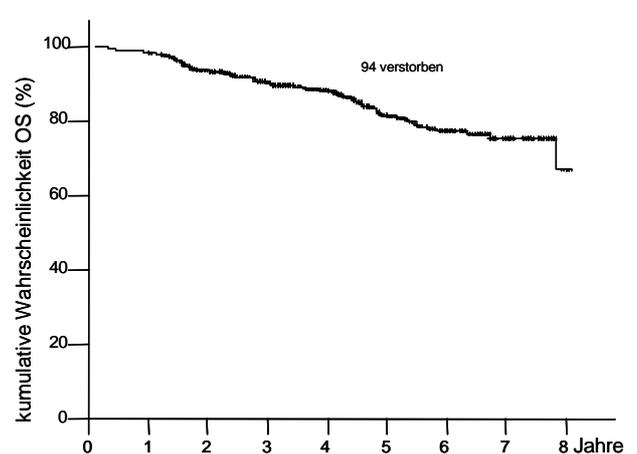


Abbildung 8: Gesamtüberlebenszeit (OS) der primär nicht metastasierten Patientinnen, n=627



Bei den primär nicht metastasierten Patientinnen beläuft sich das 5-Jahres-DFS auf 76% und das 5-Jahres-OS auf 81,6% bei einer mittleren Überlebenszeit von 83,5 Monaten (der Median wird nicht erreicht).

Abbildung 9: Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) der primär metastasierten Patientinnen, n=41

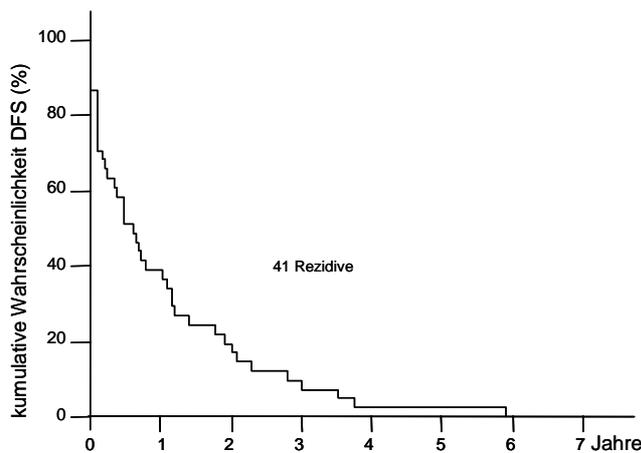
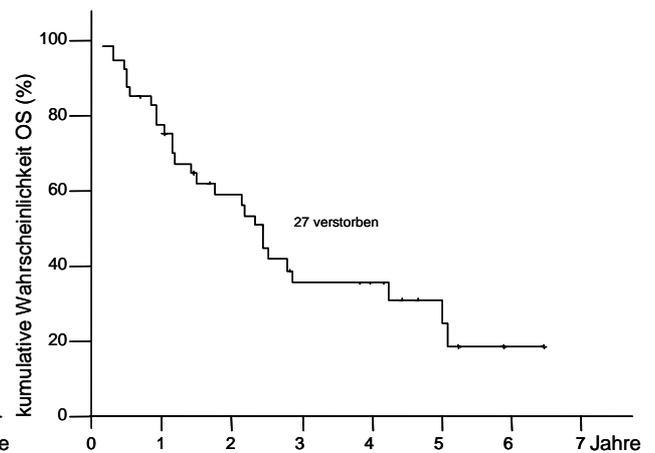


Abbildung 10: Gesamtüberlebenszeit (OS) der primär metastasierten Patientinnen, n=41



Bei den metastasierten Patientinnen betrug das 5-Jahres-PFS nur noch 2,4% und das 5-Jahres-OS 25%. Die Mediane der Überlebenszeit betragen für das PFS 7,4 Monate und für das OS 29,2 Monate. In der Betrachtung des PFS der metastasierten Patientinnen wurde das erste Ereignis bereits nach 10 Tagen dokumentiert. In der zugehörigen Grafik kommt es dadurch auf der Nulllinie zu liegen.

4.4.1 Beobachtete Überlebensraten in Abhängigkeit klinisch-pathologischer Parameter

Wie in 4.2 (Tabelle 3, S. 19) beschrieben, wurden die **pTNM- Stadien** der 670 Patientinnen zur besseren Übersicht ebenfalls in die Stadien der UICC eingeteilt.

In Abhängigkeit vom **Tumorstadium** wurden die 5-Jahresüberlebensraten errechnet. Betrachtet man die mediane, krankheitsfreie Überlebensrate der Patientinnen unter der Vorgabe der verschiedenen UICC- Stadien, so ergibt sich im Stadium I eine Dauer von 90,9 Monaten (7,6 Jahre, Mittelwert, da Median nicht erreicht), im Stadium II sind es 92,4 Monate (7,7 Jahre), im Stadium III 46,9 Monate (3,9 Jahre) und im Stadium IV ergibt sich eine Dauer von 7,4 Monaten.

Abbildung 11: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC I-IV), n=668

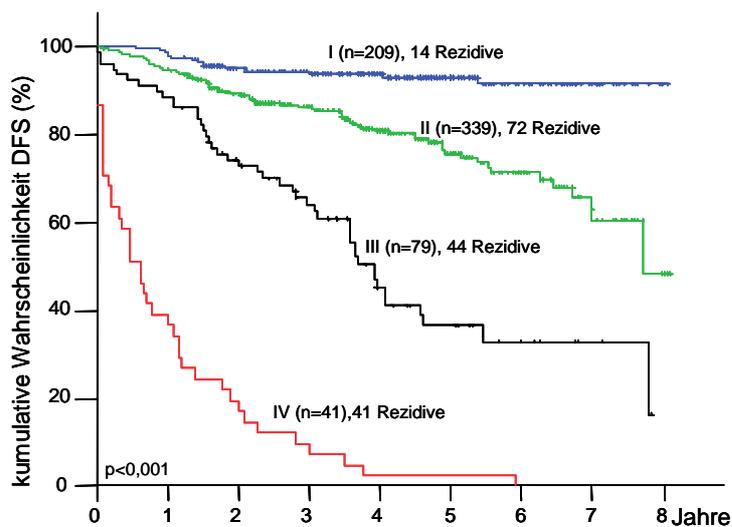
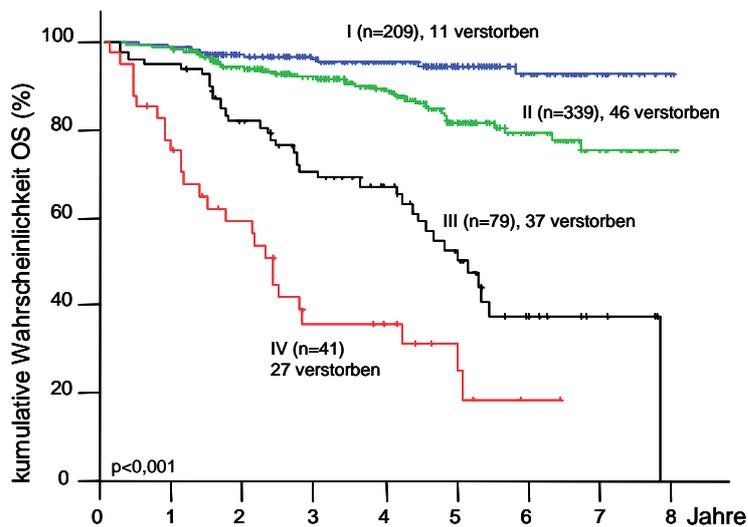


Abbildung 12: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC I-IV), n=668



Es zeigt sich die Verschlechterung der krankheitsfreien Überlebensrate mit zunehmender Höhe des Tumorstadiums, welches sich aus der Tumorgöße und dem Lymphknotenbefall zusammensetzt. Die sich ergebenden 5-Jahresrezidivraten betragen im Stadium I 93%, im Stadium II 76%, im Stadium III 36% und im Stadium IV 2,8%. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit ergab für das Stadium I 91 Monate (Median nicht erreicht), die Mediane der Stadien II, III und IV lagen bei 92, 47 und 7 Monaten.

Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen im Stadium I 94%, im Stadium II 81%, im Stadium III 50% und im Stadium IV 25%. Die mittlere Überlebensdauer ergab für das Stadium I 92 und für

das Stadium II 84,5 Monate (Mediane nicht erreicht), für das Stadium III im Median 62 Monate und für das Stadium IV 29 Monate.

Für die Inzidenz des Mammakarzinoms spielt das **Alter** eine wesentliche Rolle. Von den 668 in den Überlebensanalysen betrachteten Patientinnen waren 384 (57,5%) zum Zeitpunkt der Erstbehandlung 60 Jahre oder jünger, 284 Patientinnen älter als 60 Jahre (42,5%).

Tabelle 20: 5-Jahres Rezidivfreie- und Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von Alter und Menopausenstatus, n=668

| Alter | Alle Stadien n (%) | 5-Jahres- DFS-Rate | p-Wert | 5-Jahres-OS- Rate | p-Wert |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|----------------------|----------|
| Alter <= 40 Jahre | 64 (9,6%) | 56,8% | | 73,0% | |
| Alter 41-60 Jahre | 320 (47,9%) | 72,1% | n.s. | 78,3% | n.s. |
| Alter 61-80 Jahre | 272 (40,7%) | 73,8% | p=0,0734 | 77,9% | p=0,1991 |
| Alter >81 Jahre | 12 (1,8%) | 75,0% | | 78,75 | |
| prämenopausal | 180 (27%) | 67,6% | n.s. | 76,4% | n.s. |
| postmenopausal | 488 (73%) | 72,6% | p=0,3353 | 78,8% | p=0,3936 |

Die mittlere (Mediane nicht erreicht) rezidivfreie - und die Gesamtüberlebensdauer betragen dabei in der Gruppe der unter 40 Jährigen 62 und 69 Monate, bei den 41-60 Jährigen 76 und 82 Monate, bei den 61-80 Jährigen 74 und 80 Monate und bei den 12 über 81 Jährigen lagen die Mediane jeweils bei 65 Monaten. Es zeigt sich eine im Verhältnis schlechtere krankheitsfreie und Gesamtüberlebensrate der Patientinnen unter 40 Jahre. Wie in 4.1 Abb.1 gezeigt, liegt der Altersgipfel aller Patientinnen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, ein weiterer zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, so dass bei der Betrachtung die unterschiedliche Größe der Alterskollektive zu beachten ist. Die 180 prämenopausalen Patientinnen hatten dabei eine mittlere Überlebenszeit (Median nicht erreicht) von 79 Monaten mit einer Rezidivfreiheit von 72 Monaten, die 488 postmenopausalen hatten eine Gesamtüberlebenszeit von 81 Monaten und eine rezidivfreie Zeit von 74 Monaten. Auch in Hinblick auf den Menopausenstatus war das Ergebnis nicht signifikant (p-Werte DFS: 0,335; OS: 0,39).

Im Folgenden soll der Einfluss der **Tumorgröße** auf das rezidivfreie- und das Gesamtüberleben betrachtet werden. Dabei ist zu erwähnen, dass nun, wie auch in allen folgenden Analysen, jeweils nur die **initial nicht metastasierten** Patientinnen betrachtet werden, um eine differenzierte Betrachtung der Krankheitsverläufe zu gewährleisten.

Der nachfolgenden Betrachtung lag die pT-Kategorie als Schlüssel zur Tumorgröße zugrunde. Daher wurden Patientinnen mit einem pT4 kategorisierten Tumor, also einem Tumor jedweder Größe mit Ausbreitung in die Brustwand bzw. Haut, wegen der nicht sicher einzuordnenden Tumorgröße nicht betrachtet.

Abbildung 13: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von der Tumorgröße, n=620

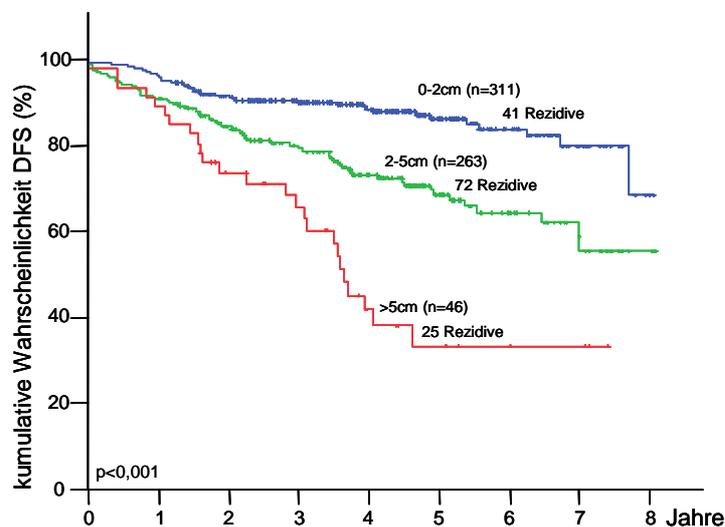
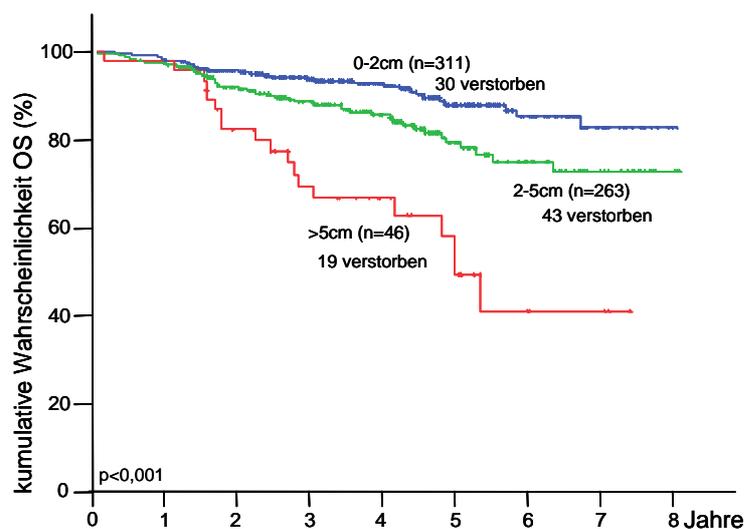


Abbildung 14: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit von der Tumorgröße, n=620



Das 5-Jahres-DFS nahm mit zunehmender Tumorgröße kontinuierlich ab. Es betrug 86,2% wenn der Tumor ≤ 2 cm maß, 68,4% bei 2-5 cm und 33,3% wenn der Tumor größer als 5 cm war. Für die 5- JÜR ergaben sich 87,9%, 79,4% und 53,8%.

Unter den 668 für die Überlebensanalysen ausgewerteten Mammakarzinompatientinnen des Zentralklinikums Augsburg in der Situation M0 hatten 293 (47%) regionäre **Lymphknotenmetastasen**. Als nodalpositiv galten wie beschrieben und gemäß der TNM-Klassifikation von 1997 (*Sobin et al.*) Frauen mit ipsilateralen, beweglichen (N1) oder fixierten (N2) axillären Lymphknotenmetastasen oder mit Metastasen entlang der ipsilateralen Arteria mammaria interna (N3). 330 Patientinnen (53%) galten als nodalnegativ. Die 10 Patientinnen, deren Nodalstatus wegen fehlender Dokumentation nicht zu ermitteln waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Abbildung 15: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, n=623

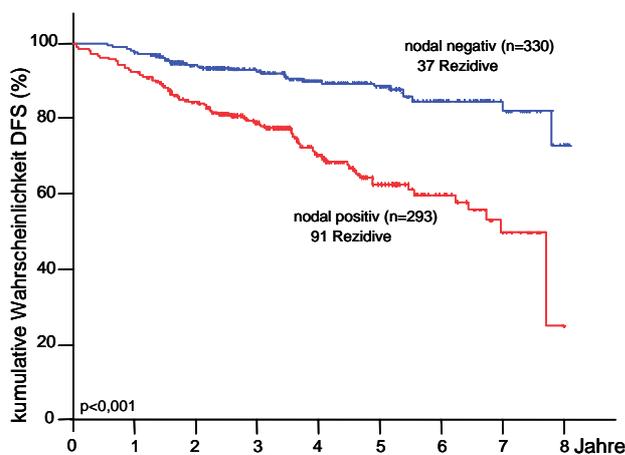
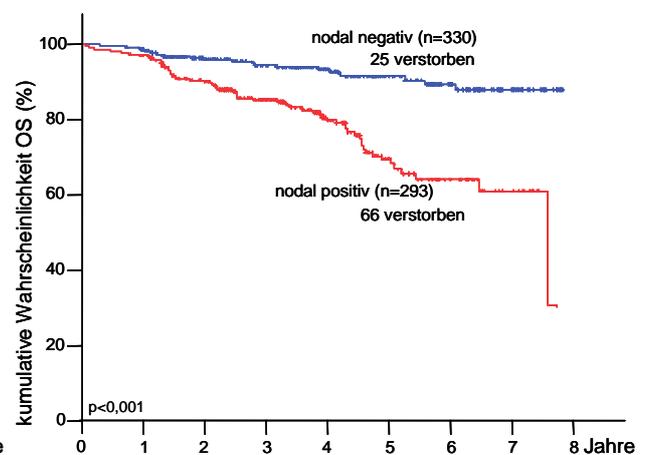


Abbildung 16: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, n=623



Dabei zeigt sich ein mittleres, rezidivfreies Überleben von 87 Monaten für die nodalnegativen und eines von 68 Monaten für die nodalpositiven Patientinnen. Das 5-Jahres-OS beträgt dabei 91,4% für die nodalnegativen und 70,4% für die nodalpositiven Frauen.

Der Betrachtung der Überlebensraten in Bezug auf den Lymphknotenstatus soll sich eine weitere Analyse anschließen, nun in Hinblick auf die Anzahl der positiv getesteten Lymphknoten.

Abbildung 17: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknoten, n=627

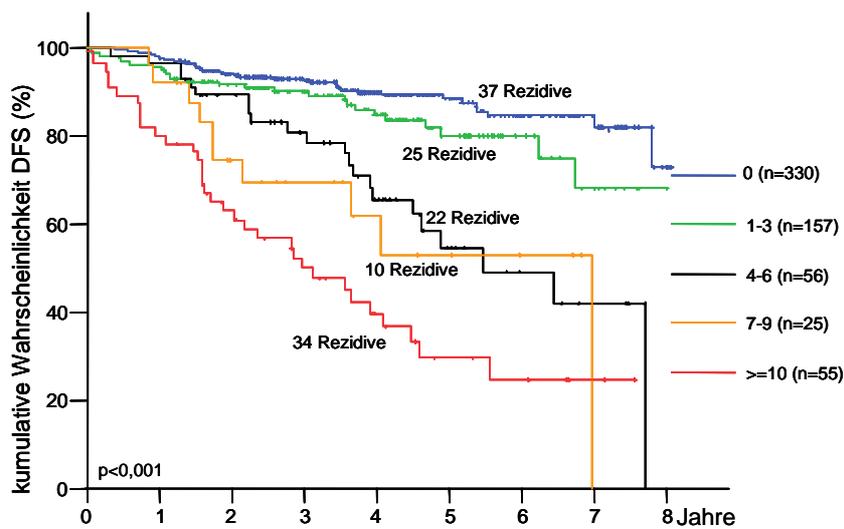
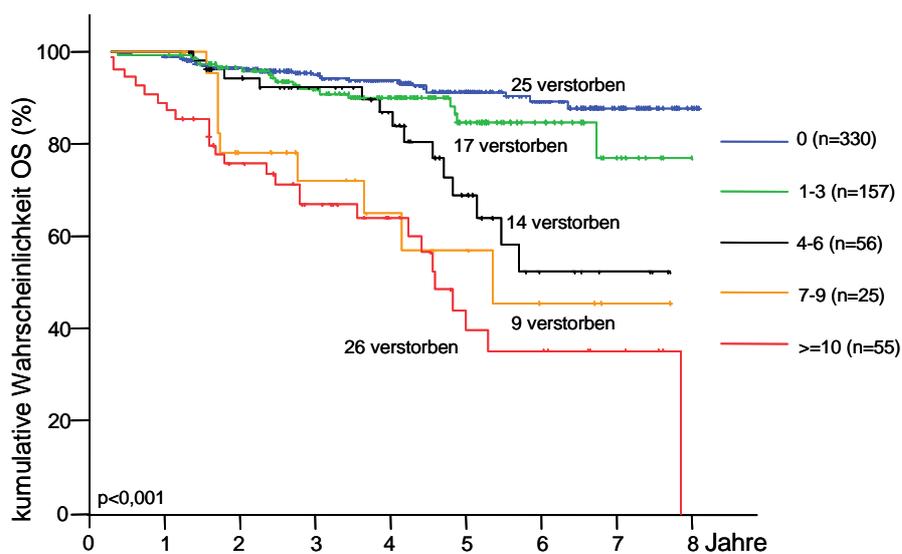


Abbildung 18: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknoten, n=627



Der Graph zeigt eine deutliche, nicht direkt proportionale Abnahme der rezidivfreien- und Gesamtüberlebensrate mit zunehmendem Lymphknotenbefall. Die 5-Jahres-rezidivfreie- und Gesamtüberlebensrate betrug in der Gruppe der nodalnegativen Patientinnen 88% und 91%, im Mittel 87 und 90 Monate (Mediane nicht erreicht.), in der Gruppe mit 1-3 befallenen Lymphknoten 80% und 84% bei im Mittel 81 und 86 Monaten und bei den Patientinnen mit 4-6 positiven Lymphknoten 55% und 69% mit im Median 66 und 73 Monaten. In der Gruppe mit

7-9 positiven LK lagen die Raten bei 53% und 57% mit im Mittel 57 und 63 Monaten und in der Gruppe mit ≥ 10 befallenen Lymphknoten waren es 29% und 40% mit im Median 35 und 55 Monaten. Eine in der Literatur beschriebene cut-off-Grenze in Bezug auf die Verschlechterung im Überleben zeigt sich ab einer Anzahl von fünf und mehr befallenen Lymphknoten. Daher soll eine genauere Aufschlüsselung erfolgen, in die Kategorien 0 bis 5 und 6 bis größer gleich 10 befallener Lymphknoten. Ein signifikanter Unterschied lässt sich dabei nicht herausarbeiten.

Abbildung 19: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) bei 0 bis 5 befallenen Lymphknoten, n=521

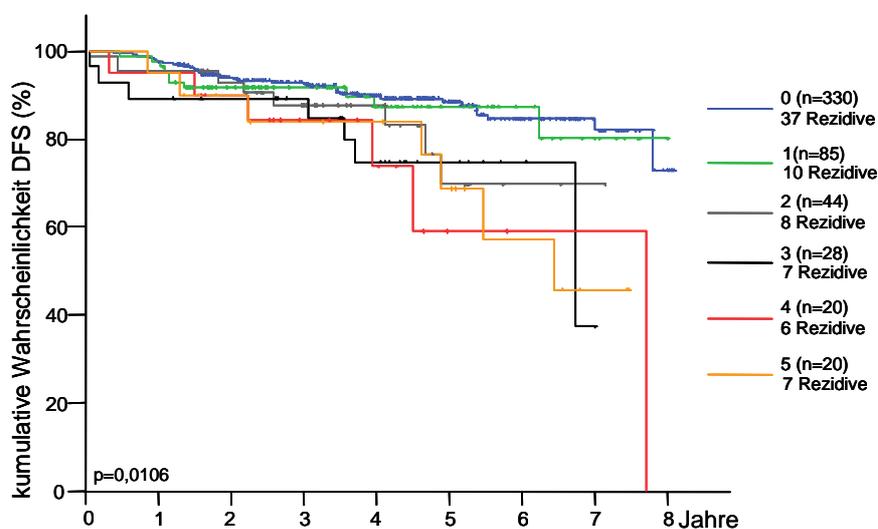
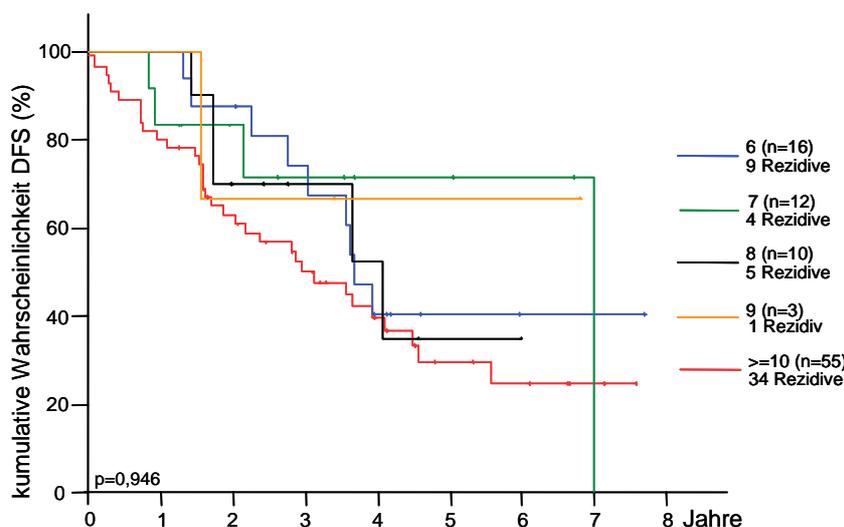


Abbildung 20: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) bei 6 bis ≥ 10 befallenen Lymphknoten, n=47

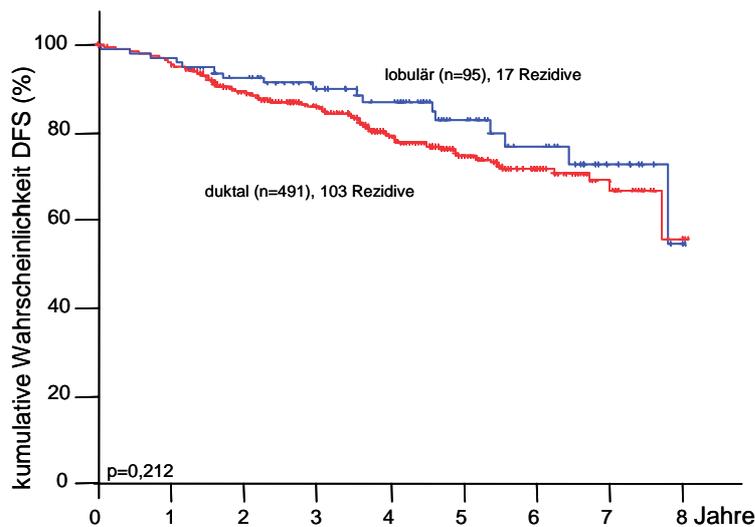


Im Verlauf der Beobachtung musste neben den 41 primär metastasierten Patientinnen bei weiteren 116 (18% der initial nicht metastasierten Patientinnen) eine **Metastasierung** festgestellt werden. In 43,5% (n=50) der Fälle handelte es sich dabei um ossäre, in 40% (n=46) um viszerale, in 27,8% (n=32) um pulmonale, in 12% (n=14) um ZNS, in 8,7% (n=10) um Metastasen in der kontralateralen Mamma und in weiteren 8,7% um Haut- und ferne Lymphknotenmetastasen (die Prozentangaben beziehen sich auf die einzelnen Lokalisationen, Mehrfachvorkommen nicht einbezogen). In 24 Fällen (20%) wurde ein lokoregionäres Rezidiv gesehen. Ein Rezidiv trat im Median nach 19 Monaten auf (MW 26,8; KI 23,1-30,6). Es wurde in 62 Fällen mit einer Chemotherapie behandelt, in 41 Fällen bestrahlt und in 24 Fällen musste erneut operiert werden, eine bereits begonnene endokrine Therapie wurde in der Regel fortgesetzt, in drei Fällen als alleinige Therapie. Die sekundär metastasierten Patientinnen hatten einen medianen Tumordurchmesser von 2,5 cm und eine prozentuale Verteilung der Tumorgroße ≤ 2 cm von 25%, 2-5 cm von 44%, > 5 cm von 17% und die Tumore mit Infiltration der Brustwand machten 14% aus. 98 Frauen wurden im Rahmen der Primärtherapie mastektomiert, 16 brusterhaltend therapiert und bei zweien gab es hierüber keine Angabe.

Wie bereits beschrieben zeigte die **histopathologische Untersuchung** der Operationspräparate aller 670 Patientinnen in 519 Fällen (77%) ein invasiv duktales Karzinom, in 102 Fällen (15%) handelte es sich um ein lobuläres Karzinom und in 22 Fällen (3%) um ein gemischt-dukta-lobuläres Karzinom. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten die Sonderformen wie das tubuläre, papilläre oder das muzinöse Karzinom statistisch nicht verwertet werden.

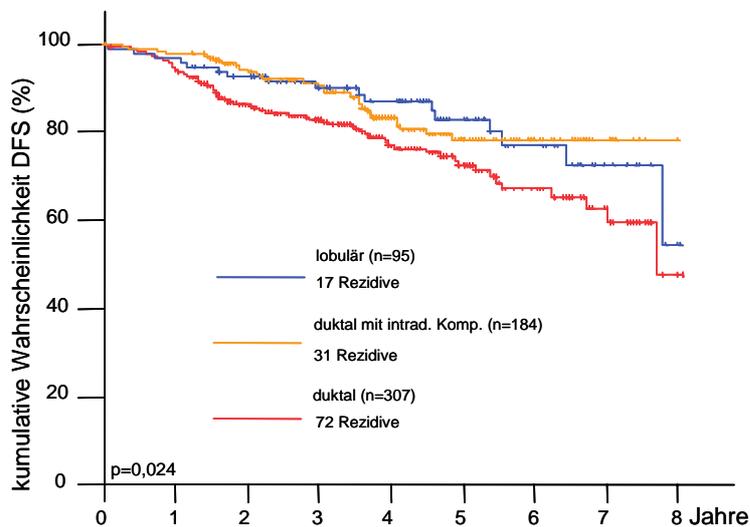
So konnten auch die Überlebensraten in Abhängigkeit von der **Tumorhistologie** angegeben werden. Auch hier sollen die Hauptgruppen, also die dukta- invasiven und lobulär- invasiven Tumortypen betrachtet werden.

Abbildung 21: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von der Histologie des Tumors, n=586. Es werden nur die duktafen und lobulären Karzinome betrachtet.



Im Anschluss erfolgt eine Aufschlüsselung in der Gruppe der duktafen Tumore, in diejenigen mit intraduktaler Komponente und diejenigen ohne intraduktale Komponente.

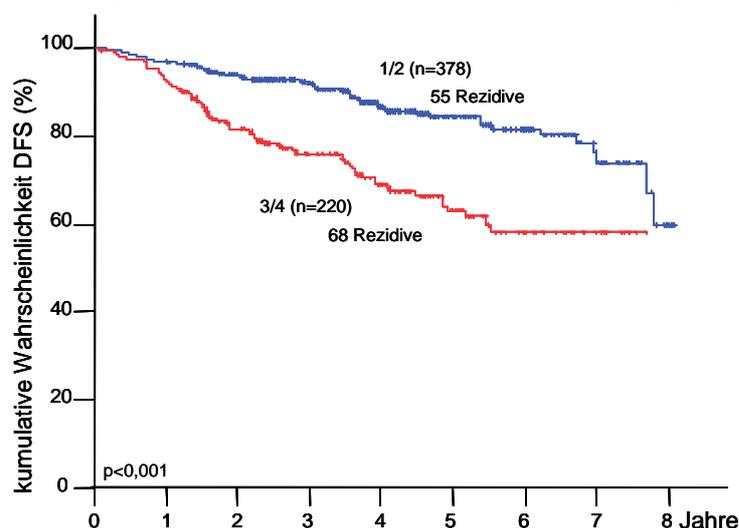
Abbildung 22: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von der Histologie des Tumors n=586. Es werden die Gruppe der duktafen Karzinome von derjenigen mit intraduktaler Komponente getrennt betrachtet



Es zeigt sich ein signifikanter ($p=0,024$) Vorteil im krankheitsfreien Überleben, wenn der Tumor von den Lappchenazini ausging. Das 5-Jahres-DFS beträgt hier für das duktafe Karzinom 74,6% und für das lobuläre Karzinom 83%.

Im Folgenden soll der Einfluß des histopathologischen **Gradings** (*Bloom-Richardson*) auf das krankheitsfreie Überleben betrachtet werden.

Abbildung 23: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit vom Grading (Bloom-Richardson), n=598



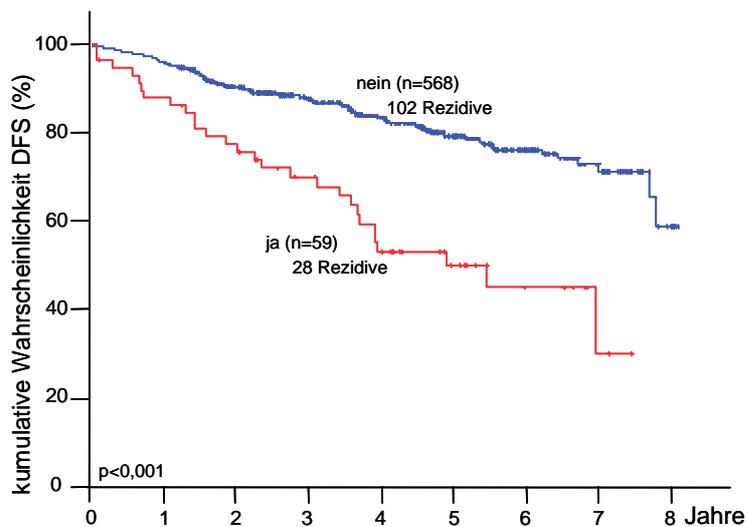
Die mittlere, rezidivfreie Überlebenszeit war bei besserem Differenzierungsgrad 16,6 Monate länger als bei einem schlechteren Differenzierungsgrad. Das 5-Jahres-DFS betrug im ersten Fall 84% und im letzteren 63% und zeigt damit einen signifikanten Einfluss ($p<0,001$) des histopathologischen Gradings auf das Überleben.

Bei 72 (11%) der 670 Augsburger Patientinnen wurde histopathologisch eine **Lymphangiosis carcinomatosa** festgestellt, die Ausbreitung des Karzinoms in den Lymphgefäßen, einem weiteren, wichtigen Prognosefaktor.

Bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa (n=59, in der Gruppe M0) betrug das 5-Jahres-DFS bei einer krankheitsfreien Überlebenszeit von 57 Monaten (4,75 Jahren) 50%. Beim vorherrschenden Anteil der nicht befallenen Patientinnen (n=568) ergaben sich bei einer mittleren Überlebenszeit von 81 Monaten (6,75 Jahren) ein 5-Jahres-DFS von 79%. Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa hat damit ebenfalls einen signifikanten ($p<0,001$) Einfluss auf die Überlebensrate.

Die gleiche Analyse in der Gruppe der primär metastasierten Patientinnen ergab eine peritumoröse Lymphgefäßinvasion bei 12 der 41, also rund einem Drittel (29%) der Patientinnen.

Abbildung 24: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von dem Vorkommen einer Lymphangiosis carcinomatosa M0, n=627



Der **Hormonrezeptorstatus**, der bei 432 (64,5%) der Patientinnen positiv, bei 183 (27,3%) negativ und bei 56 (8,2%) des Grundkollektivs nicht bestimmt oder wegen fehlenderer Datendokumentation nicht zu ermitteln war, soll ebenfalls in Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben betrachtet werden.

Abbildung 25: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, n=577

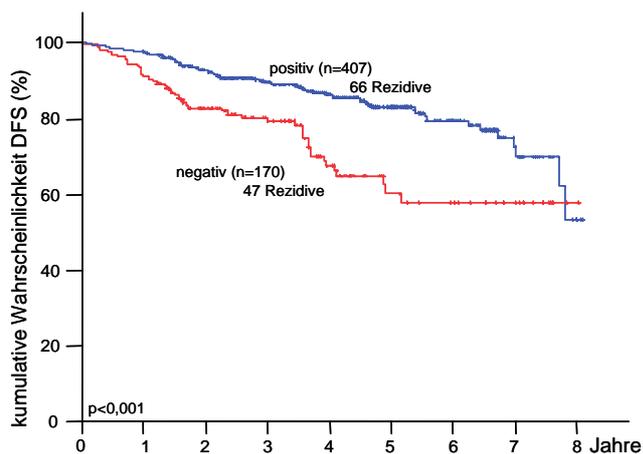
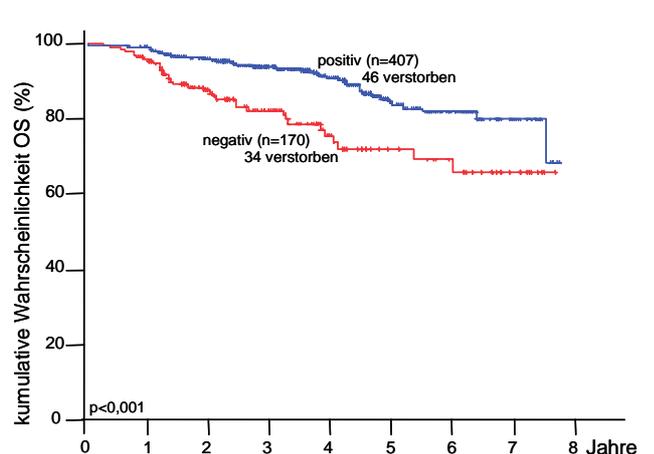


Abbildung 26: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, n=577



Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil ($p < 0,001$) im rezidivfreien Überleben, bei einem positiven Rezeptorstatus. Die 5-Jahres rezidivfreie Rate beträgt dabei 60,2% für die rezeptornegativen Patientinnen und 83,2% für die rezeptorpositiv getesteten Patientinnen.

Auch für das Gesamtüberleben zeigt sich der signifikant positive Einfluss hormonrezeptorpositiver Tumore im Vergleich zu rezeptornegativen. Die 5-JÜR liegt zum einen bei 86,6 % zum anderen bei 71,9%. In der Multivarianzanalyse ergab sich eine Halbierung des relativen Risikos, bei positivem Rezeptorstatus.

Abschließend erfolgt eine Betrachtung der Überlebenszeiten in Hinblick auf den Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark.

Abbildung 27: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von Tumorzellen im Knochenmark, n=627

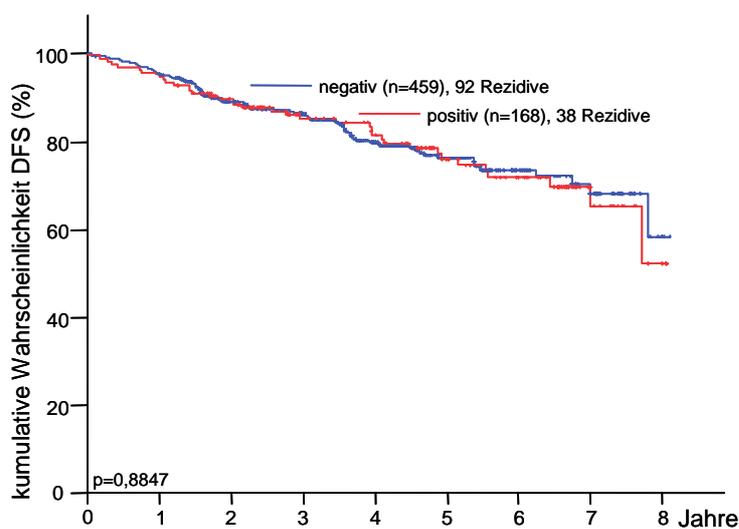
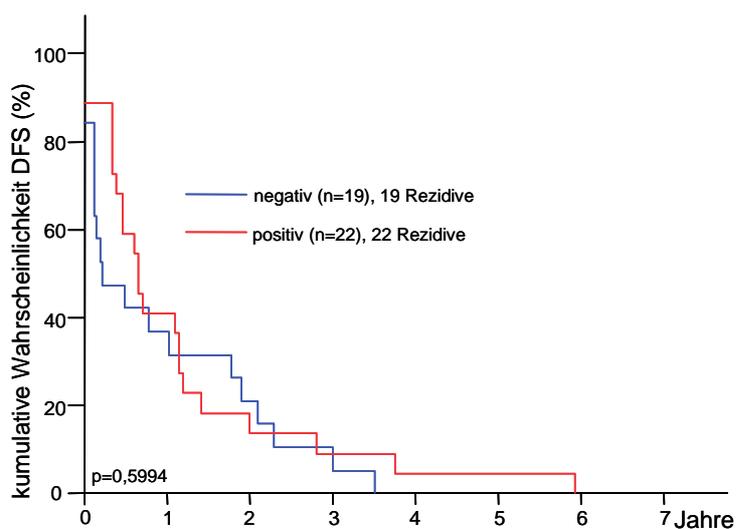


Abbildung 28: Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) in Abhängigkeit von Tumorzellen im Knochenmark, es werden die primär metastasierten Patientinnen betrachtet, n=41



4.4.2 Beobachtete Überlebensraten in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Das **Operationsverfahren** ist in Hinblick auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben ein besonders wichtiger Parameter, nicht zuletzt aus Gründen der Qualitätskontrolle und der Qualitätssicherung. Die hier betrachteten Verfahren sind zum einen die brusterhaltende Therapie (im Folgenden **BET**) und die modifiziert radikale Mastektomie (im Folgenden **MRM**).

Abbildung 29: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit vom Operationsverfahren, n=623

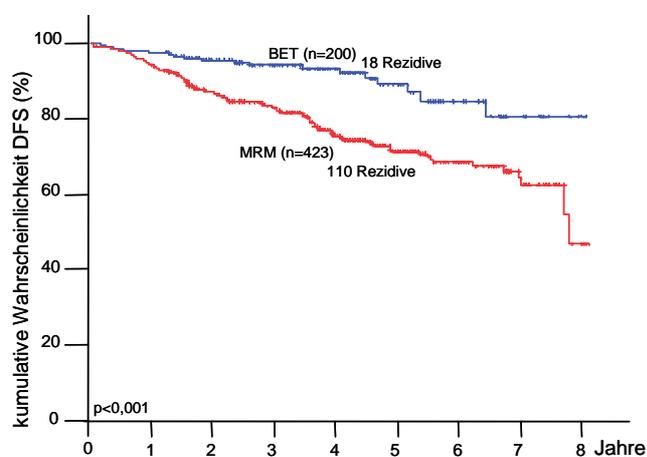
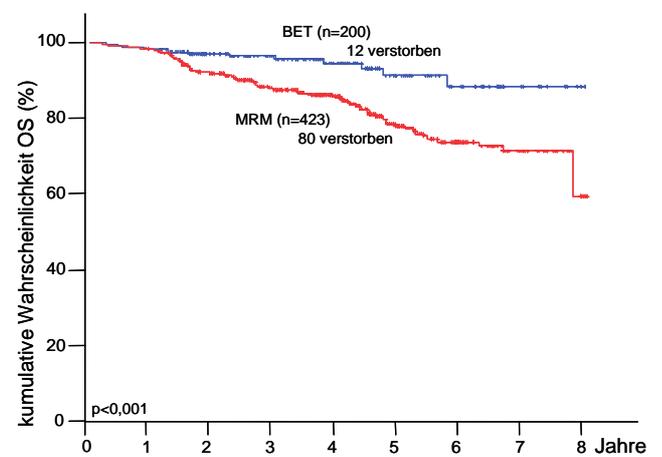


Abbildung 30: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit vom Operationsverfahren



Die Überlebensraten der verschiedenen Operationsverfahren zeigen einen signifikanten Unterschied ($p<0,001$) für das rezidivfreie aber auch für das Gesamtüberleben. Unabhängig vom Stadium ergab sich für die Patientinnen mit BET eine 5-JÜR von 91 % und eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 90,3 Monaten. Die rezidivfreie Zeit betrug im Mittel 87 Monate mit einer 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 88,9%. Für diejenigen Frauen nach MRM ergab sich eine 5-JÜR von 77,8% und eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 81 Monaten. Die rezidivfreie Zeit betrug im Mittel 75 Monate bei einer 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 71%. Der Altersmedian zeigt keinen Unterschied in den beiden Gruppen, er beträgt jeweils 58 Jahre.

Der Grund für den scheinbaren Überlebensvorteil der Gruppe der Patientinnen mit einer brusterhaltenden Operation gegenüber den Patientinnen, die sich einer radikalen Prozedur unterziehen mussten liegt jedoch nicht in der Therapie selber, sondern am Selektionsprozess für die Indikation zur Operationsform. Um diesen Sachverhalt zu verdeutlichen, wurde eine logistische Regression (Tabelle 21) mit der Variable „Radikale Operation (1/0)“ in

Abhängigkeit von den Faktoren Lymphknotenbefall, Alter und Tumorgröße (alle als Rang kodiert) durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit einer radikalen Prozedur steigt mit zunehmendem Lymphknotenbefall, Alter und Tumorgröße. Da zwei dieser Faktoren, nämlich Lymphknotenbefall und Tumorgröße, auch mit einem verringerten Überleben assoziiert sind, ist der Überlebensvorteil für die Gruppe der Patientinnen ohne radikale Prozedur verständlich.

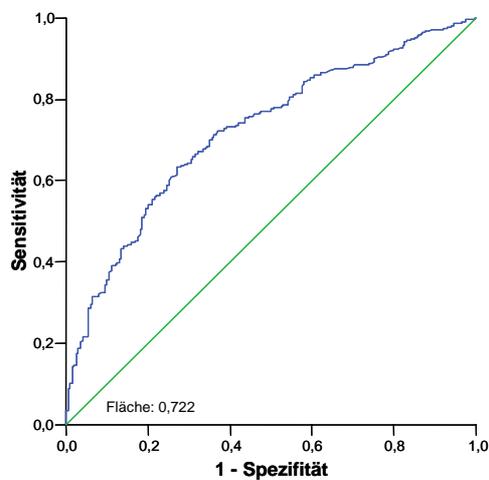
Tabelle 21: Logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Operationsform in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

| Faktor | adjusted log odds | Standard-abweichung | Signifikanz | „adjusted“ odds ratio | 95% Konfidenzintervall | | 75% vs. 25% |
|--------------------------|-------------------|---------------------|-------------|-----------------------|------------------------|-------|-------------|
| Lymphknotenbefall | 1.84 | 0.39 | 0.00 | 6.27 | 2.94 | 13.40 | 2.50 |
| Alter | 0.79 | 0.32 | 0.02 | 2.20 | 1.16 | 4.15 | 1.48 |
| Tumorgröße | 2.04 | 0.34 | 0.00 | 7.67 | 3.90 | 15.06 | 2.77 |

Die Spalte 75% vs. 25% für den Lymphknotenbefall zeigt das „Adjusted Odds-Ratio“ für zwei hypothetische Patientinnen mit gleichen Werten aller anderen Faktoren (Alter und Tumorgröße) aber unterschiedlichen Rängen (75% gegenüber 25%) des Faktors Lymphknotenbefall.

Die Aussagekraft des Modells lässt sich mit Hilfe einer sog. **ROC- Kurve** (Abb. 31) verdeutlichen. Dabei werden Sensitivität und Spezifität einer Vorhersagetestung bezüglich der Zuweisung einer Patientin zu einem Operationsverfahren dargestellt, in diesem Fall unter Einbeziehung der Faktoren Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Alter, Knochenmarksbefund und Grading. Die Wahrscheinlichkeit einem bestimmten Operationsmodus zugeführt zu werden liegt zwischen 0 und 1, unter der Annahme, dass hohe Werte mit einer großen Wahrscheinlichkeit einhergehen, eine ablative Therapie zu erhalten. Da Sensitivität und Spezifität abhängig von der gesetzten Referenzgrenze (auch Diskriminanzschwelle, engl. operating point) sind, ermöglicht die ROC- Kurve die Darstellung bei verschiedenen Referenzwerten. Die Fläche von 0.722 unter der ROC Kurve zeigt, dass die Entscheidung zu einem Operationsverfahren fast ausschließlich unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren gefällt wurde

Abbildung 31: ROC-Kurve. Vorhersagetesting der Zuweisung zu einem Operationsverfahren.



Von allen Mammakarzinompatientinnen erhielten 564 eine **adjuvante Therapie** in Form einer Chemo-, Hormon-, oder Strahlentherapie, bzw. in einer Kombination.

Zunächst erfolgt die Betrachtung der Überlebensraten im univariaten Kaplan-Meier Modell in Hinblick auf eine adjuvante Chemotherapie.

Abbildung 32: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von einer adjuvanten Chemotherapie, n=627

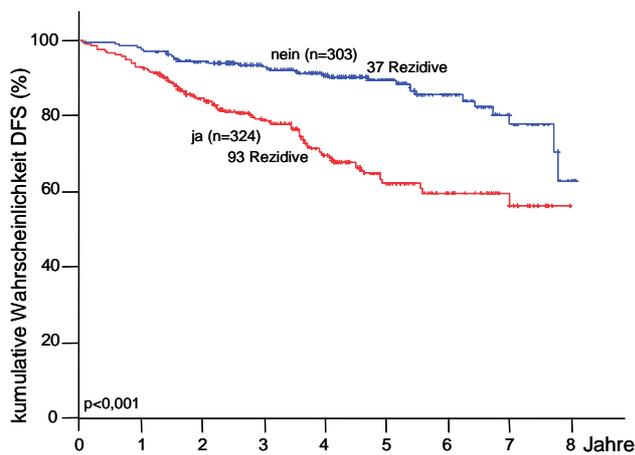
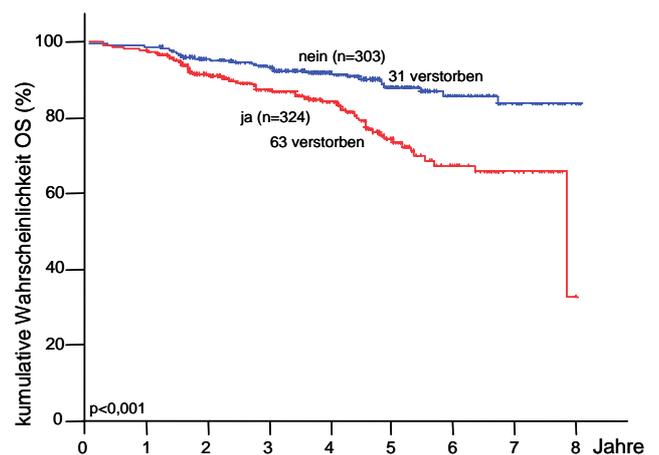


Abbildung 33: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit einer adjuvanten Chemotherapie, n=627



Die Abbildungen 32 bzw. 33 für das DFS bzw. OS zeigen einen Überlebensvorteil für die Gruppe der Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Der Grund für diesen Vorteil liegt jedoch wiederum nicht an der Therapie selber, sondern auch hier am

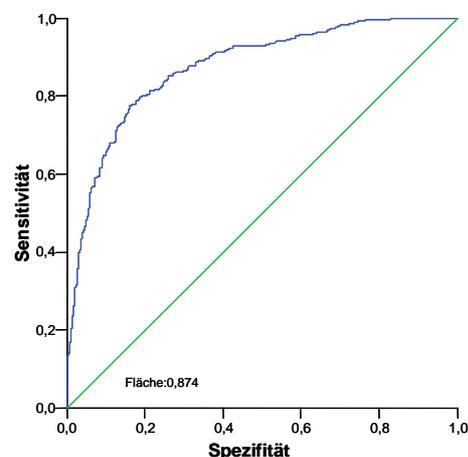
Selektionsprozess für die Indikation zur Gabe einer Chemotherapie. Um diesen Sachverhalt noch einmal zu verdeutlichen, wurde auch hier eine logistische Regression (Tabelle 22) mit der Variable „Chemotherapie (1/0)“ in Abhängigkeit von den Faktoren Lymphknotenbefall, Alter, und Tumorgröße (alle als Rang kodiert) sowie Grading und Knochenmarkbefall (binär) durchgeführt. Daraus geht zum einen ein Modell für die Wahrscheinlichkeit der Behandlung mit einer Chemotherapie hervor, andererseits wird deutlich, wie stark die Faktoren zur Therapieselektion herangezogen wurden.

Tab. 22: Logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

| Faktor | adjusted log odds | Standard-abweichung | Signifikanz | „adjusted“ odds ratio | 95% Konfidenzintervall | | 75% vs. 25% |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------|-----------------------|------------------------|--------|-------------|
| Lymphknotenbefall | 4.993 | 0.48 | 1.7E-25 | 147.45 | 57.71 | 376.73 | 12.1 |
| Alter | -3.476 | 0.42 | 6.4E-17 | 0.03 | 0.01 | 0.07 | 0.18 |
| Tumorgröße | 1.634 | 0.40 | 0.00004 | 5.13 | 2.35 | 11.18 | 2.26 |
| G3 vs. G2 / G1 | 0.837 | 0.22 | 0.00017 | 2.31 | 1.49 | 3.57 | |
| Knochenmarkbefall (ja / nein) | 0.833 | 0.24 | 0.00064 | 2.30 | 1.43 | 3.71 | |

Die Aussagekraft des Modells lässt sich auch hier mit Hilfe der ROC- Kurve verdeutlichen, wobei die Fläche 0.874 unter der ROC Kurve wiederum zeigen kann, dass die vorgenannten Faktoren die Entscheidung für bzw. gegen eine adjuvante Chemotherapie maßgeblich beeinflusst haben.

Abbildung 34: ROC- Kurve. Vorhersagetestung der Zuweisung zu einer Chemotherapie.



Abschließend sollen die Überlebensraten in Zusammenhang mit einer adjuvanten, endokrinen Therapie betrachtet werden.

Abbildung 35: Rezidivfreie Überlebenszeit (DFS) in Abhängigkeit von einer endokrinen Therapie, n= 577

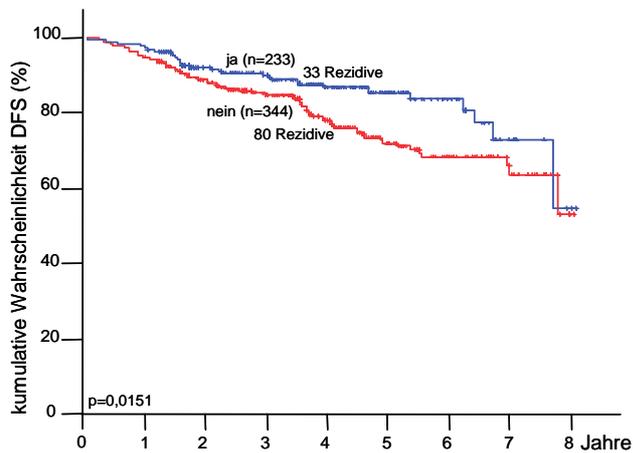
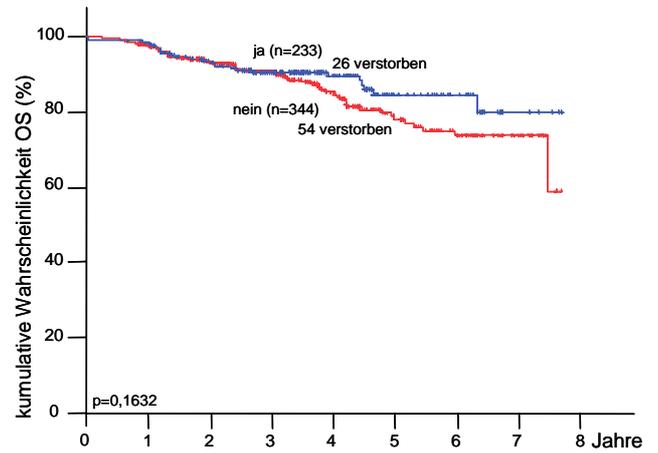


Abbildung 36: Gesamtüberlebenszeit (OS) in Abhängigkeit von einer endokrinen Therapie, n=577



5 Diskussion

Die Notwendigkeit der Etablierung von Brustzentren einheitlicher Qualität konnte für die Hauptkriterien **Spezialisierung** und **Zentralisierung** in zahlreichen Studien nachgewiesen werden.

Gillis et al. (1996) konnten zeigen, dass das Gesamtüberleben mit der **Spezialisierung** der Ärzte, die an der Diagnostik und der Therapie des Mammakarzinoms beteiligt sind und damit in einem interdisziplinärem Zentrum zusammenarbeiten einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat. Die Studie der zwischen 1980 und 1988 operierten und bis 1993 nachbeobachteten 3786 schottischen Mammakarzinompatientinnen ergab eine um 9% höhere 5-Jahres-Überlebensrate und eine um 8% höhere 10-Jahres-Überlebensrate, wenn ein Spezialist die Behandlung vornahm. Die verbesserte Überlebensrate war dabei unabhängig vom Alter der Patientin, ihres sozioökonomischen Status, der Tumorgröße, des Nodalstatus oder des Gradings. Als ‚Spezialisten‘ definierten *Gillis et al.* hierbei diejenigen Ärzte, die an der Diagnostik und der Therapie des Mammakarzinomes ein besonderes ‚Interesse‘ hatten. Dies hieß, dass die Therapie in einem Zentrum in Zusammenarbeit mit eigenen, spezialisierten Operateuren, Pathologen und Onkologen durchgeführt wurde. Zudem wurden in jenen Zentren gemeinsame Studien organisiert .

Sainsbury et al. (1995) konnten zudem den Einfluss der Spezialisierung des Operateurs selbst zeigen. Unabhängig von der adjuvanten Therapie beobachteten sie einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn der betreuende Operateur mehr als 30 Eingriffe dieser Art pro Jahr vornahm. Die *EUSOMA* - Richtlinien von 2000 empfehlen 50 primäre Mammakarzinomfälle pro Operateur und Jahr. Auch *Golledge et al. (2000)* konnten eine Verbesserung der Überlebensraten nach Einführung der Subspezialisierung für Brustkrebsoperateure nachweisen. In der in Bedford (England) durchgeführten Studie wurden Patientinnen zunächst von Ärzten behandelt, die jährlich 10-38 neue Mammakarzinomfälle sahen. Nach der Durchführung einer Zentralisierung und Subspezialisierung von Diagnostik und Therapie wurden die Patientinnen von Ärzten therapiert, die jährlich 65-75 neue Malignome der Brust sahen. Bei gegebener Vergleichbarkeit beider Gruppen konnte ein Zuwachs der krankheitsfreien Überlebenszeit nach einem Jahr von 87% auf 91% und nach drei Jahren von 70% auf 79% beobachtet werden.

Der Begriff der **Zentralisierung** stellt ebenfalls ein Schlagwort im Zusammenhang mit den Brustzentren dar. Hierbei ist die Hypothese, dass eine Zentralisierung der Behandlung von Mammakarzinompatientinnen auf Krankenhäuser, die eine Mindestanzahl von Fällen pro Jahr behandeln, das Überleben der Patientinnen signifikant verbessern kann. Wie bereits erwähnt (siehe 1.2.1) konnten *Roohan et al. (1998)* hierzu einen 5-Jahres-Überlebensvorteil derjenigen Frauen zeigen, die in einem Zentrum mit mehr als 150 Fällen pro Jahr operiert wurden. Der Zusammenhang zwischen Operationszahlen und Überlebensrate war dabei direkt: Bei einer Anzahl von weniger als 10 Operationen pro Jahr hatten 60% ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, bei 11-50 Operationen sank dieses auf 30% und bei 51-150 Operationen pro Jahr lag das Risiko bei 19%. Daneben konnte beobachtet werden, dass Patientinnen, die sich in einem Krankenhaus in der Nähe ihres Wohnortes, d.h. weniger als 10 Meilen entfernt behandeln ließen, ein um 10% höheres Mortalitätsrisiko trugen. Einen Grund für die signifikant besseren Ergebnisse eines Krankenhauses mit einem höheren Patientenaufkommen, einem sogenannten ‚High-volume-Krankenhaus‘, liegt laut *Roohan et al. 1998* unter anderem in der häufiger eingesetzten, besser angepassten und damit effektiveren adjuvanten Therapie. Schließlich zeigte die ‚*Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*‘ (*EBCTCG*) schon 1992 in einer Metaanalyse von 133 randomisierten Studien unter anderem eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine adjuvante Polychemotherapie um 28% und durch Tamoxifen um 25%. Ein weiterer indirekter Zusammenhang zwischen Zentralisierung und Überlebensrate wurde von *Gnant et al. 2000* gesehen. Hier zeigte sich, dass der Faktor ‚Studienteilnahme‘ einen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben hat. Dabei könnte angenommen werden, dass Zentren, also auch spezialisierte Kliniken und Abteilungen im Verbund, häufiger an Studien teilnehmen und dadurch das Outcome besser ist.

Die Kriterien Zentralisierung und Spezialisierung sind am **Zentralklinikum Augsburg** gegeben.

Für das seit Mai 2005 zertifizierte Brustzentrum soll nun anhand vergleichender Analysen betrachtet werden, inwieweit sich Konformitäten und Divergenzen zu Datensätzen aus ähnlichen Zeiträumen zeigen lassen. So können Rückschlüsse auf die Behandlungsqualität aus den Jahren der geregelten Datendokumentation gezogen werden und es kann die Bedeutung und Qualität einer retrograden Datenerfassung, wie in dieser Erhebung geschehen, bewertet werden.

Die vorliegende Erhebung erfasst und bewertet die Daten zu 670 zwischen dem 01.01.1994 und dem 31.12.2000 erstdiagnostizierten und therapierten Mammakarzinompatientinnen des Zentralklinikums Augsburg und zeigt die Ergebnisse einer Nachbeobachtung, die im Minimum bis zum 30.06.2001 reicht.

Im Folgenden werden die Augsburger Daten mit den Daten der Feldstudie München und des Tumorregisters München verglichen, da auch hier die epidemiologischen und klinisch-pathologischen Charakteristika von neuerkrankten Mammakarzinompatientinnen aus der Region München – ohne Augsburg- beschrieben werden, so dass diese sehr ähnlichen Patientinnenkollektive gut miteinander verglichen werden können.

Das **Alter** ist ein wichtiger Faktor für die Inzidenz des sporadischen Mammakarzinoms.

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Gesamtexpositionsdauer des Brustdrüsenepithels gegenüber endogenen Östrogenen und Umwelteinflüssen (*Aderzen et al., 1999*).

In der vorliegenden Datenerfassung lag der Altersgipfel der Patientinnen zwischen 51 und 60 Jahren (n = 202) und zwischen 61 und 70 Jahren (n=174). Es ergab sich ein Altersmittelwert von 57,8 Jahren und ein Median von 58 Jahren (28-86 Jahre).

In Bayern lag der Altersgipfel der Brustkrebspatientinnen bei Diagnosestellung im Rahmen der Feldstudie München, welche derzeit den besten epidemiologischen Stand in Bayern angibt, bei 55-59 Jahren (3210 primär operierte Patientinnen) und stimmt damit gut mit der in der Erhebung beobachteten Häufung überein. Der Altersmittelwert und der Median der Erhebung liegen insgesamt etwas unter denen der Feldstudie, in der ein Mittelwert von 61,4 Jahren und ein Median von 60 Jahren beobachtet wird (*Engel et al., 2003 a*).

Der Altersmedian der 98 später tumorabhängig verstorbenen Patientinnen betrug bei Diagnose 56 Jahre (MW 55,2 Jahre, SF 1,24) und zum Todeszeitpunkt 58 Jahre (MW 57,7, SF 1,3). In Hinblick auf die Sterberaten im Freistaat Bayern beobachtet *Paterok 2002* für das Jahr 1990 einen Gipfel bei den 65-69 Jährigen und zeigt, dass er sich bereits im Jahre 2000, analog zur veränderten Altersstruktur der weiblichen Gesamtbevölkerung, zum höheren Lebensalter hin, verschoben hat zu den 75-79 Jährigen. Damit liegt der Altergipfel der in der Erhebung verstorbenen Patientinnen (n=33 von 98) mit 51-60 Jahren deutlich unter dem von *Paterok* beschriebenen, wobei jedoch zu bedenken ist, dass sich die Patientinnen des Gesamtkollektivs am häufigsten in diesem Alterssegment befanden. Gut stimmt er jedoch mit dem zweiten gesehenen Gipfel überein, dem der 71-80 Jährigen (n=19 von 98).

Der **Menopausenstatus** ist vor allem in Zusammenhang mit dem Rezeptorstatus für die postoperative Systemtherapieplanung von Bedeutung. Als echter Prognosefaktor ist er weniger

aussagekräftig. Neuere, europaweite Langzeitstudien konnten für perimenopausale Mammakarzinompatientinnen im Alter von 40-49 Jahren die besten Langzeitüberlebensraten ermitteln. Prämenopausale Frauen, insbesondere in der Altersgruppe der unter 30 Jährigen, hatten die ungünstigste Prognose. Trat der Brustkrebs nach der Menopause auf, war die Langzeitprognose deutlich besser als bei prämenopausalen Frauen und etwas ungünstiger als bei perimenopausalen Betroffenen (*Sant et al., 1998*). Noch differenzierter zeigten *Kroman et al. (2000)* anhand einer retrospektiven Kohortenstudie an über 10.000 Mammakarzinompatientinnen mit Erstdiagnose vor dem 50. Lebensjahr, dass der prognostisch negative Effekt der jüngeren Patientinnen fast ausschließlich bei denjenigen zum Tragen kommt, die ein geringes Krankheitsrisiko hatten und keine adjuvante zytotoxischen Therapie erhielten. *Kroman et al.* empfehlen, junge Patientinnen allein aufgrund ihres Alters als Hochrisikogruppe einzustufen und einer adjuvanten Chemotherapie zuzuführen.

Da der Datenerhebungsmodus eine exakte nachträgliche Bestimmung des Menopausenstatus nicht möglich machte, wurde als cut- off -Grenze zwischen prä- und postmenopausal das Alter von 50 Jahren herangezogen. Zum Zeitpunkt der Erstbehandlung im Zentralklinikum Augsburg waren demnach 180 Mammakarzinompatientinnen (26,9%) prämenopausal und 490 (73,1%) befanden sich in der Postmenopause. In Hinblick auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,33$).

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen **UICC- Stadien** im Augsburger Kollektiv weist eine große Vergleichbarkeit mit Werten aus amerikanischen Studien, die im Manual des Tumorzentrums München 2003 veröffentlicht wurden, auf. Hier werden für das Stadium I 31,6% angegeben, in Augsburg waren es 31,2%. Auch die anderen Stadien zeigen deutliche Übereinstimmungen: Stadium II 48,3% und 50,7%, Stadium III 13,3% und 11,9% und Stadium IV 6,7% und 6,1%. Auch in Hinblick auf die Überlebensraten beispielsweise für die primär metastasierten Patientinnen zeigen sich Übereinstimmungen. *Engel et al.* benennt 2003 die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe mit knapp 25%, in Augsburg waren es 24,9%.

Die **pT- Kategorie** der erhobenen Daten zeigte in 46,4% einen pT1, in 39,4% einen pT2, in 6,9% einen pT3 und in 7,3 % einen pT4 Tumor. Diese Zahlen stimmen äußerst gut mit den von *Engel et al. (2003a)* in den Daten vom Tumorregister München im Zeitraum 1991 bis 1998, der dem Erhebungszeitraum am ähnlichsten ist, gesehene Größenverteilungen überein. Hier werden in 47,5% pT1, in 35,7% pT2, in 4,5% pT3 und in 7,2% pT4 Tumore gesehen. In bezug auf die Überlebensraten gibt *Engel* hier das relative Überleben an, welches die Lebenserwartung der Normalbevölkerung mit berücksichtigt und damit gewöhnlich etwas

besser liegt als das Gesamtüberleben. Doch vergleicht man die Angaben *Engels* und die Gesamtüberlebensraten der Untersuchung so zeigt sich auch hier eine ähnliche Tendenz der 5-Jahres-Überlebensraten (erster Wert Tumorregister, zweiter Wert Erhebung): 91,0% zu 89,6% für die pT1, 78,3% zu 80,7% für die T2, jeweils 61,5% für die pT3 und 47,1% zu 53,2% für die pT4 Tumore. Viele Autoren konnten bereits den negativen Einfluß der Tumorgröße auf die Prognose zeigen (*u.a. Koscielny et al., 1984*).

Der bedeutendste prognostische Faktor beim primären Mammakarzinom ist das Vorkommen bzw. das Fehlen von **axillären Lymphknotenmetastasen**, wobei eine positive Korrelation zwischen Tumorgröße und dem axillären Lymphknotenstatus besteht (*Harbeck et al., 2003*). Die Prognose wird um so ungünstiger, je mehr Lymphknoten bzw. Lymphknotenstationen (Level I-III) befallen sind, bei Vorliegen eines karzinomatösen Kapseldurchbruchs oder wenn diese bereits vergrößert tastbar sind (*Clark et al., 1996*).

Eine Axilladisektion Level I und II soll eine prognostische Aussage aufgrund des Lymphknotenbefalls ermöglichen, im Rahmen des Stagings die Frage nach der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie klären und ein axilläres Rezidiv verhindern. Die Mehrheit der Autoren fordert die Entfernung von mindestens 10 axillären Lymphknoten (*Kaufmann et al., 2003*), manche von bis zu 20. Im vorliegenden Kollektiv wurden bei allen axilladissezierten Patientinnen im Mittel 14,3 Lymphknoten untersucht.

Im betrachteten Gesamtkollektiv waren 331 Patientinnen (49,4 %) mit pN0 bewertet worden (nodalnegativ) und 329 (48,1 %) nodalpositiv. Bei 10 Frauen (1,5 %) ließ sich der Lymphknotenstatus wegen mangelnder Datendokumentation nicht ermitteln oder waren nicht bestimmt worden. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit den Daten des Tumorregisters wurde die Anzahl der befallenen Lymphknoten entsprechend untergliedert. Für das Kollektiv der nichtmetastasierten Patientinnen ergab sich erneut eine gute Übereinstimmung zum Vergleichskollektiv (1.Tumorregister, 2. Augsburger Kollektiv): nodalnegativ: 60% und 53%; 1-3 befallene Lymphknoten 21% und 25%; 4-9 befallene Lymphknoten 11% und 13%; ≥ 10 befallene Lymphknoten 8% und 9%. Wieder ermitteln *Engel et al. (2003a)* auch für die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Nodalstatus sehr vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten: Für die nodalnegativen Patientinnen 94,8% und für diejenigen mit 10 und mehr befallenen Lymphknoten 48,1% (relatives Überleben). Die Analyse der Augsburger Daten ergab hier 91,4% und 44% (OS).

Nach derzeitigem Stand gelten Mammakarzinompatientinnen mit **klinisch manifesten Metastasen** als nicht heilbar. Die Hochdosisschemo- oder Antikörpertherapie können hier möglicherweise Fortschritte erzielen (*Slamon et al, 2001*).

Laut Literaturangaben werden in 7-10% der Fälle bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms bereits manifeste Fernmetastasen beschrieben, in Augsburg waren dies 6,1% (n=41). Bei weiteren 116 Frauen (18,4% der initial nicht metastasierten Patientinnen) musste im Verlauf der Beobachtung eine Filialisierung festgestellt werden. Laut *Harris et al. (1991)* treten Fernmetastasen bevorzugt im Knochen, in der Lunge und der Leber auf und auch im Augsburger Patientinnenkollektiv waren dies die häufigsten Erstmetastasierungsorte (43,5% ossär, 40% viszeral, 27,8% pulmonal). Die im Kollektiv gefundenen ossären Metastasen kommen dabei deutlich seltener vor als es *Diel et al. (1999)* mit einer medianen Inzidenz von 73% beschreiben, aber deutlich häufiger als es *Lebeau et al. (2003)*, die in bis zu 20% eine Entwicklung von Knochenmetastasen vermuten. *Boag et al.* sahen 1971 ebenfalls in 44% eine ossäre Filialisierung in einem Kollektiv 160 autopsierter Patientinnen. Laut Literaturangaben werden in 65-80% der Patientinnen, die an ihrer Erkrankung versterben, autoptisch Knochenmetastasen gefunden.

Ein lokoregionäres Rezidiv wurde in Augsburg in 3,3% (n=21) der primär nicht metastasierten Fälle gesehen. Laut den im *Manual Mammakarzinome 2003* zitierten Literaturangaben variieren die Zahlen hierfür zwischen 5-20%.

Von den metastasierten Patientinnen verstarben 58% noch während des Beobachtungszeitraumes. *Fersis et al.* betonten 2002, dass die Überlebenszeit nach Metastasierung sehr divergiert und zum Teil auch mehr als zehn Jahre betragen kann. Die Prognose hinge dabei stark von der Lokalisation der Metastasen ab. Der von *Koscielny et al.* bereits 1984 beschriebene Zusammenhang von Tumorgröße und späterer Metastasierung lässt sich auch im Augsburger Kollektiv nachvollziehen, da 75% aller sekundär metastasierten Patientinnen eine initiale Tumorgröße von mehr als 2 cm hatten, wobei in knapp 14% zudem eine Infiltration der Brustwand bestand.

Das histopathologische **Grading** gehört ebenfalls zu den Prognosefaktoren mit gesicherter klinischer Relevanz (*Harbeck et al., 2003*). Der Vergleich der prozentualen Häufigkeiten zwischen den Daten des Tumorregisters München und dem Augsburger Kollektiv zeigt erneut große Ähnlichkeiten (1. Tumorregister, 2. Augsburg): G1-Tumore in 8,5% zu 7,6%, G2-Tumore in 55,4% zu 53,9% und G3-4-Tumore in 36,1% zu 38,3%. Auch für die Überlebensraten ließ sich der zu erwartende negative Einfluss eines schlechteren Gradings

zeigen. Im Augsburger Kollektiv war der Unterschied zwischen G1/2-Tumoren und G3/4-Tumoren bezogen auf das rezidivfreie Überleben signifikant ($p < 0,001$). *Schnitt et al. (2000)* geben aber zu bedenken, dass die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens der Erkrankung nicht konstant über die Zeit verläuft. So sei das Risiko für Patientinnen mit Grad 3 Metastasen zu entwickeln, innerhalb der ersten drei Jahre am höchsten, danach hätten die Patientinnen mit Grad 2 ein höheres Risiko. Dies kann zum Teil auch an den Augsburger Patientinnen nachvollzogen werden: Betrachtet man die prozentuale Überlebenschance nach 3, 5 und 8 Jahren, so beträgt diese bei den G1/2 Patientinnen nach 3 Jahren 91%, nach 5 Jahren 84% und nach 8 Jahren 59%. Im Gegenzug liegt die Überlebenschance bei den G3/4 Patientinnen für diese Zeiträume bei 75%, 61% und 58%.

Ein weiteres bedeutendes Tumorcharakteristikum ist der **histologische Typ** des Karzinoms.

Das invasive Mammakarzinom wird formal untergliedert in diejenigen Tumore, die von den Epithelien der Milchgänge (**duktale Karzinome**) bzw. von den Läppchenazini (**lobuläre Karzinome**) ausgehen. Dabei ist das invasiv duktales Karzinom mit 65-80% der häufigste Tumortyp (*Rosen et al., 1993*). Er ist definiert als ein Tumor, der nicht in eine der übrigen Kategorien passt und daher als „not otherwise specified“ (NOS) bezeichnet wird.

Das invasiv lobuläre Karzinom wird mit 6-15 % der Fälle diagnostiziert, gefolgt vom medullären mit ca. 3%, dem tubulären mit 1-15%, dem muzinösen mit 1-2% und dem papillären Karzinom mit 1-7% (*Lebeau et al., 2003*), wobei das tubuläre, papilläre, sowie das muzinöse Karzinom als prognostisch günstige Typen mit Fünfjahres-Überlebensraten von ca. 95% (*Bässler, 1997*) gelten. Alle weiteren Karzinomformen treten in der Häufigkeit von weniger als 1% auf. Die Häufigkeitsverteilungen der histologischen Typen war am Zentralklinikum Augsburg vergleichbar. Es dominierte in 77% ($n=519$) ebenfalls das duktales Karzinom und das lobuläre Karzinom wurde in 15% ($n=102$) der Fälle diagnostiziert.

Ein gemischt duktal-und-lobulär invasiver Tumor wurde in 3,4% ($n=22$) der Fälle gesehen.

Andere histologische Typen wie das medulläre, tubuläre, muzinöse oder das inflammatorische Karzinom wurden auch hier in sehr geringen Fallzahlen von 0,2%-0,9% gesehen. Für das duktales und lobuläre Karzinom konnte bisher keine Studie einen signifikanten Unterschied im Überleben zeigen (*Rosen et al. 1997, Schnitt et al. 2000*). Auch im Augsburger Kollektiv ergab sich hier kein signifikanter Unterschied. Jedoch konnte die Analyse für die Subgruppen ‚duktal invasiv‘ versus ‚duktal invasiv mit intraduktaler Komponente‘ einen signifikanten ($p=0,024$) Unterschied für das krankheitsfreie Überleben herausarbeiten, wenn der Tumor keine intraduktale Komponente besaß. Eine weitere Analyse konnte die Annahme einiger Studien,

dass lobuläre Karzinome häufiger ossär metastasieren als duktales (*Dixon et al., 1991; Borst et al., 1993*), nicht bestätigen. Von den 116 im Verlauf metastasierenden Patientinnen hatten 90 ein duktales und 17 ein lobuläres Karzinom. 35% (n=6) der Patientinnen mit einem lobulären Karzinom bildete hier ossäre Metastasen, diejenigen mit einem duktales Karzinom taten dies in 43% der Fälle (n=39). Allerdings müssen dabei die unterschiedlichen Größen der Kollektive beachtet werden.

Eine **Lymphangiosis carcinomatosa**, welche die Ausbreitung des Karzinoms in den Lymphgefäßen beschreibt, stellt ein signifikant hohes und unabhängiges Rezidivrisiko dar und gilt ebenfalls als Prognosefaktor von klinischer Relevanz.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa ist zu diagnostizieren, wenn kapilläre Gefäße, die eindeutig von einem gleichmäßigen Endothelsaum ausgekleidet sind, Tumorkomplexe enthalten. Diese sollen definitionsgemäß nicht mehr als 75% der Querschnittsfläche einnehmen (*Lebeau et al., 2003*).

Bei den untersuchten Patientinnen dieser Erhebung wurde in 72 Operationspräparaten eine peritumoröse Lymphgefäßinvasion diagnostiziert und auch hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p < 0,001$). Besonders wichtig ist laut *Schnitt et al. (2000)* diese Situation für diejenigen Patientinnen, die einerseits nodalnegativ sind und zum anderen eine Tumorgröße von $\leq 2\text{cm}$ (pT1) haben, da sie ein besonderes Risiko für einen Befall der axillären Lymphknoten und eine Metastasierung tragen. In Augsburg hätte dies zwei Patientinnen betroffen, keine der beiden metastasierte während der Beobachtungszeit.

Die Bestimmung des **Steroidhormonrezeptorstatus** eines invasiven Mammakarzinoms wird im Rahmen der Primärdiagnostik derzeit obligat durchgeführt. Ein positiver **Östrogen** und/ oder **Progesteronrezeptor** stellt mit einem LOE (level of evidence) von I (*Hayes et al., 1998*) den wichtigsten prädiktiven Faktor bei der Indikationsstellung zu einer antihormonellen Therapie dar. Laut der *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2000)* profitieren Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren von einer antihormonellen Therapie mit Tamoxifen und für prämenopausale Patientinnen stellt die Suppression der ovariellen Funktion eine zusätzliche Therapieoption dar. Es gelten diejenigen Karzinome als rezeptorpositiv, bei denen mehr als 10% der Tumorzellkerne für Östrogen (ER) und/ oder Progesteron (PR) positiv reagieren.

Rezeptornegativ gelten diejenigen Tumore, welche keine Kernanfärbbarkeit für ER und/ oder PR aufweisen (*Goldhirsch et al., 2001*).

Zusätzlich kann der IRS (Immun Reaktiver Score) nach *Remmele* und *Stegner (1987)* mit Werten von 0 bis 12 semiquantitativ durch die Multiplikation von Färbeintensität und Prozentsatz rezeptorpositiver Tumorzellen bestimmt werden. In dieser Erhebung wurde der IRS jedoch nicht betrachtet.

Die Tumore der Mammakarzinompatientinnen am Zentralklinikum Augsburg waren zu 70,2% hormonrezeptorpositiv (hier entweder ER positiv, PR positiv oder beide positiv).

Dabei ist die endokrine Therapie als adjuvante sowie als palliative Behandlungsform beim hormonabhängigen Mammakarzinom vorzunehmen (*Kiesel, 2000*). Laut *Clark (2000)* zeigen verschiedene Studien einen Vorteil der hormonrezeptorpositiven Patientinnen im rezidivfreien Überleben von ca. 10% nach fünf Jahren. Für die Augsburger Patientinnen war der Vorteil jedoch erheblich größer, hier lag der Unterschied im rezidivfreien Überleben nach fünf Jahren bei knapp 23% (83,2% hormonrezeptorpositiv zu 60,3% hormonrezeptornegativ nach fünf Jahren).

Tabelle 23: Gegenüberstellung wichtiger klinisch-pathologischer Parameter der Kohorten des Zentralklinikums Augsburg und des Tumorregisters München

| | | <u>Augsburg (%)</u> | <u>München (%)</u> |
|------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
| <u>UICC-Stadium</u> | I | 31,2 | 31,6 |
| | II | 50,7 | 48,3 |
| | III | 11,9 | 13,3 |
| | IV | 6,1 | 6,7 |
| <u>Tumorgröße</u> | pT1 | 46,4 | 47,5 |
| | pT2 | 39,4 | 35,7 |
| | pT3 | 6,9 | 4,5 |
| | pT4 | 7,3 | 7,2 |
| <u>Nodalstatus</u> | negativ | 53 | 60 |
| | 1-3 LK | 25 | 21 |
| | 4-9 LK | 13 | 11 |
| | ≥ 10 LK | 9 | 8 |
| <u>Grading</u> | G1 | 7,6 | 8,5 |
| | G2 | 53,9 | 55,4 |
| | G3+4 | 36,1 | 38,3 |
| <u>Histologie</u> | invasiv duktal | 77 | 65-80 |
| | invasiv lobulär | 15 | 6-15 |
| <u>Rezeptorstatus</u> | positiv | 70,2 | 72,1 |
| | negativ | 29,8 | 27,9 |

Die **operative Therapie** des primären Mammakarzinoms ist heutzutage durch eine standardisierte Vorgehensweise gekennzeichnet, bestimmt vom diagnostischen und histopathologischen Befund sowie vom Wunsch der Patientin.

Als Verfahren bieten sich die **brusterhaltende Therapie** (BET) an, dies bedeutet Tumorexzision (u.U. in Verbindung mit einem plastisch-chirurgischen Eingriff), Axilladisektion und Strahlentherapie. Weiterhin die **modifiziert radikale Mastektomie** (MRM) und die MRM mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau (*Eiermann et al, 2003*). 207 (31%) der 670 Patientinnen konnten brusterhaltend operiert werden, 459 wurden mastektomiert. Der hohe Anteil an mastektomierten Patientinnen muss hier einerseits im Zusammenhang mit dem Erhebungszeitraum von 1994-2000 gesehen werden, da sich erst in den letzten Jahren das Verhältnis nahezu umgekehrt hat, andererseits gilt es die negativen Begleitfaktoren der mastektomierten Patientinnen zu betrachten. So betrug die mediane Tumorgröße der Patientinnen mit BET 1,5 cm, bei den mastektomierten Patientinnen waren dies 2,2 cm. Auch der Lymphknotenbefall der mit einer MRM therapierten Patientinnen war größer, er betrug zum einen im Median 0 (Mittelwert 1,26 ;SF 0,21 KI 0,85-1,67) und zum anderen im Median 1 (Mittelwert 3,5; SF 0,252 KI 3,0-3,99). Damit korreliert der nachgewiesene prozentuale Zuwachs der Mastektomierate mit steigender Höhe des Tumorstadiums. Auch das Tumorgrading in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen war deutlich schlechter. 58% der Tumore befanden sich danach in der histopathologischen Gradingkategorie 1 und 2, in der Gruppe der brusterhaltend operierten Patientinnen waren es 68%. Zudem waren die Karzinome der mastektomierten Patientinnen in 25% der Fälle multifokal, bei den brusterhaltend therapierten Frauen waren es nur 2%. Die prognostisch schlechtere Ausgangssituation der mastektomierten Patientinnen zeigt sich auch in der Rezidiventwicklung. Bei 23% (n=98 von 425) der primär nicht metastasierten und mastektomierten Patientinnen trat im Verlauf ein Rezidiv auf, bei den brusterhaltend operierten waren es nur 8% (n=16 von 200). Ein lokoregionäres Rezidiv fand sich nach BET in 1,5% (n=3) und nach MRM in 4,2% (n=18) und liegt damit unter bzw. an den Untergrenzen der Variationsbreiten der von *Morrow et al. 2000* zitierten Studien, die nach BET in 7%-19% und nach MRM in 4%-14% eine lokoregionäres Rezidiv angeben. Allerdings beziehen sich diese Studien auf Nachbeobachtungszeiträume von 7-18 Jahren und *Kurtz et al.* beschrieben bereits 1989 die Zunahme der Inzidenz eines lokoregionären Rezidivs nach BET mit 7% nach fünf, 14% nach 10 und 20% nach 20 Jahren und relativiert damit die Aussage der in Augsburg im

Median 3,5 Jahre nachbeobachteten, brusterhaltend operierten und primär nicht metastasierten Patientinnen.

Die schlechteren Begleitfaktoren müssen auch bei der Betrachtung der Überlebensanalysen bedacht werden, da es im Datensatz der Augsburger Patientinnen in der univariaten Analyse des Operationsverfahrens im Kaplan-Meier sowie im Cox-Modell ein signifikant ($p < 0,001$) schlechteres Überleben nach MRM zu geben scheint und damit den vielen Studien widerspricht, die stadienadaptiert vergleichbare Überlebenszeiten nach den unterschiedlichen Operationsverfahren zeigen konnten (*u.a. Veronesi et al., 1995; Fisher et al., 1995; Arriagada et al., 1996*). Jedoch zeigt die logistische Regression (S.45), dass der Einfluss des Operationsverfahrens unter Berücksichtigung von Lymphknotenbefall und Tumorgröße nicht mehr signifikant ist. Auch die erstellte Receiver Operating Characteristic (ROC- Kurve, S. 46) zur Testung der Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Zuweisung zu einem Operationsverfahren, konnte zeigen, dass die Entscheidung zu einem Operationsverfahren fast ausschließlich unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren gefällt wurde.

Die adjuvante, systemische Therapie in Form einer **Chemotherapie** soll unterstützend zur operativen Maßnahme und der Strahlentherapie eventuelle Tumorrreste und sogenannte Mikrometastasen, die klinisch, apparativ und/ oder histopathologisch nicht nachweisbar sind, in kurativer Absicht behandeln. Daher muss eine Makrometastasierung, die heutzutage als nicht mehr kurativ behandelbar gilt, zuvor ausgeschlossen werden.

Die *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* konnte in einer Metaanalyse von 1995 zur adjuvanten Chemotherapie mit etwa 19000 Frauen in 47 Studien, einen signifikanten therapeutischen Nutzen der adjuvanten Chemotherapie zeigen (1998).

356 der im Klinikum Augsburg behandelten Patientinnen erhielten in Abhängigkeit von ihrem Befund eines der zu dem Zeitpunkt anerkannten Chemotherapieregime, wobei sich bei 17 Patientinnen hierüber keine genaue Angabe machen ließ. Deutlich orientiert sich die Auswahl der systemischen Therapie im Augsburger Kollektiv auch an den Therapieempfehlungen des *Tumorzentrums München*, nach denen die Patientinnen mit geringerem Risiko (niedriger Lymphknotenbefall, positiver Rezeptorstatus) eher einer Therapie mit CMF und die Patientinnen mit erhöhtem Risiko (zahlreich befallene Lymphknoten, negativer Rezeptorstatus) eher einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen zugeführt werden sollten (*Kahlert et al., 2003*). In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier sowie auch im univariaten Cox-Modell des DFS und des OS konnte kein Vorteil für die chemotherapierte Patientin gezeigt werden.

Auch ein sogenanntes ‚Propensityscoring‘ (Rosenbaum PR., Rubin DB, 1983 und Rubin DB 1997), ein mathematisches Modell, welches durch Schichtenbildung eine ‚Pseudorandomisierung‘ erzeugt, konnte keinen signifikanten Vorteil, der erwartungsgemäß durch die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie erzielt wird, zeigen.

Jedoch muss erneut davon ausgegangen werden, dass Patientinnen mit schlechterer Ausgangssituation einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt wurden. Tatsächlich hatten mehr als 2/3 (63%) ohne Chemotherapie behandelten Patientinnen eine Tumorgöße von ≤ 2 cm im Gegensatz dazu 1/3 (34%) der mit Chemotherapie behandelten Frauen. War der Tumor größer als 2 cm so betraf dies nur 1/3 (33%) der nicht- und 2/3 (60,5%) der Chemotherapierten. Tabelle 24 zeigt eine Gegenüberstellung in Hinblick auf die Anzahl befallener Lymphknoten.

Tabelle 24: Anzahl befallener Lymphknoten in den Subgruppen mit und ohne Chemotherapie

| Anzahl positiver Lymphknoten | ohne Chemotherapie (n=305) | mit Chemotherapie (n=324) |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 0 | 238 (78,0%) | 97 (29,9%) |
| 1-3 | 50 (16,4%) | 107 (33,0%) |
| 4-9 | 13 (4,2%) | 68 (21,0%) |
| >=10 | 4 (1,3%) | 52 (16,0%) |

Die für die Entscheidung signifikanten Faktoren Lymphknotenbefall, junges Alter, Tumorgöße und Grading stellen etablierte Risikofaktoren für das DFS und OS beim Mammakarzinom dar und auch aus den odds ratios der logistischen Regression (Tabelle 22, S. 47) geht hervor, dass die für das Überleben ungünstigen Werte dieser Faktoren sehr stark mit der Gabe der Chemotherapie korrelieren. Daher ist es auch bei einer anerkannt positiven Wirkung der adjuvanten Chemotherapie plausibel, warum eine univariate Analyse der Therapie zu einem scheinbaren Überlebensvorteil für die Gruppe der Patientinnen ohne Chemotherapie führt. Zudem konnte auch hier die Erstellung einer ROC- Kurve (Abb. 34, S.47), hier zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität der Vorhersage bezüglich der Zuweisung zu einer Chemotherapie, die Hypothese untermauern, dass die Entscheidung des behandelnden Arztes, ob eine Patientin einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden soll, fast ausschließlich unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren gefällt wurde. Damit einhergehend besteht im Zentralklinikum Augsburg, dies bestätigen die Ergebnisse, eine hohe Qualität bezüglich der

Beurteilungs- und Entscheidungsqualität der betreuenden Ärzte, die eine Patientin leitliniengetreu einer Therapie zuführten.

Eine **adjuvante, endokrine Therapie** in Form einer Tamoxifengabe von 20mg/Tag über fünf Jahre stellte lange die adjuvante Therapie der Wahl bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen dar (*Kahlert et al., 2003*). Es wirkt als partieller Antagonist am Östrogenrezeptor, senkt dadurch die Proliferationsrate und hatte sich in der adjuvanten aber auch in der palliativen Situation etabliert. Die neuere Therapieoption der Aromatasehemmer findet u.a. aufgrund des Erhebungszeitraumes hier keine Berücksichtigung. In Augsburg erhielten laut Dokumentation 254 Patientinnen eine adjuvante, endokrine Therapie. 219 Frauen (86%) waren eindeutig rezeptorpositiv, 23 (9%) rezeptornegativ und bei 12 Frauen war der Rezeptorstatus nicht genau dokumentiert. Rezeptornegative Patientinnen zum Teil ebenfalls zu behandeln war zum Zeitpunkt der Ersttherapie in den 90-er Jahren durchaus üblich, denn 1990 zeigten *Pollak et al.* und 1994 *Lahti et al.* verschiedene andere systemische Wirkungen des Tamoxifens, wie beispielsweise die Erniedrigung des IGF-I Spiegels, welcher eine Größenzunahme des Tumors verhindert, auch bei rezeptornegativen Tumoren. Dies gilt heute jedoch als obsolet.

Zu bemerken ist allerdings, dass insgesamt 432 Patientinnen als hormonrezeptorpositiv (ER positiv und/ oder PR positiv) bewertet wurden (183 negativ, 55 unklar oder n.b.), wovon nur 219 Frauen (knapp 51%) überhaupt eine endokrine Therapie erhielten. In der Subgruppe der rezeptorpositiven und postmenopausalen Patientinnen waren es 58% (n=196), die eine endokrine Therapie erhielten, allerdings auch ein Viertel (n=23) der 93 rezeptorpositiven und prämenopausalen Patientinnen. In bezug auf den Menopausenstatus könnte dies auf die von der EBCTCG 1998 beschriebene und auch von *Osborne et al. 2003* zusammengefasste, neuere Sichtweise hinweisen, nach der prä- ebenso wie postmenopausale Patientinnen laut zahlreicher Studien einen signifikanten Vorteil durch eine endokrine Therapie haben. Weiterhin fraglich bleibt, warum ein verhältnismäßig geringer Prozentsatz an Patientinnen einer endokrinen Therapie zugeführt wurde. Die univariate Analyse des rezidivfreien- und des Gesamtüberlebens zeigt keinen signifikanten Vorteil durch die endokrine Therapie. Da aber die Überlebensanalysen in bezug auf den Hormonrezeptorstatus eindeutig einen Vorteil zugunsten der hormonrezeptorpositiven Patientinnen zeigen konnten und man somit davon ausgehen kann, dass hier wahrscheinlich auch eine endokrine Therapie stattgefunden hat, kann eine mögliche Erklärung in der nicht immer vollständigen Datendokumentation und der Schwierigkeit einer vollständigen Datenzusammenstellung bei retrospektiven Erhebungen gesucht werden.

6 Zusammenfassung

Der vorliegenden Promotionsarbeit liegen die neu erhobenen Daten von 670 primär diagnostizierten Mammakarzinompatientinnen zugrunde, die sich zwischen Januar 1994 und Dezember 2000 im Zentralklinikum Augsburg in Behandlung befanden.

Daneben beinhaltet die Datenerhebung eine Nachbeobachtung, die im Minimum bis Juni 2001, in weiten Teilen aber bis Februar 2002 reicht.

Die Auskunft über das Befinden der Patientin wurde durch Verschickung eines Serienbriefes an den behandelnden Arzt sowie an die Patientin selbst erreicht. Die Beantwortung der darin gestellten Fragen zum weiteren Krankheitsverlauf ermöglichten damit nicht nur eine Analyse der im Krankenblattarchiv des Klinikums erhobenen Primärdaten sondern auch die Analyse der Überlebenszeiten und Überlebenswahrscheinlichkeiten, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten (1,2-96,9). Die Kenntnis dieser Daten ermöglichte es, Rückschlüsse auf die in dem betrachteten Zeitraum herrschende Behandlungsqualität zu ziehen und stellt damit einen wichtigen Beitrag zur internen onkologischen Qualitätssicherung dar.

Das betrachtete Patientinnenkollektiv war dabei höchst repräsentativ.

Vergleiche der strukturellen aber auch der klinisch-pathologischen Parameter und ihrer Verteilungen ergaben nicht selten prozentgenaue Übereinstimmungen mit den vom Tumorzentrum München angegebenen Vergleichskollektiven.

Die Betrachtung des Einflusses der verschiedenen klinischen und pathologischen Faktoren auf die Überlebenszeiten wiesen ebenfalls eine große Vergleichbarkeit mit anderen Kollektiven, im Besonderen mit den Daten der Feldstudie München und des Tumorregisters München auf.

Die Analysen der Überlebenszeiten in Hinblick auf die Primärtherapie und adjuvante Systemtherapie zeigten dabei sehr interessante Ergebnisse. Nachdem die univariaten Überlebensanalysen bezüglich des Operationsverfahrens und der adjuvanten Chemotherapie ergeben hatten, dass sich mammaablatives Vorgehen sowie die Gabe einer Chemotherapie negativ auf das Überleben auswirkten, konnten logistische Regressionsanalysen zeigen, dass schlechtere Kofaktoren wie das Alter der Patientin, Tumorgröße, schlechtes histopathologisches Grading des Tumors und Lymphknotenbefall derart mitbestimmend waren, dass die vorgenannten Therapieverfahren selbst keinen negativen Einfluss hatten, sondern allein die negativen Kofaktoren.

Auch die in beiden Fällen vorgenommenen Vorhersagetestungen der Zuweisung einer Patientin zu einem Therapieverfahren konnten eindrücklich zeigen, dass fast ausschließlich diese Variablen die Therapieentscheidung beeinflusst hatten.

Diese Beispiele zeigen, dass bei retrospektiven, univariaten Analysen solch subjektive Einflussfaktoren mit berücksichtigt werden müssen.

Die Therapieentscheidungen der Ärzte am Zentralklinikum Augsburg orientierten sich dabei in hohem Maße an den im Erhebungszeitraum geltenden Leitlinien und es konnte damit einhergehend gezeigt werden, dass sich das zertifizierte Brustzentrum am Zentralklinikum Augsburg sowie seine angrenzenden Fachabteilungen unter anderem durch eine hohe Güte an ärztlicher Qualität auszeichnet.

Diese Promotionsarbeit konnte erneut die enorme Bedeutung einer lückenlosen Datendokumentation in Zusammenhang mit Qualitätssicherung zeigen.

Erst die konsequente und standardisierte Datendokumentation und Datenauswertung kann die interne sowie durch Mitwirken an übergeordneten Registern die externe Qualitätssicherung gewährleisten und nur auf diese Weise können Arbeits- Prozess- und Ergebnisqualität auf Dauer optimiert und sichergestellt werden.

7 Literaturverzeichnis

- Aderzen KH, Eustachi A, Gerard I. Stellungnahme zu Umwelt, Ernährung und Brustkrebs. *Frauenarzt*, 40:1903-1239,1999.
- Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G, for the Institute Gustave Roussy Breast Cancer Group. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 14:1558, 1996.
- Bässler R. Mamma. In: Pathologie, Band 4, Remmele W (Hrsg), Springer, Berlin-Heidelberg, 1997.
- Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study. IARC Scientific Publications No.151, Lyon 1999.
- Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Estève J. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study. IARC Scientific Publications No.132, Lyon 1995.
- Biesterfeld S. Methodische Aspekte bei der standardisierten Beurteilung der mitotischen Aktivität von Tumorgewebe. *Pathologie*, 18, S.130-134, 1997.
- Blamey R, Cataliotti L. EUSOMA, position paper. The Requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer*, 36, 2288-2293, 2000.
- Boag JW, Haybittle JL, Fowler JR, Emery EW. The number of patients required in a clinical trial. *Br J Radiol* 44:122-125, 1971.
- Borst MJ, Ingvald MA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 114:673, 1993.
- Braun S, Pantel K, Müller P, Janni W, Hepp F, Kantenich CH RM, Gastroph S, Trimpl A, Wischnik A, Dimpfl T, Kindermann G, Riethmüller G, Schlimok G. Cytokeratin- Positive Cells in the Bone Marrow and Survival of Patients with Stage I,II or III Breast Cancer. *N Eng J Med*, 8, 2000.
- Bundesgesundheitsministerium: ‚Modellprogramm zur besseren Versorgung Krebskranker‘ ‚Feldstudien zur Evaluation der regionalen onkologischen Versorgung von Patienten mit Mamma-Ca‘, Uni-Jena, Abschlussbericht 2001.

Clark GM: Prognostic and predictive factors. In: Diseases of the Breast: Seite 497. Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK (Hrsg), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.

Cox DR. Regression models and life- tables. *J R Stat Soc (B)* 34:187-200, 1972.

Diel IJ, Solomayer EF, Gollan C. Behandlung ossärer Metastasen beim Mammakarzinom, in *Gynäkologe*, 32 (9) , S.603-606, 1999.

Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular and ductal carcinomas of the breast. *Br J Cancer* 63:634, 1991.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 339:1-15, 1992

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351: 1451- 1467, 1998.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Fifth main meeting of the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tagungsunterlagen, 2000.

Eiermann W, Bauerfeind I, Baumeister RGH, de Waal JC, Füger T, Funke I, Gabka C, Höß C, Lebeau A, Plattner B, Raab G, Untch M. Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. *Manual Mammakarzinome* S.52, Zuckschwerdt-Verlag, 9. Auflage, 2003.

Elston CW, Ellis IO. 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: 403-410, 1991.

Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US, Strelocke K, Sauer H, Katenkamp D, Mittermayer Ch, Heidemann E, Schulz KD, Kunath H, Lorenz W, Hölzel D. Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer* 38, 578-585, 2002.

Engel J, Hölzel D, Kerr J, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. *Manual Mammakarzinome*, Zuckschwerdt Verlag München, 2003 a.

Engel J, de Waal JC, Gauwerky J, Helleman HP, Hölzel D, Lebeau A, Nathrath W., Raab R, Sauer H, Untch M. Dokumentation und Qualitätssicherung, *Manual Mammakarzinome*, Zuckschwerdt Verlag München, 2003 b.

European Society of Mastology (EUSOMA) Guidelines. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 36: 2288-2293, 2000.

Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. GLOBOCAN 2000.

Fersis N, Friedrich M. Palliative operative Therapie beim metastasierten Mammakarzinom. In AGO State of the Art Meeting Gravenbruch 2002, Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, Gunter von Minckwitz (Hrsg), Zuckschwerdt-Verlag, 2002.

Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456, 1995.

Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3768 patients in the west of Scotland. *BMJ* 312:145-148, 1996

Gnant M on behalf of the Australian Breast & Colorectal Cancer Study Group. Impact of participation in randomised clinical trials on survival of women with early stage breast cancer. *Am Soc Clin Oncol* 19:74a, 2000.

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19, 3817-3827, 2001.

Golledge J, Wiggins JE, Callam MJ. Effect of surgical subspecialisation on breast cancer outcome. *Br J Surg* 87: 1420-1425, 2000.

Harbeck N, Eiermann W, Engel J, Funk I, Janni W, Lebeau A, Permanetter W, Raab G, Untch M, Zemzoum I. Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. Manual Mammakarzinome, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt Verlag München, 9. Auflage, 2003.

Harbeck N, Thomssen C. Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. AGO State of the Art Meeting, Gravenbruch 2002, Gunter von Minckwitz (Hrsg) für AGO-Organisationskommission „Mamma“, Zuckschwerdt-Verlag München, 2002.

Harris JR, Hellman S. Biology. In: Breast Diseases: Seiten 178-179. Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW (Hrsg). 2nd Edition. Lippincott Company, Philadelphia, 1991.

Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (Hrsg). Lippincott-Raven-Verlag, S 462, Philadelphia, 1996.

Hayes DF. Detection of clinical utility of tumor markers: A Tumor marker utility grading system. In: Recent results in cancer research.. Senn HJ, Gelber RD, Goldhirsch A, Thürlimann B (Hrsg), S. 71-85, Springer, Berlin Heidelberg, 1998. Jöns K, MdEP für EUROPA DONNA, 2004.

Kahlert S, Bischoff J, von Bismarck F, Eiermann W, Funke I, Gutschow K, Harbeck N, Heinemann V, Janni W, Oberlechner E, Petrides P, Raab G, Salat C, Sattler D, Sauer H, Sommer H, Untch U, Zenz I. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. Manual Mammakarzinome, 9. Auflage, Zuckschwerdt-Verlag München, 2003.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am Stat Assoc 53: 457-481, 1958.

Kaufmann M, Costa S, Scharl A. Die Gynäkologie. Kap.38, S.684, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 2003.

Kiesel L. Zur primären endokrinen Therapie des mammakarzinoms. Kongressbericht vom 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Dezember 1999. *GynSpectrum*, 8-9, 2000.

Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, Sarrazin D. Breast Cancer: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 49:709-715, 1984.

Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *British Medical Journal* 320 (7233) 474-479, 2000.

Kurtz J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, Hans D, Pollet JF, Bressac C, Spitalier JM. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course and prognosis. *Cancer* 63:1912, 1989.

Lahti EI, Knip M, Laatikainen TJ. Plasma insuline-like growth factor I and its binding proteins 1 and 3 in postmenopausal patients with breast cancer receiving long-term Tamoxifen. *Cancer* 74:618, 1994.

Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W. Pathomorphologie des Mammakarzinoms, Manual Mammakarzinome, 9. Auflage, Zuckschwerdt-Verlag, 2003.

- Morrow M, Harris JR. Primary Treatment of Invasive Breast Cancer. In: Diseases of the Breast, Seite 519. Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK (Hrsg), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- Osborne CK, Ravdin PM. Adjuvant Systemic Therapy of Primary Breast Cancer. In: Diseases of the Breast, Seite 614-615. Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK (Hrsg), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- Paterok EM. Brust und Genitalkarzinome in Bayern. Bayrisches Ärzteblatt, 57, S. 632-636 mit Daten des Bayrischen Landesamtes für Statistik und Datenverarbeitung, 2002.
- Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G. In: Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme Verlag. Stuttgart, New York 2000.
- Pollak M, Costantino J, Polychronakos C. Effect of tamoxifen on serum insulin-like growth factor 1 levels in stage 1 breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 82:1693, 1990.
- Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe*, 8:138-140, 1987.
- Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP. Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. *Am J Public Health*, 88:454-457, 1998.
- Rosen PP, Obermann HA. Tumors of the mammary gland. 3rd ser. AFIP, Washington D.C., 1993.
- Rosen PP. Rosen's breast pathology. S. 560, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- Rosenbaum PR, Rubin, DB. The central role of propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70, 41-55, 1983.
- Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Annals of Internal Medicine*. 127, 757-763. 1997
- Rutgers EJTH, for the EUSOMA Consensus Group (2001) Position Paper EUSOMA Guidelines: Quality Control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 37:447-453, 2001.
- Sainsbury R, Howard B, Rider L, Johnston C, Round C: Influence of clinician workload and pattern of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 345: 1265-1270, 1995.

Sant M, Capocaccia R. Survival of women with breast cancer in Europe. Variation with age, year of diagnosis and country. The Europe working group . *Int J Cancer*,77 (5), 679-683,1998.

Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of Invasive Breast Cancer. In: Diseases of the Breast, 2nd ed., Haris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK (Hrsg.), Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 2000.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER. *N Engl J Med* 344:783-792 ,2001.

Sobin LH , Wittekind Ch. TNM-Classification of Malignant Tumors, Wiley-Liss, Inc, New York, 1997.

Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, Mariani L. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long term results of three randomised trials on 1993 patients. *Eur J Cancer* 31A: 1574, 1995.

Wallwiener D, Kreienberg R. Fachliche Anforderungen für Brustzentren. Für die ‚Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Senologie‘, Fassung vom 23.4.2003.

8 Anhang

8.1 Erhebungsbogen Primärdaten

Zentralklinikum Augsburg

-Archiv

lfd#

Name:

Geb.datum:

Vorname:

Straße:

PLZ:

Ort:

Anamnese

Erstdiagnose: Datum

Tumoranamnese: Ersttumor/Zweittumor/Rezidiv

Menopausen-Status :prä/peri/postmenopausal

Histologie

Befund: Histopathologie

Größe cm:

invasives Karzinom: ja/nein

Größe cm

Histo Nr., Datum:

intraduktales Karzinom: ja/nein

multifokal: ja/nein

multizentrisch: ja/nein

Lymphangiosis carcinomatosa: ja/nein

Hämangiosis carcinomatosa: ja/nein

Seite rechts/links

Quadrant: oben/unten/innen/außen/retromammilär

TNM-Stadium

Tumorgröße: pT

UICC-Tumorstadium:

Grading: G

Nodalstatus: pN

LK befallen/ LK untersucht

Fernmetastasen: pM

Resttumor in situ: R

Metastasierung in: keine, Skelett, Pleura, ZNS, Leber ,Haut, Peritoneum, LK außerhalb ,N'

Rezeptoren

Estrogenrezeptor: positiv/negativ

Progesteronrezeptor: positiv/negativ

Knochenmark

Datum Punktion:

Gesamt (A45-B/B3):

Gesamtzahl CK-positiver Zellen(pro2 10 Knochenmarkzellen):

Gesamt (CK 18):

Gesamtzahl CK18-positiver Zellen (pro2 10 Knochenmarkzellen):

Primärtherapie

Lumpektomie/BET:ja/nein

Ablatio Mamma: ja/nein

Adjuvante Therapie

Radiatio: keine/ ED....Gy auf GD.....Gy

systemische Therapie: keine/ Chemo (Anthracycline;CMF; HDCT)

Hormontherapie:ja/ nein

8.2 Antwortbrief Patientin

Persönliche Angaben:

NAME/ Vorname

Geburtsdatum

Prof. Dr. med. Günter Schlimok

Klinikum Augsburg

II. Medizinische Klinik

Postfach 101920, 86009 Augsburg

1. Name & Adresse meines behandelnden Arztes:

Name: _____

Fachrichtung: _____

Straße: _____

PLZ/Ort: _____

2. Angaben über den Verlauf meiner Erkrankung (bitte zutreffendes Ankreuzen):

Über den Stand meiner Erkrankung kann/ möchte ich **keine Angaben** machen.

Über den Verlauf meiner Erkrankung kann ich folgende Angaben machen:

Die Erkrankung ist bis heute nicht mehr aufgetreten

Zeichen der Erkrankung sind wieder aufgetreten am _____ in Form von (z.B. Krebs in der Brust, Absiedelungen in der Leber etc.): _____

Ich war zuletzt in ärztlicher Behandlung am: _____

Es war folgende Behandlung (z.B. Operation, Bestrahlung, Medikamente) notwendig:

8.3 Antwortbrief Arzt

Dr. med. Hausarzt.....
Fachrichtung
HA-Straße
HA-PLZ..... HA-Ort.....

Professor Dr. med. G. Schlimok
II. Medizinische Klinik
Postfach 10 19 20
86009 Augsburg

RÜCKANTWORT Follow-up – Mikrometastasierung

Die Patientin, Frau NAME.....
Vorname.....
geb. Geb.datum.....

stellte sich zuletzt am bei mir vor / ist nicht mehr in meiner Behandlung.

AKTUELLER BEFUND:

Status: tumorfrei
 lokales Rezidiv
 reg. Rezidiv
 Fernmetastasen *

falls Fernmetastasen,
Lokalisation:
 Lunge
 Leber
 LK außerhalb "N"
 Haut
 Pleura

Skelett
 ZNS
 Peritoneum
 Mamma, kontralateral

falls Rezidiv, bitte weiter ausfüllen (ggf. signifikante Befunde in Kopie beifügen)

Rezidivdatum:

Rezidivtherapie: keine
 operativ Chemo (CMF) Chemo (Taxan) Immuntherapie
 Chemo (Anthracyclin) HDCT Radiatio
 Hormontherapie

Rezidivverlauf: PD, progressive disease CR, complete remission
 SD, stable disease †, death
 PR, partial remission

Todesursache Pat. verstorben am: Todesdatum
Todesursache: tumorabhängig nicht beurteilbar
 tumorunabhängig nicht zu ermitteln

Bemerkungen: _____

Vielen Dank
Das Studententeam

9 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

| 1 Einleitung | Seite |
|---|--------------|
| Abb. 1: Graphische Darstellung des Ablaufs des Zertifizierungsverfahrens | 6 |
| Tab. 1: Gegenüberstellung Zertifizierungskriterien der DGS und DKG | 7 |
| | |
| 3 Patientengut und Methoden | |
| Tab. 2: Stadieneinteilung unter Berücksichtigung der pTNM und UICC-Stadien | 14 |
| | |
| 4 Ergebnisse | |
| Abb. 2: Altersverteilung aller Patientinnen | 17 |
| Abb. 3: Altersverteilung der tumorabhängig verstorbenen Patientinnen | 18 |
| Abb. 4: Menopausenstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 18 |
| Tab. 3: Tumorstadien der UICC-Stadien I-IV (<i>Sobin et al, 1997</i>) | 19 |
| Tab. 4: Einteilung der Tumorgröße nach dem pTNM-System (<i>Sobin et al, 1997</i>) | 20 |
| Tab. 5: Einteilung des Lymphknotenstatus nach dem pTNM-System | 20 |
| Tab. 6: Anzahl untersuchter und positiver axillärer Lymphknoten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (MW) | 21 |
| Abb. 5: Korrelation von Tumorgröße und Anzahl befallener Lymphknoten | 21 |
| Tab. 7: Fernmetastasierung (M1) bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms | 22 |
| Tab. 8: Kriterien des Gradings nach <i>Elston</i> und <i>Ellis (1991)</i> | 23 |
| Tab. 9: Bedeutung des Summenscores nach <i>Elston</i> und <i>Ellis (1991)</i> | 23 |
| Tab. 10: Histopathologisches Grading in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 23 |
| Tab. 11: Histologische Karzinomtypen in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 24 |
| Tab. 12: Lymphangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 25 |
| Tab. 13: Hormonrezeptorstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 26 |
| Tab. 14: Östrogenrezeptorstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 26 |
| Tab. 15: Progesteronrezeptorstatus in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 26 |
| Tab. 16: Zusammenfassung der Patientinnendaten und Tumorcharakteristika | 27 |
| Tab. 17: Operationsverfahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 28 |
| Tab. 18: Chemotherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 29 |

| | |
|--|----|
| Tab. 19: Endokrine Therapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium | 29 |
| Abb. 6: Gesamtüberlebenszeit aller Patientinnen | 31 |
| Abb. 7: Rezidivfreie Überlebenszeit der primär nicht metastasierten Patientinnen (M0) | 31 |
| Abb. 8: Gesamtüberlebenszeit der primär nicht metastasierten Patientinnen (M0) | 31 |
| Abb. 9: Progressionsfreie Überlebenszeit der primär metastasierten Patientinnen (M1) | 32 |
| Abb.10: Gesamtüberlebenszeit der primär metastasierten Patientinnen (M1) | 32 |
| Abb.11: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC I-IV) | 33 |
| Abb.12: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium (UICC I-IV) | 33 |
| Tab. 20: 5-Jahres Rezidivfreie- und Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von Alter und Menopausenstatus | 34 |
| Abb.13: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgroße | 35 |
| Abb.14: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgroße | 35 |
| Abb.15: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus | 36 |
| Abb.16: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus | 36 |
| Abb.17: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknoten | 37 |
| Abb.18: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknoten | 37 |
| Abb.19: Rezidivfreie Überlebenszeit bei 0 bis 5 befallenen Lymphknoten | 38 |
| Abb.20: Rezidivfreie Überlebenszeit bei 6 bis ≥ 10 befallenen Lymphknoten | 38 |
| Abb.21: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie des Tumors. Es werden nur die duktaalen und lobulären Karzinome betrachtet. | 40 |
| Abb.22: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie des Tumors. Es werden die Gruppe der duktaalen Karzinome von derjenigen mit intraduktaler Komponente getrennt betrachtet. | 40 |
| Abb.23: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Grading | 41 |
| Abb.24: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem Vorkommen einer Lymphangiosis carcinomatosa | 42 |
| Abb.25: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus | 42 |
| Abb.26: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus, n=577 | 42 |
| Abb.27: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von Tumorzellen im Knochenmark | 43 |

| | |
|---|----|
| Abb.28: Progressionsfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von Tumorzellen im Knochenmark, es werden die primär metastasierten Patientinnen betrachtet. | 43 |
| Abb.29: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Operationsverfahren | 44 |
| Abb.30: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit vom Operationsverfahren | 44 |
| Tab. 21: Logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Operationsform in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren | 45 |
| Abb.31: ROC-Kurve. Vorhersagetestung der Zuweisung zu einem Operationsverfahren | 46 |
| Abb.32: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit einer adjuvanten Chemotherapie | 46 |
| Abb.33: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von einer adjuvanten Chemotherapie | 46 |
| Tab. 22: Logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren | 47 |
| Abb.34: ROC-Kurve. Vorhersagetestung der Zuweisung zu einer Chemotherapie | 47 |
| Abb.35: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von einer endokrinen Therapie | 48 |
| Abb.36: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von einer endokrinen Therapie | 48 |

5 Diskussion

| | |
|--|----|
| Tab. 23: Gegenüberstellung wichtiger klinisch-pathologischer Parameter der Kohorten des Zentralklinikums Augsburg und des Tumorregisters München | 57 |
| Tab. 24: Anzahl befallener Lymphknoten in den Subgruppen mit und ohne Chemotherapie | 60 |

10 Danksagung

Mein **allergrößter Dank** gilt **Frau Prof. Dr. med. N. Harbeck** für ihre überaus freundliche und hilfsbereite Übernahme dieser Promotion und die Bereitstellung des Themas. Für ihre Betreuung, Unterstützung und ihren Einsatz zur Lösung der vielen großen und kleinen Probleme.

Herrn **Prof. Dr. med. A. Wischnik** und **Prof. Dr. med. G. Schlimok** für die freundliche Bereitstellung der Patientinnendaten und ihre Hilfe bei der Organisation.

Frau **Univ. Prof. Dr. med. M. Kiechle-Bahat** für die Ermöglichung der Promotion in der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München.

Herrn **Prof. Dr. med. Arnholdt** für die Bereitstellung der histopathologischen Daten.

Herrn **Dr. R. Kates** für die unermüdliche Hilfe bei der Datenbearbeitung und der statistischen Auswertung, ohne die diese Promotionsarbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn **Prof. Dr. med. S. Braun** für die Hilfe bei der Datenerhebung.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Krankenblattarchivs des Zentralklinikums Augsburg für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und Mithilfe.

Meiner Familie für ihre stete Unterstützung.

11 Lebenslauf

| | |
|---------------------------|--|
| Name | Sonja Christ |
| Geburtsdatum | 14. Februar 1978 |
| Geburtsort | Hamburg |
| Eltern | Horst- Udo Christ, Dipl. Ingenieur Jutta Christ, Bankfachwirtin |
| Schulbildung | 1984 - 1988: Grundschule Ahrensburgerweg, Hamburg 1988 - 1997: Walddörfer-Gymnasium, Hamburg Juni 1997: Abitur. Note: sehr gut |
| Auslandsaufenthalt | 09/97- 03/98: Cambridge, England |
| Studium | Mai 1998: Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg März 2000: Ärztliche Vorprüfung März 2001: 1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Fortsetzung des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München März 2003: 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Nov. 2004: 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Dez. 2004: Erhalt der Approbation. Gesamtnote der ärztlichen Prüfung: gut |
| Beruf | Juni 2005: Assistenzärztin, Gynäkologie und Geburtshilfe Krankenhaus vom III. Orden, München Juli 2006: Assistenzärztin, Anästhesiologie und Intensivmedizin Orthozentrum Harlaching, München Okt. 2007: Assistenzärztin, Anästhesiologie und Intensivmedizin Klinikum Bogenhausen, München |

